AESTIMO

Analiza Kliniczna

TEZSPIR™ (tezepelumab)

w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa

Wersja 1.0
Kraków 2025

Wykonawca

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

Autorzy

[redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Astra Zeneca Pharma Poland Sp. z o.o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 16 października 2025 r.

Spis treści

Wykaz skrótów ... 8
Streszczenie ... 11
ANALIZA KLINICZNA ... 28
1 Cel opracowania ... 29
2 Metodyka ... 29
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych ... 29
2.1.1 Źródła danych pierwotnych ... 30
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych ... 30
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych ... 32
2.1.4 Źródła danych wtórnych ... 35
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych ... 35
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych ... 35
2.2 Ocena bezpieczeństwa ... 36
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników ... 36
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych ... 36
2.5 Analiza statystyczna ... 37
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych ... 39
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych ... 40
5 Tezepelumab + SoC vs placebo + SoC – badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *WAYPOINT* ... 42
5.1 Opis metodyki włączonych badań ... 42
5.2 Charakterystyka włączonej populacji ... 47
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania ... 47
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych ... 52
5.2.3 Ocena zgodności populacji badania *WAYPOINT* z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna ... 55
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ... 57
5.4 Skuteczność kliniczna ... 60
5.4.1 Skala oceny polipów nosa (NPS) w badaniu endoskopowym ... 60
5.4.1.1 Odsetek pacjentów z określoną redukcją punktacji skali NPS ... 61
5.4.1.2 Skala oceny polipów nosa (NPS) w badaniu endoskopowym – analiza w podgrupach 62

5.4.2 Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS) ... 65
5.4.2.1 Odsetek pacjentów z określoną redukcją punktacji skali NCS ... 65
5.4.2.1 Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS) – analiza w podgrupach ... 65
5.4.1 Kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22) ... 68
5.4.1.1 Odsetek pacjentów z określoną redukcją punktacji skali SNOT-22 ... 68
5.4.1 Konieczność stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych/leczenia chirurgicznego zatok przynosowych ... 69
5.4.2 Ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a ... 70
5.4.3 Nasilenie objawów polipów nosa ... 70
5.4.4 Utrata węchu ... 71
5.4.5 Ocena węchu – test identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT) ... 71
5.4.6 Anosmia ... 72
5.4.1 Ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym ... 72
5.4.2 Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6) ... 73
5.5 Bezpieczeństwo ... 74
5.5.1 Ogólne kategorie AEs ... 74
5.5.2 Poszczególne AEs ... 74
5.5.3 Poszczególne ciężkie (*serious*) AEs ... 75
5.5.4 Poszczególne AEs specjalnego zainteresowania ... 77
5.5.5 Zgony ... 78
6 Tezepelumab vs dupilumab oraz mepolizumab - porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA) ... 79
6.1 Metodyka porównania pośredniego ... 79
6.1.1 Badania uwzględniane w porównaniu pośrednim ... 79
6.1.2 Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim ... 81
6.2 Analiza heterogeniczności ... 84
6.2.1 Metodyka ... 84
6.2.2 Populacja ... 87
6.2.2.1 Kryteria selekcji pacjentów do badań ... 87
6.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka pacjentów ... 91
6.2.3 Interwencje ... 94
6.2.4 Oceniane punkty końcowe i zakres prowadzonych analiz ... 96
6.3 Skuteczność kliniczna ... 98

6.3.1 Zmiana endoskopowej punktacji nasilenia polipów nosa w skali NPS (52 tygodnie)..... 98
6.3.2 Odpowiedź kliniczna wg skali NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) (24 tygodnie)..... 101
6.3.3 Odpowiedź kliniczna wg skali NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) (52 tygodnie)..... 104
6.3.4 Zmiana punktacji objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 (52 tygodnie) 107
6.3.5 Odpowiedź kliniczna wg kwestionariusza SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu) (24 tygodnie) 110
6.3.6 Odpowiedź kliniczna wg kwestionariusza SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu) (52 tygodnie) 113
6.3.7 Zmiana punktacji niedrożności nosa wg skali NCS (52 tygodnie) 116
6.3.8 Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie wartości HR) (52 tygodnie) 119
6.3.9 Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie odsetka chorych) (52 tygodnie) 122
6.3.10 Konieczność zabiegu chirurgicznego polipów nosa (52 tygodnie) 125
6.3.11 Zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a (52 tygodnie) 128
6.3.12 Ocena węchu/identyfikacja zapachów - zmiana punktacji w skali UPSIT (52 tygodnie) 131
6.3.13 Zmiana punktacji utraty węchu (52 tygodnie) 134
6.4 Bezpieczeństwo (52 tygodnie) 137
6.4.1 AEs ogółem..... 137
6.4.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia 140
6.4.3 Ciężkie AEs..... 143
6.5 Podsumowanie wyników porównania pośredniego 146
7 Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z bazy VigiAccess 148
7.1 Opis metodyki, populacji i interwencji..... 148
7.2 Analiza bezpieczeństwa 151
8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego..... 161
9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA 163
10 Badania w toku 166
11 Wyniki 168
12 Dyskusja 182
13 Ograniczenia 188

14 Wnioski końcowe 192
15 Załączniki 193
15.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie 193
15.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie 203
15.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2) 203
15.2.2 Skala Jadad 207
15.2.3 Skala NICE 208
15.2.4 Skala NOS 208
15.2.5 Skala AMSTAR 2 212
15.2.6 Skala NPS 219
15.2.7 Skala NCS 219
15.2.8 Kwestionariusz SNOT-22 219
15.2.9 Skala Lund-Mackay'a 220
15.2.10 Dzienniczek objawów polipów nosa 220
15.2.11 Test UPSIT 220
15.2.12 Kwestionariusz ACQ-6 220
15.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą 221
15.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa 222
15.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 224
15.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu 227
15.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 227
15.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend 231
15.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu 233
15.9.1 *WAYPOINT* 233
15.9.2 SINUS-24 241
15.9.3 SINUS-52 243
15.9.4 SYNAPSE 246
15.9.5 MERIT 248
15.9.6 *Fang 2025* 250
Wkład autorów w opracowanie raportu 260

Spis Tabel 261
Spis Wykresów 269
Piśmiennictwo 272

Wykaz skrótów

ACQ	*Asthma Control Questionnaire*
ADR	*Adverse Drug Reaction*
AERD	Choroby układu oddechowego zaostrzone stosowaniem aspiryny
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. *Adverse Events*)
ALP	Fosfataza alkaliczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
bd.	Brak danych
BMI	*Body Mass Index*
CHMP	*Committee for Medicinal Products for Human Use*
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. *Confidence Interval*)
COVID-19	Choroba koronawirusowa 2019 (z ang. *Coronavirus Disease 2019*)
CSR	*Clinical Study Report*
DCO	Data odcięcia danych
DIC	*Deviance Information Criterion*
DUP	dupilumab
EBM	*Evidence Based Medicine*
EGPA	Eozynofilowa ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. *European Medicines Agency*)
ERD	*Exacerbated Respiratory Disease*
FAERS	*FDA Adverse Event Reporting System*
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. *Food And Drug Administration*)
FU	Okres obserwacji
GGN	Górna granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
GSK	glikokortykosteroidy
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. *human immunodeficiency virus*)
HR	Hazard względny (z ang. *Hazard Ratio*)
HTA	*Health Technology Assessment*
IRWS	*Interactive Web Response System*

IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. *Intention To Treat*)
IV	Dożylnie
LMS	Metoda najmniejszych kwadratów
MCID	Minimalnie klinicznie istotna różna
MCMC	Metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo
MD	Średnia różnica (z ang. *Mean Difference*)
MEP	mepolizumab
MMAT	*Mixed Methods Appraisal Tool*
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Niemożliwe do oceny (z ang. *Not Assessable*, *Not Evaluable*)
NCS	Skala nasilenia niedrożności nosa (z ang. *Nasal-Congestion Score*)
ND	Nie dotyczy
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
NLPZ/NSAID	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	*Network Meta-Analyses*
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Harm*)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. *Number Needed to Treat*)
NOS	*Newcastle Ottawa Scale*
NPIF	*Nasal Peak Inspiratory Flow*
NPS	Skala oceny polipów nosa ocenianych badaniem endoskopowym (z ang. *Nasal Polyp Score*)
NPSD	Dzienniczek objawów polipów nosa (z ang. *Nasal Polyposis Symptom Diary*).
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. *Odds Ratio*)
PBO	placebo
PCD	Pierwotna dyskineza rzęsek
PGIC	*Patient Global Impression of Change*
PGIS	*Patient Global Impression of Severity*
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. *Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
PICOS	*Population, intervention, comparison, results and study design*
PPL	Proponowany program lekowy
PRAC	*The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*
PRR	*Proportional Reporting Ratio*
PS	Przegląd systematyczny

PSUSA	*Periodic Safety Update Report Single Assessment*
PUVA	*Psoralen Ultra-Violet A*
PZZPzPN/ CRSwNP	Przewlekłe zapalenie błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa
QUOROM	*Quality of Reporting of Meta-analyses*
RB	Korzyść względna (z ang. *Relative Benefit*)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. *Randomized Controlled Trial*)
RD	Różnica ryzyka (z ang. *Risk Difference*)
ROB	Risk of Bias
ROBINS	*Risk Of Bias In Non-randomised Studies*
ROR	*Reporting Odds Ratio*
RR	Ryzyko względne (z ang. *Relative Risk*)
RTG	rentgen
SARS	*Severe Acute Respiratory Syndrome*
SCS	Ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy
SD	Odchylenie standardowe (z and. *Standard Deviation*)
SE	Błąd standardowy (z ang. *Standard Error*)
SIGN	*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
SNOT-22	Kwestionariusz oceny jakości życia *Sinonasal Outcome Test-22*
SoC	Standardowe leczenie
SUCRA	*Surface Under The Cumulative Ranking*
TEZ	tezepelumab
UPSIT	Test identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. *World Health Organization*)
WPAI	*Work Productivity and Activity Impairment*

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa tezepelumabu (produkt leczniczy TEZSPIRE) w leczeniu uzupełniającym wraz z kortykosteroidami donosowymi osób dorosłych z ciężką postacią przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, w ramach programu lekowego.

Objęcie refundacją tezepelumabu umożliwi, w porównaniu do aktualnie obowiązujących zapisów programu lekowego, leczenie grup obecnie pozbawionych dostępu do leczenia biologicznego:

- bez potwierdzonego zapalenie typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po dwóch zabiegach chirurgicznym zatok przynosowych (nie-T2 + ≥2 NS),
- bez względu na potwierdzenie zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po tylko jednym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych (1 NS).

Proponowane wskazanie refundacyjne zawiera się zatem we wskazaniu rejestracyjnym, zachowując dodatkowe uszczegółowienia analogicznie jak dla innych leków biologicznych obecnie objętych refundacją w programie lekowym. Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. thymic stromal lymphopoietin, TSLP), zapobiegając jej interakcji z heterodimerycznym receptorem TSLP. W astmie oraz przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) zarówno czynniki alergiczne, jak i niealergiczne indukują produkcję TSLP. Zablokowanie TSLP za pomocą tezepelumabu prowadzi do zmniejszenia stężeń szerokiego spektrum biomarkerów i cytokin związanych z zapaleniem dróg oddechowych i błony śluzowej w przebiegu astmy i PZZPzPN (np. eozynofilów krwi obwodowej, eozynofilów w warstwie podśluzowej dróg oddechowych, IgE, FeNO, IL-5 oraz IL-13). Ze względu na ten specyficzny mechanizm działania nie jest konieczne potwierdzanie szczególnego fenotypu/endotypu choroby oraz biomarkerów. Z tego względu w programie lekowym PZZPzPN w przypadku tezepelumabu nie zawarto kryterium włączenia: „potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia ≥10/wpw lub eozynofilia we krwi ≥ 150, lub IgE całkowite ≥100" (podobna sytuacja ma miejsce w przypadku leczenia astmy). Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów (opracowanym przez prof. dr hab. n med. Dariusza Jurkiewicza, dr n. med. Aleksandrę Kucharczyk, prof. dr hab. n med. Macieja Kupczyka, prof. dr hab. n med. Marka Niedoszytko, prof. dr hab. n med. Wiolettę Pietruszewską, dr n. med. Piotra Rapiejko, dr hab. n. med. Grażynę Stryjewską-Makuch) dotyczącym proponowanych zapisów programu lekowego z praktycznego punktu widzenia obowiązek potwierdzenia zapalenia T2 może prowadzić do wykluczenia chorych, którzy najbardziej potrzebują terapii biologicznej, zwłaszcza że stosowanie sterydów systemowych obniża wartości biomarkerów zapalenia T2 i utrudnia prawidłową kwalifikację. Jak zauważają eksperci w populacji polskich pacjentów z PZZPzPN odsetek przypadków z zapaleniem nie-T2 jest minimalny (około 5%), co potwierdza-ją lokalne obserwacje kliniczne, a odnosząc się do dostępnych danych epidemio-logicznych, które wskazują, że odsetek tej populacji wynosi do 10% wszystkich chorych na PZZP wskazują oni, że dane te są wartością średnią z różnych krajów. Eksperci wskazują na

analogię do sytuacji obserwowanej w praktyce klinicznej w przypadku ciężkiej postaci astmy oskrzelowej: ta grupa pacjentów w rzeczywistości stanowi ok 5% populacji chorych mimo danych literaturowych mówiących o 9-10%. Eksperci podkreślają, że tym samym zniesienie potwierdzania zapalenia typu 2 w przypadku tezepelumabu nie wpłynie znacząco na liczebność populacji objętej refundacją, a usunie barierę administracyjną dla niewielkiej podgrupy pacjentów (SE 26/09/2025).

Ponadto, w przypadku tezepelumabu zostało zmodyfikowane też kryterium liczby zabiegów chirurgicznych zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych). W oparciu o stanowisko ekspertów pacjent, który przeszedł już jeden rozległy zabieg chirurgiczny (zgodnie z kryteriami włączenia do programu: z otwarciem co najmniej 3 zatok, w tym sitowia tylnego), a mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych stwierdza się u niego brak kontroli choroby i wynik w skali NPS ≥5 oraz wynik w skali SNOT-22 ≥40 to pacjent o ciężkim przebiegu choroby, o charakterystyce klinicznej zgodnej z kryteriami kwalifikacji do drugiego zabiegu. Sam zabieg nie wpływa bezpośrednio na stan zapalny leżący u podłoża PZZPzPN a jedynie chwilowo łagodzi nasilenie jej objawów, dlatego też pacjenci z ciężką postacią choroby po 1 zabiegu pozostają w takiej samej sytuacji klinicznej, jak pacjenci po 2 zabiegach. W opinii ekspertów obserwacje z codziennej praktyki i dane literaturowe wskazują, że w tej populacji drugi i kolejne zabiegi rewizyjne nie dają oczekiwanego długotrwałego efektu, a same wiążą się z istotnie wyższym ryzykiem powikłań śródoperacyjnych i wydłużoną rekonwalescencją. Eksperci podkreślają ponadto, że w orzeczeniach EUFOREA oraz analizach EUFOREA/EPOS potwierdzono zasadność rozważania leczenia biologicznego u chorych niekontrolowanych nawet po jednym za-biegu ESS, co przemawia za skróceniem ścieżki terapeutycznej. Argumentem dodatkowym pozostaje efekt ograniczenia kosztów operacji rewizyjnych (często wyższych niż pierwotne zabiegi) i związanych z tym kosztów po-średnich oraz absencji. Grono eksperckie stoi na stanowisku, że proponowana zmiana przełoży się na skrócenie ścieżki kwalifikacji, ale nie na zwiększenie populacji docelowej, którą należy szacować w oparciu o dane rozliczeniowe dla procedur o kodach ICD9: 22.51 i 22.52. Wobec tego opisana programem dla tezepelumabu populacja po 1 zabiegu jest liczebnie porównywalna z pacjentami po 2 zabiegach. Co istotne, zmiana ta pozwoli szybciej wdrożyć skuteczną terapię biologiczną, ograniczając spiralę kolejnych interwencji chirurgicznych oraz ekspozycję na powikłania (SE 26/09/2025).

W porównaniu z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego proponowane kryteria programu lekowego dla tezepelumab nie zawierają odwołań do dynamicznie aktualizowanych zaleceń EUFOREA 2023. Eksperci kliniczni stoją na stanowisku, że powoływanie się na zewnętrzny i zmienny dokument grozi niespójnościami oraz problemami interpretacyjnymi w realizacji programu, a większą przejrzystość zapewnia oparcie się na obiektywnych, mierzalnych wskaźnikach: NPS, SNOT-22, potrzeba stosowania steroidów systemowych czy udokumentowany nawrót polipów obustronnych, które już zawarte są w zapisach programu. Eksperci wskazują również, że takie rozwiązanie pozwala na jednoznaczną i transparentną kwalifikację pacjentów, niezależną od ewentualnych, przyszłych zmian w międzynarodowych rekomendacjach (SE 26/09/2025).

Zgodnie ze stanowiskiem ekspertów zapisy proponowanego programu lekowego dotyczące badań przy kwalifikacji pacjenta do programu zakładają wydłużenie czasu ważności badania tomograficznego z 6 miesięcy do 1 roku. Eksper-

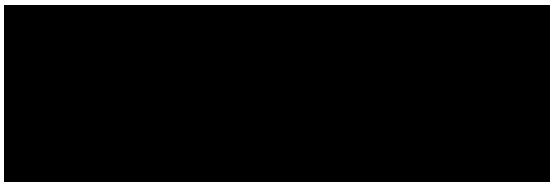
ci wskazują, że badanie to, w świetle zapisów programu, nie służy do oceny rozległości zapalenia w skali Lund-Mackay, dlatego też jego ważność nie musi być ograniczona do 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu. Co szczególnie istotne, proponowana zmiana pozwoli zmniejszyć zarówno koszty, jak i ekspozycję pacjentów na promieniowanie (SE 26/09/2025).

Dobór komparatorów

Wnioskowany program lekowy zakłada objęcie refundacją tezepelumabu w populacji dorosłych chorych (≥18 lat) z ciężkim przewlekłym zapaleniem nosa i zatok przynosowych i polipami nosa oraz brakiem kontroli choroby mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub z przeciwwskazaniami do ich zastosowania, którzy byli poddani co najmniej 1 zabiegowi chirurgicznemu zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazaniami do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, w tak zdefiniowanej populacji docelowej, rekomenduje się zastosowanie leczenia biologicznego. Szczególnie, postępowanie to zaleca się u pacjentów z obustronnymi polipami nosa o nasileniu co najmniej umiarkowanym, u których mimo przeprowadzenia operacji (lub przy braku możliwości jej wykonania) oraz zastosowania odpowiedniej farmakoterapii obserwuje się znaczne pogorszenie jakości życia (EPOS/EUFOREA/ERS/ARS 2024, EPOS-EUFOREA 2023, POLINA 2023).

Objęcie refundacją tezepelumabu umożliwi leczenie grup chorych obecnie leczonych innymi lekami biologicznymi (dupilumabem lub mepolizumabem) oraz chorych pozbawionych dostępu do leczenia biologicznego.



Należy jednocześnie podkreślić, że proponowane zmiany nie wpływają znacznie na wielkość populacji chorych leczonych biologicznie, a jedynie na kryteria dostępu do programu lekowego co zobrazowano schematycznie powyżej (udział grup obecnie leczonych dupilumabem lub mepolizumabem oznaczono kolorem niebieskim, a udział populacji dotychczas nieleczonych biologicznie w odcieniach zieleni).

Populacja objęta finansowaniem leków biologicznych, wspólna z refundowanymi dupilumabem i mepolizumabem

W tej części wnioskowanej populacji docelowej, tj. u pacjentów z ciężkim PZZPzPN, z brakiem kontroli choroby mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub z przeciwwskazaniami do ich zastosowania, **z potwierdzonym zapaleniem typu 2, którzy przeszli co najmniej 2 zabiegi** chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowane w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub mają przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN (**T2 + ≥2 NS**) w ramach programu lekowego B.156 refundowany jest dupilumab (od 1 kwietnia 2024 r.) oraz mepolizumab (od 1 października 2024 r.).

W związku z powyższym, w ramach oceny zasadności refundacji tezepelumabu w zakresie populacji **T2 + ≥2 NS** jako komparatory należy uwzględnić przede wszystkim dostępne

w Polsce terapie biologiczne, dupilumab i mepolizumab.

Populacja obecnie nieobjęta finansowaniem leków biologicznym

W pozostałej części populacji wnioskowanej, tj. wśród pacjentów obecnie nie kwalifikujących się do leczenia biologicznego finansowanego obecnie obowiązującym programem lekowym można wyróżnić podgrupy chorych:

- bez potwierdzonego zapalenie typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po dwóch zabiegach chirurgicznym zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) (nie-T2 + ≥2 NS),
- bez względu na potwierdzenie zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po tylko jednym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych) (1 NS).

Zgodnie z istniejącą w Polsce praktyką kliniczną oraz obowiązującymi wytycznymi klinicznymi w populacjach tych stosuje się terapię standardową obejmującą glikokortykosteroidy donosowe oraz ogólnoustrojowe.

Z tego względu właściwym głównym komparatorem dla tej populacji chorych jest terapia standardowa (SoC, z ang. *standard of care*) tj. glikokortykosteroidy (zarówno ogólnoustrojowe, jak i donosowe).

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz).

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

- Populacja (P, z ang. *population*):
  - wiek ≥ 18 lat;
  - ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych:
    a) obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥5,
    b) wynik w skali SNOT-22 ≥40;
  - brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania
  - co najmniej 1 zabieg (co najmniej 2 zabiegi - dotyczy porównania z mepolizumabem i dupilumabem) chirurgiczny zatok przynosowych z otwarciem co

najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowane w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN
    - potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia ≥10/wpw lub eozynofilia we krwi ≥150, lub IgE całkowite ≥100 (dotyczy porównania z mepolizumabem i dupilumabem)

- Interwencja (I, z ang. *Intervention*): tezepelumab + SoC podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 210 mg co 4 tyg.
- Komparatory (C, z ang. *Comparison*):
    - dupilumab + SoC podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 300 mg co 2 tyg. – komparator w zakresie populacji, w której jest objęty finansowaniem w ramach programu lekowego
    - mepolizumab + SoC podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 100 mg raz na 4 tyg. – – komparator w zakresie populacji, w której jest objęty finansowaniem w ramach programu lekowego
    - terapia standardowa (SoC) +/- placebo (PBO): glikokortykosteroidy donosowe i doraźnie ogólnoustrojowe – komparator główny w zakresie populacji nieobjętej obecnie finansowaniem w ramach programu lekowego (brak potwierdzonego zapalenia typu 2 i co najmniej dwa zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych zdefiniowane w programie lekowym lub tylko 1 zabieg chirurgiczny zatok przynosowych bez względu na obecność zapalenia T2)
- Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):
    - skala oceny polipów nosa (NPS), w tym odpowiedź na leczenie w tej skali;
    - skala nasilenia niedrożności nosa (NCS);
    - ocena węchu - test identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT
    - kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22), w tym odpowiedź na leczenie w tej skali;
    - ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej i punktację w skali Lund–Mackay'a;
    - konieczność leczenia operacyjnego polipów nosa;
    - konieczność stosowania glikokortykosteroidów systemowych;
    - ogólna ocena nasilenia objawów przez pacjenta za pomocą skali PGI-S i ich zmiany – PGI-C, a także łączna ocena poszczególnych objawów;
    - kwestionariusz kontroli astmy (ACQ-6) – przy współwystępującej astmie;
    - ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym - objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) – przy współwystępującej astmie;
    - jakość życia;
    - bezpieczeństwo
- Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):
    - Tezepelumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo
    - Porównanie pośrednie z dupilumabem i mepolizumabem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator

(SoC), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria selekcji i do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego.

Tezepelumab + SoC vs placebo + SoC – badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem WAYPOINT

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym przedstawiono porównanie tezepelumabu +SoC z placebo+SoC u dorosłych osób z ciężkim, niekontrolowanym ciężkim przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegającym z polipami nosa (PZZPzPN), którzy otrzymywali leczenie standardowe i wymagali uprzedniego zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych i/lub przebyli zabieg chirurgiczny polipów nosa: *WAYPOINT*.

Ze względu na specyficzny mechanizm działania tezepelumabu, który jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), zapobiegając jej interakcji z heterodimerycznym receptorem TSLP, nie jest konieczne potwierdzanie obecności cech zapalenia typu 2, jak to ma miejsce dla refundowanych już w Polsce dla chorych z PZZPzPN dupilumabu i mepolizumabu (podobna sytuacja ma miejsce w przypadku astmy). Modyfikacji uległo także kryterium dotyczące liczby zabiegów chirurgicznych zatok przynosowych, a mianowicie do 1 wymaganej operacji, gdyż zgodnie ze stanowiskiem ekspertów pacjenci z ciężką postacią PZZPzPN po 1 zabiegu pozostają w takiej samej sytuacji klinicznej, jak pacjenci po 2 zabiegach. Pacjent, który przeszedł już jeden rozległy zabieg chirurgiczny, a mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych stwierdza się u niego brak kontroli choroby i wynik w skali NPS ≥5 oraz wynik w skali SNOT-22 ≥40, to pacjent o ciężkim przebiegu choroby, o charakterystyce klinicznej zgodnej z kryteriami kwalifikacji do drugiego zabiegu, który *de facto* nie wpływa bezpośrednio na stan zapalny leżący u podłoża PZZPzPN, a jedynie chwilowo łagodzi nasilenie jego objawów.

Objęcie refundacją tezepelumabu zgodnie z proponowanymi kryteriami umożliwi, w porównaniu do aktualnie obowiązujących zapisów programu lekowego, leczenie grup obecnie pozbawionych dostępu do leczenia biologicznego:

- bez potwierdzonego zapalenie typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po dwóch zabiegach chirurgicznym zatok przynosowych (nie-T2 + ≥2 NS),

- bez względu na potwierdzenie zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po tylko jednym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych (1 NS).

W tak zdefiniowanej populacji jako podstawowy komparator należy wskazać **najlepsze leczenie standardowe (SoC)**. Ponieważ jednak dla tak określonej grupy chorych dane na temat porównania TEZ z SoC były ograniczone – od Wnioskodawcy pozyskano tylko analizy odpowiedzi wg NPS i SNOT-22 w zbliżonej populacji (dokument [redacted]), zdecydowano się zaprezentować wyniki badania *WAYPOINT* w populacji ITT. Jest to zasadne, gdyż w ogólnej populacji tej próby odsetek chorych z co najmniej jednym zabiegiem polipów nosa wynosił około 71% (w tym tylko jednym około 37%). Co więcej, wyniki we wszystkich wyróżnionych podgrupach były spójne z analizą główną, w tym wśród pacjentów z uprzednim zabiegiem chirurgicznym (gdzie były nawet liczbowo lepsze). Populacja ITT uwzględnia też zarówno pacjentów z zapaleniem T2, określonym jako liczba eozynofilów we krwi wynosząca ≥150 komórek/µl, jak i bez takiego rodzaju zapalenia, odpowiednio około 87% i 13%.

Głównymi punktami końcowymi próby były: zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS (*Nasal-Polyp Score*) i ocena niedrożności nosa w skali NCS (*Nasal-Congestion Score*). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały natomiast: utratę węchu na podstawie dzienniczka NPSD, ocenę objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22, ocenę polipów w skali Lund-Mackaya analizującą zacienienie zatok, objawy polipów nosa na podstawie dzienniczka NPSD, ocenę spirometryczną FEV1 u chorych z astmą oraz punkty końcowe typu czas do zdarzenia, w tym pierwsza decyzja o zabiegu chirurgicznym polipów nosa i/lub konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych. Dodatkowymi drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena węchu – test identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT) oraz Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6) u pacjentów z astmą.

Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między wyróżnionymi grupami interwencji. Były też zgodne z populacją pacjentów objętych próbą, zaplanowaną w protokole, jak i reprezentatywne dla populacji globalnej z tym schorzeniem. W analizowanym badaniu w grupie TEZ+SoC uwzględniono 203 pacjentów, a w grupie PBO+SoC 205 chorych. Średni wiek pacjentów wynosił około 50 lat, a większość z nich (86,5%) miało od 18 do <65 lat. Odsetek mężczyzn wyniósł 65,2%. **Współistniejąca astma występowała u 60,1% pacjentów z grupy TEZ+SoC i 61,5% chorych z grupy kontrolnej**, w tym u odpowiednio 16,7% i 18,0% stwierdzono współistniejącą chorobę układu oddechowego zaostrzoną przez NLPZ. **Średni wynik endoskopowego badania polipów nosa wynoszący 6,1/8 wskazywał na ich duże nasilenie, podobnie jak wynik oceniający utratę węchu i przekrwienia nosa, który wynosił 2,9/3 i 2,57/3. Średnia punktacja SNOT-22 wynosząca prawie 70/110 wskazuje na duże nasilenie objawów związanych z zapaleniem zatok**, podobnie jak średnia punktacja Lund-Mackaya, która wyniosła około 19/24. Na cięższe nasilenie objawów związanych z polipami nosowymi wskazywał także wynik NPSD równy 16,3/24 dla całej populacji badania.

W ocenie skuteczności klinicznej z analizowanego badania przedstawiono w większości wyniki z 52 tygodni. W przypadku analizy odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) i SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu) zaprezentowano także dane po 24 tygodniach, ponieważ odpowiadało to kryterium oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego (dokument

[redacted]). Ponadto na podstawie danych otrzymanych od Wnioskodawcy podano także wyniki we wspomnianych punktach końcowych także dla populacji docelowej dla porównania z SoC (dokument [redacted]). Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem. W analizie bezpieczeństwa zaprezentowano dane z 52 tygodni obserwacji.

Skuteczność kliniczna

Podgrupa docelowa nieobjęta leczeniem biologicznym w programie lekowym

Skala oceny polipów nosa (NPS) w badaniu endoskopowym. Był to pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *WAYPOINT* (z ang. *Nasal-Polyp Score*). Jest to suma wyników dla prawego i lewego nozdrza (maksymalnie 8), przy czym wynik dla każdego z nich mieści się w zakresie od 0 (brak polipów nosa) do 4 (duże polipy nosa powodujące całkowitą lub prawie całkowitą niedrożność dolnej jamy nosowej). Ocena wyników badania endoskopowego była prowadzona centralnie, a wykonujący je nie byli świadomi jaką interwencję otrzymywali pacjenci. Jest to skala wykorzystywana przy określaniu kryteriów włączenia do programu lekowego (NPS ≥5), jak i przy ocenie w nim skuteczności leczenia (oczekiwana redukcja wyniku o ≥1 pkt).

[redacted]

Kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była ocena objawów zatokowo-nosowych wg kwestionariusza SNOT-22. Obejmuje on 22 zagadnienia oceniając swoistą dla schorzeń nosa i zatok jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL). Zawiera on zgłaszane przez pacjenta problemy fizyczne, ograniczenia funkcjonalne oraz konsekwencje emocjonalne wynikające ze schorzeń nosowo-zatokowych. Nasilenie objawów i ich wpływ na funkcjonowanie w ciągu ostatnich 2 tygodni, zgłaszane przez pacjenta, oceniane są za pomocą 6-punktowej skali (od 0 – „żaden problem" do 5 – „problem tak duży, jak to tylko możliwe"). Całkowity wynik jest sumą punktów za poszczególne pozycje i mieści się w zakresie od 0 do 110 (wyższe wyniki wskazują na gorszy stan kliniczny). Dla zmiany wyniku indywidualnego pacjenta ustalono minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) na poziomie 8,90 punktu. Jest to także kwestionariusz wykorzystywany przy określaniu kryteriów włączenia do programu lekowego (≥40), jak i przy ocenie skuteczności leczenia (oczekiwana redukcja wyniku o ≥8,9 pkt).

[redacted]

Populacja ITT

Skala oceny polipów nosa (NPS) w badaniu endoskopowym. Średnia redukcja punktacji całkowitego wyniku oceny polipów nosa (poprawa) była w 52. tygodniu istotnie większa w grupie TEZ+SoC (i osiągnęła próg oczekiwanej redukcji punktacji w programie lekowym) w odniesieniu do grupy kontrolnej: **MD = -2,07 punktu (95% CI: -2,39; -1,74), p < 0,001**.

Szansa wystąpienia **redukcji punktacji NPS o ≥ 1 punkt (MCID)** w 52. tygodniu była znamiennie większa podczas terapii TEZ+SoC w porównaniu

do PBO+SoC: **79,3% vs 31,7%; OR = 8,67 (95% CI: 5,25; 14,32)**. Podobne wyniki odnotowano oceniając szansę redukcji punktacji **o ≥ 2 punkty**: **63,9% vs 19,0%: OR = 8,19 (95% CI: 5,04; 13,32)**. Wyniki w podgrupach wyróżnionych z uwagi na wyjściowe charakterystyki demograficznie i kliniczne były spójne z analizą główną.

Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS). Był to kolejny pierwszorzędowym punkt końcowy, oceniany przez pacjenta (z ang. *Nasal-Congestion Score*). Średni jej wynik mieści się w zakresie od 0 (brak niedrożności) do 3 (silna niedrożność).

Średnia redukcja punktacji była w 52. tygodniu istotnie większa podczas terapii TEZ+SoC w odniesieniu do PBO+SoC: **MD = -1,03 (95% CI: -1,20; -0,86), p < 0,001**.

Szansa wystąpienia **redukcji punktacji skali NCS o ≥ 1 punkt**, a więc jej znaczącej poprawy, była znamiennie większa podczas terapii TEZ+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej w 52. Tygodniu: **73,4% vs 33,2%; OR = 6,79 (95% CI: 4,19; 11,00)**.

Wyniki w podgrupach wyróżnionych z uwagi na wyjściowe charakterystyki demograficznie i kliniczne były spójne z analizą główną.

Kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22). Poprawa oceny objawów we wspomnianej skali była w 52. tygodniu w grupie TEZ+SoC była istotna klinicznie, znacznie przekraczając próg odpowiedzi w programie lekowym, oraz była istotnie większa w porównaniu do PBO+SoC: **MD = -27,26 (95% CI: -32,32; -22,21), p < 0,001**.

[redacted]

Konieczność stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych/leczenia chirurgicznego zatok przynosowych. Ryzyko wystąpienia tego złożonego punktu końcowego (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) było znamiennie niższe w czasie w przypadku TEZ+SoC vs PBO+SoC w okresie 52 tygodni obserwacji: **5,7% vs 30,6%; HR = 0,08 (95% CI: 0,03; 0,17), p < 0,001**. Podobnie, ryzyko pierwszej decyzji o leczeniu chirurgicznym polipów nosa: **HR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,09), p < 0,001** oraz pierwszej decyzji o wdrożeniu leczenia glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi: **HR = 0,12 (95% CI: 0,04; 0,27), p < 0,001**, było znamiennie niższe w grupie TEZ+SoC.

Ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a. Skala ta ocenia zacienienie zatok (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy). Jej punktacja mieści się w zakresie 0-24, gdzie wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie schorzenia i potencjalne trudności w identyfikacji struktur anatomicznych w zatokach. Poprawa stanu zatok we wspomnianej skali była w 52. tygodniu znamiennie większa w grupie TEZ+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej: **MD = -5,72 (95% CI: -6,39; -5,06), p < 0,001**.

Nasilenie objawów polipów nosa. Kolejnym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym próby *WAYPOINT* była ocena całkowitej punktacji w dzienniczku objawów polipów nosa (NPSD, z ang. *Nasal Polyposis Symptom Diary*). Wyniki znajdują się w zakresie od 0 do 24, a wyższe oznaczają większą ciężkość schorzenia.

Wykazano, że średnia redukcja całkowitego wyniki NPSD w 52. tygodniu była istotnie większa w grupie TEZ+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej: **MD = -6,89 (95% CI: -8,02; -5,76), p < 0,001**.

Utrata węchu. Utratę węchu pacjenci oceniali w ramach w dzienniczka objawów polipowatości nosa (*Nasal Polyposis Symptom Diary*) (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy). Punktacja mieści się w przedziale 0-3, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.

Poprawa węchu była w 52. tygodniu znamiennie większa w grupie TEZ+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej: **MD = -1,00 (95% CI: -1,18; -0,83), p < 0,001**.

Ocena węchu – test identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT). Identyfikacja zapachów uległa poprawie w grupie TEZ+SoC i nieznacznemu pogorszeniu w PBO+SoC. Zmiana (poprawa) odnotowana w 52. tygodniu była znamiennie większa w grupie TEZ+SoC w odniesieniu do PBO+SoC: **MD = 9,46 (95% CI: 7,82;11,10)**.

Ryzyko wystąpienia **całkowitej utraty węchu (anosmii)** w 52. tygodniu było znamiennie niższe podczas terapii TEZ+SoC w porównaniu do PBO+SoC: **RR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,54), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001**.

Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6). Poprawa kontroli astmy w 52. tygodniu była istotnie większa podczas terapii TEZ+SoC w porównaniu do PBO+SoC u pacjentów z współwystępującą astmą: **MD = -0,39 (95% CI: -0,59; -0,19), p = 0,001.**

Ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym (FEV1). Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami w zmianie tego parametru w 52. tygodniu wśród pacjentów ze współistniejącą astmą.

Bezpieczeństwo

Ogólne kategorie AEs. Nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania jakichkolwiek AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs prowadzących do zgonu, jak i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii TEZ lub PBO (populacja ITT).

Poszczególne AEs. Istotne różnice na niekorzyść TEZ+SoC stwierdzono w przypadku zapalenia błony śluzowej nosa i gardła (RR = 1,82 [95% CI: 1,09; 3,03]), NNH = 13 [95% CI: 7; 75], p = 0,0219) oraz zapalenia gardła (RR = 9,09 [95% CI: 1,16; 71,09]), NNH = 26 [95% CI: 15; 105], p = 0,0219). Z kolei pogorszenie przewlekłego zapalania zatok przynosowych z polipami nosa i pogorszenie astmy występowało istotnie rzadziej podczas terapii TEZ+SoC, odpowiednio RR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,44), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), p < 0,0001 i RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,64), NNT = 19 (95% CI: 12; 50), p = 0,0169.

Poszczególne ciężkie (*serious*) AEs. Nie odnotowano istotnych różnic między TEZ+SoC, a PBO+SoC w ocenie takich zdarzeń.

AEs specjalnego zainteresowania. Nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi grupami, a dodatkowo nie stwierdzono żadnego przypadku zakażenia robakami ani zespołu Guillaina-Barrégo. Nie odnotowano też reakcji anafilaktycznych po podaniu TEZ+SoC.

Zgony. W badaniu *WAYPOINT* odnotowano tylko jeden zgon, który wystąpił w grupie placebo na skutek posocznicy bakteryjnej.

Tezepelumab vs dupilumab oraz mepolizumab – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

W ramach przeglądu systematycznego rozpatrywano wszystkie badania oceniające poszukiwane interwencje, które potencjalnie umożliwiłyby stworzenie sieci porównania pośredniego, w ramach której możliwe byłoby porównanie ocenianej interwencji ze wszystkimi zakładanymi komparatorami. Analiza odnalezionych

badań wskazała, że wiarygodne porównanie można było przeprowadzić porównując TEZ z DUP i MEP, wykorzystując jako element łączący badania w sieci porównania schemat PBO. W ramach porównania pośredniego w sieci uwzględniono 5 badań: *WAYPOINT*, *SINUS-24*, *SINUS-52*, *SYNAPSE* i *MERIT* (próba *SINUS-24* została uwzględniona tylko w dodatkowej analizie, którą przeprowadzono dla oceny odpowiedzi wg NPS [redukcja o ≥ 1 punkt] i SNOT-22 [redukcja o ≥ 8,9 punktu] po 24 tygodniach, co odpowiadało kryterium oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego).

Ogółem, wszystkie uwzględnione badania były próbami klinicznymi z randomizacją, prowadzonymi z podwójnym zaślepieniem. Wszystkie prowadzono wieloośrodkowo, miały na celu testowanie hipotezy *superiority* wobec wspólnego komparatora oraz zostały zaprojektowane z uwzględnieniem oszacowania liczby pacjentów niezbędnej do zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej analiz. Większość analizowanych badań miała podobny okres obserwacji, a więc 52 tygodnie – jedynie próba *SINUS-24* trwała tylko 24 tygodnie. Dlatego w przeprowadzonym porównaniu pośrednim w analizie głównej wykorzystano dane dla 52 tygodni, uwzględniając w niej badania *WAYPOINT*, *SINUS-52*, *SYNAPSE* i *MERIT*. Dodatkowo z uwagi na to, że w kryteriach oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego znalazła się ocena odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) i SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu) po 24 tygodniach, dla tych punktów końcowych przeprowadzono dodatkową analizę po wspomnianym okresie obserwacji, z uwzględnieniem wszystkich wymienionych w tabeli powyżej prób. Analizowane próby były stosunkowo liczne. Najmniej pacjentów uwzględniono w badaniu *MERIT* (169), a najwięcej w badaniach *WAYPOINT* i *SYNAPSE* (odpowiednio 408 i 407). W analizie głównej, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, z badania *SINUS-52* włączono 150 pacjentów z grupy DUP (którzy w całym tym okresie otrzymywali lek co 2 tygodnie) i 153 chorych z grupy placebo. Natomiast w dodatkowej analizie porównania pośredniego, oceniającej odpowiedź wg NPS i SNOT-22 po 24 tygodniach, uwzględniono także chorych z drugiej grupy terapii dupilumabu, którzy przez pierwsze 24 tygodnie badania otrzymywali lek co 2 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie – stąd liczebność grup DUP i PBO z badania *SINUS-52* wyniosła dla tej analizy odpowiednio 295 i 153 chorych. Jako SoC pacjenci stosowali donosowe kortykosteroidy oraz ogólnoustrojowe w razie konieczności (jedynie w badaniu *MERIT* glikokortykosteroidy donosowe stosowało 74% chorych).

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej, do oceny wybrano najbardziej istotne punkty końcowe analizowane w badaniach prowadzonych w populacji chorych z PZZPzPN. Dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie były to: zmiana punktacji NPS, zmiana punktacji SNOT-22, zmiana punktacji NCS, zmiana punktacji Lund-Mackaya, zmiana punktacji UPSIT, zmiana punktacji utraty węchu wg NPSD, odsetek pacjentów z odpowiedzią wg SNOT-22 oraz czas do przeprowadzenia operacji polipów nosowych i do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów. Analogiczne podejście odnotowano także w analizie własnej Zleceniodawcy (*Eversana 2025*). W przypadku okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie oceniono odsetek pacjentów z odpowiedzią wg SNOT-22 i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź wg NPS, co wynikało z wykorzystania tych punktów końcowych jako kryteriów oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego. W ramach oceny bezpieczeństwa, postanowiono przeanalizować istotne kategorie zdarzeń niepożądanych, które można było porównać pomiędzy uwzględnianymi badaniami,

a więc AEs ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia i ciężkie AEs.

Ze względu na sposób prezentacji wyników w poszczególnych badaniach nie udało się przeprowadzić analizy porównawczej w podgrupach odpowiadających obecnym kryteriom refundacyjnym programu lekowego, tj. u których potwierdzono zapalenie typu 2 oraz wykonano co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne polipów nosa. Dlatego też analizy wykonano w populacji ITT uwzględnionych prób.

Skuteczność kliniczna

TEZ vs DUP

Nie stwierdzono istotnych różnic między wymienionymi wyżej interwencjami pod względem:

- zmiany endoskopowej punktacji nasilenia polipów nosa w skali NPS (52 tygodnie);
- zmiany punktacji objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 (52 tygodnie);
- zmiany punktacji niedrożności nosa wg skali NCS (52 tygodnie);
- konieczności zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie wartości HR) (52 tygodnie);
- konieczności zabiegu chirurgicznego polipów nosa (52 tygodnie);
- zmiany punktacji nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a (52 tygodnie);
- oceny węchu/identyfikacja zapachów - zmiana punktacji w skali UPSIT (52 tygodnie);
- zmiany punktacji utraty węchu (52 tygodnie).

TEZ vs MEP

Zmiana endoskopowej punktacji nasilenia polipów nosa w skali NPS (52 tygodnie). Dla zestawienia z MEP odnotowano statystycznie i klinicznie znamiennie większość skuteczność TEZ dla tego punktu końcowego, **MD = -1,40 punku (95% CrI: -1,82; -0,98)**.

Odpowiedź kliniczna wg skali NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) (52 tygodnie). W porównaniu TEZ z MEP obserwowano odpowiednio prawie 4-krotny wzrost szansy uzyskania tak definiowanej klinicznej odpowiedzi po zastosowaniu TEZ: **OR = 3,67 (95% CrI: 2,08; 6,53)**.

Zmiana punktacji objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 (52 tygodnie). W przypadku zestawienia z MEP odnotowano statystycznie i klinicznie istotnie większość skuteczność TEZ w ocenie tego punktu końcowego, **MD = -14,18 (95% CrI: -20,75; -7,71).**

Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie odsetka chorych) (52 tygodnie). W przypadku porównania TEZ z MEP obserwowano istotnie, o 58% zmniejszenie szansy wystąpienia konieczności zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów: OR = 0,42 (95% CrI: 0,18; 0,93).

Konieczność zabiegu chirurgicznego polipów nosa (52 tygodnie). Dla zestawienia TEZ z MEP hazard względny wskazywał na około 96% zmniejszenie ryzyka konieczności przeprowadzenia operacji polipów nosa, **HR = 0,04 (95% CrI: 0,01; 0,22)**.

Zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a (52 tygodnie). W przypadku zestawienia z MEP odnotowano znamiennie większość skuteczność TEZ, **MD = -4,05 (95% CrI: -5,46; -2,66)**.

Ocena węchu/identyfikacja zapachów - zmiana punktacji w skali UPSIT (52 tygodnie). W zestawieniu TEZ z MEP stwierdzono znamiennie większość skuteczność TEZ, **MD = 8,15 (95% CrI: 4,12; 12,19)**.

Bezpieczeństwo

Obserwowano podobny profil bezpieczeństwa terapii TEZ do wybranych komparatorów w okresie 52 tygodni obserwacji – w żadnej z rozpatrywanych kategorii zdarzeń (AEs ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, jak i ciężkich AEs) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy TEZ, a DUP i MEP.

Podsumowanie wyników porównania pośredniego TEZ vs DUP oraz MEP.

Punkt końcowy	TEZ vs DUP	TEZ vs MEP
Skuteczność kliniczna		
Zmiana endoskopowej punktacji nasilenia polipów nosa w skali NPS (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	0,32 (-0,21; 0,85)	-1,40 (-1,82;-0,98)
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odpowiedź kliniczna wg skali NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) (52 tygodnie); mediana OR (95% CrI)	0,53 (0,24; 1,12)	3,67 (2,08; 6,53)
Zmiana punktacji objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	-6,35 (-13,13; 0,52)	-14,18 (-20,75;-7,71)
[redacted]	[redacted]	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	TEZ vs DUP	TEZ vs MEP
Zmiana punktacji niedrożności nosa wg skali NCS (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	-0,04 (-0,31; 0,22)	-
Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie wartości HR) (52 tygodnie); mediana HR (95% CrI)	0,41 (0,14; 1,17)	-
Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie odsetka chorych) (52 tygodnie); mediana OR (95% CrI)	-	**0,42 (0,18; 0,93)**
Konieczność zabiegu chirurgicznego polipów nosa (52 tygodnie); mediana HR (95% CrI)	0,18 (0,02; 1,50)	**0,04 (0,01; 0,22)**
Zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	1,20 (-0,03; 2,43)	**-4,05 (-5,46;-2,66)**
Ocena węchu/identyfikacja zapachów-zmiana punktacji w skali UPSIT (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	-0,88 (-3,45; 1,67)	**8,15 (4,12; 12,19)**
Zmiana punktacji utraty węchu (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	0,10 (-0,18; 0,37)	-
Bezpieczeństwo		
AEs ogółem; mediana OR (95% CrI)	2,14 (0,92; 5,02)	1,06 (0,56; 2,01)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia; mediana OR (95% CrI)	0,81 (0,02; 10,02)	0,40 (0,01; 6,00)
Ciężkie AEs; mediana OR (95% CrI)	1,67 (0,47; 5,99)	1,24 (0,38; 4,04)

Legenda:

istotnie lepszy	liczbowo lepszy	liczbowo gorszy	istotnie gorszy

Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z bazy VigiAccess

Analiza opisana w publikacji *Fang 2025* to badanie retrospektywne przeprowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (analiza *pharmacovigilance*), którego celem było szczegółowe porównanie profilów bezpieczeństwa wybranych leków biologicznych stosowanych w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegającego z polipami nosowymi. Ocenie poddano zgłoszenia odnotowane w bazie VigiAccess do kwietnia 2025 roku, raportowane w związku ze stosowaniem następujących przeciwciał monoklonalnych: tezepelumabu, mepolizumabu, omalizumabu i dupilumabu. Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano tylko dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu (interwencja oceniana w niniejszym raporcie), mepolizumabu i dupilumabu (właściwe komparatory dla tezepelumabu).

Analiza bezpieczeństwa

Do czasu zakończenia zbierania danych dla opisywanej analizy, w bazie danych zgromadzono 402 778 zgłoszeń o reakcjach niepożądanych występujących podczas stosowania wybranych leków, przy czym zdecydowana większość raportów dotyczyła stosowania dupilumabu (310 864 ADRs; 77,20%), rzadziej zgłoszenia odnosiły się do pacjentów leczonych omalizumabem (62 360 ADRs; 15,48% – dane niewykorzystane w analizie własnej), mepolizumabem (25 687 ADRs; 6,38%) albo tezepelumabem (3 867 ADRs; 0,96%).

Do najczęstszych kategorii zdarzeń, raportowanych u pacjentów leczonych ocenianymi lekami (TEZ, DUP, MEP) należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, a ponadto:

- dla tezepelumabu: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;
- dla dupilumabu: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach;
- dla mepolizumabu: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Przy uwzględnieniu w analizie poszczególnych ADRs:

- wśród zgłoszeń dotyczących TEZ najczęściej obserwowano przypadki zaostrzeń astmy i inne zaburzenia układu oddechowego (np. kaszel, duszność), a także ból stawów;
- raporty związane ze stosowaniem MEP dotyczyły najczęściej zaburzeń oddechowych (astma, kaszel, duszność) albo nieprawidłowości związanych ze stosowaniem produktu leczniczego (np. pomięcie dawki leku);
- w przypadku pacjentów stosujących DUP, najczęściej zgłaszano występowanie reakcji skórnych (świąd, wysypka, atopowe zapalenia skóry) albo nieprawidłowości związane ze stosowaniem leku.

Wśród analizowanych pacjentów, raportowane zdarzenia zaklasyfikowano jako poważne (*major*) ADR (tj. reakcje zagrażające życiu, prowadzące do niesprawności oraz wady wrodzone) w 0,10% przypadków dotyczących TEZ i DUP oraz 0,03% dla MEP. Natomiast, odsetki raportów, w których odnotowano przypadki hospitalizacji wyniosły odpowiednio: 0,19%, 0,60% oraz 0,27%, a zdarzenia zakończone zgonem odnotowano w: 0,95%, 1,01% oraz 0,09% przypadków.

Ponadto, w ramach wykonanej przez autorów porównawczej analizy bezpieczeństwa, wykonanej na podstawie zgłoszeń zgromadzonych w bazie VigiAccess, stworzono listy reakcji niepożądanych wspólnych dla analizowanych przeciwciał monoklonalnych, a także reakcji, które odnotowano wyłącznie podczas stosowania pojedynczego leku poddanego ocenie.

- do zdarzeń wspólnych dla analizowanych leków należały m.in. zaburzenia ogólne (obejmujące zmęczenie, astenię czy pogorszenie choroby podstawowej) i reakcje w miejscu wkłucia (ból, rumień albo obrzęk), a także różnorodne infekcje i zaburzenia układu pokarmowego albo oddechowego oraz nieprawidłowości związane z podawaniem leku;
- do zdarzeń raportowanych wyłącznie u pacjentów leczonych TEZ należały niektóre zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz wybrane zaburzenia układu oddechowego. Jako zdarzenia specyficzne dla dupilumabu

należy wskazać różnorodne zaburzenia dotyczące oka.

Ponadto, autorzy wykonali analizę dysproporcjonalności, porównując częstości raportowania danego zdarzenia pomiędzy interwencjami, za pomocą następujących parametrów: *reporting odds ratio* (ROR) oraz *proportional reporting ratio* (PRR). Należy zauważyć, że ze względu na brak raportowania przedziałów ufności dla ocenianych parametrów (ROR, PRR), wykonanie w pełni wiarygodnej oceny obserwowanych zależności było niemożliwe.

- u pacjentów leczonych TEZ, częściej niż u chorych stosujących inne oceniane leki, raportowano występowanie zaburzeń serca (ROR = 3,21, PRR = 3,17) i nieprawidłowości związanych z produktem leczniczym (ROR = 4,39, PRR = 4,31), a także zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej czy zaburzeń układu oddechowego;
- jako reakcje zgłaszane częściej podczas leczenia DUP względem pozostałych leków należy wymienić przede wszystkim zaburzenia oka (ROR = 6,51, PRR = 6,07) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ROR = 3,15, PRR = 2,62);
- w przypadku leczenia mepolizumabem częściej zgłaszano: nieprawidłowości związane z produktem leczniczym (ROR = 4,85, PRR = 4,77) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Wykonana przez autorów porównawcza analiza bezpieczeństwa wymienionych leków, wykorzystująca zgłoszenia odnotowane w bazie VigiAccess, wskazuje na pewne różnice pomiędzy interwencjami dotyczące rodzaju najczęściej raportowanych reakcji niepożądanych, wynikające z odmiennych kierunków i mechanizmów działania poszczególnych przeciwciał. Autorzy zwracają uwagę na konieczność dalszego monitorowania bezpieczeństwa stosowanych leków i potrzebę uwzględnienia dostępnych danych (w tym, informacji odnośnie ich mechanizmów działania i profilów bezpieczeństwa), przy wyborze optymalnego leczenia dla danego pacjenta z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosowymi.

Wnioski

Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. *thymic stronal lymphopoietin*, TSLP), uniemożliwiającym jej interakcję z heterodimerycznym receptorem dla TSLP. W przebiegu astmy i CRSwNP, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Jej zablokowanie przez tezepelumab powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych i błony śluzowej w astmie i CRSwNP. Ze względu na ten specyficzny mechanizm działania nie jest konieczne potwierdzanie obecności cech zapalenia typu 2.

Na podstawie wiarygodnego badania klinicznego z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wykazano znamiennie wyższą skuteczność kliniczna tezepelumabu w leczeniu uzupełniającym CRSwNP w porównaniu do leczenia standardowego, także w zakresie odpowiedzi istotnej klinicznie ocenianej w skali NPS oraz kwestionariuszem SNOT-22, w tym w populacji nieobjętej obecnym programem lekowym, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W porównaniu pośrednim natomiast spójnie wykazano, że tezepelumab jest istotnie bardziej skuteczny niż mepolizumab oraz charakteryzuje się podobną skutecznością jak dupilumab, przy

porównywalnym profilu bezpieczeństwa w kontekście ogólnych kategorii AEs.

Refundacja leczenia tezepelumabem w ramach programu lekowego pozwoli na objęcie leczeniem biologicznym szerszej populacji pacjentów, obecnie pozbawionych dostępu do jakiejkolwiek terapii biologicznej, a w przypadku chorych spełniających kryteria włączenia zwiększy spektrum dostępnych leków biologicznych.

ANALIZA KLINICZNA

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa tezepelumabu (produkt leczniczy TEZSPIRE) w leczeniu uzupełniającym wraz z kortykosteroidami donosowymi osób dorosłych z ciężką postacią przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, w ramach programu lekowego B.156 „Leczenie chorych z zapaleniem nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (ICD-10: J32, J33)".

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.5 (*Higgins 2024*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby ([redacted]) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza ([redacted].) do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 25 sierpnia 2025 r.):

- ISPOR Europe: 2022-2024;
- American Thoracic Society International Conference: 2017-2025;
- AAAAI Annual Meeting: 2020-2024;
- Annual Scientific Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology: 2017, 2019, 2020, 2022;
- European Respiratory Society International Congress: 2018-2024;
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress: 2016-2024.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności

i bezpieczeństwa). Strategia umożliwiała również odnalezienie badań dla innych leków biologicznych – dupilumabu oraz mepolizumabu, zdefiniowanych jako komparatory, celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego – w tym przypadku jednak zastosowano filtr na badania z randomizacją. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
#1	tezepelumab[all] OR tezepelumab[nm]
#2	nasal polyps[all] OR nasal polyps[mh]
#3	#1 AND #2
#4	dupilumab[all] OR dupilumab[nm]
#5	#2 AND #4
#6	mepolizumab[all] OR mepolizumab[nm]
#7	#2 AND #6
#8	#5 OR #7
#9	randomized controlled trial[pt]
#10	random allocation[mh]
#11	random*[tiab]
#12	controlled[tiab]
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#8 AND #13
#15	#3 OR #14

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

Nr	Kwerendy
#1	tezepelumab AND [embase]/lim
#2	(nasal AND 'polyps'/exp OR 'sinonasal polyp'/exp) AND [embase]/lim
#3	#1 AND #2
#4	dupilumab AND [embase]/lim
#5	#2 AND #4
#6	mepolizumab AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
#7	#2 AND #6
#8	#5 OR #7
#9	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
#10	randomization:de AND [embase]/lim
#11	random*:ab,ti AND [embase]/lim
#12	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#8 AND #13
#15	#3 OR #14

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

Nr	Kwerendy
#1	tezepelumab
#2	nasal polyps OR [mh "nasal polyps"]
#3	#1 AND #2
#4	dupilumab
#5	#2 AND #4
#6	mepolizumab
#7	#2 AND #6
#8	#5 OR #7
#9	#8 in Trials
#10	#3 OR #9

Wyszukiwanie przeprowadzono do 9 października 2025 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tezspire 2025*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. *Population*)	• wiek ≥ 18 lat; • ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych:	• obecność przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL • dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji (odnośnie cech

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	a) obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥5, b) wynik w skali SNOT-22 ≥40; • brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania • co najmniej 1 zabieg (co najmniej 2 zabiegi- dotyczy porównania z mepolizumabem i dupilumabem) chirurgiczny zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowane w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN • potwierdzone zapalenie typu 2: tkankowa eozynofilia ≥10/wpw lub eozynofilia we krwi ≥150, lub IgE całkowite ≥100 (dotyczy porównania z mepolizumabem i dupilumabem)	zapalenia T2, wcześniejszego leczenia i nasilenia choroby) poszukując następnie jak najbardziej zbliżonych podgrup refundacyjnych (dotyczy także mepolizumabu i dupilumabu
Interwencja (I. z ang. *Intervention*)	• tezepelumab + SoC podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 210 mg co 4 tyg.	• tezepelumab podawany niezgodnie z obowiązującym ChPL
Komparatory (C. z ang. *Comparison*)	• dupilumab + SoC podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 300 mg co 2 tyg. – komparator w zakresie populacji, w której jest objęty finansowaniem w ramach programu lekowego • mepolizumab + SoC podawany zgodnie z obowiązującym ChPL, w dawce 100 mg raz na 4 tyg. – – komparator w zakresie populacji, w której jest objęty finansowaniem w ramach programu lekowego • terapia standardowa (SoC) +/- placebo (PBO): glikokortykosteroidy donosowe i doraźnie ogólnoustrojowe – komparator główny w zakresie populacji nieobjętej obecnie finansowaniem w ramach programu lekowego (brak potwierdzonego zapalenia typu 2 i co najmniej dwa zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych zdefiniowane w programie lekowym lub tylko 1 zabieg	• dawkowanie niezgodnie z obowiązującym ChPL

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	chirurgiczny zatok przynosowych bez względu na obecność zapalenia T2)	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. *Outcomes*)	• skala oceny polipów nosa (NPS), w tym odpowiedź na leczenie w tej skali; • skala nasilenia niedrożności nosa (NCS); • ocena węchu- test identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT) • kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22), w tym odpowiedź na leczenie w tej skali; • ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej i punktację w skali Lund–Mackay'a; • konieczność leczenia operacyjnego polipów nosa; • konieczność stosowania glikokortykosteroidów systemowych; • ogólna ocena nasilenia objawów przez pacjenta za pomocą skali PGI-S i ich zmiany – PGI-C, a także łączna ocena poszczególnych objawów; • kwestionariusz kontroli astmy (ACQ-6) – przy współwystępującej astmie; • ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym- objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) – przy współwystępującej astmie; • jakość życia; • bezpieczeństwo	• ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang *Study design*)	• Tezepelumab: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo • Porównanie pośrednie z dupilumabem i mepolizumabem: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną umożliwiające wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (SoC),	• badania wczesnej, I/II fazy • badania *in vitro*, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne • opisy przypadków, serie przypadków • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo	

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009*, *Moher 2009, Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,
    - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
    - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
    - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa tezepelumabu stosowanego w leczeniu uzupełniającym wraz z kortykosteroidami donosowymi osób dorosłych z ciężką postacią PZZPzPN, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii

wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009*, *Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały tezepelumab w populacji osób dorosłych z ciężkim, niekontrolowanym PZZPzPN. Takich danych poszukiwano również w ocenianych opracowaniach wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy ([redacted]) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby ([redacted]).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy ([redacted]), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby ([redacted]) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.5 (*Sterne 2019, Higgins 2024*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali

NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2024*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 4.0.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2024*).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5" – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (*Bradburn 2007*).

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej. Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (*Lu 2004*, *Hawkins 2009*). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (*Wells 2009*):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;
- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Szczegółowy opis zastosowanych modeli porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconym porównaniu pośredniemu w dalszej części raportu.

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 9 października 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 180 w Pubmed, 489 w Embase i 245 w Cochrane (łącznie 914, w tym 290 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 187 opracowań wtórnych, spośród których 22 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo tezepelumabu stosowanego w leczeniu uzupełniającym wraz z kortykosteroidami donosowymi osób dorosłych z ciężką postacią PZZPzPN, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria selekcji i do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego.

Opracowania wtórne analizowane w pełnym tekście wraz ze szczegółowymi przyczynami wykluczenia przedstawiono w załączniku.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 9 października 2025 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 914 trafień: 180 w Pubmed, 489 w Embase i 245 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 290 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 624 pozycje, spośród których 572 wykluczono na tym etapie – 11 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 205 było doniesieniami konferencyjnymi, a 187 prezentowało opracowania wtórne lub poglądowe. W 93 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 10 oceniało niewłaściwą interwencję, a 63 nieprawidłową populację. W 3 publikacjach uwzględniono nieodpowiedni komparator.

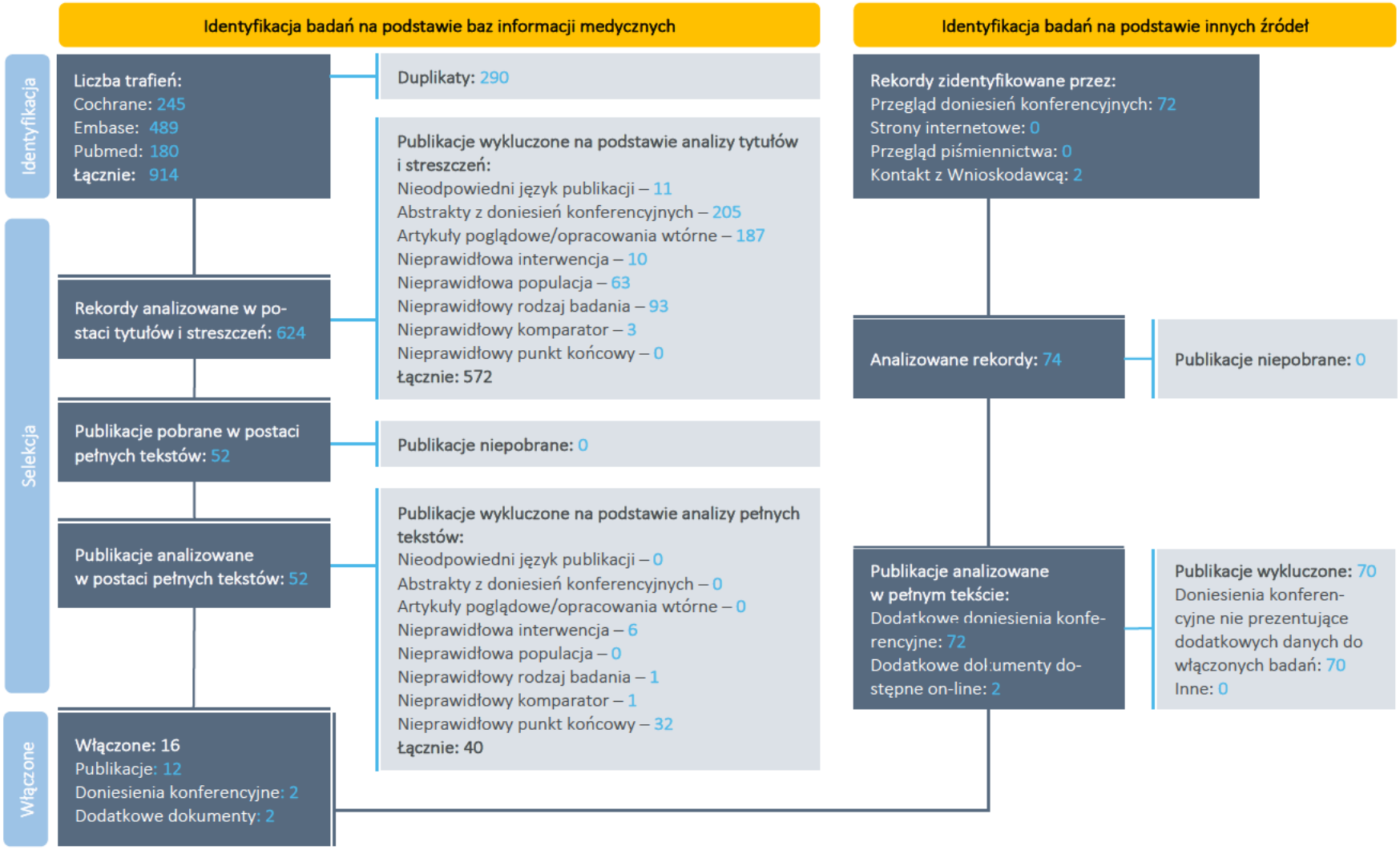
Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 52 publikacji, spośród których 43 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, 1 publikacja przedstawiało badania o nieprawidłowej metodyce, a w 6 interwencję stanowił lek inny niż poszukiwany. 35 publikacje wykluczono z uwagi prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie, a 1 z uwagi na nieprawidłowy komparator. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 12 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania:

- Do badania porównującego TEZ+SoC vs PBO+SoC *WAYPOINT: Lipworth 2025*;
- Publikację *Fang 2025*, która przedstawiała badanie retrospektywne przeprowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii lekami biologicznymi (analiza *pharmacovigilance*);
- Do badań porównujących DUP+SoC vs PBO+SoC *SINUS-52* i *SINUS-24* wykorzystanych w porównaniu pośrednim: *Bachert 2019*, *Bachert 2022*, *Busse 2023*, *Chuang 2022*, *Fujieda 2022* i *Lee 2022*;
- Do badania MEP+SoC vs PBO+SoC *SYNAPSE* wykorzystanym w porównaniu pośrednim: *Bachert 2022a*, *Han 2021* i *Luong 2024*;
- Do badania MEP+SoC vs PBO+SoC *MERIT* wykorzystanym w porównaniu pośrednim: *Fujieda 2024*.

Dodatkowo włączono także dwa doniesienia konferencyjne *Desrosiers 2025* i *Bachert 2019a* (+ poster), odpowiednio do prób *WAYPOINT* i *SINUS-52*. Wnioskodawca dostarczył także dwa dodatkowe dokumenty - [redacted] i [redacted] – prezentujące uzupełniające wyniki do badania *WAYPOINT*.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Tezepelumab + SoC vs placebo + SoC – badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *WAYPOINT*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym przedstawiono porównanie tezepelumabu +SoC z placebo+SoC u dorosłych osób z ciężkim, niekontrolowanym ciężkim przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegającym z polipami nosa (PZZPzPN), którzy otrzymywali leczenie standardowe i wymagali uprzedniego zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych i/lub przebyli zabieg chirurgiczny polipów nosa: *WAYPOINT*.

Objęcie refundacją tezepelumabu zgodnie z proponowanymi kryteriami umożliwi, w porównaniu do aktualnie obowiązujących zapisów programu lekowego, leczenie grup obecnie pozbawionych dostępu do leczenia biologicznego:

- bez potwierdzonego zapalenie typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po dwóch zabiegach chirurgicznym zatok przynosowych (nie-T2 + ≥2 NS),
- bez względu na potwierdzenie zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po tylko jednym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych (1 NS).

W tak zdefiniowanej populacji jako podstawowy komparator należy wskazać najlepsze leczenie standardowe (SoC). Ponieważ jednak dla tak określonej grupy chorych dane na temat porównania TEZ z SoC były ograniczone – od Wnioskodawcy pozyskano tylko analizy odpowiedzi wg NPS i SNOT-22 w zbliżonej populacji (dokument [redacted]), zdecydowano się zaprezentować wyniki badania *WAYPOINT* w populacji ITT. Jest to zasadne, gdyż w ogólnej populacji tej próby odsetek chorych z co najmniej jednym zabiegiem polipów nosa wynosił około 71% (w tym tylko jednym około 37%). Co więcej, wyniki we wszystkich wyróżnionych podgrupach były spójne z analizą główną, w tym wśród pacjentów z uprzednim zabiegiem chirurgicznym (gdzie były nawet liczbowo lepsze). Populacja ITT uwzględnia też zarówno pacjentów z zapaleniem T2, określonym jako liczba eozynofilów we krwi wynosząca ≥150 komórek/µl, jak i bez takiego rodzaju zapalenia, odpowiednio około 87% i 13% pacjentów.

Głównymi punktami końcowymi próby były: zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS (*Nasal-Polyp Score*) i ocena niedrożności nosa w skali NCS (*Nasal-Congestion Score*). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały natomiast: utratę węchu na podstawie

dzienniczka NPSD, ocenę objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22, ocenę polipów w skali Lund-Mackaya analizującą zacienienie zatok, objawy polipów nosa na podstawie dzienniczka NPSD, ocenę spirometryczną FEV1 u chorych z astmą oraz punkty końcowe typu czas do zdarzenia, w tym pierwsza decyzja o zabiegu chirurgicznym polipów nosa i/lub konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych. Dodatkowymi drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena węchu – test identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT) oraz Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6) u pacjentów z astmą. W protokole badania wymieniono jeszcze ocenę jakości życia wg skali EQ-5D, SF-36 i kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i wykonywania codziennych czynności (WPAI, z ang. *Work Productivity and Activity Impairment*) oraz analizę szczytowego przepływu wdechowego przez nos (NPIF, z ang. *Nasal Peak Inspiratory Flow*), a także ocenę wg skali Globalnego Wrażenia Pacjenta o Ciężkości (PGIS, z ang. *Patient Global Impression of Severity*) i Globalnego Wrażenia Pacjenta o Zmianie (PGIC, z ang. *Patient Global Impression of Change*), których wyników jeszcze nie opublikowano.

Szczegółowe informacje o metodyce badania *WAYPOINT* zestawiono w tabeli poniżej. Próba jest wieloośrodkowa, prowadzona w 10 państwach, w tym w 8 ośrodkach z Polski. Jej sponsorem jest AstraZeneca and Amgen.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *WAYPOINT*; TEZ+SoC *vs* PBO+SoC; publikacje.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
WAYPOINT (NCT04851964)	*superiority*	IIA/5 (R2; B2; W1)	52 tyg. (DCO: 23 września 2024 r.)	Tak	TEZ+SoC: N=203 PBO+SoC: N=205	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę TEZ+SoC lub PBO+SoC	112 ośrodków w 10 krajach, w tym 8 z Polski	AstraZeneca and Amgen

Tabela 6. Źródła danych prezentujące wyniki badania *WAYPOINT*.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
WAYPOINT	publikacja *Lipworth 2025*	52 tyg.	Główna publikacja
	doniesienie *Desrosiers 2025*	52 tyg.	Opis wyników u pacjentów z astmą lub bez niej, z którego uwzględniono dodatkowe dane na temat wartości p

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
	dokument [redacted]	24 tyg. i 52 tyg.	[redacted]
	dokument [redacted]	24 tyg. i 52 tyg.	[redacted]

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę TEZ+SoC lub PBO+SoC. Podobnie było dla oceny bezpieczeństwa. Oszacowano, że wielkość próby 200 pacjentów w każdej grupie badawczej zapewni moc większą niż 95% do wykrycia istotnej różnicy na poziomie dwustronnym 1% dla obu współistniejących pierwszorzędowych punktów końcowych, jeśli rzeczywisty efekt tezepelumabu wyniósł -1,8 (SD: 2,25) dla zmiany od wartości wyjściowej całkowitego wyniku endoskopowej oceny polipów nosa i -0,87 (SD: 1,22) dla zmiany od wartości wyjściowej średniego wyniku niedrożności nosa obliczanego co 2 tygodnie. Taka wielkość próby zapewni moc większą niż 80% do wykrycia różnicy w czasie do podjęcia decyzji o leczeniu chirurgicznym polipów nosa, przy założeniu rzeczywistego współczynnika ryzyka 0,33 i 11% pacjentów w grupie placebo ze zdarzeniami, przy dwustronnym poziomie istotności 5%.

W następnej tabeli zamieszczono szczegółowe informacje o procesie randomizacji, zaślepieniu i przepływie pacjentów w opisywanym badaniu.

Tabela 7. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *WAYPOINT*.

Badanie	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przepływ pacjentów
WAYPOINT	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja centralna, w stosunku 1:1, za pomocą IRWS; Czynniki stratyfikacji: region, wcześniejsza operacja polipów nosa oraz współistniejąca astma/choroby układu oddechowego wywołane aspiryną (AERD)/choroby układu oddechowego zaostrzone przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ-ERD)	Zaślepienie: podwójne.	Tak

Szczegółowo przepływ pacjentów w próbie *WAYPOINT* podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej. Leczenie otrzymało 99,5% chorych przypisanych do każdej z grup. Leczenie po 52 tyg. ukończyło 95,6% pacjentów z grupy TEZ+SoC i 68,9% chorych z grupy PBO+SoC, natomiast ogólnie próbę ukończyło odpowiednio 79,9% i 74,8% pacjentów. Najczęstszymi przyczynami wcześniejszego przerwania analizowanych terapii były: uznanie produktu przez pacjenta za nieefektywny i wycofanie przez pacjenta z badania

w grupie TEZ+SoC oraz operacja polipów nosa i uznanie produktu przez pacjenta za nieefektywny w grupie PBO+SoC.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu *WAYPOINT*.

Parametr	*WAYPOINT*	
	TEZ+SoC	PBO+SoC
Źródło	*Lipworth 2025*	
Ramy czasowe badania (rekrutacja)	22.04.2021 – 23.09.2023	
Skrining	872	
▪ Wykluczenie	462 – Niespełnienie kryteriów selekcji: n=129 – Wycofanie przez pacjenta: n=8 – Wycofanie przez badacza: n=3	
Randomizacja	410 (100%)	
	204	206
Otrzymanie leczenia	203 (99,5%*)	205 (99,5%*)
Brak otrzymania leczenia	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Zakończenie leczenia	8 (3,9%)	63 (30,7%)
Ukończenie badania	5 (2,5%*)	41 (19,9%*)
Wycofanie z badania	3 (1,5%*)	22 (10,7%*)
– Operacja polipów nosa	1 (0,5%)	24 (11,7%)
– Uznanie przez pacjenta leku za nieskuteczny	2 (1,0%)	19 (9,3%)
– AEs	1 (0,5%) (zakażenie gruźlicą płuc)	4 (2,0%) (szok anafilaktyczny, zaostrzenie PZZPzPN, ból nosa i zaostrzenie astmy)
– Przyjęcie innego leczenia niedozwolonego przez protokół	0 (0,0%)	3 (1,5%) (wzięcie lub planowanie stosowania innego leku biologicznego)
– Wycofanie się pacjenta z badania	2 (1,0%)	8 (3,9%)
– Odstępstwo od protokołu	1 (0,5%)	1 (0,5%)
– Utrata z obserwacji	0 (0,0%)	1 (0,5%)
– Z powodu pandemii COVID-19	1 (0,5%)	1 (0,5%)
– Zgon	0 (0,0%)	1 (0,5%)
– Decyzja badacza	0 (0,0%)	1 (0,5%) (pogarszająca się astma i polipy nosowe)
Ukończenie leczenie	195 (95,6%*)	142 (68,9%*)
Ukończenie badania	158 (77,5%*)	113 (54,9%*)
Wycofanie z badania	7 (3,4%*)	9 (4,4%*)
Ogólnie ukończenie badania	163 (79,9%*)	154 (74,8%*)
Analiza skuteczności	203 (99,5%*)	205 (99,5%*)

Parametr	*WAYPOINT*	
	TEZ+SoC	PBO+SoC
Analiza bezpieczeństwa	203 (99,5%*)	205 (99,5%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *WAYPOINT* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wyniki tej analizy dla najważniejszych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *WAYPOINT* według narzędzia RoB2.

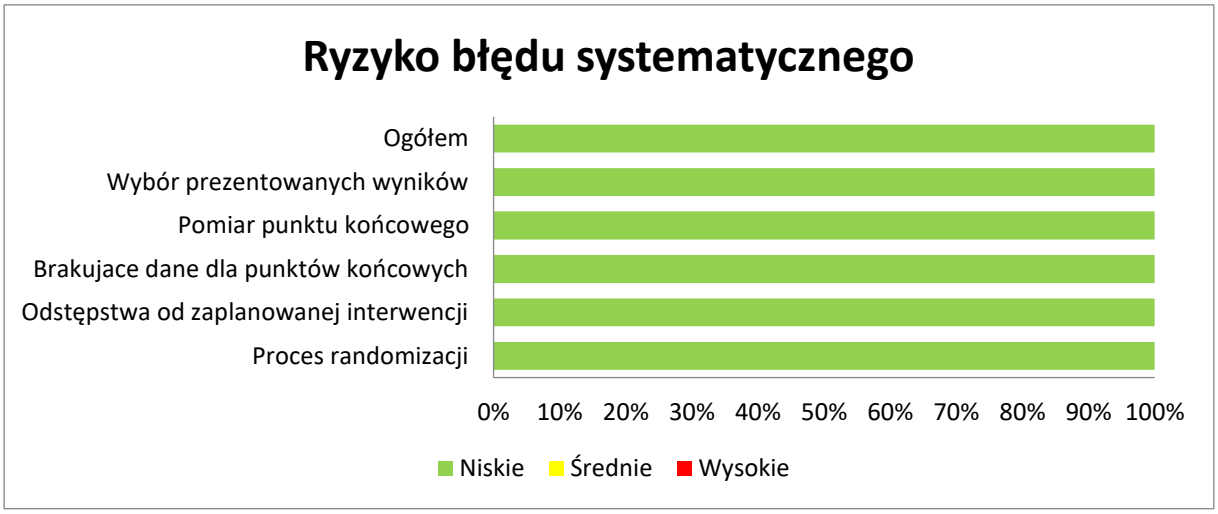
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Endoskopowa ocena polipów nosa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Niedrożność nosa wg skali NCS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione na niskie. Proces randomizacji przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano randomizację centralną z udziałem IRWS, a pacjentów przydzielano losowo do dwóch grup (TEZ+SoC vs PBO+SoC) w stosunku 1:1, ze stratyfikacją względem regionu, wcześniejszej operacji polipów nosa oraz współistniejącej astmy/choroby układu oddechowego wywołane aspiryną (AERD)/choroby układu oddechowego zaostrzone przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ-ERD). Wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne były dobrze zbalansowane pomiędzy porównywanymi grupami. W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie. Z obserwacji utracono tylko jednego chorego w grupie PBO+SoC. Zgodnie z przyjętymi założeniami, analizę skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, co w obu wyróżnionych grupach interwencji stanowiło 99,5% pacjentów. Przy ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych zastosowano prawidłowe metody analityczne, a dodatkowo analiza polipów nosa z badań endoskopowych (główny punkt końcowy) była prowadzona centralnie, a wykonujący je nie byli świadomi jaką interwencję otrzymywali pacjenci. W związku z powyższym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanej interwencji ocenione zostało na niskie dla wszystkich

ocenianych punktów końcowych. Podobnie ryzyko błędu wynikającego z brakujących danych, jak i sposobu pomiaru punktów końcowych oceniono jako niskie dla wszystkich z nich. Analizy zostały przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikającego z wyboru prezentowanych wyników uznano za niskie dla wszystkich ocenianych punktów końcowych, choć warto nadmienić, że nie opublikowano jeszcze danych na temat analizy jakości życia wg skali EQ-5D, SF-36 i kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i wykonywania codziennych czynności (WPAI, z ang. *Work Productivity and Activity Impairment*) oraz oceny szczytowego przepływu wdechowego przez nos (NPIF, z ang. *Nasal Peak Inspiratory Flow*), a także ocenę wg skali Globalnego Wrażenia Pacjenta o Ciężkości (PGIS, z ang. *Patient Global Impression of Severity*) i Globalnego Wrażenia Pacjenta o Zmianie (PGIC, z ang. *Patient Global Impression of Change*), a więc punktów końcowych wymienionych w protokole.

Informacje dotyczące oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu *WAYPOINT* podsumowano dodatkowo na poniższym wykresie.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *WAYPOINT*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *WAYPOINT* włączono dorosłych pacjentów z rozpoznaniem PZZPzPN przez lekarza co najmniej 12 miesięcy przed skriningiem, u których stwierdzono ciężkość objawów wskazującą na konieczność zabiegu chirurgicznego, zdefiniowaną jako całkowitą punktację nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza) podczas skriningu, zgodnie z centralną oceną lekarską, wynik w skali oceniającej niedrożność nosa (NCS) ≥ 2 podczas skriningu oraz

utrzymujące się udokumentowane objawy przewlekłego zapalenia nosa i zatok z polipami nosa przez > 8 tygodni przed skriningiem, takie jak katar i/lub osłabienie lub utrata węchu. Poza tym, pacjenci musieli się charakteryzować całkowitym wynikiem w punktacji kwestionariuszem SNOT-22 ≥ 30 podczas skriningu, stosowaniem wszelkich standardowych procedur leczenia PZZPzPN, pod warunkiem, że uczestnik jest stabilny podczas tego leczenia przez 30 dni przed skriningiem, udokumentowanym leczeniem zaostrzeń polipów nosa ogólnoustrojowymi kortykosteroidami przez co najmniej 3 następujące po sobie dni lub jedną dawkę domięśniowego wstrzyknięcia formy depot (lub przeciwwskazania/nietolerancja) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed wizytą 1, ale nie w okresie ostatnich 3 miesięcy przed tą wizytą i/lub jakiekolwiek przebyte zabiegi chirurgiczne polipów nosa (lub przeciwwskazania/nietolerancja), masą ciała ≥ 40 kg podczas wizyty 1. Wymagano także zalecanych i wysoce skutecznych metod antykoncepcji. Dodatkowo w badaniu zdefiniowano kryteria włączenia w momencie randomizacji, czyli na wizycie 3, które szczegółowo opisano w tabeli poniżej.

Wśród przyczyn wykluczenia pacjentów z udziału w próbie znalazły się istotne choroby współistniejące inne niż astma, w tym aktywna infekcja płuc, mukowiscydoza czy zespoły hipereozynofilowe, które mogą utrudniać interpretację wyników skuteczności klinicznej, zaburzenia, w tym sercowo-naczyniowe, hematologiczne czy psychiatryczne, które mogą wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika w badaniu, interpretację wyników, jak i utrudnić choremu dokończenie całego okresu próby oraz schorzenia, które uniemożliwiają ocenę pacjentów pod względem głównych punktów końcowych oceny skuteczności, takich jak polipy choanalne czy skrzywienie przegrody nosowej powodujące zamknięcie co najmniej jednego nozdrza. Ponadto kryterium wykluczenia obejmowały także: rozpoznanie niedobory odporności, dodatni wynik na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C podczas skriningu lub dodatni wywiad w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, pierwotna dyskineza rzęsek, niekontrolowane krwawienie z nosa w ciągu 2 miesięcy, znana lub podejrzewana w wywiadzie immunosupresja, dysfunkcja immunologiczna lub zaburzenia immunologiczne, a także dodatni wywiad nowotworowy z wyjątkami opisanymi w tabeli zamieszczonej niżej, zakażenie pasożytnicze robakami pasożytniczymi w ciągu 24 tygodni przed datą wyrażenia świadomej zgody, które nie było leczone lub nie reagowało na standardową terapię, gruźlica wymagająca leczenia w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wizytę 1, zakażenie wymagające ogólnoustrojowej antybiotykoterapii w ciągu 14 dni poprzedzających wizytę 1 oraz dodatni wynik wymazu z nosogardła na obecność SARS-CoV-2 lub kwestionariusza przesiewowego w kierunku COVID-19 podczas skriningu. Także rodzaj wcześniej stosowanego leczenia definiował czy pacjent mógł wziąć udział w próbie *WAYPOINT*. Chorzy nie mogli na przykład otrzymać jakiegokolwiek leku biologicznego (monoklonalnego lub poliklonalnego) dostępnego na rynku lub będącego w fazie badań w ciągu 4

miesięcy lub 5 okresów półtrwania przed datą uzyskania świadomej zgody, rozpocząć nowej immunoterapii alergenowej, chyba, że uczestnik jest już w trakcie stabilnej terapii rozpoczętej 30 dni przed wizytą 1 i nie zaszły w niej żadne zmiany w trakcie okresu leczenia, stosować regularnie leków obkurczających naczynia (miejscowych lub ogólnoustrojowych), chyba, że były stosowane w ramach zabiegu endoskopowego, przyjmować leków immunosupresyjnych w ciągu 3 miesięcy poprzedzających wizytę 1 oraz w trakcie badania, posiadać stentów donosowych uwalniające kortykosteroidy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających wizytę 1 oraz w trakcie badania, przyjmować immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 30 dni poprzedzających wizytę 1, jak i otrzymać jakikolwiek niebiologiczny lek w fazie badań w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który okres jest dłuższy, przed datą wyrażenia świadomej zgody. Ponadto kryteria wykluczenia stanowiły również: znana alergia lub reakcja na którykolwiek ze składników analizowanych terapii, historia anafilaksji lub udokumentowanej choroby kompleksów immunologicznych (reakcje nadwrażliwości typu III) po jakiejkolwiek terapii biologicznej, niedawne odczulanie na aspirynę w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania, wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, parametrach życiowych, hematologii, chemii klinicznej lub analizie moczu w okresie skriningu/fazy *run-in*, które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na ryzyko ze względu na jego udział w badaniu lub mogą wpłynąć na wyniki badania bądź zdolność uczestnika do ukończenia całego okresu badania, wcześniejsza randomizacja w niniejszym badaniu, ciąża i karmienie piersią.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia w opisywanym badaniu zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 10. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *WAYPOINT*.

WAYPOINT
Kryteria włączenia
▪ Uczestnik musi mieć ukończone 18 lat w momencie podpisania świadomej zgody ▪ Rozpoznanie PZZPzPN przez lekarza co najmniej 12 miesięcy przed wizytą 1, u których stwierdzono: – nasilenie objawów wskazujące na konieczność operacji, zdefiniowane jako całkowity wynik NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza) podczas skriningu, zgodnie z centralną oceną lekarską – wynik w skali oceniającej niedrożność nosa (NCS) ≥ 2 podczas wizyty 1 – utrzymujące się udokumentowane objawy NP przez > 8 tygodni przed skriningiem, takie jak katar i/lub osłabienie lub utrata węchu ▪ Całkowity wynik w skali SNOT-22 ≥ 30 podczas skriningu (wizyta 1) ▪ Stosowanie wszelkich standardowych procedur leczenia PZZPzPN, pod warunkiem, że uczestnik jest stabilny podczas tego leczenia przez 30 dni przed skriningiem ▪ Udokumentowane leczenie zaostrzeń polipów nosa ogólnoustrojowymi kortykosteroidami przez co najmniej 3 następujące po sobie dni lub jedną dawkę domięśniowego wstrzyknięcia depot (lub przeciwwskazania/nietolerancja) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed wizytą 1, ale nie wciągu ostatnich 3 miesięcy przed tą wizytą i/lub jakiekolwiek przebyte operacje NP (lub przeciwwskazania/nietolerancja) ▪ Masa ciała ≥40 kg podczas wizyty 1 ▪ Stosowanie antykoncepcji przez kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji stosowanych przez uczestniczących w badaniach klinicznych ▪ Kobiety niebędące w wieku rozrodczym definiuje się jako kobiety, które są trwale sterylizowane (histerektomia, obustronne usunięcie jajowodów lub obustronne usunięcie jajowodów) lub są po menopauzie. Kobiety będą uznawane za pomenopauzalne, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy przed planowaną datą randomizacji bez alternatywnej przyczyny medycznej. Obowiązują następujące wymagania zależne od wieku: – Kobiety <50. roku życia będą uznawane za pomenopauzalne, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu egzogennego leczenia hormonalnego i poziom hormonu folikulotropowego mieści się w zakresie pomenopauzalnym – Kobiety ≥50. roku życia będą uznawane za kobiety pomenopauzalne, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu wszelkiego egzogennego leczenia hormonalnego i poziom hormonu folikulotropowego mieści się w zakresie pomenopauzalnym ▪ Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji. Wysoce skuteczną metodę antykoncepcji definiuje się jako taką, która może osiągnąć wskaźnik zawodności mniejszy niż 1% rocznie przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu. Kobiety w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie z niewysterylizowanym partnerem, muszą wyrazić zgodę na stosowanie jednej wysoce skutecznej metody antykoncepcji, od skriningu, przez całe badanie, aż do co najmniej 16 tygodni po ostatniej dawce analizowanych leków. Stosowanie antykoncepcji przez kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych. Zaprzestanie stosowania antykoncepcji po tym terminie należy omówić z lekarzem prowadzącym. Okresowa abstynencja (metody kalendarzykowa, objawowo-termiczna czy poowulacyjna), stosunek przerywany, stosowanie wyłącznie środków plemnikobójczych oraz metoda laktacyjnego braku miesiączki nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji. Prezerwatywy żeńskie i męskie nie powinny być stosowane jednocześnie. Wszystkie kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy podczas wizyty 1 oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas randomizacji ▪ Wysoce skuteczne metody antykoncepcji obejmują: całkowitą abstynencję seksualną, partnera seksualnego po wazektomii, Implanon™, obustronną niedrożność jajowodów, wkładkę wewnątrzmaciczną/system wewnątrzmaciczny z lewonorgestrelem (IUD/IUS), zastrzyki DepoProvera™, doustne środki antykoncepcyjne oraz plastry Evra™, Xulane™ lub NuvaRing™. Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie jednej wysoce skutecznej metody antykoncepcji, zgodnie z powyższą definicją, od skriningu, przez całe badanie, aż do co najmniej 16 tygodni po ostatniej dawce analizowanych leków
Kryteria włączenia w momencie randomizacji (wizyta 3)
▪ Potwierdzona centralnie punktacja NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza) na wizycie 2 ▪ Podczas wizyty randomizacyjnej (wizyta 3), średnia NCS z dwóch tygodni ≥ 2 (wynik wyjściowy z dwóch tygodni zbierany od-13. dnia badania do 0. dnia badania) ▪ Całkowity wynik w skali SNOT-22 ≥ 30 podczas randomizacji (wizyta 3) ▪ Co najmniej 8 dni możliwych do oceny danych z dziennika dziennego w okresie 14 dni poprzedzających randomizację (wynik wyjściowy z dwóch tygodni zbierany od-13. dnia badania do 0. dnia badania) ▪ Minimalna zgodność z dziennym e-dziennikiem w okresie skriningu i fazy *run-in* (minimum 70% dni pełnej zgodności od wizyty 1 do dnia randomizacji podczas wizyty 3)

WAYPOINT
▪ Minimalna zgodność z danymi z wyjściowymi donosowymi kortykosteroidami zarejestrowanymi w e-dzienniku w okresie skriningu i fazy *run-in* (minimum 70% dni pełnej zgodności od wizyty 1 do dnia randomizacji podczas wizyty 3) – dni brakujących danych z e-dziennika są traktowane jako niezgodne z tym kryterium
Kryteria wykluczenia
▪ Wszelkie klinicznie istotne choroby współistniejące inne niż astma (np. aktywna infekcja płuc, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, pierwotna dyskineza rzęsek, alergiczna grzybica oskrzelowo-płucna, zespoły hipereozynofilowe itp.), które mogą utrudniać interpretację wyników skuteczności klinicznej ▪ Jakiekolwiek zaburzenie, w tym między innymi: sercowo-naczyniowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, nerkowe, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, zakaźne, endokrynologiczne, metaboliczne, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne upośledzenie fizyczne, które nie jest stabilne w opinii badacza lub AstraZeneca i może: a) wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika w trakcie badania; b) wpłynąć na wyniki badań lub ich interpretację; c) utrudnić uczestnikowi ukończenie całego okresu badania ▪ Operacja zatok w ciągu 6 miesięcy od skriningu lub jakakolwiek operacja zatok w przeszłości, która zmieniła boczną ścianę nosa, uniemożliwiając ocenę NPS ▪ Uczestnicy z chorobami współistniejącymi lub schorzeniami, które uniemożliwiają ich ocenę pod kątem głównych punktów końcowych skuteczności, takimi jak: – polipy choanalne – skrzywienie przegrody nosowej powodujące zamknięcie co najmniej jednego nozdrza – ostre zapalenie zatok przynosowych, infekcja nosa, zaostrzenie astmy lub infekcja górnych dróg oddechowych podczas skriningu lub w ciągu dwóch tygodni przed skriningiem; lub zespół Churga-Straussa (znany również jako ziarniniak eozynofilowy z zapaleniem naczyń [EGPA]), zespół Younga lub zespół Kartagenera ▪ Wywiad z rozpoznanym niedoborem odporności, w tym dodatni wynik testu na obecność wirusa niedoboru odporności ludzkiej (HIV) podczas wizyty 1 lub przyjmowanie przez uczestnika leków przeciwwirusowych na podstawie wywiadu i/lub ustnej relacji uczestnika ▪ Dodatni wynik na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C podczas skriningu lub dodatni wywiad w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C. Do udziału w badaniu mogą zostać dopuszczeni uczestnicy ze szczepieniem przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B bez przebytego wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz uczestnicy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy zostali wyleczeni ▪ Znane przewlekłe nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wizytę 1, na podstawie oceny badacza ▪ Pierwotna dyskineza rzęsek (PCD) ▪ Niekontrolowane krwawienie z nosa w ciągu 2 miesięcy ▪ Znana lub podejrzewana w wywiadzie immunosupresja, dysfunkcja immunologiczna lub zaburzenia immunologiczne, które mogą obejmować między innymi takie schorzenia, jak: zespół Guillaina Barrégo, inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. histoplazmoza, listerioza, kokcydioidomykoza, pneumocystoza, aspergiloza) lub nietypowo częste, nawracające lub przedłużające się zakażenia, zgodnie z oceną badacza ▪ Wywiad nowotworowy: – Uczestnicy, u których wystąpił rak podstawnokomórkowy lub zlokalizowany rak płaskonabłonkowy skóry lub rak *in situ* szyjki macicy, kwalifikują się do udziału w badaniu pod warunkiem, że leczenie z intencją wyleczenia zostało zakończone co najmniej 12 miesięcy przed wizytą 1 – Uczestnicy, u których wystąpiły inne nowotwory złośliwe, kwalifikują się do udziału pod warunkiem, że leczenie z intencją wyleczenia zostało zakończone co najmniej 5 lat przed wizytą 1 ▪ Zakażenie pasożytnicze robakami pasożytniczymi zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed datą wyrażenia świadomej zgody, które nie było leczone lub nie reagowało na standardową terapię ▪ Gruźlica wymagająca leczenia w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wizytę 1 ▪ Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 8 tygodni przed wizytą 1 lub planowana operacja polipów nosa w trakcie badania ▪ Zakażenie wymagające ogólnoustrojowej antybiotykoterapii w ciągu 14 dni poprzedzających wizytę 1 ▪ Dodatni wynik wymazu z nosogardła na obecność SARS-CoV-2 lub kwestionariusza przesiewowego w kierunku COVID-19 podczas skriningu ▪ Otrzymanie jakiegokolwiek leku biologicznego (monoklonalnego lub poliklonalnego) dostępnego na rynku lub będącego w fazie badań w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania przed datą uzyskania świadomej zgody, w zależności od tego, który okres jest dłuższy, oraz w trakcie trwania badania. Dotyczy to również uczestników, którzy wcześniej brali udział w badaniach klinicznych i byli leczeni przeciwciałami monoklonalnymi (np. mepolizumabem, reslizumabem, dupilumabem, benralizumabem, omalizumabem). Ograniczenie nie dotyczy uczestników, u których potwierdzono, że otrzymywali wyłącznie placebo

WAYPOINT
▪ Rozpoczęcie nowej immunoterapii alergenowej jest niedozwolone, chyba, że uczestnik jest już w trakcie stabilnej terapii rozpoczętej 30 dni przed wizytą 1 i nie zaszły w niej żadne zmiany w trakcie okresu leczenia ▪ Regularne stosowanie leków obkurczających naczynia (miejscowych lub ogólnoustrojowych) w momencie włączenia do badania jest niedozwolone, chyba że są one stosowane w ramach zabiegu endoskopowego ▪ Stosowanie leków immunosupresyjnych (w tym między innymi: metotreksatu, troleandomycyny, cyklosporyny, azatiopryny, mykofenolanu, takrolimusu, złota, penicylaminy, sulfasalazyny, hydroksychlorochiny, kortykosteroidów ogólnoustrojowych w leczeniu schorzenia lub jakiejkolwiek eksperymentalnej terapii przeciwzapalnej) w ciągu 3 miesięcy poprzedzających wizytę 1 oraz w trakcie badania ▪ Stosowanie stentów donosowych uwalniających kortykosteroidy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających wizytę 1 oraz w trakcie badania ▪ Przyjęcie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 30 dni poprzedzających wizytę 1 ▪ Przyjęcie jakiegokolwiek niebiologicznego leku w fazie badań w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który okres jest dłuższy, przed datą wyrażenia świadomej zgody ▪ Znana alergia lub reakcja na którykolwiek ze składników analizowanych terapii ▪ Historia anafilaksji lub udokumentowanej choroby kompleksów immunologicznych (reakcje nadwrażliwości typu III) po jakiejkolwiek terapii biologicznej ▪ Niedawne odczulanie na aspirynę w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania ▪ Przyjęcie żywych szczepionek atenuowanych w ciągu 30 dni przed datą randomizacji ▪ Wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, parametrach życiowych, hematologii, chemii klinicznej lub analizie moczu w okresie skriningu/fazy *run-in*, które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na ryzyko ze względu na jego udział w badaniu lub mogą wpłynąć na wyniki badania bądź zdolność uczestnika do ukończenia całego okresu badania ▪ Wszelkie klinicznie istotne choroby serca lub jakiekolwiek nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG) uzyskane w okresie skriningu/fazy *run-in*, które mogą narazić uczestnika na ryzyko lub zakłócić ocenę w badaniu ▪ Dowody na aktywną chorobę wątroby, w tym żółtaczka lub aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT) lub fosfatazy alkalicznej (ALP) >2-krotnie przekraczająca górną granicę normy (GGN) podczas wizyty 1 ▪ Udział w planowaniu i/lub prowadzeniu badania (dotyczy zarówno personelu AstraZeneca, jak i ośrodka badawczego) ▪ Opinia badacza, że uczestnik nie powinien brać udziału w badaniu, jeśli jest mało prawdopodobne, że będzie przestrzegał procedur, ograniczeń i wymagań badania ▪ Wcześniejsza randomizacja w niniejszym badaniu ▪ Otrzymanie szczepionki przeciwko COVID-19 na 28 dni przed datą podania analizowanych leków w czasie wizyty 3 (randomizacja) ▪ Ciąża i karmienie piersią

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Autorzy badania podali, że wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między wyróżnionymi grupami interwencji. Były też zgodne z populacją pacjentów objętych próbą, zaplanowaną w protokole, jak i reprezentatywne dla populacji globalnej z tym schorzeniem.

W analizowanym badaniu w grupie TEZ+SoC uwzględniono 203 pacjentów, a w grupie PBO+SoC 205 chorych. Średni wiek pacjentów wynosił około 50 lat, a większość z nich (86,5%) miało od 18 do <65 lat. Odsetek mężczyzn wyniósł 65,2%. Najwięcej było pacjentów rasy białej (około 73%), pochodzących z Europy (około 55%). Średni wiek w momencie diagnozy PZZPzPN wynosiło około 37 lat, a czas od jej postawienia około 13 lat. Współistniejąca astma występowała u 60,1% pacjentów z grupy TEZ+SoC i 61,5% chorych z grupy kontrolnej, w tym u odpowiednio 16,7% i 18,0% stwierdzono współistniejącą chorobę

układu oddechowego zaostrzoną przez NLPZ (NSAID-ERD). Jednocześnie średni wyniki ACQ-6 wynoszący 1,82 wskazywał na to, że astma było źle kontrolowana. Alergiczny nieżyt nosa odnotowano u około 14% pacjentów. Średnie BMI wynosiło około 27 kg/m^2, a średnia liczba eozynofilów we krwi około 360/µl. Średnia wartość FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wyniosła około 2,9 l. Wcześniejszy co najmniej jeden zabieg chirurgiczny polipów nosa 71% pacjentów, ich średnia liczba wynosiła około 1,5, a uprzednio leczonych ogólnoustrojowymi kortykosteroidami było około 65%. Próba uwzględnia zarówno pacjentów z zapaleniem T2, określonym jako liczba eozynofilów we krwi wynosząca ≥150 komórek/µl, jak i bez takiego rodzaju zapalenia, odpowiednio około 87% i 13% pacjentów.

Średni wynik endoskopowego badania polipów nosa w skali NPS wynoszący 6,1/8 wskazywał na ich duże nasilenie, podobnie jak wynik oceniający utratę węchu i niedrożności nosa, który wynosił 2,9/3 i 2,57/3. Średnia punktacja SNOT-22 wynosząca prawie 70/110 wskazuje na duże nasilenie objawów związanych z zapaleniem nosa i zatok, podobnie jak średnia punktacja Lund-Mackaya, wskazująca na zacienienie zatok przez polipy, która wyniosła około 19/24. Na cięższe nasilenie objawów związanych z polipami nosowymi wskazywał także wynik NPSD, który wyniósł 16,3/24 dla całej populacji badania.

Szczegółowe informacje na temat charakterystyk włączonych pacjentów ogółem podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej. Ponadto podano w niej także informacje na temat populacji docelowej dla SoC – były one podobne do tych z populacji ogólnej próby. Nadmienić przy tym należy, że w podgrupie tej w grupie TEZ+SoC znalazło się 3 (3,7%), a w grupie PBO+SoC 5 (5,7%) pacjentów bez wcześniejszego zabiegu dotyczącego polipów nosowych.

Tabela 11. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *WAYPOINT* – populacja ogólna i docelowa dla SoC.

Parametr		*WAYPOINT*	
		TEZ+SoC	PBO+SoC
Populacja ITT; N = 203 vs N = 205			
Wiek [lata]	Średni (SD)	50,1 (13,6)	49,4 (13,7)
	Odsetek chorych w wieku ≥18 i <65 (%)	174 (85,7%)	179 (87,3%)
	Odsetek chorych w wieku ≥65 (%)	29 (14,3%)	26 (12,7%)
Odsetek mężczyzn (%)		126 (62,1%)	140 (68,3%)
Rasa (%)	Biała	150 (73,9%)	149 (72,7%)
	Azjatycka	46 (22,7%)	51 (24,9%)
	Czarna lub Afroamerykanie	3 (1,5%)	3 (1,5%)
	Inna	4 (2,0%)	2 (1,0%)

Parametr		*WAYPOINT* TEZ+SoC	PBO+SoC
Region (%)	Europa	110 (54,2%)	116 (56,6%)
	Północna Ameryka	47 (23,2%)	39 (19,0%)
	Chiny	29 (14,3%)	34 (16,6%)
	Japonia	17 (8,4%)	16 (7,8%)
Średni czas od diagnozy PZZPzPN (SD) [lata]		12,71 (10,43)	12,80 (10,34)
Średni wiek w momencie diagnozy PZZPzPN (SD) [lata]		37,5 (13,05)	36,7 (13,97)
Wcześniejsza operacja polipów nosa (%)		144 (70,9%)	147 (71,7%)
Średnia liczba wcześniejszych operacji polipów nosa (SD)		1,4 (1,42)	1,6 (3,05)
Liczba pacjentów z daną liczbą wcześniejszych operacji polipów nosa (%)	0	59 (29,1%)	58 (28,3%)
	1	73 (36,0%)	77 (37,6%)
	≥2	71 (35,0%)	70 (34,1%)
Średni czas od ostatniej, jakiejkolwiek operacji polipów nosa (SD) [lata]		7,71 (6,54)	7,68 (6,24)
Wcześniejsza terapia ogólnoustrojowa glikokortykosteroidami w leczeniu PZZPzPN (%)		130 (64,0%)	137 (66,8%)
Współistniejąca astma (%)		122 (60,1%)	126 (61,5%)
Alergiczny nieżyt nosa (%)		28 (13,8%)	29 (14,1%)
Współistniejąca choroba układu oddechowego zaostrzona przez NLPZ		34 (16,7%)	37 (18,0%)
Średnia BMI (SD) [kg/m^2]		26,60 (4,47)	27,31 (4,62)
Średnie stężenie IgE w surowicy (SD) [IU/ml]		171,2 (259,3)	181,2 (308,5)
Średni wynik endoskopowego badania polipów nosa* (SD)		6,1 (1,2)	6,1 (1,3)
Średni wynik niedrożności nosa^ (SD)		2,59 (0,47)	2,55 (0,54)
Średni wynik oceniający utratę węchu^ (SD)		2,9 (0,4)	2,8 (0,4)
Średni całkowity wynik SNOT-22**		68,2 (18,4)	69,2 (18,4)
Średnia punktacja Lund-Mackaya^^		18,9 (3,7)	18,5 (3,9)
Średni całkowity wynik objawów NPSD#		16,3 (4,1)	16,4 (4,5)
Średnia FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (SD) [l]##		2,87 (0,93)	2,92 (0,85)
Średni procent wartości należnej FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (SD) [%]##		87,2 (16,7)	84,4 (16,1)
Średnia punktacja UPSIT (SD)@		13,1 (7,3)	11,9 (5,9)
Średnia punktacja ACQ-6 (SD)@@##		1,85 (1,23)	1,80 (1,10)
Liczba eozynofilów we krwi/µl	Średnia (SD)	357 (229)	359 (248)
	<150 komórek/µl&	26 (12,8%)	25 (12,2%)
	150-300 komórek/µl&	63 (31,0%)	72 (35,1%)
	≥300 komórek/µl&	112 (55,2%)	106 (51,7%)

Parametr	WAYPOINT	
	TEZ+SoC	PBO+SoC
≥150 komórek/µl[&]	175 (86,2%)[$]	178 (86,8%)[$]
[redacted]		

$ obliczono na podstawie dostępnych danych;
* całkowita punktacja dla obu nozdrzy mieści się w zakresie 0-8, przy czym wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie;
** wynik SNOT-22 (*22-item Sinonasal Outcome Test*) mieści się w zakresie 0-110, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie;
^ wyniki (uzyskane z Dzienniczka Objawów Polipowatości Nosa [NPSD, z ang. *Nasal Polyposis Symptom Diary*]) zgłaszane przez pacjenta mieszczą się w przedziale 0-3, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów;
^^ wyniki oparte są o tomografię komputerową zatok i mieszczą się w zakresie 0-24, gdzie wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie;
^^^ dane z dokumentu [redacted];
# dane dotyczące całkowitego wyniku objawów NPSD (w zakresie od 0 do 24, gdzie wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie) od dwóch chorych zostały wyłączone z analizy z uwagi na krytyczny problem z jakością informacji;
oceniane w podgrupie pacjentów ze współistniejącą astmą;
@ wyniki UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification*) mieszczą się w przedziale 0-40, gdzie wyższe wyniki oznaczają mniejsze nasilenie;
@@ punktacja mieści się w zakresie 0-6, przy czym wynik ≥ 1,5 oznacza źle kontrolowaną astmę;
& brakujące dane dla 4 chorych – po dwóch w każdej z wyróżnionych grup interwencji.

5.2.3 Ocena zgodności populacji badania *WAYPOINT* z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Biorąc pod uwagę poniższe zestawienie, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniu *WAYPOINT*, w tym jej podgrupa bez zapalenia typu 2 lub z zapaleniem typu 2 oraz 1 wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym polipów nosa, dobrze reprezentuje pacjentów, którzy będą leczeni w ramach proponowanego programu lekowego (PPL).

Tabela 12. Wiarygodność zewnętrzna badania *WAYPOINT*.

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu *WAYPOINT*	Wiarygodność zewnętrzna
Kryteria kwalifikacji		
wiek ≥ 18 lat	ukończone 18 lat	**ZGODNE**
ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych	rozpoznanie PZZPzPN	**ZGODNE**

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu *WAYPOINT*	Wiarygodność zewnętrzna
obustronne polipy nosa (potwierdzone badaniem endoskopowym) – wynik w skali NPS ≥5	nasilenie objawów wskazujące na konieczność operacji, zdefiniowane jako całkowity wynik NPS ≥5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza) podczas skriningu, zgodnie z centralną oceną lekarską	**ZGODNE**
wynik w skali SNOT-22 ≥40	całkowity wynik w skali SNOT-22 ≥30 podczas skriningu (wizyta 1)	**ZGODNE** do badania *WAYPOINT* włączano co prawda chorych z mniejszym nasileniem objawów zatokowo-nosowych, niż jest to wymagane w PPL (odpowiednio ≥30 vs ≥40 punktów w skali SNOT-22), ale średnia wartość tej punktacji w grupie TEZ+SoC wyniosła ostatecznie 68,2, a w grupie PBO+SoC 69,2 punktu, co jest >40
brak kontroli choroby stwierdzonej przez lekarza prowadzącego mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub przeciwwskazania do ich zastosowania	udokumentowane leczenie zaostrzeń polipów nosa ogólnoustrojowymi kortykosteroidami przez co najmniej 3 następujące po sobie dni lub jedną dawkę domięśniowego wstrzyknięcia depot (lub przeciwwskazania/nietolerancja) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed wizytą 1, ale nie wciągu ostatnich 3 miesięcy przed tą wizytą i/lub jakiekolwiek przebyte operacje NP (lub przeciwwskazania/nietolerancja)	**CZĘŚCIOWO ZGODNE** W badaniu *WAYPOINT* odsetek chorych z co najmniej jednym zabiegiem polipów nosa wynosił ogółem 71%, a uprzednio leczonych ogólnoustrojowymi kortykosteroidami 65%, niemniej wyniki we wszystkich wyróżnionych podgrupach były spójne z analizą główną, w tym wśród pacjentów z uprzednim zabiegiem chirurgicznym (gdzie były nawet liczbowo lepsze); [redacted]
co najmniej 1 zabieg chirurgiczny zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego (zatoki sitowej tylnej) udokumentowany w wywiadzie (ostatni zabieg wykonany co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do programu) lub przeciwwskazania do operacji zgodnymi z obowiązującymi przeciwskazaniami do zabiegu chirurgicznego w PZZPzPN (kwestionariuszem kwalifikacji do zabiegu)		
adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (zwanej dalej ChPL)	bd.	**ZGODNE** Kryteria włączenia pacjentów do badania *WAYPOINT* nie prezentują wymagań na temat czynności narządowej na podstawie badań laboratoryjnych, ale można założyć, że powinny być one takie, by umożliwić wdrożenie analizowanej terapii bez zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjenta w badaniu klinicznym, co pozwala uznać w tym punkcie zgodność z PPL
brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL	znana alergia lub reakcja na którykolwiek ze składników analizowanych terapii	**ZGODNE**

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria w badaniu *WAYPOINT*	Wiarygodność zewnętrzna
wykluczenie okresu ciąży lub karmienia piersią	▪ stosowanie antykoncepcji przez kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji stosowanych przez uczestniczących w badaniach klinicznych ▪ kobiety niebędące w wieku rozrodczym definiuje się jako kobiety, które są trwale sterylizowane (histerektomia, obustronne usunięcie jajowodów lub obustronne usunięcie jajowodów) lub są po menopauzie ▪ kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji <u>Kryterium wykluczenia:</u> ▪ ciąża i karmienie piersią	ZGODNE

Legenda:

pełna zgodność	częściowa zgodność	brak zgodności

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

W próbie *WAYPOINT* pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do leczenia tezepelumabem lub placebo, obu podawanych podskórnie co 4 tygodnie, pierwszy lek w dawce 210 mg. Dawkę końcową zaplanowano na 48. tydzień, natomiast wizytę kończącą badania na 52. tydzień.

W badaniu nie przewidziano możliwości modyfikacji dawkowania. Po zakończeniu udziału w badaniu uczestnikowi powinna zostać zapewniona standardowa terapia, zgodna z decyzją badacza i lokalną praktyką lekarską. Szczegółowe informacje na temat leków dozwolonych i zabronionych w analizowanym badanie podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej. W ramach podstawowego leczenia standardowego (SoC) pacjenci stosowali kortykosteroidy donosowe w stałej dawce. Dozwolone były ratunkowe podania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych lub operacja polipów nosa w przypadku nasilenia PZZPzPN, ale w momencie poddania się operacji następowało zakończenie terapii tezepelumabem.

Tabela 13. Opis interwencji stosowanych w badaniu *WAYPOINT*.

Parametr	*WAYPOINT*	
	TEZ+SoC	PBO+SoC
Dawkowanie leków	**TEZ:** tezepelumab ▪ podskórnie ▪ w dawce 210 mg ▪ co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu	**PBO:** placebo ▪ podskórnie ▪ roztwór 0,7% karboksymetylocelulozy sodowej w 10 mM octanie, 250 mM L-prolinie i 0,01% polisorbacie 80

Parametr	*WAYPOINT*	
	TEZ+SoC	PBO+SoC
	▪ lek podawano w fabrycznie napełnionej strzykawce o objętości 1,91 ml	▪ co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu ▪ lek podawano w fabrycznie napełnionej strzykawce o objętości 1,91 ml
Modyfikacja dawkowania	Zabroniona.	
SoC	Jeśli to możliwe, donosowe kortykosteroidy powinny być utrzymywane w stałej dawce przez cały okres badań przesiewowych i badania właściwego. Nie należy stosować żadnych innych leków, które mają na celu zapobieganie nawrotom polipów. Wszyscy uczestnicy będą stosować donosowe kortykosteroidy przez minimum 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuować przez cały okres badania. Standardowy furoinian mometazonu w aerozolu do nosa (50 µg/aplikację) powinien być stosowany do każdego nozdrza dwa razy dziennie (łącznie 400 µg dziennie) lub równoważny donosowy kortykosteroid, chyba że istnieją medyczne wskazania do stosowania niższej dawki dziennej. Dawka równoważna powinna odnosić się do najwyższej zatwierdzonej w danym kraju dawki donosowego kortykosteroidy w leczeniu PZZPzPN. Zastosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów jako terapii ratunkowej było dozwolone w celu łagodzenia objawów zaostrzenia polipów nosowych bądź astmy, na podstawie decyzji badacza.	
Leczenie po zakończeniu badania	Uczestnikowi powinna zostać zapewniona standardowa terapia, zgodna z decyzją badacza i lokalną praktyką lekarską.	
Leczenie dozwolone	▪ wymagano, aby wszelkie leki lub szczepionki, w tym terapie dostępne bez recepty, witaminy i/lub suplementy ziołowe, które pacjenci przyjmują w momencie włączenia do badania lub w jego trakcie, były odpowiednio udokumentowane (z powodem zastosowania, datą rozpoczęcia i zakończenia terapii oraz informacją o stosowanej dawce) ▪ ratunkowe podanie glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych lub operacja polipów nosa w przypadku nasienia PZZPzPN (w momencie poddania się operacji następowało zakończenie terapii tezepelumabem)	
Leczenie z ograniczonym stosowaniem	▪ szczepionki inaktywowane – niedozwolone w ciągu 5 dni przed lub w ciągu 5 dni po jakiejkolwiek wizycie w badaniu, podczas której podawano analizowane leki ▪ szczepionki przeciw COVID-19 – jeśli szczepienie przeciw COVID-19 leży w najlepszym interesie uczestnika i chory zostanie zaszczepiony w trakcie badania, podawanie analizowanej terapii może być kontynuowane, ale zaleca się, aby nie była ona podawana w ciągu 14 dni przed i 28 dni po dawce szczepionki ▪ dowolny lek immunosupresyjny – miejscowy, dozwolony w zależności od decyzji badacza ▪ immunoterapia alergenowa – dozwolona, jeśli stabilne leczenie zostało rozpoczęte 30 dni przed pierwszą wizytą; nie były możliwe zmiany w trakcie leczenia; nie należy jej podawać tego samego dnia, co interwencje analizowane w próbie ▪ leki obkurczające naczynia krwionośne (miejscowe lub ogólnoustrojowe) – dozwolone w przypadku zabiegów endoskopowych ▪ ogólnoustrojowe kortykosteroidy jako terapia podtrzymująca – niedozwolone w ciągu 3 miesięcy poprzedzających pierwszą wizytę, natomiast w czasie trwania badania są dozwolone jako środek ratunkowy w celu złagodzenie objawów polipów nosa, leczenia zaostrzeń astmy lub innych wskazań wg oceny badacza; zaleca się także pacjenci powstrzymywali się od stosowania systemowych kortykosteroidów przez pierwsze 3 miesiące od randomizacji, z wyjątkiem nagłych przypadków lub jeśli badacz uzna to za niezbędne	
Leczenie zabronione	▪ stenty donosowe uwalniające kortykosteroidy – niedozwolone w okresie 6 miesięcy przed pierwszą wizytą lub w trakcie badania	

Parametr	*WAYPOINT*	
	TEZ+SoC	PBO+SoC
	▪ leki donosowe, w tym donosowe krople z kortykosteroidami – dozwolone są tylko: spray do nosa z furoinianem mometazonu lub ekwiwalent donosowych kortykosteroidów ▪ każde leczenie immunosupresyjne, w tym: metotreksat, cyklosporyna, mykofenolan, takrolimus, złoto, penicylamina, sulfasalazyna, hydroksychlorochina, azatiopryna, cyklofosfamid – niedozwolone w okresie 3 miesięcy przed pierwszą wizytą; w czasie badania i 3 miesiące lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) po ostatniej dawce analizowanej interwencji ▪ odczulanie na aspirynę – stosowanie aspiryny w ramach schematu odczulania w leczeniu chorób układu oddechowego zaostrzonych przez aspirynę jest niedozwolone; wszystkie inne zastosowania aspiryny są dozwolone w przypadku innych schorzeń ▪ jakiekolwiek leki biologiczne (zatwierdzone lub w fazie badań; przeciwciała mono- i poliklonalne) – niedozwolone w okresie 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed pierwszą wizytą; podczas okresu skriningu i fazy *run-in* oraz w trakcie leczenia, a także 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) po ostatniej dawce analizowanych terapii ▪ inny produkt w fazie badań – niedozwolony w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) przed pierwszą wizytą, podczas okresu skriningu i fazy *run-in* oraz w trakcie leczenia, a także najlepiej w ciągu 4 tygodniu od ostatniej dawki analizowanych terapii ▪ żywe szczepionki atenuowane – niedozwolone w okresie 30 dni przed randomizacją; w trakcie badania oraz 16 tygodni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który okres jest dłuższy) po ostatniej dawce analizowanego leczenia ▪ produkty krwiopochodne lub terapia immunoglobulinami – niedozwolone 30 dni przed pierwszą wizytą, podczas okresu skriningu i fazy *run-in* oraz w trakcie leczenia, a także najlepiej w ciągu 4 tygodniu od ostatniej dawki analizowanych terapii ▪ ziołowe środki lecznicze w terapii PZZPzPN – nie są dozwolone na 30 dni przed pierwszą wizytą, podczas okresu skriningu i fazy *run-in* oraz w trakcie leczenia, a także najlepiej w ciągu 4 tygodniu od ostatniej dawki analizowanych terapii	

5.4 Skuteczność kliniczna

W ocenie skuteczności klinicznej z analizowanego badania przedstawiono w większości wyniki z 52 tygodni. W przypadku analizy odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) i SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu) zaprezentowano także dane po 24 tygodniach, ponieważ odpowiadało to kryterium oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego (dokument [redacted]). Ponadto na podstawie danych otrzymanych od Wnioskodawcy podano także wyniki we wspomnianych punktach końcowych także dla populacji docelowej dla SoC (dokument [redacted]). Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem.

5.4.1 Skala oceny polipów nosa (NPS) w badaniu endoskopowym

Jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu *WAYPOINT* była zmiana całkowitej punktacji endoskopowej oceny polipów nosa (skala NPS, z ang. *Nasal-Polyp Score*). Stanowiła ona sumę wyników dla prawego i lewego nozdrza (maksymalnie 8), przy czym wynik dla każdego z nich mieścił się w zakresie od 0 (brak polipów nosa) do 4 (duże polipy nosa powodujące całkowitą lub prawie całkowitą niedrożność dolnej jamy nosowej). Ocena wyników badania endoskopowego była prowadzona centralnie, a wykonujący je nie byli świadomi jaką interwencję otrzymywali pacjenci. Jest to skala wykorzystywana przy określaniu kryteriów włączenia do programu lekowego (NPS ≥5), jak i przy ocenie w nim skuteczności leczenia (oczekiwana redukcja wyniku o ≥1 pkt). Szczegółowe informacje na temat tej oceny zamieszczono w poniższej tabeli – wykazano, że średnia redukcja punktacji całkowitego wyniku oceny polipów nosa (poprawa) była w 52. tygodniu istotnie większa w grupie TEZ+SoC (i osiągnęła próg oczekiwanej redukcji punktacji w programie lekowym) w odniesieniu do grupy kontrolnej: MD = -2,07 punktu (95% CI: -2,39; -1,74), p < 0,001.

Tabela 14. Skala oceny polipów nosa (NPS) w badaniu endoskopowym; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PBO+SoC (N = 205)	MD (95% CI), p^
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	3,6 (1,86)	5,1 (1,79)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)^	-2,46 (0,11)	-0,39 (0,12)	**-2,07 (-2,39;-1,74), p < 0,001^^**

^ metoda najmniejszych kwadratów;
^^ MD (95% CI) dla analizy z brakującymi danymi imputowanymi metodą kontroli opartej na przyczynie przerwania wyniósł -2,05 (-2,38; -1,73).

5.4.1.1 Odsetek pacjentów z określoną redukcją punktacji skali NPS

Odnaleziono także dane na temat odsetka pacjentów z określoną redukcją, a więc poprawą punktacji skali NPS. W populacji ogólnej badania zarówno dla redukcji o ≥ 1 punkt, jak i ≥ 2 punkty, szansa jej uzyskania była w 52. tygodniu badania znamiennie większa podczas terapii TEZ+SoC w porównaniu do PBO+SoC, odpowiednio OR = 8,67 (95% CI: 5,25; 14,32) i OR = 8,19 (95% CI: 5,04; 13,32). [redacted]

Tabela 15. Odsetek pacjentów z określoną redukcją punktacji skali NPS; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC	PBO+SoC	OR (95% CI)#
24 tyg.			
Populacja ITT (N = 203 vs N = 205)			
[redacted]			
Populacja docelowa dla SoC [redacted]			
[redacted]			
52 tyg.			
Populacja ITT (N = 203 vs N = 205)			
Redukcja punktacji NPS o ≥ 1 punkt od wartości wyjściowej (MCID)	161 (79,3%)	65 (31,7%)	**8,67 (5,25; 14,32), IS**
Redukcja punktacji NPS o ≥ 2 punkty od wartości wyjściowej	129 (63,5%)	39 (19,0%)	**8,19 (5,04; 13,32), IS**
Populacja docelowa dla SoC [redacted]			
[redacted]			

^ dane z dokumentu [redacted];
^^ dane z dokumentu [redacted];
# obliczone metodą regresji logistycznej z czynnikami w postaci terapii, regionu, wyjściowego współwystępowania astmy, choroby układu oddechowego zaostrzonej przez NLPZ/aspirynę i statusu wcześniejszego zabiegu oraz wyjściowym wynikiem NPS jako zmienną towarzyszącą.

5.4.1.2 Skala oceny polipów nosa (NPS) w badaniu endoskopowym – analiza w podgrupach

W kolejnej tabeli, jak i na wykresie przedstawiono dane na temat analizy polipów nosa wg skali NPS w poszczególnych podgrupach pacjentów. Wyniki w tych podgrupach były spójne z analizą główną.

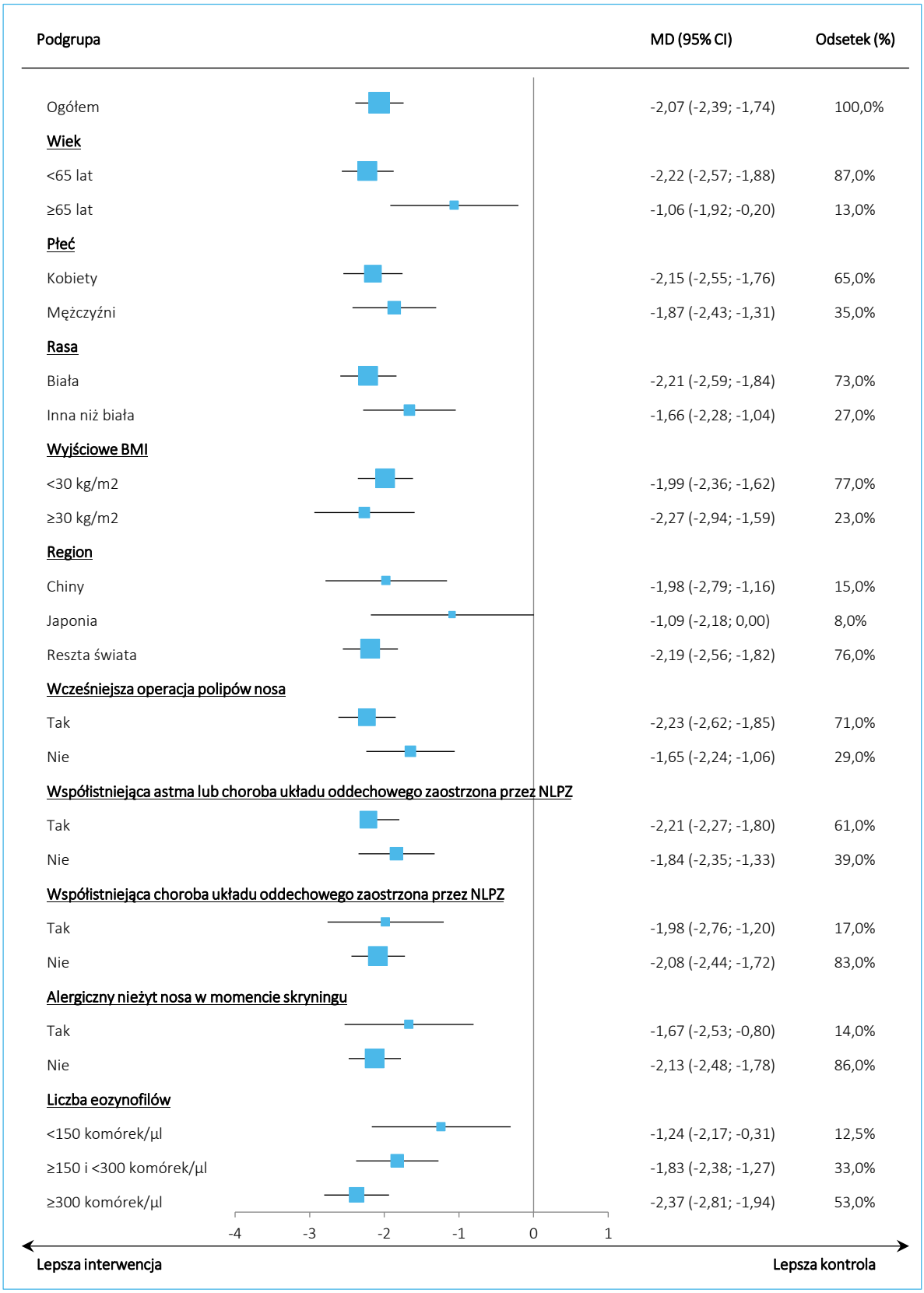
Tabela 16. Analiza polipów nosa wg skali NPS – ocena w podgrupach; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Podgrupa	TEZ+SoC, N/średnia zmiana^	PBO+SoC, N/średnia zmiana^	MD (95% CI)^
Ogółem	203/-2,458	205/-0,392	**-2,065 (-2,389;-1,742)**
Wiek w momencie skriningu [lata]			
<65	174/-2,554	179/-0,331	**-2,223 (-2,570;-1,875)**
≥65	29/-1,879	26/-0,817	**-1,062 (-1,920;-0,203)**
Płeć			
Kobiety	126/-2,437	140/-0,285	**-2,152 (-2,549;-1,756)**
Mężczyźni	77/-2,490	65/-0,625	**-1,866 (-2,427;-1,305)**
Rasa			
Biała	150/-2,604	149/-0,391	**-2,213 (-2,590;-1,837)**
Inna niż biała	53/-2,052	56/-0,389	**-1,663 (-2,284;-1,043)**
Wyjściowe BMI			
< 30 kg/m^2	163/-2,470	151/-0,485	**-1,986 (-2,355;-1,616)**
≥ 30 kg/m^2	40/-2,403	54/-0,137	**-2,266 (-2,938;-1,594)**
Region			
Chiny	29/-2,339	34/-0,365	**-1,975 (-2,789;-1,160)**
Japonia	17/-2,255	16/-1,167	-1,089 (-2,181; 0,004)
Reszta świata	157/-2,503	155/-0,317	**-2,187 (-2,556;-1,818)**
Wcześniejsza operacja polipów nosa			
Tak	144/-2,598	147/-0,366	**-2,232 (-2,616;-1,848)**
Nie	59/-2,113	58/-0,463	**-1,649 (-2,242;-1,057)**
Współistniejąca astma lub choroba układu oddechowego zaostrzona przez NLPZ			
Tak	122/-2,760	126/-0,547	**-2,214 (-2,268;-1,799)**
Nie	81/-1,992	79/-0,156	**-1,836 (-2,346;-1,326)**
Współistniejąca choroba układu oddechowego zaostrzona przez NLPZ			
Tak	34/-2,885	37/-0,903	**-1,982 (-2,761;-1,204)**
Nie	169/-2,367	168/-0,285	**-2,083 (-2,441;-1,724)**
Alergiczny nieżyt nosa w momencie skriningu			
Tak	28/-2,087	29/-0,418	**-1,669 (-2,533;-0,804)**

Podgrupa	TEZ+SoC, N/średnia zmiana^	PBO+SoC, N/średnia zmiana^	MD (95% CI)^
Nie	175/-2,517	176/-0,389	**-2,128 (-2,478;-1,778)**
Liczba eozynofilów			
<150 komórek/µl	26/-1,937	25/-0,699	**-1,237 (-2,168;-0,307)**
≥150 i <300 komórek/µl	63/-2,278	72/-0,452	**-1,826 (-2,378;-1,274)**
≥300 komórek/µl	112/-2,648	106/-0,277	**-2,371 (-2,806;-1,937)**

^ metoda najmniejszych kwadratów.

Wykres 3. Analiza polipów nosa wg skali NPS – ocena w podgrupach; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.



5.4.2 Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS)

Drugim pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena niedrożności nosa przez pacjenta (skala NCS, z ang. *Nasal-Congestion Score*). Średni jej wynik mieścił się w zakresie od 0 (brak niedrożności) do 3 (silna niedrożność). Niedrożność oceniali codziennie pacjenci w dzienniczku objawów polipowatości nosa (*Nasal Polyposis Symptom Diary*). Średnia punktacja stanowiła średnią wszystkich dziennych wyników w okresie 14 dni i był obliczany, jeśli dostępnych było co najmniej 8 z 14 ocen.

Szczegółowe informacje na temat tej oceny zamieszczono w poniższej tabeli – wykazano, że średnia redukcja punktacji oceniającej niedrożność nosa była w 52. tygodniu istotnie większa podczas terapii TEZ+SoC w odniesieniu do PBO+SoC: MD = -1,03 (95% CI: -1,20; -0,86), p < 0,001.

Tabela 17. Ocena niedrożności nosa; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PBO+SoC (N = 205)	MD (95% CI), p^
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	0,78 (0,73)	1,38 (0,91)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)^	-1,74 (0,06)	-0,72 (0,06)	**-1,03 (-1,20;-0,86), p < 0,001^^**

^ metoda najmniejszych kwadratów;
^^ MD (95% CI) dla analizy z brakującymi danymi imputowanymi metodą kontroli opartej na przyczynie przerwania wyniósł -1,02 (-1,19; -0,85).

5.4.2.1 Odsetek pacjentów z określoną redukcją punktacji skali NCS

W badaniu *WAYPOINT* podano też informacje na temat odsetka pacjentów z redukcją punktacji skali NCS o ≥ 1 punkt, a więc jej znaczącą poprawą. Szansa jej uzyskania była znamiennie większa podczas terapii TEZ+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej, OR = 6,79 (95% CI: 4,19; 11,00).

Tabela 18. Odsetek pacjentów z określoną redukcją punktacji skali NCS; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PBO+SoC (N = 205)	OR (95% CI)
Redukcja punktacji NCS o ≥ 1 punkt od wartości wyjściowej (znacząca [*meaningful*]; MCID)	149 (73,4%)	68 (33,2%)	**6,79 (4,19; 11,00), IS**

5.4.2.1 Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS) – analiza w podgrupach

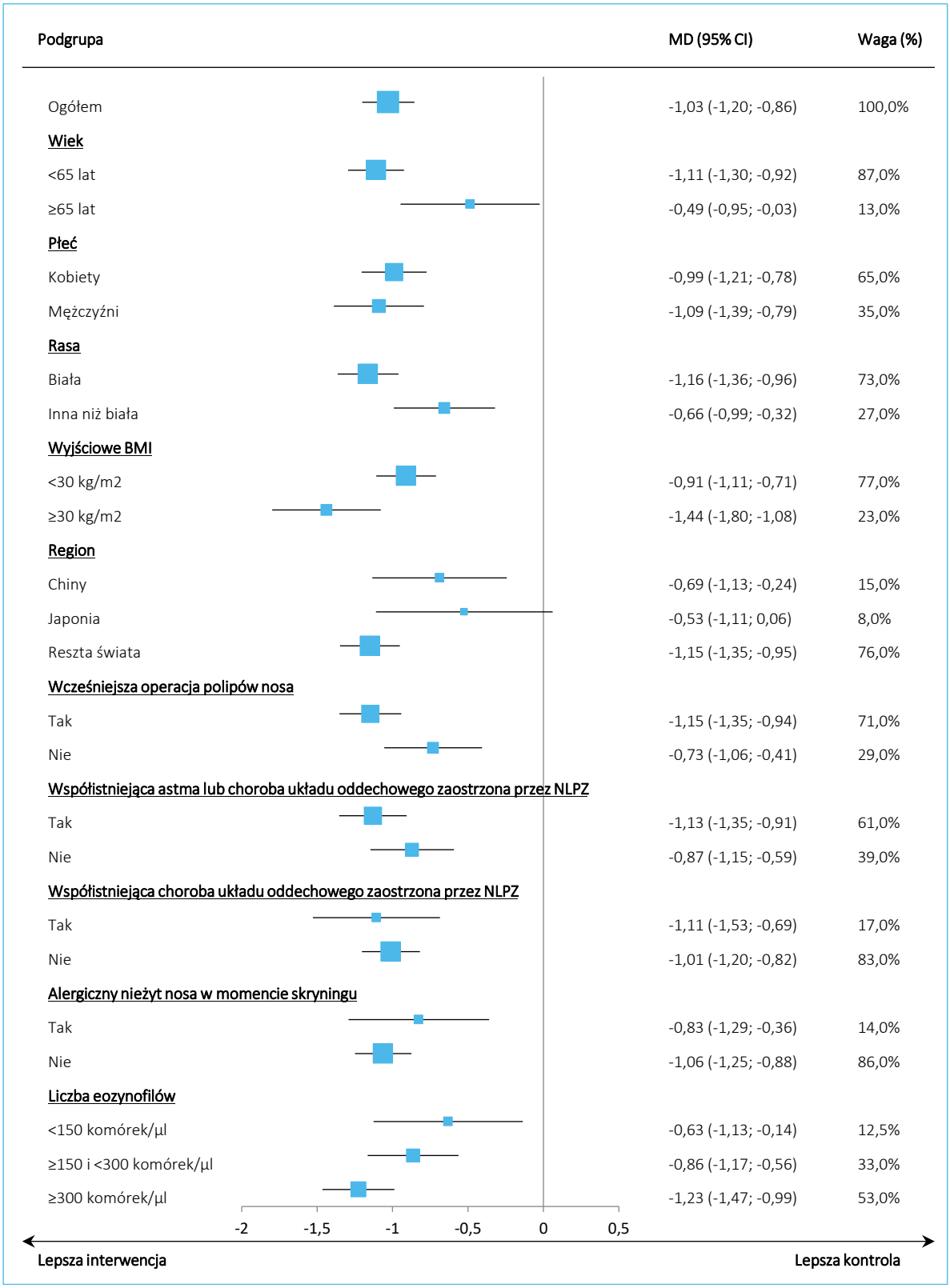
W kolejnej tabeli przedstawiono dane na temat oceny niedrożności nosa wg skali NCS w poszczególnych podgrupach pacjentów. Wyniki w tych podgrupach były spójne z analizą główną.

Tabela 19. Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS) – ocena w podgrupach; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Podgrupa	TEZ+SoC, N/średnia zmiana^	PBO+SoC, N/średnia zmiana^	MD (95% CI)^
Ogółem	203/-1,743	205/-0,715	**-1,028 (-1,201;-0,855)**
Wiek w momencie skriningu [lata]			
<65	174/-1,767	179/-0,658	**-1,109 (-1,295;-0,924)**
≥65	29/-1,594	26/-1,107	**-0,486 (-0,947;-0,025)**
Płeć			
Kobiety	126/-1,704	140/-0,714	**-0,990 (-1,205;-0,775)**
Mężczyźni	77/-1,807	65/-0,717	**-1,090 (-1,389;-0,792)**
Rasa			
Biała	150/-1,765	149/-0,602	**-1,163 (-1,364;-0,961)**
Inna niż biała	53/-1,676	56/-1,019	**-0,657 (-0,992;-0,321)**
Wyjściowe BMI			
< 30 kg/m^2	163/-1,681	151/-0,771	**-0,910 (-1,108;-0,712)**
≥ 30 kg/m^2	40/-1,996	54/-0,558	**-1,438 (-1,798;-1,078)**
Region			
Chiny	29/-1,386	34/-0,697	**-0,688 (-1,134;-0,243)**
Japonia	17/-1,646	16/-1,121	-0,525 (-1,110; 0,061)
Reszta świata	157/-1,823	155/-0,673	**-1,150 (-1,348;-0,952)**
Wcześniejsza operacja polipów nosa			
Tak	144/-1,800	147/-0,653	**-1,147 (-1,352;-0,942)**
Nie	59/-1,602	58/-0,871	**-0,731 (-1,055;-0,407)**
Współistniejąca astma lub choroba układu oddechowego zaostrzona przez NLPZ			
Tak	122/-1,857	126/-0,727	**-1,131 (-1,354;-0,907)**
Nie	81/-1,568	79/-0,698	**-0,870 (-1,147;-0,593)**
Współistniejąca choroba układu oddechowego zaostrzona przez NLPZ			
Tak	34/-1,891	37/-0,784	**-1,107 (-1,528;-0,686)**
Nie	169/-1,712	168/-0,701	**-1,011 (-1,203;-0,819)**
Alergiczny nieżyt nosa w momencie skriningu			
Tak	28/-1,745	29/-0,919	**-0,826 (-1,292;-0,360)**
Nie	175/-1,743	176/-0,681	**-1,062 (-1,249;-0,875)**
Liczba eozynofilów			
<150 komórek/µl	26/-1,412	25/-0,780	**-0,632 (-1,126;-0,137)**
≥150 i <300 komórek/µl	63/-1,648	72/-0,783	**-0,864 (-1,165;-0,563)**
≥300 komórek/µl	112/-1,887	106/-0,660	**-1,226 (-1,465;-0,988)**

^ metoda najmniejszych kwadratów.

Wykres 4. Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS) – ocena w podgrupach; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.



5.4.1 Kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22)

Kolejnym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była ocena objawów zatokowo-nosowych wg kwestionariusza SNOT-22 (*22-item Sinonasal Outcome Test*). Obejmuje on 22 zagadnienia oceniając swoistą dla schorzeń nosa i zatok jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL). Zawiera on zgłaszane przez pacjenta problemy fizyczne, ograniczenia funkcjonalne oraz konsekwencje emocjonalne wynikające ze schorzeń nosowo-zatokowych. Nasilenie objawów i ich wpływ na funkcjonowanie w ciągu ostatnich 2 tygodni, zgłaszane przez pacjenta, oceniane są za pomocą 6-punktowej skali (od 0 – „żaden problem" do 5 – „problem tak duży, jak to tylko możliwe"). Całkowity wynik jest sumą punktów za poszczególne pozycje i mieści się w zakresie od 0 do 110 (wyższe wyniki wskazują na gorszy stan kliniczny). Dla zmiany wyniku indywidualnego pacjenta ustalono minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) na poziomie 8,90 punktu. Jest to także kwestionariusz wykorzystywany przy określaniu kryteriów włączenia do programu lekowego (≥40), jak i przy ocenie skuteczności leczenia (oczekiwana redukcja wyniku o ≥8,9 pkt).

Szczegółowe informacje na temat tego punktu końcowego zawiera następna tabela. Poprawa oceny objawów we wspomnianej skali była w 52. tygodniu w grupie TEZ+SoC była istotna klinicznie, znacznie przekraczając próg odpowiedzi w programie lekowym, oraz była istotnie większa w porównaniu do PBO+SoC, MD = -27,26 (95% CI: -32,32; -22,21), p < 0,001.

Tabela 20. Objawy zatokowo-nosowe wg skali SNOT-22; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PBO+SoC (N = 205)	MD (95% CI), p^
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	22,2 (18,86)	36,7 (0,83)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)^	-45,02 (1,81)	-17,76 (1,84)	**-27,26 (-32,32;-22,21), p < 0,001**

^ metoda najmniejszych kwadratów.

5.4.1.1 Odsetek pacjentów z określoną redukcją punktacji skali SNOT-22

W badaniu *WAYPOINT* podano też informacje na temat odsetka pacjentów z redukcją punktacji skali NCS o ≥ 8,9 punktu, a więc minimalnie klinicznie istotną różnicą. [redacted]

[redacted]

Tabela 21. Odsetek pacjentów z redukcją punktacji skali SNOT-22 o ≥ 8,9 punktu; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC	PBO+SoC	OR (95% CI)#
Populacja ITT [redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Populacja docelowa dla SoC [redacted]			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

^ dane z dokumentu [redacted];
^^ dane z dokumentu [redacted];
# obliczone metodą regresji logistycznej z czynnikami w postaci terapii, regionu, wyjściowego współwystępowania astmy, choroby układu oddechowego zaostrzonej przez NLPZ/aspirynę i statusu wcześniejszego zabiegu oraz wyjściowym wynikiem NPS jako zmienną towarzyszącą.

5.4.1 Konieczność stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych/leczenia chirurgicznego zatok przynosowych

Kolejna tabela podsumowuje wyniki kluczowych drugorzędowych punktów końcowych typu czas do zdarzenia, które analizowano w próbie *WAYPOINT*. Wykazano, że hazard wystąpienia pierwszej decyzji o leczeniu chirurgicznym polipów nosa i/lub zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych, pierwszej decyzji wyłącznie o leczeniu chirurgicznym polipów nosa, jak i tylko wdrożenia terapii glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi był znamiennie niższy podczas terapii TEZ+SoC, odpowiednio HR = 0,08 (95% CI: 0,03; 0,17), p < 0,001, HR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,09), p < 0,001 i HR = 0,12 (95% CI: 0,04; 0,27), p < 0,001. Odnalezione dane podsumowano w kolejnej tabeli.

Tabela 22. Konieczność stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych/leczenia chirurgicznego zatok przynosowych; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PBO+SoC (N = 205)	HR (95% CI)^
Pierwsza decyzja o leczeniu chirurgicznym polipów nosa i/lub zastosowaniu	5,7% (95% CI: 1,3%; 15,0%)^^	30,6% (95% CI: 24,2%; 37,1%)^^	**0,08 (0,03; 0,17), IS**

Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PBO+SoC (N = 205)	HR (95% CI)^
glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych w 52. tygodniu			
Pierwsza decyzja o leczeniu chirurgicznym polipów nosa w 52. tygodniu	0,5% (95% CI: 0,0%; 2,5%)^^	22,1% (95% CI: 16,4%; 28,2%)^^	**0,02 (0,00; 0,09), IS**
Pierwsza decyzja o zastosowaniu glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych w 52. tygodniu	5,2% (95% CI: 1,1%; 14,7%)^^	18,3% (95% CI: 13,3%; 24,1%)^^	**0,12 (0,04; 0,27), IS**

^ współczynniki hazardu oparte są na modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z dopasowaniem na leczenie, wyjściowe współwystępowanie astmy, przebytą operację polipów nosa oraz region geograficzny;
^^ odsetki i przedziały ufności to szacunki metodą Kaplana-Meiera dotyczące odsetka pacjentów ze zdarzeniami.

5.4.2 Ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a

W analizowanej próbie przedstawiono także ocenę stopnia zaawansowania choroby na podstawie tomografii komputerowej w ramach skali Lund-Mackay'a, która ocenia zacienienie zatok (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy). Jej punktacja mieści się w zakresie 0-24, gdzie wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie schorzenia i potencjalne trudności w identyfikacji struktur anatomicznych w zatokach. Szczegółowe informacje na temat tej oceny podsumowano w kolejnej tabeli. Poprawa stanu zatok we wspomnianej skali była w 52. tygodniu znamiennie większa w grupie TEZ+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej, MD = -5,72 (95% CI: -6,39; -5,06), p < 0,001.

Tabela 23. Ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackaya; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PBO+SoC (N = 205)	MD (95% CI), p^
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	12,47 (3,72)	17,69 (4,20)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)^	-6,27 (0,24)	-0,55 (0,24)	**-5,72 (-6,39;-5,06), p < 0,001**

^ metoda najmniejszych kwadratów.

5.4.3 Nasilenie objawów polipów nosa

Kolejnym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym próby *WAYPOINT* była ocena całkowitej punktacji w dzienniczku objawów polipów nosa (NPSD, z ang. *Nasal Polyposis Symptom Diary*). Wyniki znajdują się w zakresie od 0 do 24, a wyższe oznaczają większą ciężkość schorzenia. Dane na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej – wykazano, że średnia redukcja całkowitego wyniki NPSD w 52. tygodniu była istotnie większa w grupie TEZ+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej, MD = -6,89 (95% CI: -8,02; -5,76), p < 0,001.

Tabela 24. Nasilenie objawów polipów nosa (NPSD); TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PBO+SoC (N = 205)	MD (95% CI), p^
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	5,66 (4,44)	9,60 (5,18)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)^	-10,39 (0,40)	-3,50 (0,41)	**-6,89 (-8,02;-5,76), p < 0,001**

^ metoda najmniejszych kwadratów.

5.4.4 Utrata węchu

W badaniu *WAYPOINT* przeprowadzono także analizę utraty węchu przez pacjentów w ramach w dzienniczka objawów polipowatości nosa (*Nasal Polyposis Symptom Diary*) (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy). Punktacja takiej oceny mieści się w przedziale 0-3, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów. Szczegółowe informacje na temat tego punktu końcowego zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej. Poprawa węchu była w 52. tygodniu znamiennie większa w grupie TEZ+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej, MD = -1,00 (95% CI: -1,18; -0,83), p < 0,001.

Tabela 25. Ocena utraty węchu; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PBO+SoC (N = 205)	MD (95% CI), p^
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	1,55 (1,07)	2,43 (0,83)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)^	-1,26 (0,06)	-0,26 (0,06)	**-1,00 (-1,18;-0,83), p < 0,001**

^ metoda najmniejszych kwadratów.

5.4.5 Ocena węchu – test identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT)

W badaniu *WAYPOINT* wykonano też ocenę węchu wg skali UPSIT (*The University of Pennsylvania Smell Identification Test*) - dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. Funkcję węchu można szczegółowo badać za pomocą tego ilościowego testu, w którym wykorzystuje się substancje zapachowe (odoranty) zamknięte w mikrokapsułkach. Są one uwalniane poprzez skrobanie nasyconych standaryzowanym zapachem pasków testowych. Do przeprowadzenia testu używa się czterech zestawów, z których każda zawiera po 10 substancji zapachowych. Uczestnicy badania proszeni są o zidentyfikowanie zapachu spośród 4 możliwości, nawet jeśli nie odczuwa żadnego zapachu. Wynik opiera się na liczbie prawidłowo zidentyfikowanych zapachów (zakres punktacji od 0 do 40), przy czym wyższy oznacza mniejsze nasilenie objawów. Pozyskane dane prezentuje następna tabela.

Ocena węchu (identyfikacja zapachów) uległa poprawie w grupie TEZ+SoC i nieznacznemu pogorszeniu w PBO+SoC. Zmiana (poprawa) odnotowana w 52. tygodniu była znamiennie większa w grupie TEZ+SoC w odniesieniu do PBO+SoC: MD = 9,46 (95% CI: 7,82;11,10).

Tabela 26. Ocena węchu – test identyfikacji zapachów wg skali UPSIT; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC (N = 177)	PBO+SoC (N = 148)	MD (95% CI), p^
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	22,6 (8,77)	14,7 (7,89)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)^	9,31 (0,60)	-0,15 (0,60)	**9,46 (7,82; 11,10), IS**

^ metoda najmniejszych kwadratów.

5.4.6 Anosmia

Dodatkowo w badaniu podano także informacje na temat odsetka pacjentów z całkowitą utratą węchu w 52. tygodniu - dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy. Ryzyko wystąpienia całkowitej utraty węchu było znamiennie niższe podczas terapii TEZ+SoC w porównaniu do PBO+SoC: RR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,54), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001.

Tabela 27. Odsetek pacjentów z całkowitą utratą węchu (anosmia); TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC, n/177 (%)	PBO+SoC, n/148 (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Anosmia	56 (31,6%)	110 (74,3%)	**0,43 (0,34; 0,54) p < 0,0001**	**-0,43 (-0,53;-0,33) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.1 Ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym

W badaniu *WAYPOINT* przeprowadzono również pomiar FEV1 przed podaniem leków rozkurczowych oskrzela u pacjentów ze współistniejącą astmą (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy). Jego wyniki zamieszczono w tabeli poniżej. Nie stwierdzono istotnych różnic w zmianie tego parametru w 52. tygodniu między wyróżnionymi grupami.

Tabela 28. FEV1 (l) przed podaniem leków rozkurczowych; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC (N = 122)	PBO+SoC (N = 126)	MD (95% CI), p^
Średnia wartość (l) w 52. tygodniu (SD)	2,89 (0,93)	2,43 (0,83)	-
Średnia zmiana (l) od wartości wyjściowej (SE)^	0,02 (0,04)	0,03 (0,04)	-0,01 (-0,12; 0,11), NS

^ metoda najmniejszych kwadratów.

5.4.2 Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6)

Kolejnym dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym ocenionym w próbie *WAYPOINT* była kontrola astmy wg kwestionariusza ACQ-6, wykonana u pacjentów z astmą. Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6) służy do oceny objawów astmy, takich jak: przebudzenia w nocy, objawy po przebudzeniu, ograniczenie aktywności, duszność, świszczący oddech oraz stosowanie krótko działających beta-agonistów. Uczestnicy są proszeni o ocenę poziomu kontroli astmy, pytania mają jednakową wagę i są punktowane w skali od 0 (pełna kontrola) do 6 (całkowity brak kontroli). Końcowy wynik ACQ-6 to średnia arytmetyczna z uzyskanych odpowiedzi. Średni wynik ≤ 0,75 wskazuje na astmę dobrze kontrolowaną; wynik w przedziale > 0,75 i < 1,5 wskazuje na astmę częściowo kontrolowaną, a wynik ≥ 1,5 wskazuje na astmę niedostatecznie kontrolowaną. Indywidualne zmiany wyniku o co najmniej 0,5 punktu są uważane za klinicznie istotne.

Poprawa kontroli astmy w 52. tygodniu była istotnie większa podczas terapii TEZ+SoC w porównaniu do PBO+SoC: MD = -0,39 (95% CI: -0,59; -0,19), p = 0,001.

Tabela 29. Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6); TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Parametr	TEZ+SoC (N = 203)	PBO+SoC (N = 205)	MD (95% CI), p^
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	0,60 (0,61)	0,98 (0,88)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SE)^	-1,20 (0,07)	-0,82 (0,08)	**-0,39 (-0,59;-0,19), p = 0,001^^**

^ metoda najmniejszych kwadratów;
^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Desrosiers 2025*.

5.5 Bezpieczeństwo

5.5.1 Ogólne kategorie AEs

W tabeli poniżej zebrano informacje na temat liczby i odsetka chorych z ogólnymi kategoriami zdarzeń niepożądanych odnotowanych w próbie *WAYPOINT*. Nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania jakichkolwiek AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs prowadzących do zgonu, jak i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii TEZ lub PBO.

Tabela 30. Ogólne kategorie AEs; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Kategoria AEs	TEZ+SoC, n/203 (%)	PBO+SoC, n/205 (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Jakiekolwiek AEs	159 (78,3%)	158 (77,1%)	1,02 (0,92; 1,13) p = 0,7613	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,7613
Ciężkie (*serious*) AEs, w tym zgon	10 (4,9%)	12 (5,9%)	0,84 (0,37; 1,90) p = 0,6788	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6781
AEs prowadzące do zgonu	0 (0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
AEs prowadzące do przerwania terapii TEZ lub PBO	1 (0,5%)	3 (1,5%)	0,34 (0,04; 3,21) p = 0,3439	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3179

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.2 Poszczególne AEs

Kolejna tabela przedstawia dane na temat częstości występowania poszczególnych AEs, które odnotowano u ≥ 3% pacjentów z badania *WAYPOINT*. Istotne różnice na niekorzyść TEZ+SoC stwierdzono w przypadku zapalenia błony śluzowej nosa i gardła (RR = 1,82 [95% CI: 1,09; 3,03]), NNH = 13 [95% CI: 7; 75], p = 0,0219) oraz zapalenia gardła (RR = 9,09 [95% CI: 1,16; 71,09]), NNH = 26 [95% CI: 15; 105], p = 0,0219). Z kolei pogorszenie przewlekłego zapalania zatok przynosowych z polipami nosa i pogorszenie astmy występowało istotnie rzadziej podczas terapii tezepelumabem, odpowiednio RR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,44), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), p < 0,0001 i RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,64), NNT = 19 (95% CI: 12; 50), p = 0,0169.

Tabela 31. Poszczególne AEs; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

AEs	TEZ+SoC, n/203 (%)	PBO+SoC, n/205 (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
COVID-19	47 (23,2%)	40 (19,5%)	1,19 (0,82; 1,73) p = 0,3704	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3690
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	36 (17,7%)	20 (9,8%)	**1,82 (1,09; 3,03)** **p = 0,0219**	**0,08 (0,01; 0,15)** **NNH = 13 (7; 75)** **p = 0,0186**
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19 (9,4%)	11 (5,4%)	1,74 (0,85; 3,57) p = 0,1282	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1216
Ból głowy	17 (8,4%)	15 (7,3%)	1,14 (0,59; 2,23) p = 0,6915	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6913
Krwawienie z nosa	12 (5,9%)	7 (3,4%)	1,73 (0,70; 4,31) p = 0,2381	0,02 (-0,02; 0,07) p = 0,2312
Pogorszenie przewlekłego zapalania zatok przynosowych z polipami nosa	11 (5,4%)	47 (22,9%)	**0,24 (0,13; 0,44)** **p < 0,0001**	**-0,18 (-0,24;-0,11)** **NNT = 6 (5; 10)** **p < 0,0001**
Ból pleców	10 (4,9%)	5 (2,4%)	2,02 (0,70; 5,81) p = 0,1919	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,1817
Zapalenie gardła	9 (4,4%)	1 (0,5%)	**9,09 (1,16; 71,09)** **p = 0,0355**	**0,04 (0,01; 0,07)** **NNH = 26 (15; 105)** **p = 0,0096**
Grypa	8 (3,9%)	2 (1,0%)	4,04 (0,87; 18,79) p = 0,0751	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0524
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	8 (3,9%)	6 (2,9%)	1,35 (0,48; 3,81) p = 0,5753	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,5738
Ból stawów	7 (3,4%)	3 (1,5%)	2,36 (0,62; 8,99) p = 0,2095	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1948
Ból w miejscu wstrzyknięcia	7 (3,4%)	3 (1,5%)	2,36 (0,62; 8,99) p = 0,2095	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1948
Nadciśnienie	6 (3,0%)	7 (3,4%)	0,87 (0,30; 2,53) p = 0,7920	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,7918
Pogorszenie astmy	1 (0,5%)	12 (5,9%)	**0,08 (0,01; 0,64)** **p = 0,0169**	**-0,05 (-0,09;-0,02)** **NNT = 19 (12; 50)** **p = 0,0017**

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.3 Poszczególne ciężkie (*serious*) AEs

Kolejna tabela przedstawia dane na temat częstości występowania poszczególnych ciężkich (*serious*) AEs. Nie odnotowano istotnych różnic między TEZ+SoC, a PBO+SoC w ocenie takich zdarzeń.

Tabela 32. Poszczególne ciężkie (*serious*) AEs; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

Ciężkie AEs	TEZ+SoC, n/203 (%)	PBO+SoC, n/205 (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zakażenia i zarażenia	5 (2,5%)	4 (2,0%)	1,26 (0,34; 4,63) p = 0,7255	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7250
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zapalenie płuc wywołane przez COVID-19	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zakażenie dróg moczowych wywołane przez *Escherichia*	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Bakteryjne zapalenie płuc	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Gruźlica płuc	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Posocznica bakteryjna	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Zapalenie mózgu	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Zapalenie ucha środkowego	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Zapalenie płuc	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	2 (1,0%)	0 (0,0%)	5,05 (0,24; 104,52) p = 0,2950	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2426
Inwazyjny rak zrazikowy piersi	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Czerniak złośliwy	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Zaburzenia układu immunologicznego	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Szok anafilaktyczny	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Zaburzenia endokrynologiczne	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Choroba Gravesa-Basedowa	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Zaburzenia układu nerwowego	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1,01 (0,06; 16,04) p = 0,9945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9945
Udar jąder podstawy mózgu	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Tętniak wewnątrzczaszkowy	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Zaburzenia oczne	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771

Ciężkie AEs	TEZ+SoC, n/203 (%)	PBO+SoC, n/205 (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Błona nadsiatkówkowa	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Zaburzenia sercowe	2 (1,0%)	3 (1,5%)	0,67 (0,11; 3,99) p = 0,6628	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6603
Ostry zawał mięśnia sercowego	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Dławica piersiowa	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Migotanie przedsionków	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Niedokrwienie mięśnia sercowego	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0 (0,0%)	2 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,3008	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2442
Astma	0 (0,0%)	2 (1,0%)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,3008	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2442
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Niedrożność jelit	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749
Załamanie kości udowej	1 (0,5%)	0 (0,0%)	3,03 (0,12; 73,93) p = 0,4965	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,4749

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.4 Poszczególne AEs specjalnego zainteresowania

Kolejna tabela przedstawia dane na temat odsetka chorych, u których w badaniu *WAYPOINT* odnotowano zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania. Nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi grupami, a dodatkowo nie stwierdzono żadnego przypadku zakażenia robakami ani zespołu Guillaina-Barrégo. Nie odnotowano też reakcji anafilaktycznych po podaniu TEZ.

Tabela 33. Poszczególne ciężkie (*serious*) AEs; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*.

AEs specjalnego zainteresowania	TEZ+SoC, n/203 (%)	PBO+SoC, n/205 (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Zakażenie robakami	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Ciężkie reakcje nadwrażliwości	0 (0,0%)	1 (0,5%)^	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771

AEs specjalnego zainteresowania	TEZ+SoC, n/203 (%)	PBO+SoC, n/205 (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Reakcje anafilaktyczne	0 (0,0%)	1 (0,5%)^	0,34 (0,01; 8,21) p = 0,5041	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4771
Ciężkie (*serious*) zakażenia	5 (2,5%)	4 (2,0%)	1,26 (0,34; 4,63) p = 0,7255	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,7250
Nowotwory złośliwe	2 (1,0%)	0 (0,0%)	5,05 (0,24; 104,52) p = 0,2950	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2426
Zespół Guillaina-Barrégo	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Ciężkie zdarzenia kardiologiczne	2 (1,0%)	3 (1,5%)	5,05 (0,24; 104,52) p = 0,2950	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2426

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ ten sam pacjent – wstrząs anafilaktyczny po pierwszym wstrzyknięciu i przerwanie leczenia.

5.5.5 Zgony

W badaniu *WAYPOINT* odnotowano tylko jeden zgon, który wystąpił w grupie placebo na skutek posocznicy bakteryjnej. Dotyczył 62-letniego pacjenta, u którego posocznica pojawiła się w 243. dniu, a zgon nastąpił dzień później. W wywiadzie medycznym u chorego stwierdzono przebyty zawał mięśnia sercowego i utrzymujące się nadciśnienie tętnicze w momencie włączenia do badania. Jako przyczynę zgonu uznano niewydolność serca po prawej stronie, a dodatkowo stwierdzono zapalenie płuc górnych płatów lewego płuca i złamania żeber po obu stronach. Nie uznano, aby zgon miał związek ze stosowaną interwencją.

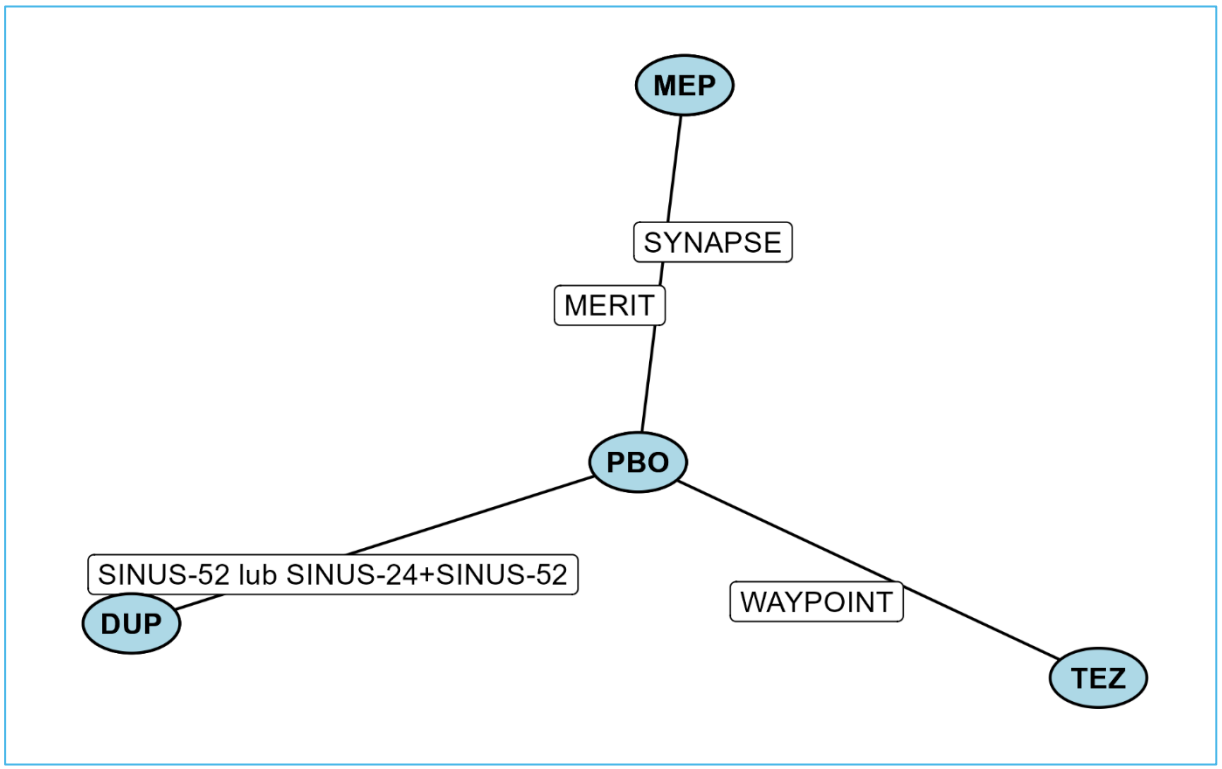
6 Tezepelumab vs dupilumab oraz mepolizumab - porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

6.1 Metodyka porównania pośredniego

6.1.1 Badania uwzględniane w porównaniu pośrednim

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania rozpatrywano wszystkie badania oceniające poszukiwane interwencje, które potencjalnie umożliwiłyby stworzenie sieci porównania pośredniego, w ramach której możliwe byłoby porównanie ocenianej interwencji ze wszystkimi zakładanymi komparatorami. Analiza odnalezionych badań wskazała, że wiarygodne porównanie można było przeprowadzić porównując TEZ z DUP i MEP, wykorzystując jako element łączący badania w sieci porównania schemat PBO. W ramach porównania pośredniego w sieci uwzględniono 5 badań: *WAYPOINT* (*Lipworth 2025*, *Desrosiers 2025*, [redacted] i [redacted]), *SINUS-24* i *SINUS-52* (*Bachert 2019*, *Bachert 2019a*, *Bachert 2022*, *Busse 2023*, *Fujieda 2022*, *Chuang 2022* i *Lee 2022*), *SYNAPSE* (*Bachert 2022a*, *Han 2021* i *Luong 2024*) oraz *MERIT* (*Fujieda 2024*). Próba *SINUS-24* została uwzględniona tylko w dodatkowej analizie, którą przeprowadzono dla oceny odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) i SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu) po 24 tygodniach, co odpowiadało kryterium oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego.

Wykres 5. Podstawowa sieć porównania pośredniego, na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.



6.1.2 Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim

W obliczeniach porównania pośredniego dla ciągłych punktów końcowych (zmiany wyników skal SNOT-22, NPS, NCS, LMS, UPSIT oraz utraty węchu wg NPSD) wykorzystano model statystyczny, w którym uwzględniano dane z poszczególnych ramion. W modelu tym jako dane wejściowe wprowadzano średnie zmiany danego efektu w każdym z ocenianych ramion raportowanych w badaniu, wraz z ich błędem standardowym. Gdy błędy standardowe dla średnich zmian w poszczególnych ramionach nie były prezentowane bezpośrednio, obliczano je według metod opisanych w podręczniku Cochrane (*Higgins 2024*), najczęściej przeliczając je z prezentowanego w badaniu przedziału ufności lub SD. Dane następnie analizowano jako zmienne losowe o rozkładzie normalnym i wykorzystywano w uogólnionym modelu regresji (identycznościowa funkcja wiążąca) do wyznaczenia efektu względem referencyjnej interwencji w sieci (którą w opisywanej sieci porównań stanowiło PBO), na podstawie którego wyznaczano potem efekt pomiędzy dwoma dowolnymi parami interwencji. Wynikiem obliczeń były rozkłady prawdopodobieństwa (*posterior*) dla zmiennych losowych reprezentujących różnice efektów wybranych interwencji, które następnie podsumowano w postaci mediany i odstępu pomiędzy 2,5% a 97,5% kwantylem (w analizie wykorzystującej metody statystyki bayesowskiej nazywanego przedziałem wiarygodności – CrI, z ang. *credible interval* – w tym wypadku 95% przedziałem wiarygodności).

W obliczeniach porównania pośredniego dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia (do przeprowadzenia operacji polipów nosa i do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów) wykorzystano model statystyczny, w którym uwzględniano dane na poziomie badania (a nie poszczególnych ramion) – tzn. efekty względne obliczone w poszczególnych badań dla określonej pary interwencji. W modelu tym jako dane wejściowe wprowadzano różnice średnich efektów pomiędzy ocenianymi ramionami raportowane w badaniu – HR wraz z jego 95% przedziałem ufności. Hazardy względne wystąpienia danego zdarzenia w badaniach najpierw transformowano na skalę logarytmiczną i obliczano błędy standardowe uzyskanego logarytmu HR. Gdy błędy standardowe dla różnicy miary efektu nie były prezentowane bezpośrednio, obliczano je według metod opisanych w podręczniku Cochrane (*Higgins 2024*), przeliczając je z prezentowanego w badaniu przedziału ufności. Efekty te następnie analizowano jako zmienne losowe o rozkładzie normalnym i były wykorzystywane w uogólnionym modelu regresji (identycznościowa funkcja wiążąca – *identity link*) do wyznaczenia efektu względem referencyjnej interwencji w sieci (którą w opisywanej sieci porównań stanowił schemat PBO/SoC), na podstawie którego wyznaczano potem efekt pomiędzy dwoma dowolnymi parami interwencji. Wynikiem obliczeń były rozkłady prawdopodobieństwa (*posterior*) dla zmiennych losowych reprezentujących różnice efektów wybranych interwencji, które następnie podsumowano w postaci mediany i odstępu pomiędzy 2,5 a 97,5 percentylem

(w analizie wykorzystującej metody statystyki bayesowskiej nazywanego przedziałem wiarygodności – CrI, z ang. *credible interval* – w tym wypadku 95% przedziałem wiarygodności). Różnice logarytmów hazardu w interwencji oraz logarytmu hazardu w kontroli zdelogarytmowano i przedstawiono jako hazard względny wystąpienia zdarzenia pomiędzy ocenianymi grupami, wraz z przedziałami wiarygodności. Błędy standardowe dla logarytmów HR obliczano na podstawie dostępnych danych, wykorzystując metody opisane w literaturze (*Dias 2016*, *Woods 2010*).

W obliczeniach porównania pośredniego dla ocenianych dychotomicznych punktów końcowych (ocena odsetka pacjentów osiągających odpowiedź wg skali SNOT-22 [redukcja o ≥ 8,9 punktu] i wg skali NPS [redukcja o ≥ 1 punkt] oraz ocena bezpieczeństwa) wykorzystano jako dane wyjściowe liczbę pacjentów z ocenianym zdarzeniem oraz całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie. Zakładano, że prawdopodobieństwo zaobserwowania danego zdarzenia u określonej liczby pacjentów w danym badaniu wynika z rozkładu dwumianowego (ang. *binomial distribution*) i prawdopodobieństwo to modelowano w uogólnionym modelu regresji, gdzie funkcją wiążącą była funkcja logit, przekształcająca prawdopodobieństwo w logarytm szansy. Wynikiem obliczeń była zmienna losowa reprezentująca różnicę w logarytmie szansy wystąpienia zgonu pomiędzy wybranymi interwencjami (po przekształceniu eksponencjalnym – iloraz szans, OR), której rozkład *posterior* (uzyskany w wyniku modelowania) podsumowano przez zaprezentowanie mediany jego wartości wraz z 95% przedziałem wiarygodności (CrI).

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
Odpowiedź wg skali SNOT-22 [redukcja o ≥ 8,9 punktu] i wg skali NPS [redukcja o ≥ 1 punkt] oraz ocena bezpieczeństwa	dwumianowy	logit	Liczba chorych uzyskujących oceniany punkt końcowy, liczba wszystkich chorych w grupie
Czas do przeprowadzenia operacji polipów nosa i do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów	normalny	identycznościowa	Logarytm HR, błąd standardowy logarytmu HR
Zmiany wyników skal SNOT-22, NPS, NCS, LMS, UPSIT oraz utraty węchu wg NPSD	normalny	identycznościowa	Średnie zmiany danego efektu w każdym z ocenianych ramion raportowanych w badaniu, wraz z ich błędem standardowym

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzano w programie R (wersja 4.5.1, *R 2025*), wykorzystując pakiet *gemtc* w wersji 1.1-0 (*Valkenhoef 2025*). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 26250 powtórzeń (z czego pierwsze 20000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne), prowadzonych równolegle w 4 różnych łańcuchach (ogółem, wykorzystano w obliczeniach próbki o liczebności 25000). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*) – przyjęto domyślne wartości tych parametrów ustalane automatycznie przez pakiet *gemtc*. W celu umożliwienia powtórzenia prowadzonych obliczeń, inicjowano wykorzystywane generatory liczb pseudolosowych ustalonymi wartościami, według instrukcji w pakiecie *gemtc* (ogółem, przyjęto wartość 1985 jako liczbę inicjującą [ang. *seed*] podstawowy generator liczb pseudolosowych pakietu R).

W ramach analizy porównania pośredniego obliczano również ranking danego leku względem pozostałych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim – dla każdego leku podano więc prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem spośród ocenianych (ranga nr 1), drugim w kolejności (ranga nr 2) itd. Wyniki rankingu podsumowano w opisie każdego z analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, wyznaczano również parametr SUCRA (z ang. *surface under the cumulative ranking*), czyli pole powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu. Parametr ten jest liczbową wypadkową wszystkich rang, wyskalowaną w ten sposób, że przyjmuje wartości od 0 do 100 (zero w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania najgorszej rangi przez dane leczenie, oraz 100 w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania rangi nr 1). Parametr ten wskazuje więc na przekonanie, że lek będzie najlepszym lub najgorszym w sieci, a im wyższa jego wartość, tym bardziej pewne, że lek będzie najlepszy. Parametr ten może być również interpretowany jako średnia proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana (*Rücker 2015*, *Urata 2021*).

Analizę porównania pośredniego prowadzono w ramach dwóch modeli statystycznych: przy założeniu efektów stałych (*fixed*) oraz przy założeniu efektów losowych (*random*), i wybierano preferowany model na podstawie wartości parametru DIC (ang. *deviance information criterion*), według zaleceń NICE DSU. Ogółem, model o mniejszej wartości parametru DIC lepiej dopasowuje analizowane dane. W niniejszej analizie preferowanym modelem był model efektów stałych i był wybierany w przypadku, gdy wartości parametru DIC były zbliżone pomiędzy ocenianymi modelami (np. zgodne do pierwszego miejsca po

przecinku po zaokrągleniu), lub gdy parametr DIC był mniejszy w modelu *random*, ale bardzo szerokie przedziały wiarygodności, lub duże odstępstwa od wyniku znanych porównań wskazywały na zaburzenia spójności analizowanych danych. W pozostałych przypadkach, gdy wyraźnie niższa wartość parametru DIC wskazywała model *random*, był on wybierany jako lepiej dopasowujący analizowane dane (niemniej jednak, w tabeli z głównymi wynikami zawsze przedstawiono wyniki obu modeli, kontynuując w opisie szczegółową analizę lepiej dopasowanego modelu).

6.2 Analiza heterogeniczności

6.2.1 Metodyka

W tabeli poniżej podsumowano metodykę badań uwzględnianych w przeprowadzonym porównaniu pośrednim. Ogółem, wszystkie uwzględnione badania były próbami klinicznymi z randomizacją, prowadzonymi z podwójnym zaślepieniem. Wszystkie prowadzono w wielu ośrodkach, miały na celu testowanie hipotezy *superiority* wobec wspólnego komparatora oraz zostały zaprojektowane z uwzględnieniem oszacowania liczby pacjentów niezbędnej do zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej analiz.

Tabela 35. Podsumowanie metodyki badań uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
WAYPOINT	*superiority*	IIA/5 (R2; B2; W1)	52 tyg.	Tak	▪ TEZ: 203 ▪ PBO: 205	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę TEZ lub PBO	112 ośrodków w 10 krajach, w tym 8 z Polski	AstraZeneca and Amgen
SINUS-24	*superiority*	IIA/5 (R2; B2; W1)	24 tyg.	Tak	▪ DUP: 143 ▪ PBO: 133	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę DUP lub PBO	67 ośrodków w 13 krajach, w tym z Polski	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
SINUS-52	*superiority*	IIA/5 (R2; B2; W1)	52 tyg.	Tak	▪ DUP: 150^ ▪ PBO: 153	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę DUP lub PBO	117 ośrodków w 14 krajach	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals
SYNAPSE	*superiority*	IIA/5 (R2; B2; W1)	52 tyg.	Tak	▪ MEP: 206 ▪ PBO: 201	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę MEP lub PBO	93 ośrodki w 11 krajach, w tym z Polski	GSK
MERIT	*superiority*	IIA/5 (R2; B2; W1)	52 tyg.	Tak	▪ MEP: 84 ▪ PBO: 85	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa – populacja pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę MEP lub PBO	60 ośrodków w 3 krajach	GSK

^ w badaniu *SINUS-52* wyróżniono dwie grupy terapii DUP – w pierwszej z nich chorzy otrzymali dupilumab co 2 tygodnie, a w drugiej do 24 tygodnia co dwa tygodnie, a potem do 52 tygodnia co 4 tygodnie; dlatego też w dodatkowej analizie porównania pośredniego oceniającej odpowiedź wg NPS i SNOT-22 po 24 tygodniach z tej próby do analizy włączono pacjentów z obu tych grup.

Większość analizowanych badań miała podobny okres obserwacji, a więc 52 tygodnie – jedynie próba *SINUS-24* trwała tylko 24 tygodnie. Dlatego w przeprowadzonym porównaniu pośrednim w analizie głównej wykorzystano dane dla 52 tygodni, uwzględniając w niej badania *WAYPOINT*, *SINUS-52*, *SYNAPSE* i *MERIT*. Dodatkowo z uwagi na to, że w kryteriach oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego znalazła się ocena odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) i SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu) po 24 tygodniach, dla tych punktów końcowych przeprowadzono dodatkową analizę po wspomnianym okresie obserwacji, z uwzględnieniem wszystkich wymienionych w tabeli powyżej prób.

Analizowane próby były stosunkowo liczne. Najmniej pacjentów uwzględniono w badaniu *MERIT* (169), a najwięcej w badaniach *WAYPOINT* i *SYNAPSE* (odpowiednio 408 i 407). W analizie głównej, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, z badania *SINUS-52* włączono 150 pacjentów z grupy DUP (którzy w całym tym okresie otrzymywali lek co 2 tygodnie) i 153 chorych z grupy placebo. Natomiast w dodatkowej analizie porównania pośredniego, oceniającej odpowiedź wg NPS i SNOT-22 po 24 tygodniach, uwzględniono także chorych z drugiej grupy terapii dupilumabu, którzy przez pierwsze 24 tygodnie badania otrzymywali lek co 2 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie – stąd liczebność grup DUP i PBO z badania *SINUS-52* wyniosła dla tej analizy odpowiednio 295 i 153 chorych.

We wszystkich analizowanych badaniach, zarówno w analizie skuteczności, jak i ocenie bezpieczeństwa, uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanych interwencji. W każdym z badań podano sponsora prowadzonych analiz – w przypadku prób *WAYPOINT* były to AstraZeneca and Amgen, w badaniach *SINUS-24* i *SINUS-52* Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, a dla prób *SYNAPSE* i *MERIT* GSK.

Ocenę potencjalnych źródeł błędów systematycznych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim, w zakresie ocenianych w nim punktów końcowych przeprowadzono w oparciu o narzędzie RoB2, a wyniki tej oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim.

Badanie	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
WAYPOINT	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SINUS-24	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SINUS-52	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SYNAPSE	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
MERIT	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

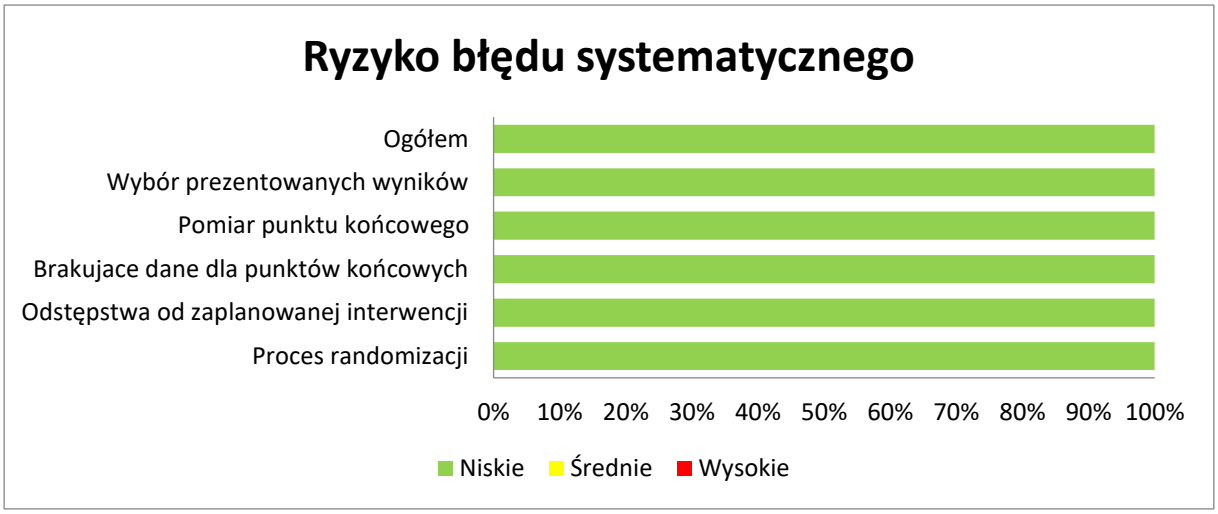
Ogółem, wszystkie analizowane badania były próbami klinicznymi z randomizacją, a randomizację przeprowadzano w nich niezależnie, najczęściej przy użyciu interaktywnego systemu. W ramach procesu randomizacji stosowano stratyfikację lub bloki permutacyjne. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z procesem randomizacji w analizowanych badaniach uznano więc za niskie.

Także ryzyko wystąpienia odstępstw od zaplanowanej interwencji uznano za niskie w każdym z badań – w każdym z badań utrata chorych z obserwacji była niska, nie było również przypadków omyłkowych podań interwencji pacjentom z przeciwnej grupy. Ogółem we wszystkich analizowanych punktach

końcowych, zarówno w skuteczności, jak i bezpieczeństwie, uwzględniono populację ITT, którą zdefiniowano jako pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę TEZ, DUP, MEP lub PBO.

Uznano, że w ramach prowadzonych badań, ocena skuteczności klinicznej prowadzona była w sposób obiektywny z uwagi na bardzo szczegółowe definicje poszczególnych punktów końcowych. W związku z tym, ogólnie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z błędów pomiaru punktów końcowych uznano za niskie. Nie stwierdzono również, by autorzy poszczególnych badań prezentowali wyniki w sposób wybiórczy, w związku z czym za niskie uznano także ryzyko błędu wynikające z selektywnej prezentacji wyników. Ogółem, analizowane badania prezentowały więc dane bardzo dobrej jakości, a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego było niskie.

Wykres 6. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim.



6.2.2 Populacja

6.2.2.1 Kryteria selekcji pacjentów do badań

Do wszystkich prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim włączano pacjentów z rozpoznaniem PZZPzPN – w badaniu *WAYPOINT* określone jako diagnoza lekarska na podstawie określonych objawów, w próbie *SYNAPSE* na podstawie endoskopii lub tomografii komputerowej, a w badaniu *MERIT* zgodnie z algorytmem JESREC. We wszystkich badaniach kryterium włączenia stanowił całkowity wynik NPS ≥ 5, przy punktacji dla każdego nozdrza wynoszącej co najmniej 2 (co jest zgodne z zapisami programu lekowego). Od pacjentów wymagano także występowania objawów polipów nosa, które w próbie *WAYPOINT* zdefiniowano jako utrzymujące się przez > 8 tygodni, takie jak katar i/lub osłabienie lub utrata węchu, w badaniach *SINUS-24* i *SINUS-52* jako trwające przez > 8 tygodni, w tym zatkanie, zablokowanie

lub niedrożność nosa oraz co najmniej jeden z następujących objawów: częściowa utrata węchu (hiposmia), całkowita utrata węchu (anosmia) lub przedni lub tylny nieżyt nosa, w próbie *SYNAPSE* obecność co najmniej 2 objawów przez ≥ 12 tygodni, w tym zatkanie/niedrożność/przekrwienie nosa, wydzielina z nosa (spływ wydzieliny z przodu/z tyłu), ból/ucisk w okolicy twarzy czy osłabienie lub utrata węchu, a w badaniu *MERIT* jako ≥ 1 niedrożność/przekrwienie/zatkanie nosa lub wycieku z nosa (wydzieliny z nosa z przodu/z tyłu) oraz ≥ 1 przypadku bólu/ucisku w twarzy i/lub zmniejszenia utraty węchu. Kryterium włączenia stanowiła także ocena niedrożności nosa – w badaniach *WAYPOINT* oraz *SINUS-24* i *SINUS-52* wymagano punktacji ≥ 2 w skali NCS, a w próbach *SYNAPSE* i *MERIT* punktacji > 5 w skali wzrokowo-analogowej (VAS) (w ostatnim badaniu wynik musiał się utrzymywać przez 12 tygodni poprzedzających skrining). Dodatkowo w badaniu *WAYPOINT* u pacjentów musiała występować punktacja SNOT-22 ≥ 30 (choć w kolejnym rozdziale prezentującym wyjściowe charakterystyki chorych w poszczególnych próbach widać, że średnia punktacja SNOT-22 mieściła się w nich w zakresie około 48-69, w zależności od analizowanej grupy interwencji), a w próbie *SYNAPSE* ogólna punktacja objawów w skali VAS > 7.

We wszystkich próbach pacjenci musieli być wcześniej poddani terapii ogólnoustrojowej kortykosteroidami (w badaniach *WAYPOINT* i *MERIT* przez ≥ 3 kolejne dni odpowiednio w ciągu ostatniego roku lub 2 lat, w próbach *SINUS-24* i *SINUS-52* w ciągu ostatnich 2 lat, a w badaniu *SYNAPSE* w okresie ≥ 8 tygodni przed skriningiem) i/lub jakiejkolwiek operacji NP (w badaniu *SYNAPSE* sprecyzowano, że w ciągu ostatnich 10 lat), chyba, że interwencje te były przeciwwskazane lub nietolerowane u chorych. Dodatkowo w każdej z prób operacja w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed skriningiem/wdrożeniem analizowanej terapii, a także zabiegi, których zastosowanie uniemożliwiały ocenę NPS (np. poprzez zmianę bocznej ściany nosa), stanowiły kryterium wykluczenia pacjentów z badania.

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze kryteria, jakie stosowano w procesie rekrutacji pacjentów do poszczególnych badań. Pełną listę kryteriów włączenia i wykluczenia w każdym z opisywanych badań zamieszczono w tabelach z charakterystyką badań pierwotnych, zamieszczonych w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 37. Podsumowanie najważniejszych kryteriów włączenia pacjentów w badaniach ocenianych w ramach porównania pośredniego.

Kryterium	*WAYPOINT*	*SINUS-24*	*SINUS-52*	*SYNAPSE*	*MERIT*
Jednostka chorobowa	▪ Rozpoznanie PZZPzPN przez lekarza co najmniej 12 miesięcy przed wizytą 1, na podstawie: o nasilenie objawów wskazujące na konieczność operacji, zdefiniowane jako całkowity wynik NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza) podczas skriningu, zgodnie z centralną oceną lekarską o wynik w skali oceniającej niedrożność nosa (NCS) ≥ 2 podczas wizyty 1 o utrzymujące się udokumentowane objawy NP przez > 8 tygodni przed skriningiem, takie jak katar i/lub osłabienie lub utrata węchu ▪ Całkowity wynik w skali SNOT-22 ≥ 30 podczas skriningu (wizyta 1) ▪ Podczas wizyty randomizacyjnej (wizyta 3), średnia NCS z dwóch tygodni ≥ 2 (wynik wyjściowy z dwóch tygodni zbierany od-13. dnia badania do 0. dnia badania)	▪ PZZPzPN z obustronnymi polipami nosa ▪ Całkowity wynik NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza) ▪ Utrzymujące się przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania objawy, w tym: o zatkany nos, zablokowany lub niedrożny o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów (wynik 2 lub 3) i tygodniowym średnim wyniku nasilenia co najmniej 1 (zakres od 0 do 3) w momencie randomizacji o co najmniej jeden inny objaw, taki jak częściowa utrata węchu (hiposmia), całkowita utrata węchu (anosmia) lub przedni lub tylny nieżyt nosa		▪ PZZPzPN z obustronnymi polipami nosa – diagnoza na podstawie endoskopii lub tomografii komputerowej ▪ Obecność co najmniej 2 różnych objawów przez co najmniej 12 tygodni przed skriningiem: o zatkanie/niedrożność/przekrwienie nosa o wydzielina z nosa (spływ wydzieliny z przodu/z tyłu) oraz co najmniej jedno z poniższych: o wydzielina z nosa (spływ wydzieliny z przodu/z tyłu) o ból/ucisk w okolicy twarzy o osłabienie lub utrata węchu ▪ Wynik objawów niedrożności nosa w skali wzrokowo-analogowej (VAS) > 5 ▪ Nasilenie objawów wskazujące na konieczność operacji: o ogólna punktacja objawów w skali VAS > 7 o wynik NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza)	▪ Rozpoznanie obustronnego PZZPzPN, zgodnie z algorytmem JESREC ▪ Liczba eozynofilów we krwi > 2% w ciągu 12 miesięcy poprzedzających skrining ▪ Wynik NPS ≥ 5 (minimalny wynik 2 w każdej jamie nosowej) ▪ Wynik objawów niedrożności nosa w skali wzrokowo-analogowej (VAS) > 5 przez 12 tygodni poprzedzających skrining ▪ Wynik NCS > 5 w zakresie objawów niedrożności nosa w ciągu 7 dni poprzedzających randomizację ▪ Wymagano wystąpienia ≥ 1 niedrożności/przekrwienia/zatkania nosa lub wycieku z nosa (wydzieliny z nosa z przodu/z tyłu) oraz ≥ 1 bólu/ucisku w twarzy i/lub zmniejszenia utraty węchu

Kryterium	*WAYPOINT*	*SINUS-24*	*SINUS-52*	*SYNAPSE*	*MERIT*
Wcześniejsze leczenie	▪ Udokumentowane leczenie zaostrzeń polipów nosa ogólnoustrojowymi kortykosteroidami przez co najmniej 3 następujące po sobie dni lub jedną dawkę domięśniowego wstrzyknięcia depo (lub przeciwwskazania/nietolerancja) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed wizytą 1, ale nie wciągu ostatnich 3 miesięcy przed tą wizytą i/lub jakiekolwiek przebyte operacje NP (lub przeciwwskazania/nietolerancja) – kryterium wykluczenia stanowiła operacja zatok w ciągu 6 miesięcy od skriningu lub jakakolwiek operacja zatok w przeszłości, która zmieniła boczną ścianę nosa, uniemożliwiając ocenę NPS	▪ Wcześniejsze leczenie glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ciągu ostatnich 2 lat (lub przeciwwskazania medyczne lub nietolerancja glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych), wcześniejsza operacja polipów nosa lub obie te interwencje- (operacja donosowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed wizytą 1 była kryterium wykluczenia)		▪ Przejście co najmniej jedną operację w ciągu ostatnich 10 lat w celu usunięcia polipów nosa (NP) – kryterium wykluczenia stanowiły zabiegi w jamie nosowej, które powodowały poszerzenie przewodu nosowego, takie jak balonowa plastyka zatok czy wszczepianie stentów powlekanych (operacja donosowa lub zatok w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed leczeniem była kryterium wykluczenia) ▪ Leczenie donosowymi kortykosteroidami (w tym płukanie/irygacja donosowa płynnymi kortykosteroidami) przez co najmniej 8 tygodni przed skriningiem	▪ Spełnienie co najmniej jednego z trzech następujących kryteriów: o wcześniejsza operacja zatok w celu usunięcia NP (operacja w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed leczeniem była kryterium wykluczenia) o ≥ 3 kolejne dni SCS w ciągu ostatnich 2 lat (w leczeniu NP) o medycznie nieodpowiednie lub nietolerancyjne SCS

6.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka pacjentów

W tabeli zamieszczonej poniżej podsumowano wybrane (uznane za istotne) charakterystyki wyjściowe pacjentów biorących udział w badaniach, które uwzględniono w analizowanych sieciach porównania pośredniego.

Ogółem, populacje analizowane w badaniach charakteryzowały się podobnym średnim wiekiem, który oscylował wokół 50 lat. W każdym z badań odsetek mężczyzn był większy niż kobiet i mieścił się w zakresie około 53-68%. Odsetek chorych ze współistniejącą astmą był podobny dla badań oceniających TEZ i DUP (około 57-63%), a większy był dla badań oceniających MEP (około 68-79%). Średni wyniki ACQ-6 dla prób oceniających tezepelumab i dupilumab, wynoszący co najmniej 1,55, wskazywał na to, że astma była wśród chorych z tych prób źle kontrolowana. Średni wynik endoskopowego badania polipów nosa wynoszący co najmniej 5,4/8 punktów wskazywał na ich duże nasilenie, podobnie jak średnia punktacja SNOT-22 wynosząca prawie co najmniej około 50/110 punktów wskazuje na spore nasilenie objawów związanych z zapaleniem zatok, jak i średnia punktacja Lund-Mackaya, która wyniosła co najmniej około 18/24 punkty. Odsetek pacjentów z co najmniej 2 wcześniejszymi operacjami polipów nosa w próbie z TEZ był zbliżony do tego z badań z DUP, odpowiednio 34,6% vs 28,3%. Większy odsetek pacjentów z taką liczbą wcześniejszych zabiegów był obecny w próbie *SYNAPSE*, a mniejszy w badaniu *MERIT* (odpowiednio 53,6% i 13,0%). Odsetek pacjentów z wcześniejszą terapią ogólnoustrojową kortykosteroidami był zbliżony między badaniami i w większości mieścił się w zakresie 50-81%, w zależności od grupy interwencji. Informacje na temat odsetka chorych z zapaleniem T2 na podstawie kryterium eozynofilii ≥150 komórek/µl podano w trzech włączonych próbach i był on zbliżony – w badaniu *WAYPOINT* wynosił on około 87%, w próbie *SINUS-52* około 85%, a w badaniu *SYNAPSE* 91%.

Tabela 38. Podsumowanie najważniejszych charakterystyk wyjściowych pacjentów uwzględnionych w badaniach ocenianych w ramach porównania pośredniego.

Badanie	Ramię	N	Wiek, średnia (SD)	Odsetek mężczyzn, n (%)	Współistniejąca astma, n (%)	Punktacja ACQ, średnia (SD)	Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami, n (%)	Obecność zapalenia T2 w oparciu o odsetek chorych z liczbą eozynofilów ≥ 150 komórek/µ	≥ 2 wcześniejsze operacje polipów nosa, n (%)	Punktacja NPS, średnia (SD)	Punktacja SNOT-22, średnia (SD)	Punktacja Lund-Mackaya, średnia (SD)
WAYPOINT	TEZ	203	50,1 (13,6)	126 (62,1%)	122 (60,1%)	1,85 (1,23)	130 (64,0%)	175 (86,2%)*	[redacted]	6,1 (1,2)	68,2 (18,4)	18,9 (3,7)
	PBO	205	49,4 (13,7)	140 (68,3%)	126 (61,5%)	1,80 (1,10)	137 (66,8%)	178 (86,8%)*	[redacted]	6,1 (1,3)	69,2 (18,4)	18,5 (3,9)
SINUS-24	DUP	143	52 (zakres: 39-61)	88 (62%)	79 (59%)	1,55 (1,11)	92 (64%)^^^	bd. @	bd.^	5,64 (1,23)	48,00 (20,16)	18,55 (4,55)
	PBO	133	50 (zakres: 41-60)	70 (53%)	82 (57%)	1,70 (1,16)	87 (65%)^^^	bd. @	bd.^	5,86 (1,31)	50,87 (20,22)	19,55 (4,26)
SINUS-52	DUP2	150	51 (zakres: 42-61)	97 (65%)	85 (57%)	1,55 (1,12)	121 (81%)^^^	371/438 (84,7%)*/##/@	bd.^	6,07 (1,22)	50,16 (19,72)	18,42 (3,61)
	DUP2-4	145	53 (zakres: 42-63)	87 (60%)	91 (63%)		116 (80%)^^^		bd.^	6,29 (1,20)	51,89 (21,05)	17,81 (3,89)
	PBO	153	53 (zakres: 44-61)	95 (62%)	91 (59%)	1,63 (1,03)	122 (80%)^^^		bd.^	5,96 (1,21)	53,48 (21,85)	17,65 (3,76)
SYNAPSE	MEP	206	48,6 (13,6)	139 (67%)	140 (68%)	bd.	106 (51%)^^	186/206 (90,3%*)###	98 (48%)	5,4 (1,2)	63,7 (17,6)	bd.
	PBO	201	48,9 (12,5)	125 (62%)	149 (74%)	bd.	91 (45%)^^	185/201 (92,0%*)###	120 (60%)	5,6 (1,4)	64,4 (19,0)	bd.
MERIT	MEP	84	52 (10,5)	53 (63,1%)*	66 (79%)	bd.	42 (50%*)^^	bd.	12 (15%)	5,9 (1,26)	57,2 (18,82)	20,2 (3,30)
	PBO	85	52 (13,2)	56 (65,9%)*	67 (79%)	bd.	50 (59%)^^	bd.	10 (12%)	6,1 (1,26)	56,4 (20,61)	20,5 (3,55)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
\# dane z dokumentu [redacted];
dane z publikacji *Fujieda 2022*;
dane z publikacji *Bachert 2022a*;
@ na podstawie danych z publikacji *Busse 2023* odsetek pacjentów z ≥150 komórek/µl w obu próbach SINUS wyniósł 53,4%;

^ odsetek chorych z ≥ 2 wcześniejszymi operacjami polipów nosa dla danych spulowanych z badań *SINUS-24* i *SINUS-52* wyniósł w grupie DUP 27,2% (119/438), a w grupie placebo 30,1% (86/286) (obliczono na podstawie dostępnych danych);
^^ liczba pacjentów z ≥ 1 cyklem ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
^^^ w ciągu ostatnich 2 lat;
DUP2 – dupilumab podawany co 2 tygodnie; DUP2-4 – dupilumab podawany co 2 tygodnie przez 24 tygodnie próby, a następnie co 4 tygodnie.

6.2.3 Interwencje

Ogólnie, w analizowanej sieci porównania pośredniego uwzględniono 5 badań: *WAYPOINT*, *SINUS-24*, *SINUS-52*, *SYNAPSE* i *MERIT* (próba *SINUS-24* została włączona tylko do dodatkowej analizy, którą przeprowadzono dla oceny odpowiedzi wg NPS [redukcja o ≥ 1 punkt] i SNOT-22 [redukcja o ≥ 8,9 punktu] po 24 tygodniach, co odpowiadało kryterium oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego). Wiarygodne porównanie TEZ można było przeprowadzić porównując z DUP i MEP, wykorzystując jako element łączący badania w sieci porównania schemat PBO. Warto zaznaczyć, że w badaniu *SINUS-52* wyróżniono dwie grupy terapii DUP – w pierwszej z nich chorzy otrzymali dupilumab co 2 tygodnie przez całe 52 tygodni, a w drugiej do 24 tygodnia co 2 tygodnie, a potem do 52 tygodnia co 4 tygodnie; dlatego też w dodatkowej analizie porównania pośredniego oceniającej odpowiedź wg NPS i SNOT-22 po 24 tygodniach z tej próby do analizy włączono pacjentów z obu tych grup dupilumabu.

W każdym z badań pacjenci do poszczególnych interwencji otrzymywali SoC, który szczegółowo podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej – ogółem standardowa terapia obejmowała kortykosteroidy donosowe w postaci furoinianu mometazonu i płukanie nosa roztworem soli, a także kortykosteroidy ogólnoustrojowe i/lub antybiotyki w razie potrzeby. Wskazać trzeba, że przeprowadzenie u chorych operacji w badaniu *WAYPOINT* prowadziło do zakończenia leczenia tezepelumabem, natomiast w pozostałych próbach w takim wypadku pacjenci mogli nadal kontynuować analizowane terapie.

Szczegółowe informacje o stosowanych schematach leczenia w poszczególnych badaniach, wraz z dawkowaniem poszczególnych leków w ramach określonego schematu, podsumowano w tabeli poniżej (w opisie wykonanej NMA zrezygnowano z dopisywania do każdej interwencji „+SoC", by zapewnić przejrzystość wykresów, tabel i opisów).

Tabela 39. Zestawienie stosowanych schematów leczenia w badaniach ocenianych w ramach porównania pośredniego.

Badanie	Parametr	Interwencje	Grupa kontrolna
WAYPOINT	Dawkowanie leków	**TEZ**: tezepelumab ▪ podskórnie ▪ w dawce 210 mg ▪ co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu ▪ lek podawano w fabrycznie napełnionej strzykawce o objętości 1,91 ml ▪ w momencie poddania się operacji następowało zakończenie terapii tezepelumabem	**PBO**: placebo ▪ podskórnie ▪ roztwór 0,7% karboksymetylocelulozy sodowej w 10 mM octanie, 250 mM L-prolinie i 0,01% polisorbacie 80 ▪ co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu ▪ lek podawano w fabrycznie napełnionej strzykawce o objętości 1,91 ml

Badanie	Parametr	Interwencje	Grupa kontrolna
		Jeśli to możliwe, donosowe kortykosteroidy powinny być utrzymywane w stałej dawce przez cały okres badań przesiewowych i badania właściwego. Nie należy stosować żadnych innych leków, które mają na celu zapobieganie nawrotom polipów. Wszyscy uczestnicy będą stosować donosowe kortykosteroidy przez minimum 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuować przez cały okres badania. Standardowy furoinian mometazonu w aerozolu do nosa (50 µg/aplikację) powinien być stosowany do każdego nozdrza dwa razy dziennie (łącznie 400 µg dziennie) lub równoważny donosowy kortykosteroid, chyba że istnieją medyczne wskazania do stosowania niższej dawki dziennej. Dawka równoważna powinna odnosić się do najwyższej zatwierdzonej w danym kraju dawki donosowego kortykosteroidy w leczeniu PZZPzPN. Zastosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów jako terapii ratunkowej było dozwolone w celu łagodzenia objawów zaostrzenia polipów nosowych bądź astmy, na podstawie decyzji badacza.	
	Modyfikacja dawkowania	Zabroniona	
SINUS-24	Dawkowanie leków	**DUP**: dupilumab ▪ podskórnie ▪ w dawce 300 mg ▪ co 2 tygodnie (Q2W) ▪ chorzy poddani operacji mogli kontynuować leczenie	**PBO**: placebo ▪ podskórnie ▪ dopasowane do DUP
		SoC: codzienne podawanie furoinianu mometazonu (100 µg do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie) w aerozolu donosowym przez cały okres badania, płukanie nosa roztworem soli, stosowania antybiotyków ogólnoustrojowych, krótkie cykle ogólnoustrojowych kortykosteroidów, jak i zabieg chirurgiczny zatok przynosowych	
	Modyfikacja dawkowania	Nie podano	
SINUS-52	Dawkowanie leków	**DUP**: dupilumab ▪ podskórnie ▪ w dawce 300 mg ▪ co 2 tygodnie (Q2W) przez cały okres obserwacji – DUP2, dawka końcowa w 48 tygodniu ▪ co 2 tygodnie przez pierwsze 24 tygodni, a następnie co 4 tygodnie – DUP2-4, dawka końcowa w 48 tygodniu ▪ chorzy poddani operacji mogli kontynuować leczenie	**PBO**: placebo ▪ podskórnie ▪ dopasowane do grup DUP, dawka końcowa w 48 tygodniu
		SoC: codzienne podawanie furoinianu mometazonu (100 µg do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie) w aerozolu donosowym przez cały okres badania, płukanie nosa roztworem soli, stosowania antybiotyków ogólnoustrojowych, krótkie cykle ogólnoustrojowych kortykosteroidów, jak i zabieg chirurgiczny zatok przynosowych	
	Modyfikacja dawkowania	Nie podano	
SYNAPSE	Dawkowanie leków	**MEP**: mepolizumab ▪ podskórnie ▪ w dawce 100 mg	**PBO**: placebo ▪ podskórnie ▪ co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu

Badanie	Parametr	Interwencje	Grupa kontrolna
		▪ co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu ▪ chorzy poddani operacji mogli kontynuować leczenie	
		SoC: codzienne podawanie furoinianu mometazonu (dwie dawki po 50 µg do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie) w aerozolu donosowym przez cały okres badania, a także płukanie nosa roztworem soli oraz cykle ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub antybiotyków w razie konieczności	
	Modyfikacja dawkowania	Nie podano	
MERIT	Dawkowanie leków	**MEP**: mepolizumab ▪ podskórnie ▪ w dawce 100 mg ▪ co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu ▪ chorzy poddani operacji mogli kontynuować leczenie	**PBO**: placebo ▪ podskórnie, dopasowane do MEP ▪ co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu
		SoC: zgodne z lokalną praktyką, które obejmowało donosowe kortykosteroidy i płukanie nosa roztworem soli oraz sporadycznie krótkie cykle ogólnoustrojowych kortykosteroidów w dużych dawkach i/lub antybiotyki w razie konieczności (w badaniu nie wszyscy chorzy stosowali kortykosteroidy donosowe – tylko 74%)	
	Modyfikacja dawkowania	Nie podano	

Ogółem, stosowane w ocenianych badaniach schematy leczenia podawane były standardowo. Dawki pomiędzy takimi samymi terapiami był zgodne w poszczególnych włączonych próbach.

6.2.4 Oceniane punkty końcowe i zakres prowadzonych analiz

W ramach prowadzonego porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej, wybrano do oceny najbardziej istotne punkty końcowe analizowane w badaniach prowadzonych w populacji chorych z PZZPzPN. Dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie były to: zmiana punktacji NPS, zmiana punktacji SNOT-22, zmiana punktacji NCS, zmiana punktacji Lund-Mackaya, zmiana punktacji UPSIT, zmiana punktacji utraty węchu wg NPSD, odsetek pacjentów z odpowiedzią wg NPS i SNOT-22 oraz czas do przeprowadzenia operacji polipów nosa i do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów (z uwagi na brak danych o HR w badaniach dotyczących mepolizumabu dodatkowo przeanalizowano odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów). Analogiczne podejście odnotowano także w analizie własnej Zleceniodawcy (*Eversana 2025*). W przypadku okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie oceniono odsetek pacjentów z odpowiedzią wg SNOT-22 i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź wg NPS.

Warto zaznaczyć, że w przypadku odpowiedzi wg skali SNOT-22 dla 24 tygodni i konieczności zastosowania kortykosteroidów (na podstawie wartości HR) nie odnaleziono danych na ten temat we włączonych badaniach z udziałem mepolizumabu. Natomiast dla oceny konieczności zastosowania kortykosteroidów (na podstawie odsetka chorych) nie odnaleziono danych na ten temat we włączonych badaniach z udziałem dupilumabu. Z kolei dla oceny niedrożności nosa wg skali NCS i zmiana punktacji utraty węchu (obu w okresie 52 tygodni) po stronie prób z mepolizumabem w wykorzystanych kwestionariuszach zastosowano inny zakres punktacji (0-10) niż w próbie *WAYPOINT* dla TEZ (0-3).

W ramach oceny bezpieczeństwa, postanowiono przeanalizować istotne kategorie zdarzeń niepożądanych, które można było porównać pomiędzy uwzględnianymi badaniami, a więc AEs ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia i ciężkie AEs.

Próbowano odnaleźć też dane, które umożliwiłyby porównanie TEZ z MEP i DUP w populacji chorych, w której aktualnie leki biologiczne są w Polsce refundowane, a więc pacjentów, u których potwierdzono zapalenie typu 2 oraz wykonano co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne polipów nosa. Po stronie badania *WAYPOINT*, w którym oceniano tezepelumab, w publikacji głównej i dodatkowym dokumencie dostarczonym przez Wnioskodawcę udało się odnaleźć informacje na temat zmiany punktacji skal NPS i NCS u pacjentów z ≥2 wcześniejszymi operacjami oraz dane zbliżone do definicji zapalenia T2 (liczba eozynofilów we krwi ≥150 komórek/µl lub IgE całkowite ≥ 100 IU/ml), takie jak zmiana punktacji skal NPS i NCS w podgrupach chorych z liczbą eozynofilów ≥150 i <300 oraz ≥300 komórek/µl, a także ≥190 i <310, ≥310 i <460 oraz ≥460 komórek/µl, jak i w podgrupach chorych z IgE całkowitym ≥78,4 i <190,1 IU/ml oraz ≥190,1 IU/ml. Niestety po stronie komparatorów jedyne wyniki dla tych punktów końcowych po 52 tygodniach były dostępne w podgrupach: z liczbą eozynofilów ≥150/µl i ≥300/µl (badania dla DUP i MEP) lub 2 i > 2 wcześniejszymi operacjami (badanie dla MEP w populacji japońskiej, chińskiej i rosyjskiej; w tym wypadku nie podano zmian i wartości SE dla MEP i PBO, które wykorzystywano w ramach obliczeń w populacji ITT, a jedynie wartość MD między grupami, a liczebność w poszczególnych podgrupach nie przekraczała 25 pacjentów), co uniemożliwiło wykonanie wiarygodnych obliczeń.

6.3 Skuteczność kliniczna

6.3.1 Zmiana endoskopowej punktacji nasilenia polipów nosa w skali NPS (52 tygodnie)

Całkowita punktacja endoskopowej oceny polipów nosa (skala NPS, z ang. *Nasal-Polyp Score*) stanowi sumę wyników dla prawego i lewego nozdrza (maksymalnie 8), przy czym wynik dla każdego z nich mieścił się w zakresie od 0 (brak polipów nosa) do 4 (duże polipy nosa powodujące całkowitą lub prawie całkowitą niedrożność dolnej jamy nosowej).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny zmiany punktacji NPS w poszczególnych badaniach, które zostały wykorzystane w opisywanym wariancie porównania pośredniego.

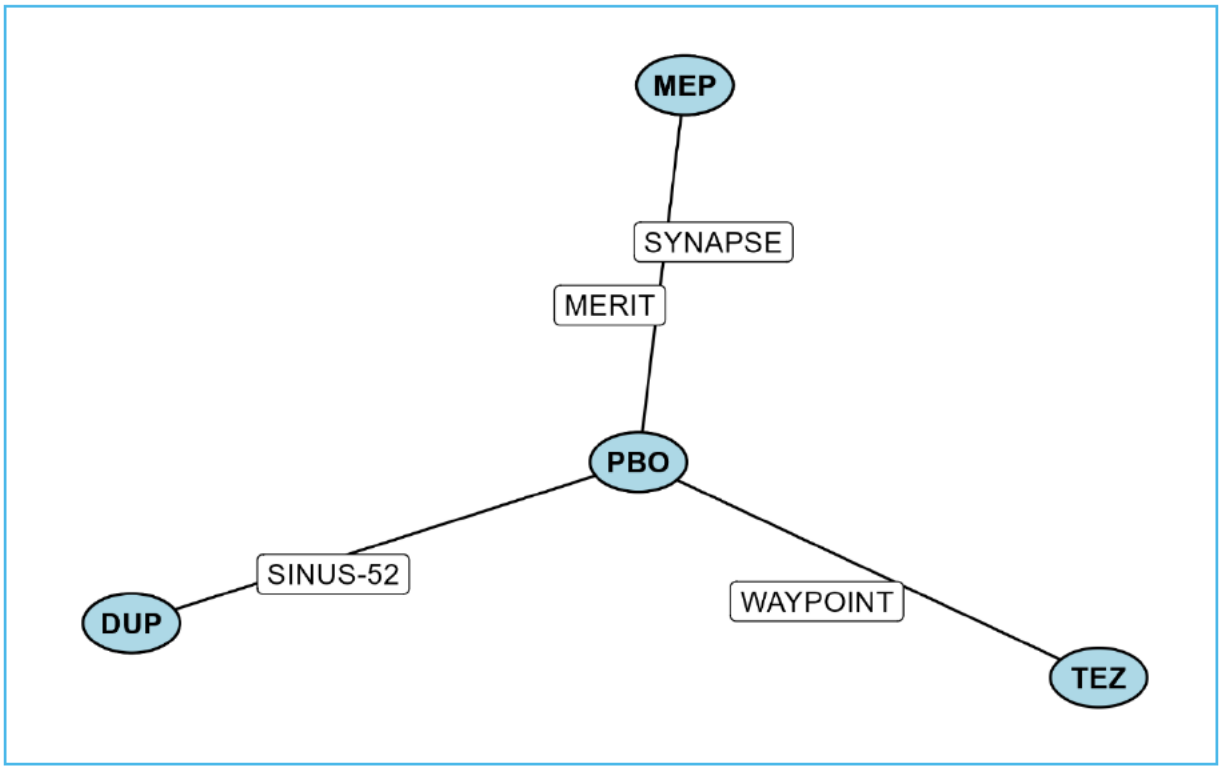
Tabela 40. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji NPS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg.]	Średnia (interwencja)	SE (interwencja)	Średnia (kontrola)	SE (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	-2,46	0,11	-0,39	0,12
SINUS-52	DUP vs PBO	*Bachert 2019*		-2,24	0,15	0,15	0,15
SYNAPSE	MEP vs PBO	*Han 2021*		-0,9	0,132379272715407*	-0,1	0,102980459915355*
*MERIT^*	MEP vs PBO	*Fujieda 2024*		-0,62	0,16	-0,19	0,164

* obliczono na podstawie dostępnych danych, czyli SD, która dla grupy MEP wyniosła 1,90, a dla grupy PBO 1,46;
^ aby nie odczytywać danych z wykresu wykorzystano konserwatywne względem populacji ITT (dla której nie podano szczegółowych liczbowych informacji) dane dla populacji mITT (która nie uwzględniała pacjentów z dwóch wykluczonych z próby ośrodków).

Wykres poniżej przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje w rozpatrywanym wariancie analizy.

Wykres 7. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji NPS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediany MD wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

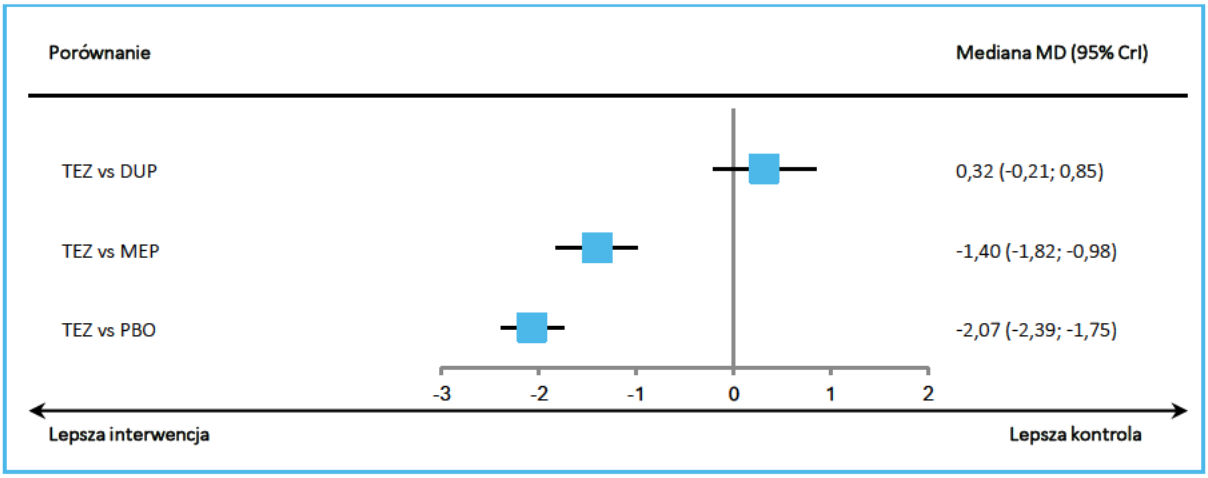
Tabela 41. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji NPS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 15,830)	Model random (DIC = 16,045)
TEZ vs DUP	0,32 (-0,21; 0,85)	0,32 (-2,96; 3,67)
TEZ vs MEP	**-1,40 (-1,82; -0,98)**	-1,44 (-4,30; 1,40)
TEZ vs PBO	**-2,07 (-2,39; -1,75)**	-2,07 (-4,42; 0,27)

Dla porównania TEZ vs DUP obserwowano podobną skuteczność pod względem oceny zmiany punktacji NPS. Natomiast w przypadku zestawienia z MEP odnotowano statystycznie i klinicznie znamiennie większość skuteczność TEZ, odpowiednio MD wyniosła -1,40 (95% CrI: -1,82; -0,98).

Wyniki modelu *fixed*, uznanego za lepiej dopasowujący analizowane dane, przedstawiono w tabeli poniżej.

Wykres 8. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji NPS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny zmiany punktacji NPS. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 42. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, oceny zmiany punktacji NPS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DUP	88,29%	11,70%	0,00%	0,01%	96,09%
TEZ	11,71%	88,29%	0,00%	0,00%	70,57%
MEP	0,00%	0,01%	99,98%	0,01%	33,33%
PBO	0,00%	0,00%	0,02%	99,98%	0,01%

W prowadzonym porównaniu pośrednim TEZ był drugą ocenianą interwencją pod względem oceny zmiany punktacji NPS, z parametrem SUCRA wynoszącym 70,57%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 43. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, oceny zmiany punktacji NPS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

DUP	0,32 (-0,21; 0,85)	1,72 (1,23; 2,21)	2,39 (1,97; 2,80)
-0,32 (-0,85; 0,21)	TEZ	1,40 (0,98; 1,82)	2,07 (1,75; 2,39)
-1,72 (-2,21; -1,23)	-1,40 (-1,82; -0,98)	MEP	0,67 (0,41; 0,94)
-2,39 (-2,80; -1,97)	-2,07 (-2,39; -1,75)	-0,67 (-0,94; -0,41)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.3.2 Odpowiedź kliniczna wg skali NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) (24 tygodnie)

Skala NPS jest wykorzystywana przy ocenie skuteczności leczenia w programie lekowym (oczekiwana redukcja wyniku o ≥1 pkt) – MCID.

W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe w każdym z badań, które zostały wykorzystane w obliczeniach prezentowanego wariantu analizy porównania pośredniego.

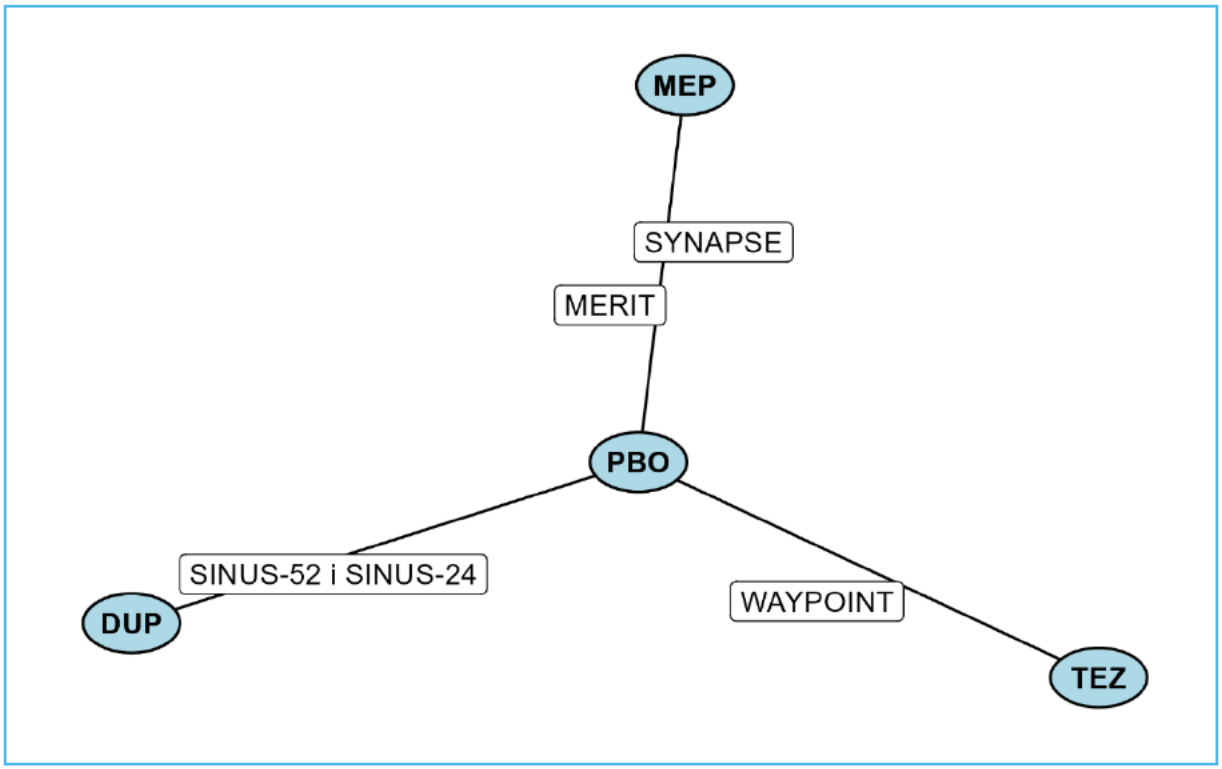
Tabela 44. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg]	n (interwencja)	N (interwencja)	n (kontrola)	N (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	[redacted]	24	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SINUS-24 i *SINUS-52*	DUP vs PBO	*Bachert 2022*		293*	438	47*	286
SYNAPSE	MEP vs PBO	*Han 2021*		88	206	53	201
MERIT	MEP vs PBO	*Fujieda 2024*		35	80	19	83

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podsumowanie sieci zależności pomiędzy ocenianymi interwencjami w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 9. Sieć zależności w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC. Wyniki (mediany OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

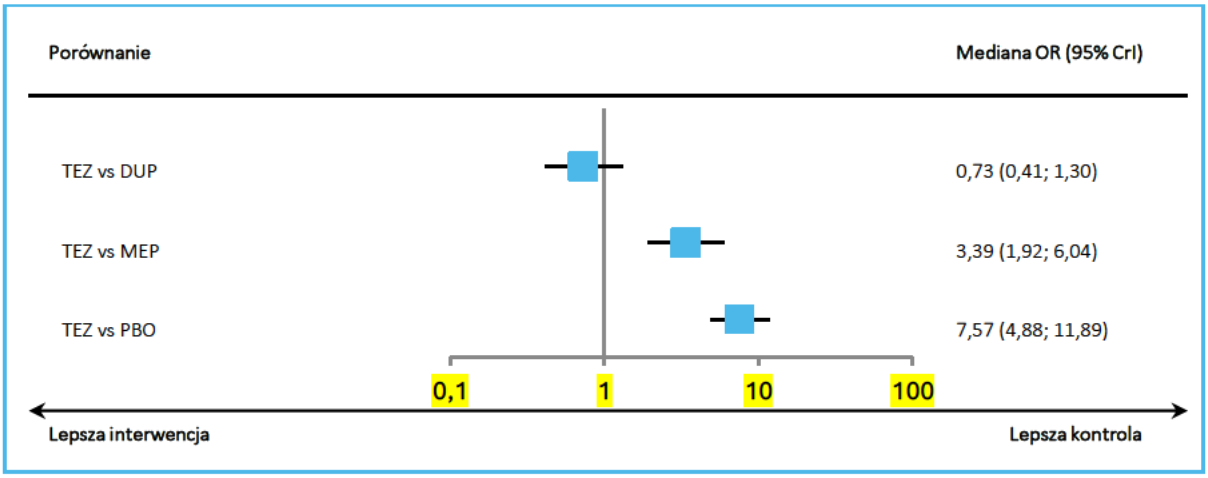
Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	[redacted]
TEZ vs DUP	[redacted]	[redacted]
TEZ vs MEP	[redacted]	[redacted]
TEZ vs PBO	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 10. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt). Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

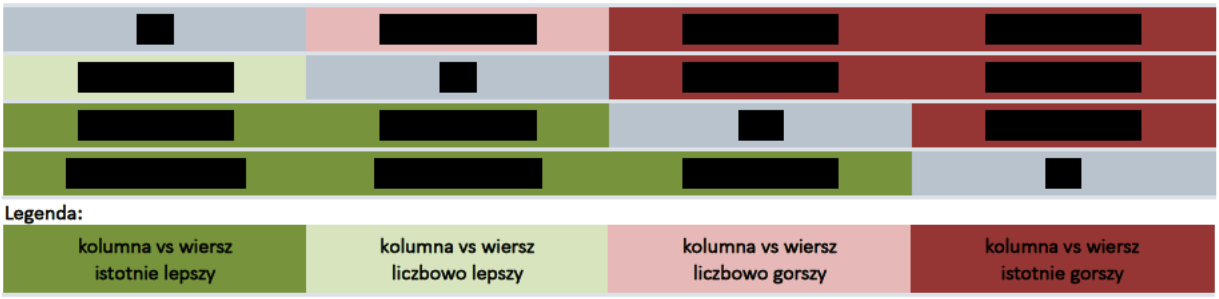
Tabela 46. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, ocena odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 47. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie.



6.3.3 Odpowiedź kliniczna wg skali NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) (52 tygodnie)

Skala NPS jest wykorzystywana przy ocenie skuteczności leczenia w programie lekowym (oczekiwana redukcja wyniku o ≥1 pkt) – MCID.

W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe w każdym z badań, które zostały wykorzystane w obliczeniach prezentowanego wariantu analizy porównania pośredniego.

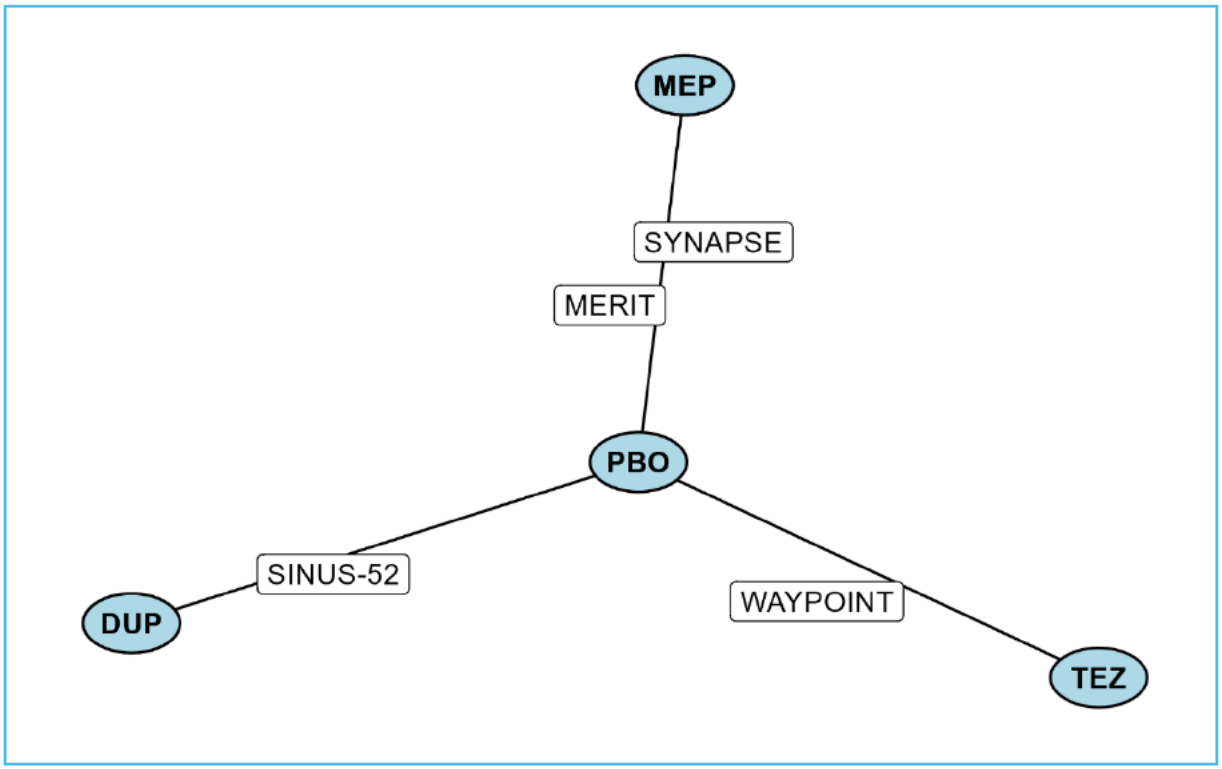
Tabela 48. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg]	n (interwencja)	N (interwencja)	n (kontrola)	N (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	161	203	65	205
SINUS-52	DUP vs PBO	*Chuang 2022*		101*	150	18*	153
SYNAPSE	MEP vs PBO	*Han 2021*		104	206	57	201
MERIT	MEP vs PBO	*Fujieda 2024*		41	80	32	83

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podsumowanie sieci zależności pomiędzy ocenianymi interwencjami w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 11. Sieć zależności w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC. Wyniki (mediany OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

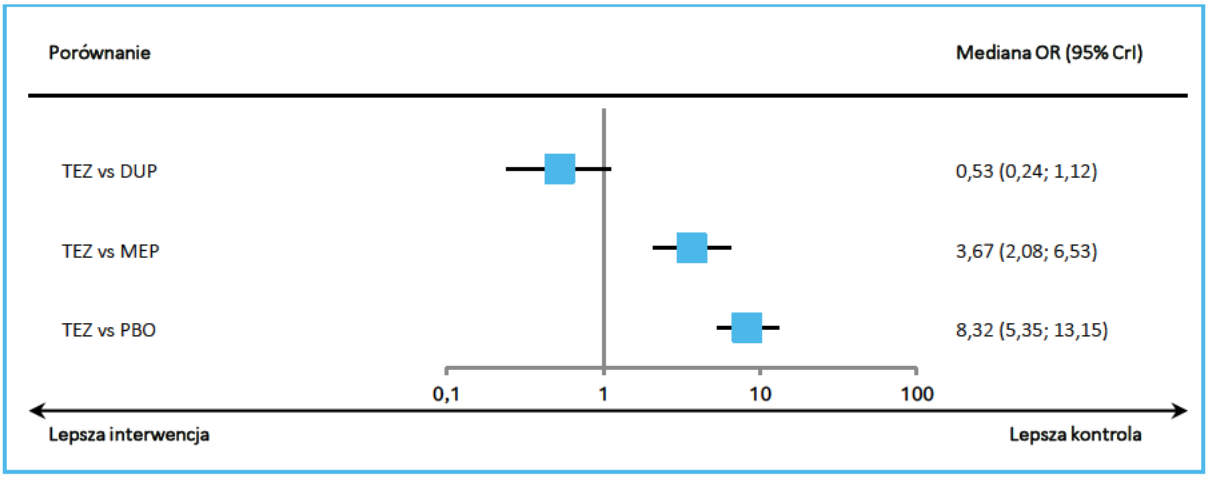
Tabela 49. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 15,616)	Model random (DIC = 15,857)
TEZ vs DUP	0,53 (0,24; 1,12)	0,53 (0,01; 25,91)
TEZ vs MEP	**3,67 (2,08; 6,53)**	3,79 (0,13; 126,22)
TEZ vs PBO	**8,32 (5,35; 13,15)**	8,32 (0,53; 134,18)

Nie odnotowano istotnych różnic między TEZ, a DUP pod względem odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt). W przypadku porównania TEZ z MEP obserwowano ponad 3-krotny wzrost szansy uzyskania takiej odpowiedzi po zastosowaniu TEZ: OR = 3,67 (95% CrI: 2,08; 6,53).

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 12. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt). Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 50. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, ocena odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DUP	95,23%	4,77%	0,00%	0,00%	98,41%
TEZ	4,77%	95,23%	0,00%	0,00%	68,26%
MEP	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	33,33%
PBO	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%

W prowadzonym porównaniu pośrednim TEZ był drugą ocenianą interwencją pod względem oceny odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt), z parametrem SUCRA wynoszącym 68,26%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

DUP	0,53 (0,24; 1,12)	0,14 (0,07; 0,28)	0,06 (0,03; 0,11)
1,90 (0,90; 4,16)	TEZ	0,27 (0,15; 0,48)	0,12 (0,08; 0,19)
6,97 (3,53; 14,59)	3,67 (2,08; 6,53)	MEP	0,44 (0,31; 0,62)
15,80 (8,77; 30,06)	8,32 (5,35; 13,15)	2,27 (1,61; 3,21)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.3.4 Zmiana punktacji objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 (52 tygodnie)

Kwestionariusz SNOT-22 (*22-item Sinonasal Outcome Test*) obejmuje 22 zagadnienia oceniając swoistą dla schorzeń nosa i zatok jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL). Całkowity wynik jest sumą punktów za poszczególne pozycje i mieści się w zakresie od 0 do 110 (wyższe wyniki wskazują na gorszy stan kliniczny).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny zmiany punktacji SNOT-22 w poszczególnych badaniach, które zostały wykorzystane w opisywanym wariancie porównania pośredniego.

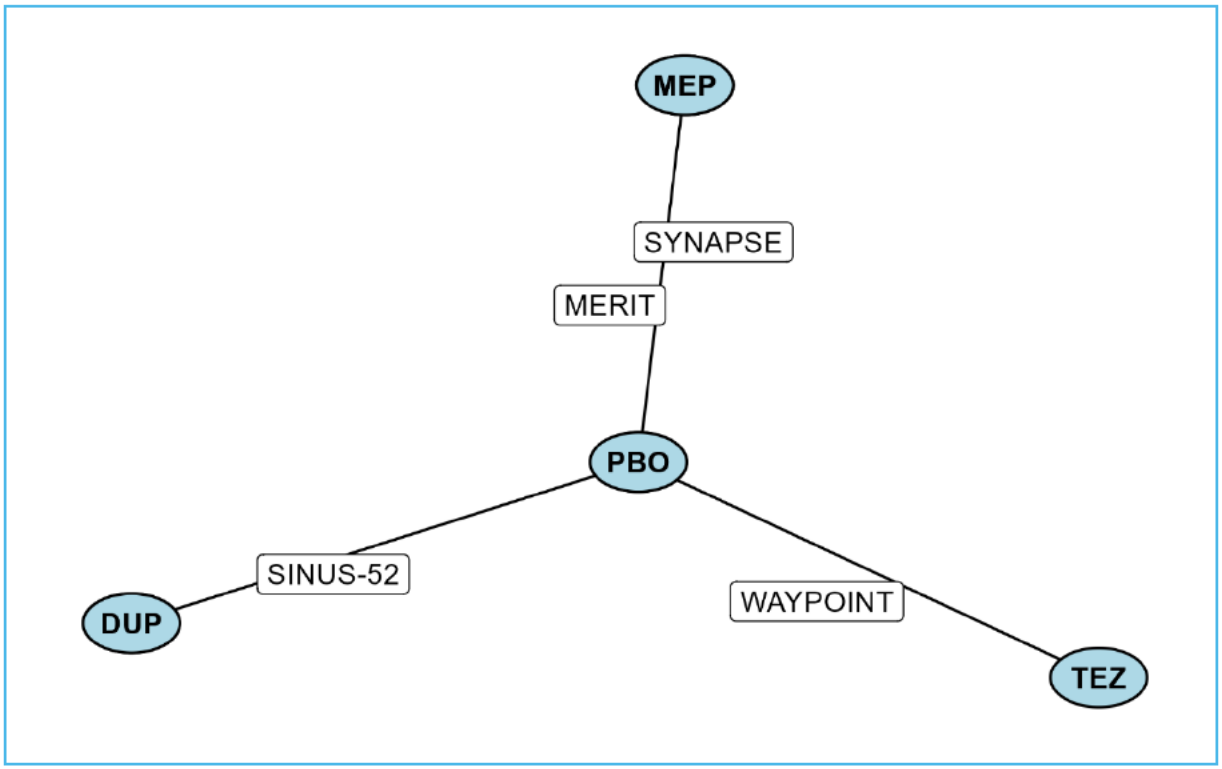
Tabela 52. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji SNOT-22; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg.]	Średnia (interwencja)	SE (interwencja)	Średnia (kontrola)	SE (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	-45,02	1,81	-17,76	1,84
SINUS-52	DUP vs PBO	*Bachert 2019*		-29,84	1,63	-8,88	1,61
SYNAPSE	MEP vs PBO	*Han 2021*		-29,4	1,71884034625742*	-15,7	1,68789205874963*
MERIT	MEP vs PBO	*Fujieda 2024*		-18,98	2,771	-7,58	2,806

* obliczono na podstawie dostępnych danych, czyli SD, która dla grupy MEP wyniosła 24,67, a dla grupy PBO 23,93.

Wykres poniżej przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje w rozpatrywanym wariancie analizy.

Wykres 13. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji SNOT-22; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediany MD wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

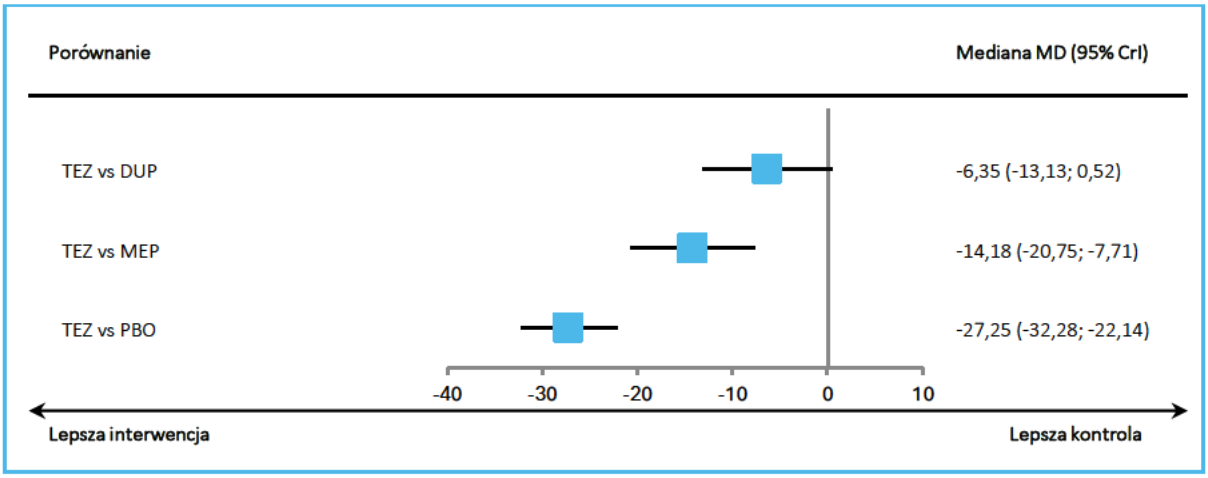
Tabela 53. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji SNOT-22; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 14,351)	Model random (DIC = 15,279)
TEZ vs DUP	-6,35 (-13,13; 0,52)	-6,07 (-42,55; 30,14)
TEZ vs MEP	**-14,18 (-20,75; -7,71)**	-14,27 (-45,88; 16,98)
TEZ vs PBO	**-27,25 (-32,28; -22,14)**	**-27,10 (-53,28; -0,89)**

Dla porównania TEZ vs DUP obserwowano podobną skuteczność pod względem oceny zmiany punktacji SNOT-22. Natomiast w przypadku zestawienia z MEP odnotowano statystycznie i klinicznie istotnie większość skuteczność TEZ, MD wyniosła -14,18 (95% CrI: -20,75; -7,71).

Wyniki modelu *fixed*, uznanego za lepiej dopasowujący analizowane dane, przedstawiono w tabeli poniżej.

Wykres 14. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji SNOT-22; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny zmiany punktacji SNOT-22. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 54. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, oceny zmiany punktacji SNOT-22; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
TEZ	96,59%	3,41%	0,00%	0,00%	98,86%
DUP	3,41%	96,08%	0,51%	0,01%	67,63%
MEP	0,00%	0,51%	99,48%	0,00%	33,50%
PBO	0,00%	0,00%	0,01%	99,99%	0,01%

W prowadzonym porównaniu pośrednim TEZ był najlepszą ocenianą interwencją pod względem oceny zmiany punktacji SNOT-22, z parametrem SUCRA wynoszącym 98,86%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, oceny zmiany punktacji SNOT-22; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

TEZ	6,35 (-0,52; 13,13)	14,18 (7,71; 20,75)	27,25 (22,14; 32,28)
-6,35 (-13,13; 0,52)	DUP	7,85 (1,83; 13,88)	20,93 (16,40; 25,43)
-14,18 (-20,75; -7,71)	-7,85 (-13,88; -1,83)	MEP	13,07 (9,07; 17,10)
-27,25 (-32,28; -22,14)	-20,93 (-25,43; -16,40)	-13,07 (-17,10; -9,07)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.3.5 Odpowiedź kliniczna wg kwestionariusza SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu) (24 tygodnie)

Dla zmiany wyniku kwestionariusza SNOT-22 indywidualnego pacjenta ustalono minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) na poziomie 8,9 punktu. Jest to także kwestionariusz wykorzystywany przy ocenie skuteczności leczenia (oczekiwana redukcja wyniku o ≥8,9 pkt).

W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe w każdym z badań, które zostały wykorzystane w obliczeniach prezentowanego wariantu analizy porównania pośredniego.

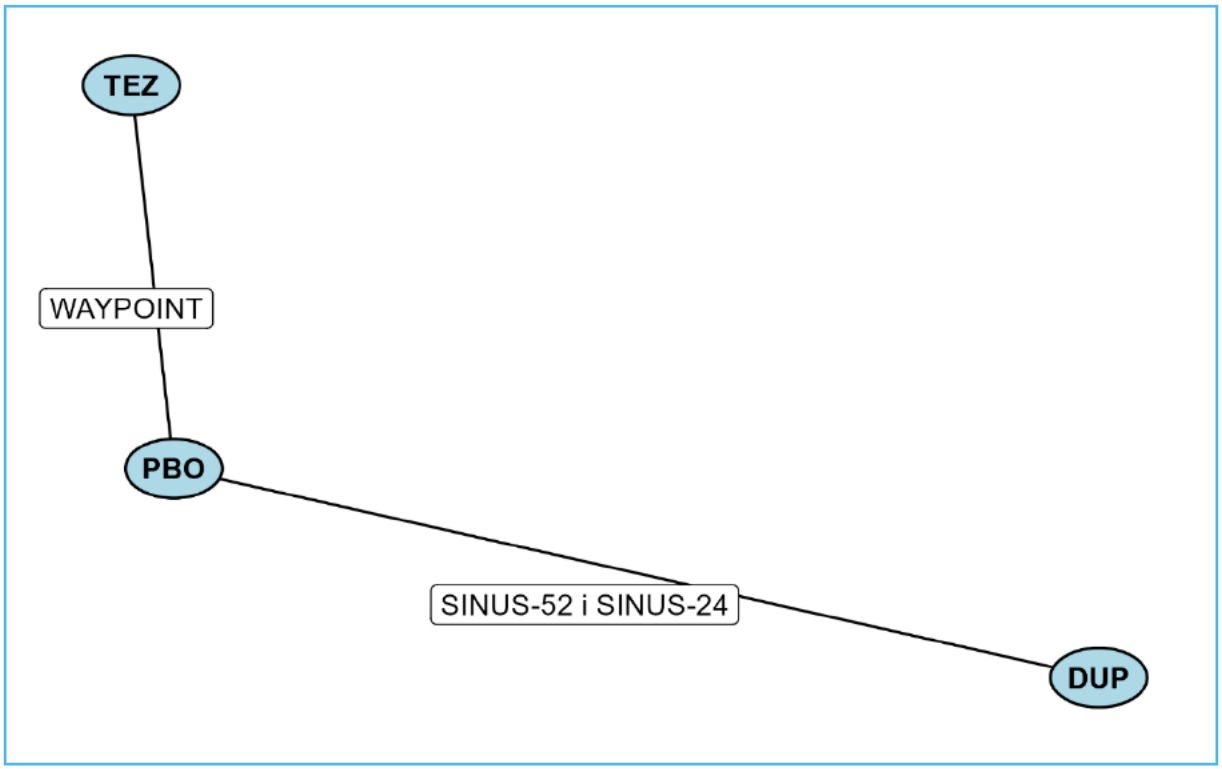
Tabela 56. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg]	n (interwencja)	N (interwencja)	n (kontrola)	N (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	[redacted]	24	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SINUS-24 i *SINUS-52*	DUP vs PBO	*Lee 2022*		329*	438	124*	286

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podsumowanie sieci zależności pomiędzy ocenianymi interwencjami w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 15. Sieć zależności w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC. Wyniki (mediany OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

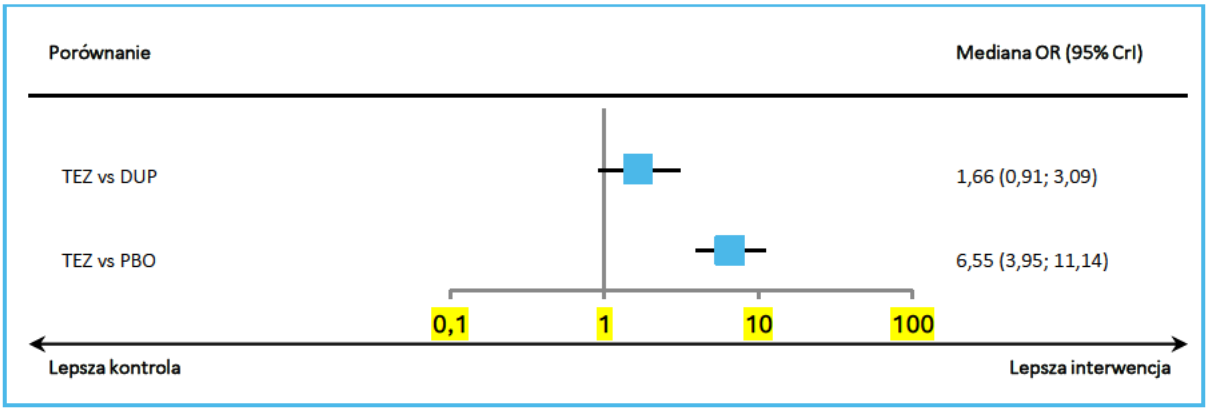
Tabela 57. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	[redacted]	[redacted]
TEZ vs DUP	[redacted]	[redacted]
TEZ vs PBO	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 16. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu). Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

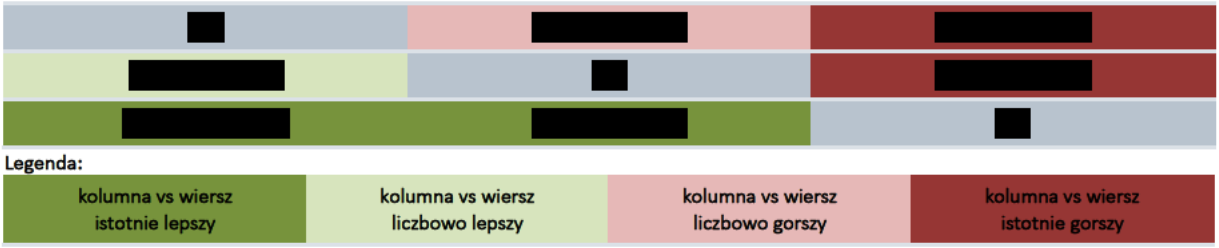
Tabela 58. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, ocena odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 59. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie.



6.3.6 Odpowiedź kliniczna wg kwestionariusza SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu) (52 tygodnie)

Dla zmiany wyniku kwestionariusza SNOT-22 indywidualnego pacjenta ustalono minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) na poziomie 8,9 punktu. Jest to także kwestionariusz wykorzystywany przy ocenie skuteczności leczenia w programie lekowym (oczekiwana redukcja wyniku o ≥8,9 pkt).

W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe w każdym z badań, które zostały wykorzystane w obliczeniach prezentowanego wariantu analizy porównania pośredniego.

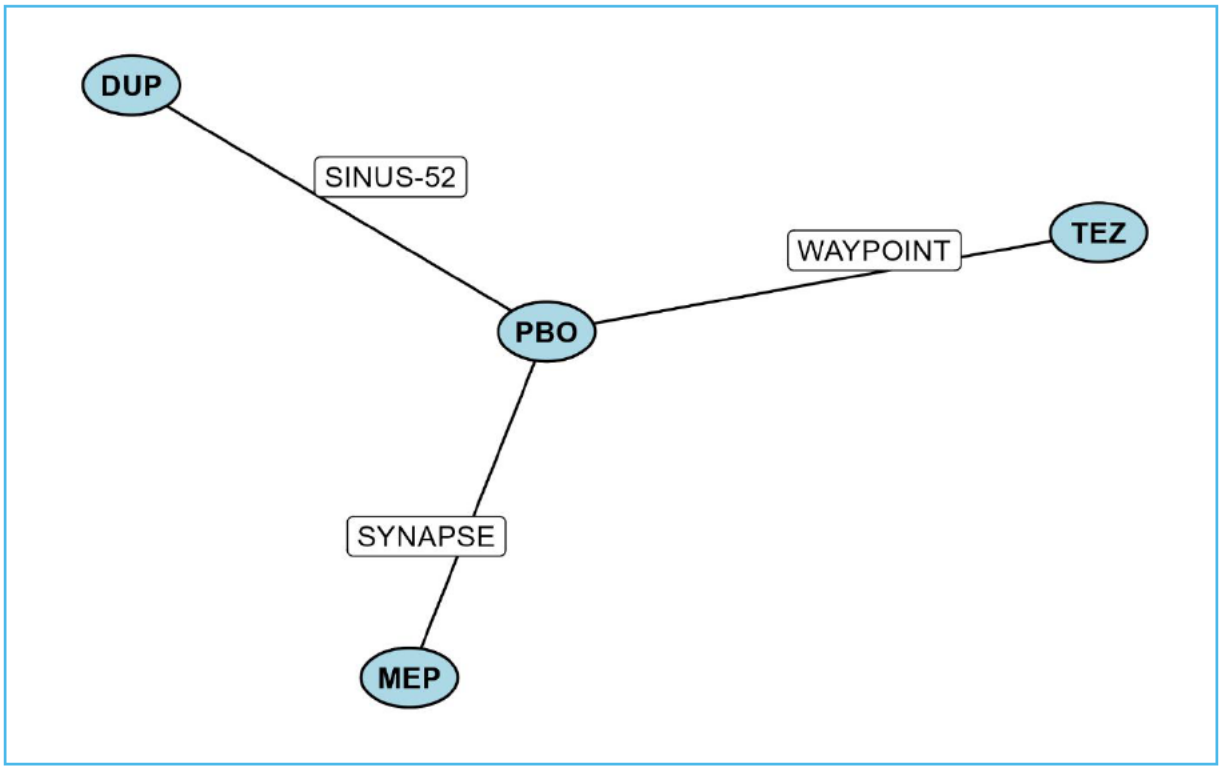
Tabela 60. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg]	n (interwencja)	N (interwencja)	n (kontrola)	N (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	[redacted]	52	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SINUS-52	DUP vs PBO	*Lee 2022*		113*	150	46*	153
SYNAPSE	MEP vs PBO	*Han 2021/Luong 2024*		150	205*	106	198*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podsumowanie sieci zależności pomiędzy ocenianymi interwencjami w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 17. Sieć zależności w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediany OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

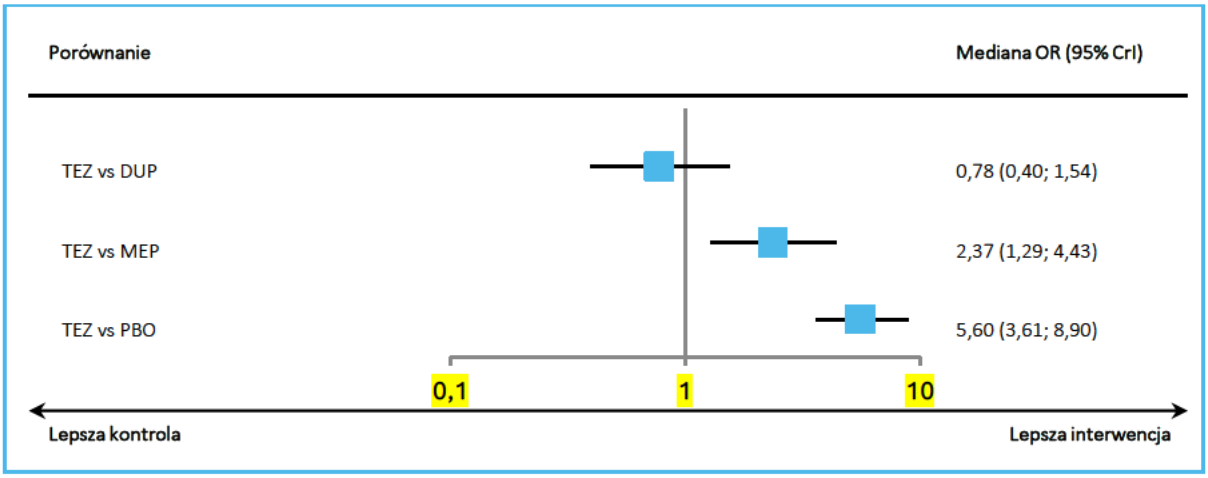
Tabela 61. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	[redacted]	[redacted]
TEZ vs DUP	[redacted]	[redacted]
TEZ vs MEP	[redacted]	[redacted]
TEZ vs PBO	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 18. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu). Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

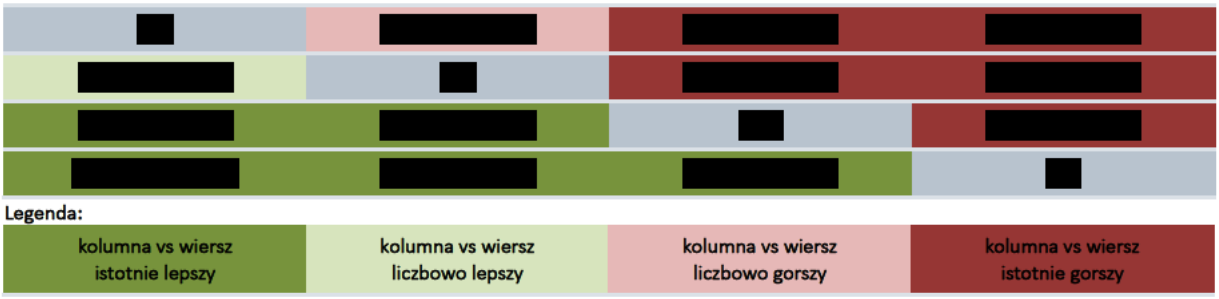
Tabela 62. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, ocena odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



6.3.7 Zmiana punktacji niedrożności nosa wg skali NCS (52 tygodnie)

Średni wynik skali niedrożności nosa NCS, z ang. *Nasal-Congestion Score*) mieści się w zakresie od 0 (brak niedrożności) do 3 (silna niedrożność).

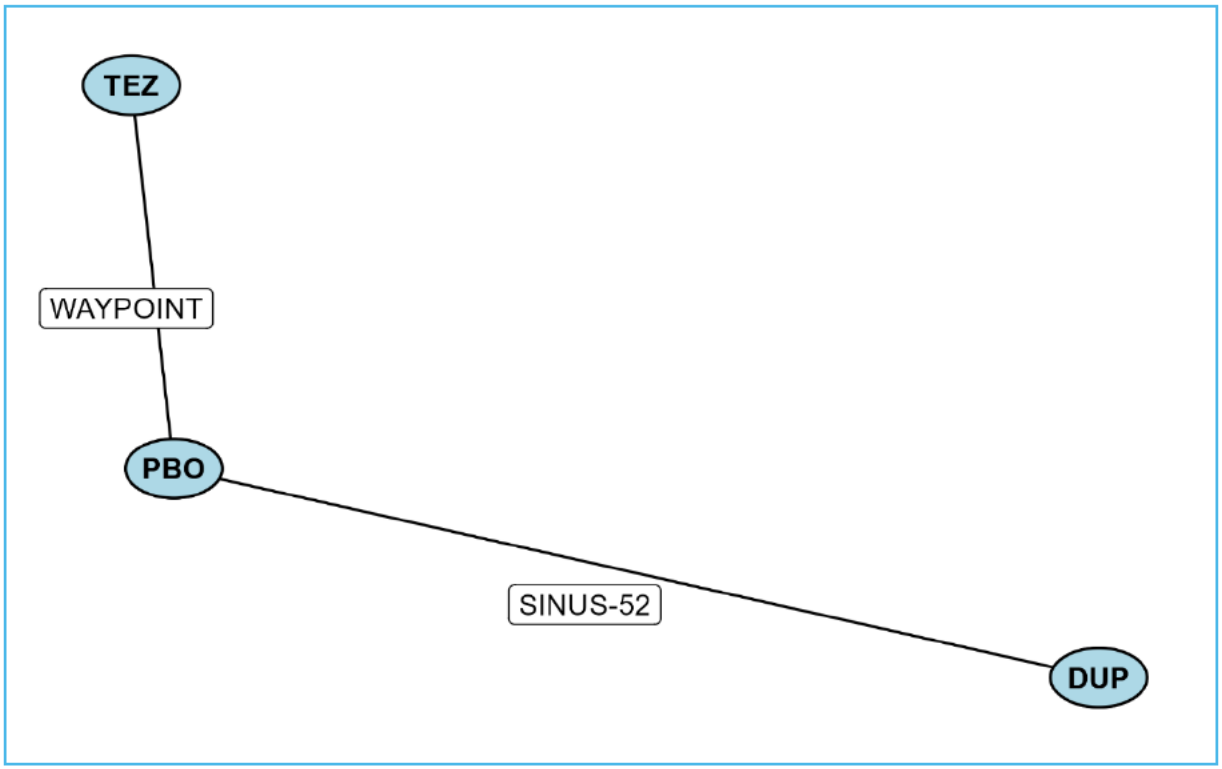
W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny zmiany punktacji NCS w poszczególnych badaniach, które zostały wykorzystane w opisywanym wariancie porównania pośredniego.

Tabela 64. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji NCS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg.]	Średnia (interwencja)	SE (interwencja)	Średnia (kontrola)	SE (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	-1,74	0,06	-0,72	0,06
SINUS-52	DUP vs PBO	*Bachert 2019*		-1,35	0,07	-0,37	0,08

Wykres poniżej przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje w rozpatrywanym wariancie analizy.

Wykres 19. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji NCS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC. Wyniki (mediany MD wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

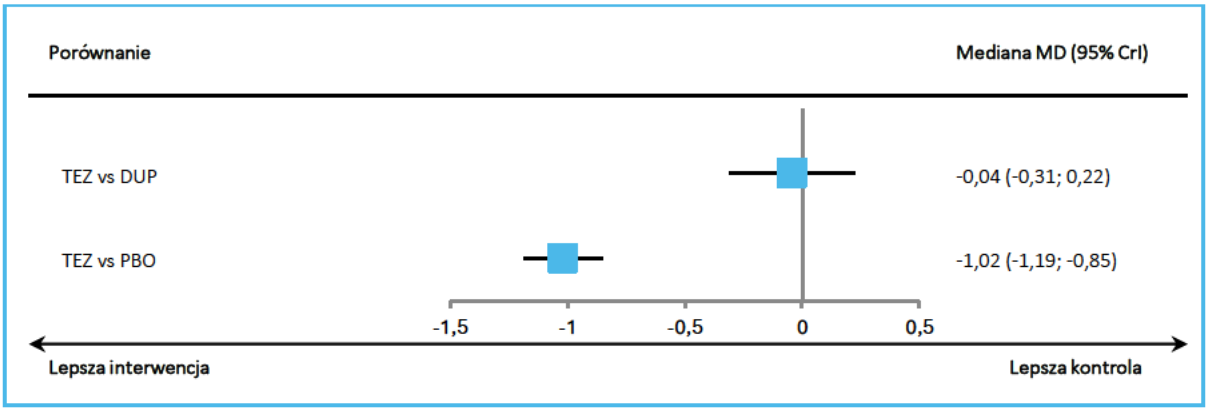
Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji NCS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 8,040)	Model random (DIC = 8,038)
TEZ vs DUP	-0,04 (-0,31; 0,22)	-0,05 (-1,92; 1,79)
TEZ vs PBO	**-1,02 (-1,19; -0,85)**	-1,02 (-2,34; 0,30)

Dla porównania TEZ vs DUP obserwowano podobną skuteczność pod względem oceny zmiany punktacji NCS.

Wyniki modelu *fixed*, uznanego za lepiej dopasowujący analizowane dane, przedstawiono w tabeli poniżej.

Wykres 20. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji NCS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny zmiany punktacji NCS. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 66. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, oceny zmiany punktacji NCS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
TEZ	61,75%	38,25%	0,00%	80,87%
DUP	38,25%	61,74%	0,01%	69,12%
PBO	0,00%	0,01%	99,99%	0,00%

W prowadzonym porównaniu pośrednim TEZ był najlepszą ocenianą interwencją pod względem oceny zmiany punktacji SNOT-22, z parametrem SUCRA wynoszącym 80,87%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, oceny zmiany punktacji NCS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

TEZ	0,04 (-0,22; 0,31)	1,02 (0,85; 1,19)
-0,04 (-0,31; 0,22)	DUP	0,98 (0,77; 1,19)
-1,02 (-1,19; -0,85)	-0,98 (-1,19; -0,77)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.3.8 Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie wartości HR) (52 tygodnie)

W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe w każdym z badań, które zostały wykorzystane w obliczeniach prezentowanego wariantu analizy porównania pośredniego.

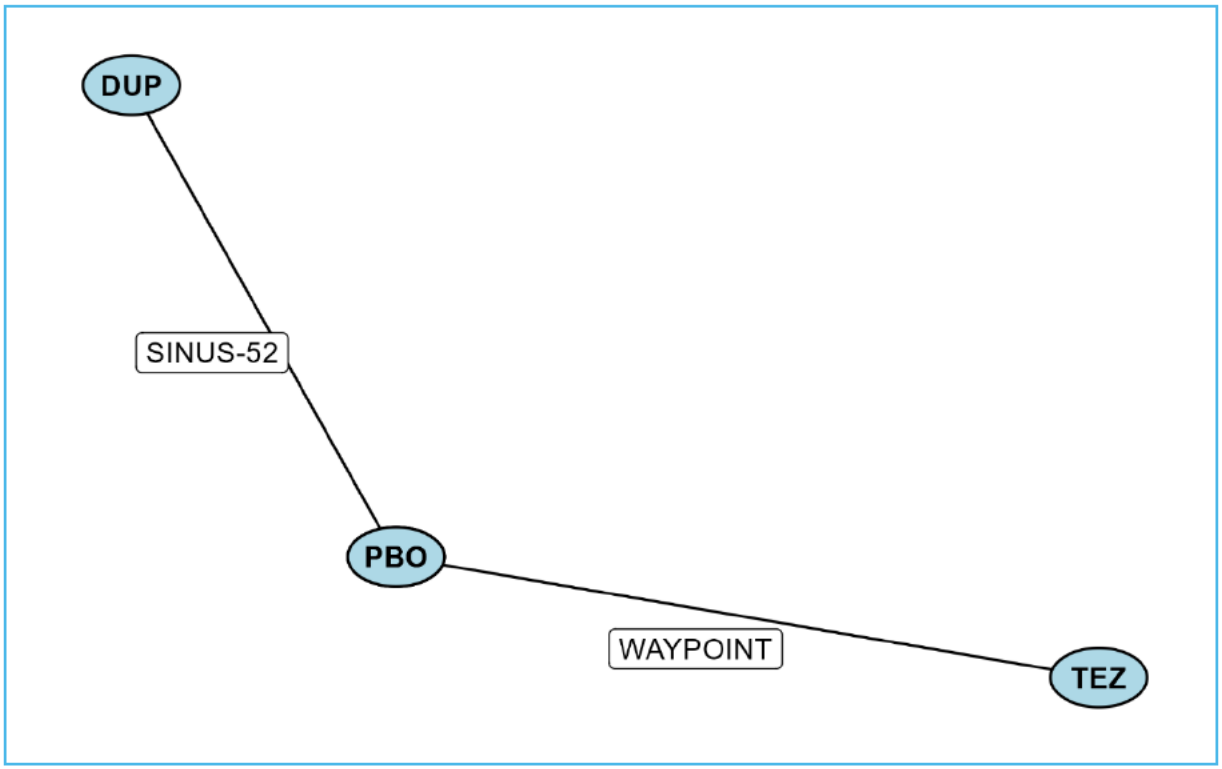
Tabela 68. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg]	HR (95% CI)	lnHR^	selnHR^
WAYPOINT	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	**0,12 (0,04; 0,27)**	-2,2641	0,4871
SINUS-52	DUP vs PBO	*Bachert 2019a*		**0,254 (0,166; 0,391)**	-1,3674	0,2186

^ podano z zaokrągleniem do 4 miejsc po przecinku.

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje w uwzględnionych badaniach.

Wykres 21. Sieć zależności w porównaniu pośrednim czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediany HR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu BVd z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

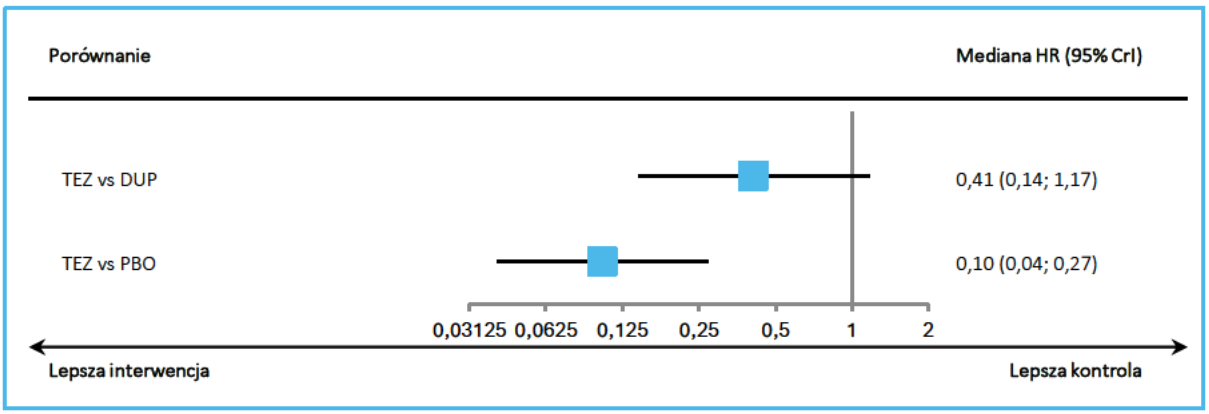
Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 3,990)	Model random (DIC = 3,998)
TEZ vs DUP	0,41 (0,14; 1,17)	0,42 (0,01; 24,87)
TEZ vs PBO	**0,10 (0,04; 0,27)**	0,11 (0,01; 1,96)

Nie odnotowano istotnych różnic między TEZ, a DUP.

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 22. Wyniki porównania pośredniego czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia wolnego od progresji choroby. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 70. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, ocena czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
TEZ	95,23%	4,77%	0,00%	97,62%
DUP	4,77%	95,23%	0,00%	52,38%
PBO	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%

Ogółem schemat leczenia BVd miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 1 miejsca w rankingu skuteczności, uzyskując wartość parametru SUCRA = 97,62%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

TEZ	2,44 (0,86; 6,91)	9,59 (3,69; 24,81)
0,41 (0,14; 1,17)	DUP	3,93 (2,55; 6,03)
0,10 (0,04; 0,27)	0,25 (0,17; 0,39)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.3.9 Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie odsetka chorych) (52 tygodnie)

W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe w każdym z badań, które zostały wykorzystane w obliczeniach prezentowanego wariantu analizy porównania pośredniego.

Tabela 72. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

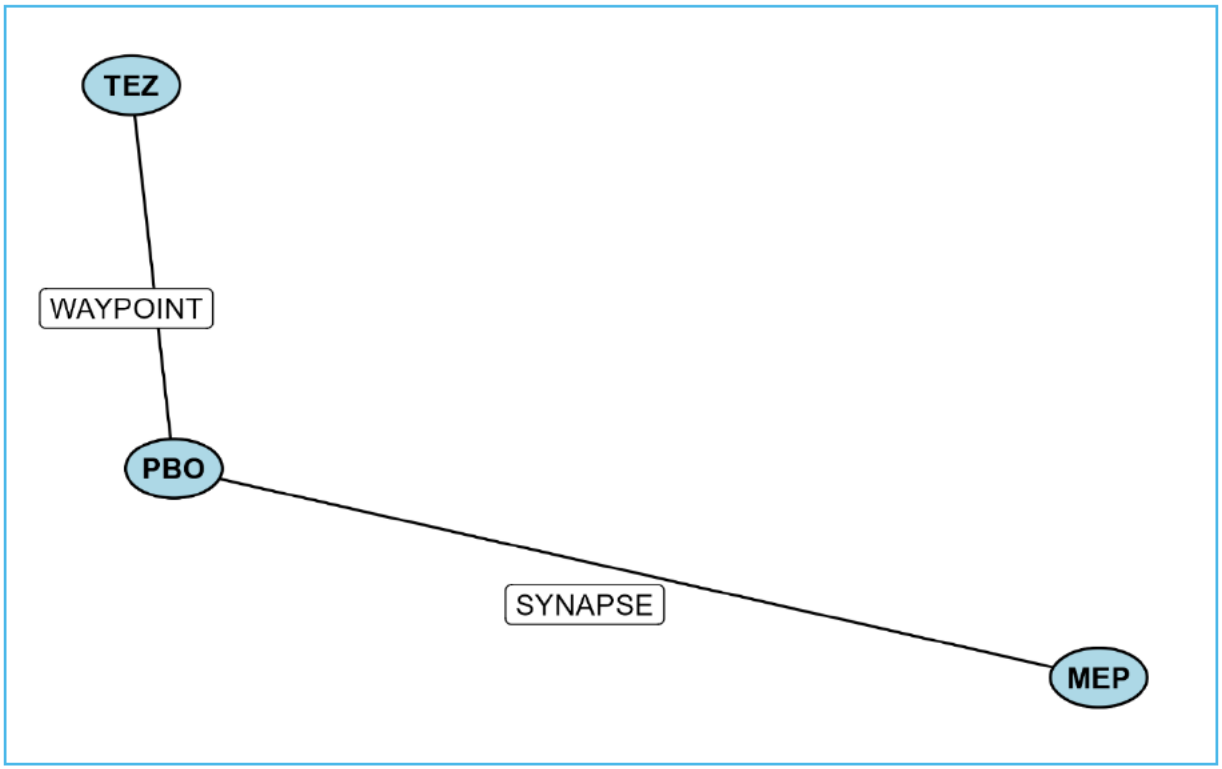
Tabela 73. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim odsetka chorych z koniecznością zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg]	n (interwencja)	N (interwencja)	n (kontrola)	N (kontrola)
WAYPOINT^	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	11*	203	38*	205
SYNAPSE	MEP vs PBO	*Han 2021*		52	206	74	201

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
^ odsetki to szacunki metodą Kaplana-Meiera dotyczące odsetka pacjentów ze zdarzeniami, co stanowi ograniczenie tej analizy.

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje w uwzględnionych badaniach.

Wykres 23. Sieć zależności w porównaniu pośrednim odsetka chorych z koniecznością zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediany HR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu BVd z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

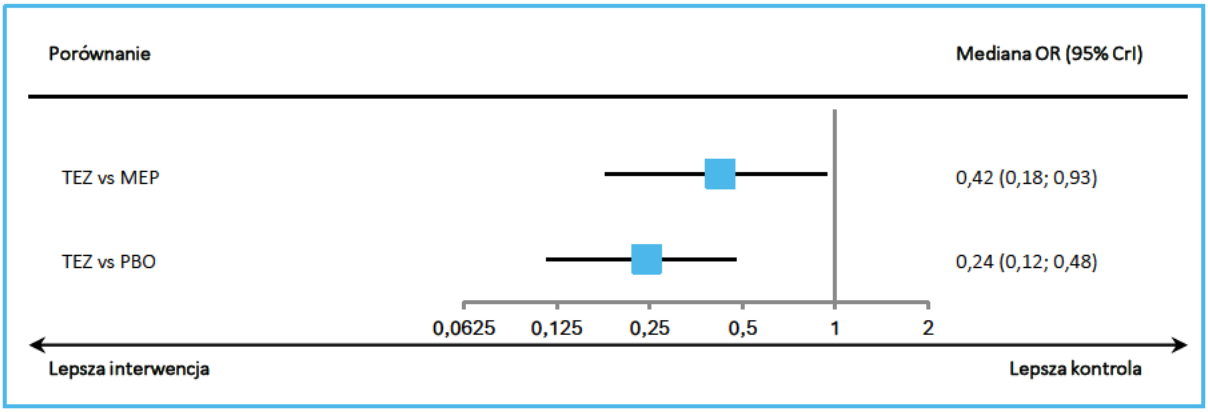
Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego odsetka chorych z koniecznością zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 7,988)	Model random (DIC = 8,078)
TEZ vs MEP	**0,42 (0,18; 0,93)**	0,43 (0,04; 5,05)
TEZ vs PBO	**0,24 (0,12; 0,48)**	0,25 (0,04; 1,46)

W przypadku porównania TEZ z MEP obserwowano istotnie, o 58% zmniejszenie szansy wystąpienia konieczności zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów: OR = 0,42 (95% CrI: 0,18; 0,93).

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 24. Wyniki porównania pośredniego odsetka chorych z koniecznością zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia wolnego od progresji choroby. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 75. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, odsetek chorych z koniecznością zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
TEZ	98,39%	1,61%	0,00%	99,20%
MEP	1,61%	97,78%	0,61%	50,50%
PBO	0,00%	0,61%	99,39%	0,31%

Ogółem schemat leczenia BVd miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 1 miejsca w rankingu skuteczności, uzyskując wartość parametru SUCRA = 99,20%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 76. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, odsetek chorych z koniecznością zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

TEZ	2,35 (1,07; 5,59)	4,09 (2,10; 8,60)
0,42 (0,18; 0,93)	MEP	1,73 (1,13; 2,69)
0,24 (0,12; 0,48)	0,58 (0,37; 0,89)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.3.10 Konieczność zabiegu chirurgicznego polipów nosa (52 tygodnie)

W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe w każdym z badań, które zostały wykorzystane w obliczeniach prezentowanego wariantu analizy porównania pośredniego.

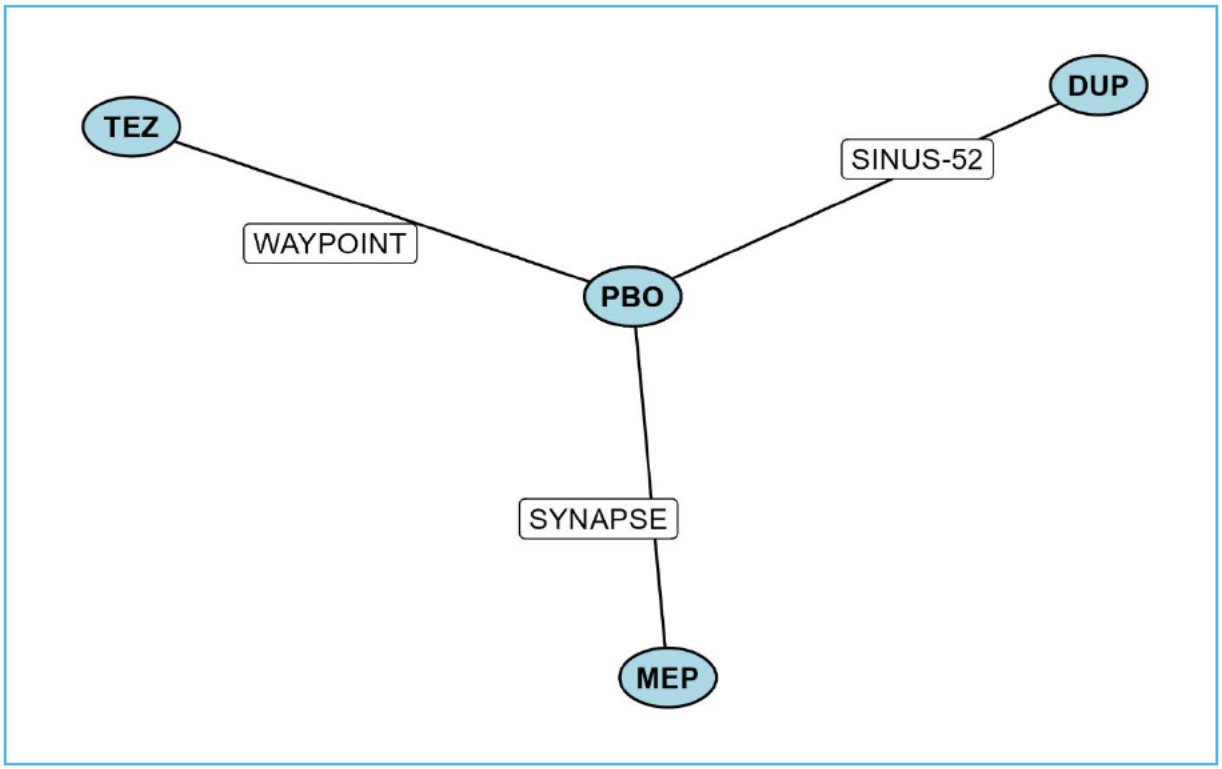
Tabela 77. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim czasu do operacji polipów nosa; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg]	HR (95% CI)	lnHR^	selnHR^
WAYPOINT	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	**0,02 (0,00; 0,09)**	-3,9647	0,7674*
SINUS-52	DUP vs PBO	*Bachert 2019a*		**0,106 (0,024; 0,75)**	-2,2371	0,7616
SYNAPSE	MEP vs PBO	*Han 2021*		**0,43 (0,25; 0,76)**	-0,8304	0,2836

^ podano z zaokrągleniem do 4 miejsc po przecinku;
* obliczono na podstawie dostępnych danych, a dokładniej konserwatywnie przyjętej wartości p w postaci 0,001.

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje w uwzględnionych badaniach.

Wykres 25. Sieć zależności w porównaniu pośrednim czasu do operacji polipów nosa; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediany HR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu BVd z pozostałymi obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

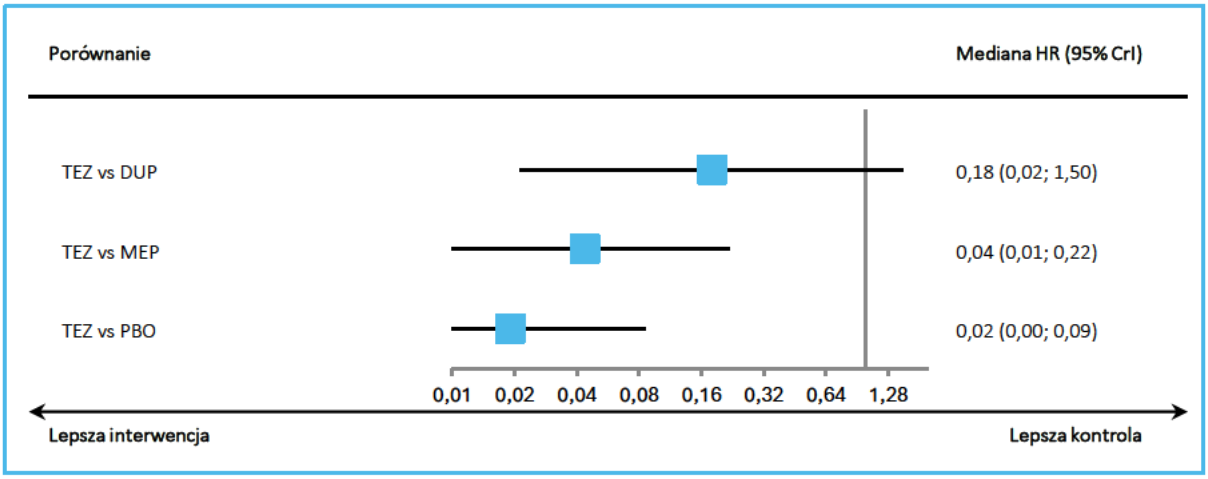
Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego czasu do operacji polipów nosa; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 5,994)	Model random (DIC = 6,009)
TEZ vs DUP	0,18 (0,02; 1,50)	0,17 (0,00; 249,48)
TEZ vs MEP	**0,04 (0,01; 0,22)**	0,04 (0,00; 60,67)
TEZ vs PBO	**0,02 (0,00; 0,09)**	0,02 (0,00; 3,35)

Nie odnotowano istotnych różnic między TEZ, a DUP. Natomiast w porównaniu z MEP hazard względny wskazywał na około 96% zmniejszenie ryzyka konieczności przeprowadzenia operacji polipów nosa, HR = 0,04 (95% CrI: 0,01; 0,22).

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 26. Wyniki porównania pośredniego czasu do operacji polipów nosa; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny przeżycia wolnego od progresji choroby. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 79. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, ocena czasu do operacji polipów nosa; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
TEZ	94,38%	5,62%	0,01%	0,00%	98,12%
DUP	5,62%	90,10%	4,12%	0,16%	67,06%
MEP	0,00%	4,29%	95,53%	0,18%	34,70%
PBO	0,00%	0,00%	0,35%	99,65%	0,12%

Ogółem terapia TEZ miała największe prawdopodobieństwo uzyskania 1 miejsca w rankingu skuteczności, uzyskując wartość parametru SUCRA = 98,12%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 80. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do operacji polipów nosa; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

TEZ	5,54 (0,66; 47,25)	22,83 (4,57; 116,38)	52,31 (11,62; 238,03)
0,18 (0,02; 1,50)	DUP	4,11 (0,82; 20,05)	9,45 (2,08; 41,85)
0,04 (0,01; 0,22)	0,24 (0,05; 1,22)	MEP	2,29 (1,31; 3,96)
0,02 (0,00; 0,09)	0,11 (0,02; 0,48)	0,44 (0,25; 0,76)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.3.11 Zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a (52 tygodnie)

Skala Lund-Mackay'a (LMS) ocenienia stopnień zaawansowania choroby na podstawie tomografii komputerowej na podstawie zacienienie zatok. Jej punktacja mieści się w zakresie 0-24, gdzie wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie schorzenia i potencjalne trudności w identyfikacji struktur anatomicznych w zatokach.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a w poszczególnych badaniach, które zostały wykorzystane w opisywanym wariancie porównania pośredniego.

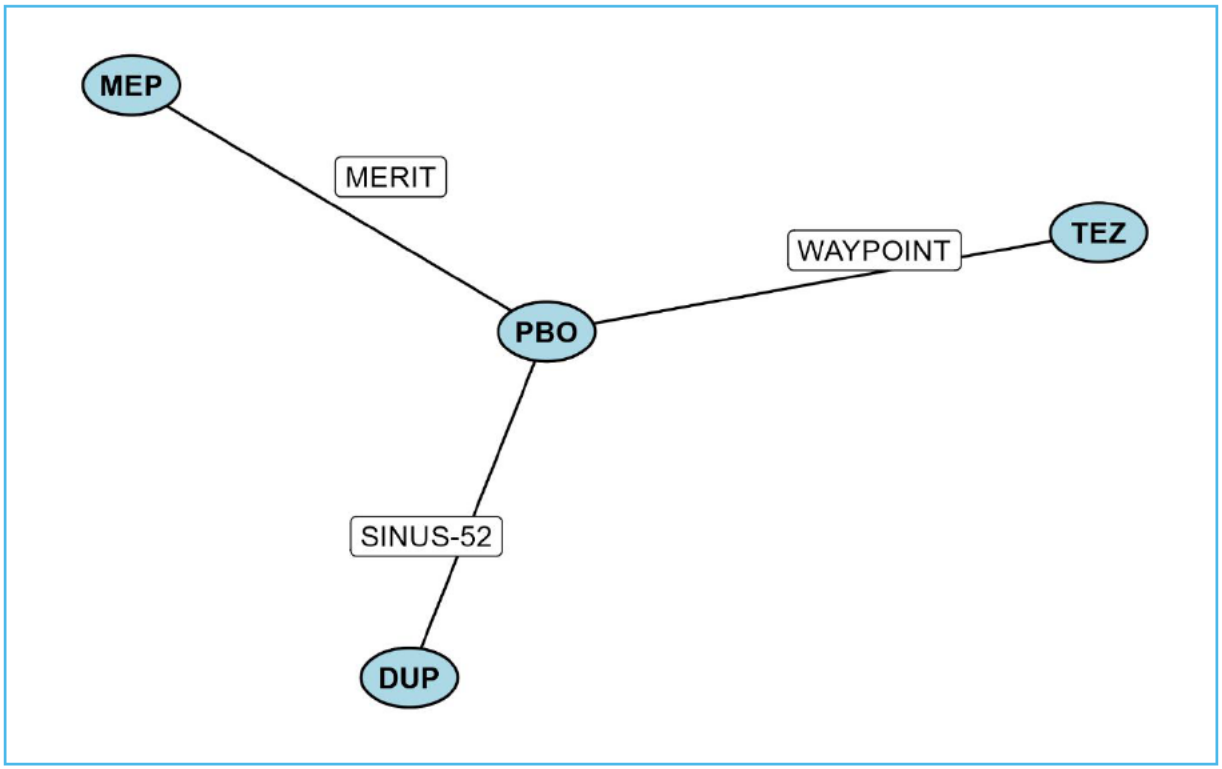
Tabela 81. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg.]	Średnia (interwencja)	SE (interwencja)	Średnia (kontrola)	SE (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	-6,27	0,24	-0,55	0,24
*SINUS-52^*	DUP vs PBO	*Bachert 2019*		-6,82	0,36	0,1	0,39
MERIT	MEP vs PBO	*Fujieda 2024*		-3,55	0,442	-1,88	0,454

^ dane odczytano z wykresu.

Wykres poniżej przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje w rozpatrywanym wariancie analizy.

Wykres 27. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na podobną wartość parametru DIC. Wyniki (mediany MD wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

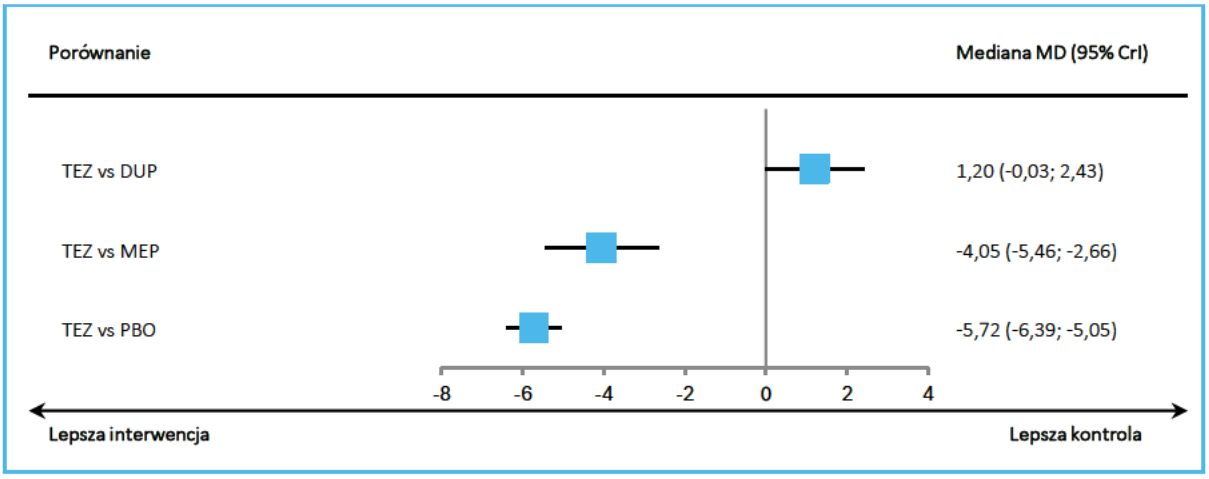
Tabela 82. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji LMS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 12,094)	Model random (DIC = 12,027)
TEZ vs DUP	1,20 (-0,03; 2,43)	1,18 (-11,40; 13,54)
TEZ vs MEP	**-4,05 (-5,46; -2,66)**	-4,05 (-16,48; 8,35)
TEZ vs PBO	**-5,72 (-6,39; -5,05)**	-5,70 (-14,40; 3,08)

Dla porównania TEZ vs DUP obserwowano podobną skuteczność pod względem oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a. Natomiast w przypadku zestawienia z MEP odnotowano znamiennie większość skuteczność TEZ, MD wyniosła -4,05 (95% CrI: -5,46; -2,66).

Wyniki modelu *fixed*, uznanego za lepiej dopasowujący analizowane dane, przedstawiono w tabeli poniżej.

Wykres 28. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 83. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DUP	97,21%	2,78%	0,00%	0,00%	99,07%
TEZ	2,79%	97,21%	0,00%	0,00%	67,60%
MEP	0,00%	0,00%	99,56%	0,44%	33,19%
PBO	0,00%	0,00%	0,44%	99,56%	0,15%

W prowadzonym porównaniu pośrednim TEZ był drugą ocenianą interwencją pod względem oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a, z parametrem SUCRA wynoszącym 67,60%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 84. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

DUP	1,20 (-0,03; 2,43)	5,25 (3,64; 6,86)	6,92 (5,88; 7,96)
-1,20 (-2,43; 0,03)	TEZ	4,05 (2,66; 5,46)	5,72 (5,05; 6,39)
-5,25 (-6,86; -3,64)	-4,05 (-5,46; -2,66)	MEP	1,66 (0,44; 2,90)
-6,92 (-7,96; -5,88)	-5,72 (-6,39; -5,05)	-1,66 (-2,90; -0,44)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.3.12 Ocena węchu/identyfikacja zapachów - zmiana punktacji w skali UPSIT (52 tygodnie)

Skala UPSIT (*The University of Pennsylvania Smell Identification Test*) ocenia funkcję węchu za pomocą tego ilościowego testu, w którym wykorzystuje się substancje zapachowe (odoranty). Wynik opiera się na liczbie prawidłowo zidentyfikowanych zapachów (zakres punktacji od 0 do 40), przy czym wyższy oznacza mniejsze nasilenie objawów.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny zmiany punktacji UPSIT w poszczególnych badaniach, które zostały wykorzystane w opisywanym wariancie porównania pośredniego.

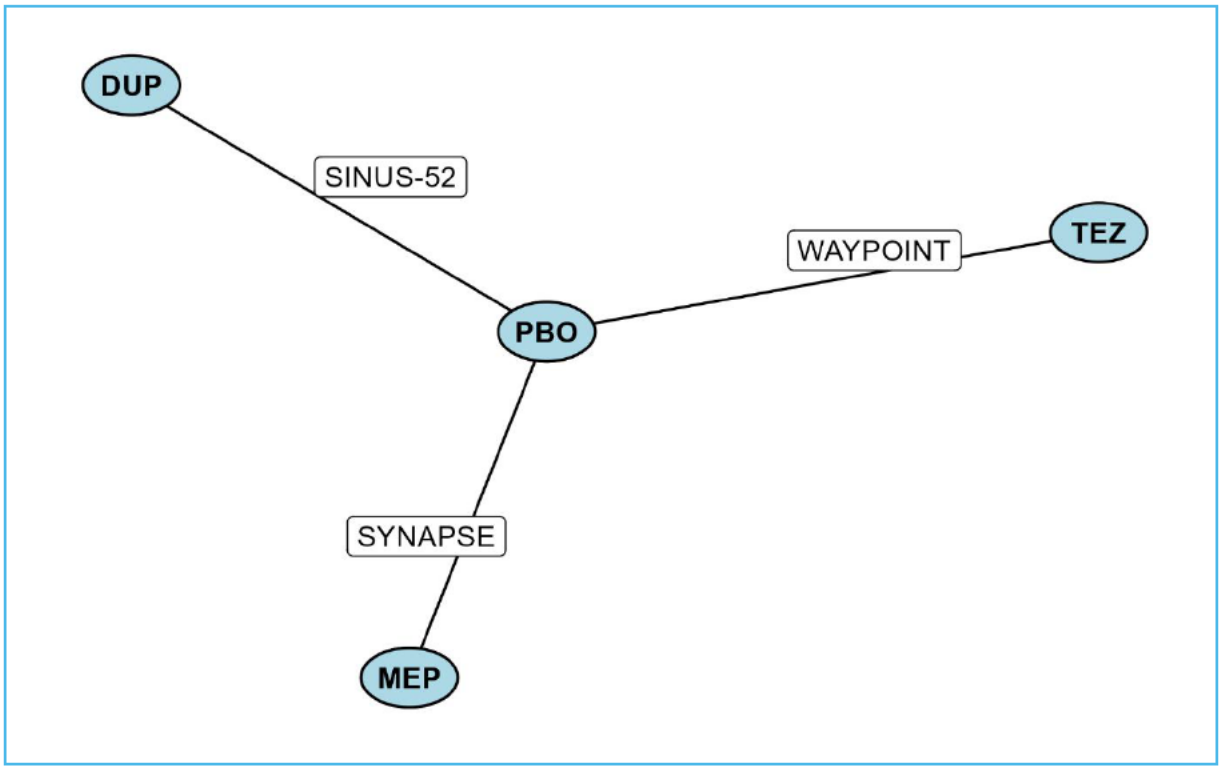
Tabela 85. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji UPSIT; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg.]	Średnia (interwencja)	SE (interwencja)	Średnia (kontrola)	SE (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	9,31	0,6	-0,15	0,6
*SINUS-52^*	DUP vs PBO	*Bachert 2019*		9,75	0,71	-0,59	0,7
SYNAPSE	MEP vs PBO	*Han 2021*		1,7	1,46969384566991*	0,4	1,17031176599641*

^ dane odczytano z wykresu;
* obliczono na podstawie dostępnych danych, czyli SD, która dla grupy MEP wyniosła 10,8, a dla grupy PBO 8,6.

Wykres poniżej przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje w rozpatrywanym wariancie analizy.

Wykres 29. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji UPSIT; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC. Wyniki (mediany MD wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

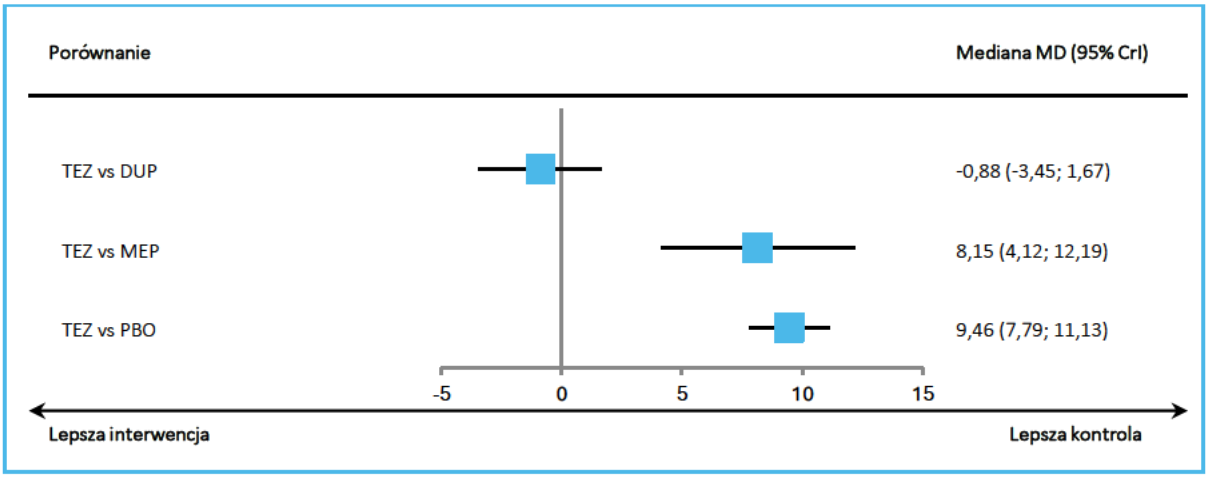
Tabela 86. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji UPSIT; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 12,114)	Model random (DIC = 12,082)
TEZ vs DUP	-0,88 (-3,45; 1,67)	-0,94 (-19,73; 18,00)
TEZ vs MEP	**8,15 (4,12; 12,19)**	8,08 (-10,46; 26,84)
TEZ vs PBO	**9,46 (7,79; 11,13)**	9,43 (-3,62; 22,50)

Dla porównania TEZ vs DUP obserwowano podobną skuteczność pod względem oceny zmiany punktacji UPSIT. Natomiast w przypadku zestawienia z MEP odnotowano znamiennie większość skuteczność TEZ, MD wyniosła 8,15 (95% CrI: 4,12; 12,19).

Wyniki modelu *fixed*, uznanego za lepiej dopasowujący analizowane dane, przedstawiono w tabeli poniżej.

Wykres 30. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji UPSIT; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny zmiany punktacji UPSIT. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 87. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, oceny zmiany punktacji UPSIT; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DUP	74,93%	25,06%	0,00%	0,01%	91,64%
TEZ	25,07%	74,92%	0,00%	0,00%	75,02%
MEP	0,00%	0,00%	75,98%	24,02%	25,33%
PBO	0,00%	0,01%	24,02%	75,97%	8,01%

W prowadzonym porównaniu pośrednim TEZ był drugą ocenianą interwencją pod względem oceny zmiany punktacji NPS, z parametrem SUCRA wynoszącym 75,02%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 88. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, oceny zmiany punktacji UPSIT; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

DUP	-0,88 (-3,45; 1,67)	-9,00 (-13,15; -4,82)	-10,34 (-12,28; -8,39)
0,88 (-1,67; 3,45)	TEZ	-8,15 (-12,19; -4,12)	-9,46 (-11,13; -7,79)
9,00 (4,82; 13,15)	8,15 (4,12; 12,19)	MEP	-1,32 (-5,04; 2,38)
10,34 (8,39; 12,28)	9,46 (7,79; 11,13)	1,32 (-2,38; 5,04)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.3.13 Zmiana punktacji utraty węchu (52 tygodnie)

Utrata węchu przez pacjentów oceniana jest w ramach w dzienniczka objawów polipowatości nosa (*Nasal Polyposis Symptom Diary*). Punktacja takiej oceny mieści się w przedziale 0-3, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD w poszczególnych badaniach, które zostały wykorzystane w opisywanym wariancie porównania pośredniego.

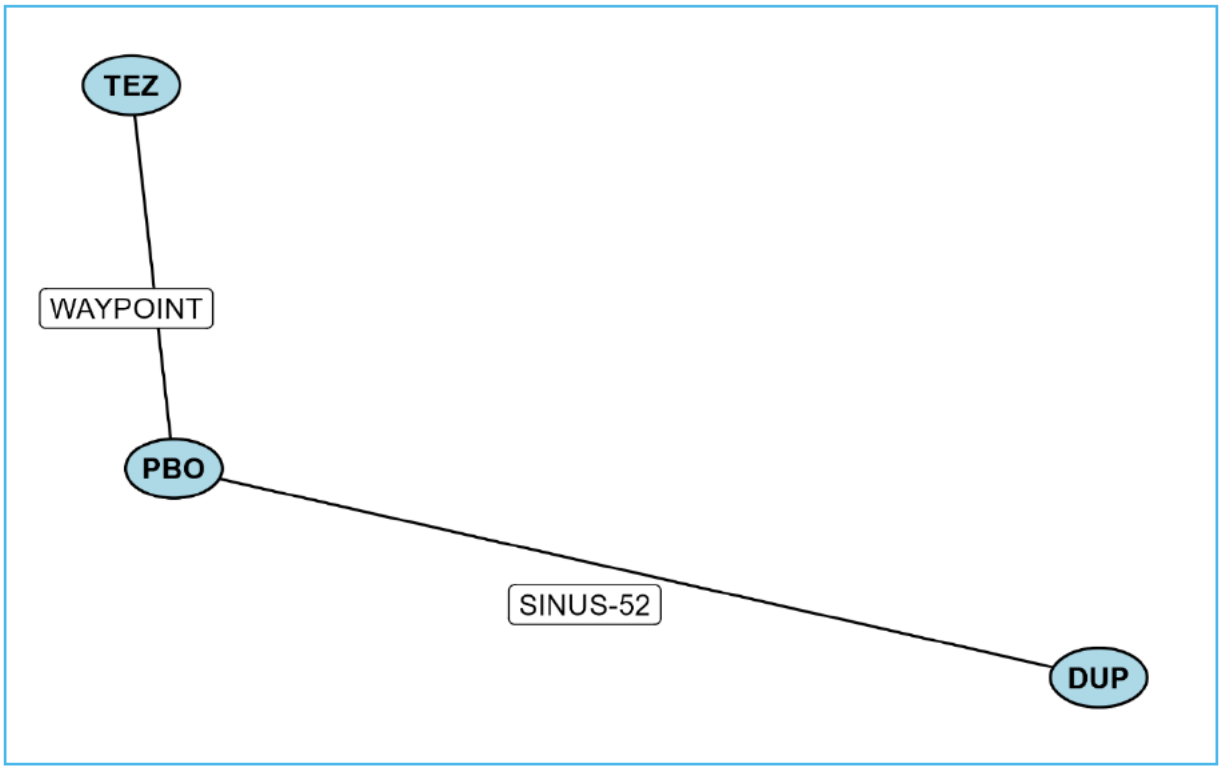
Tabela 89. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg.]	Średnia (interwencja)	SE (interwencja)	Średnia (kontrola)	SE (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	-1,26	0,06	-0,26	0,06
*SINUS-52^*	DUP vs PBO	*Bachert 2019*		-1,29	0,08	-0,19	0,08

^ dane odczytano z wykresu.

Wykres poniżej przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje w rozpatrywanym wariancie analizy.

Wykres 31. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC. Wyniki (mediany MD wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

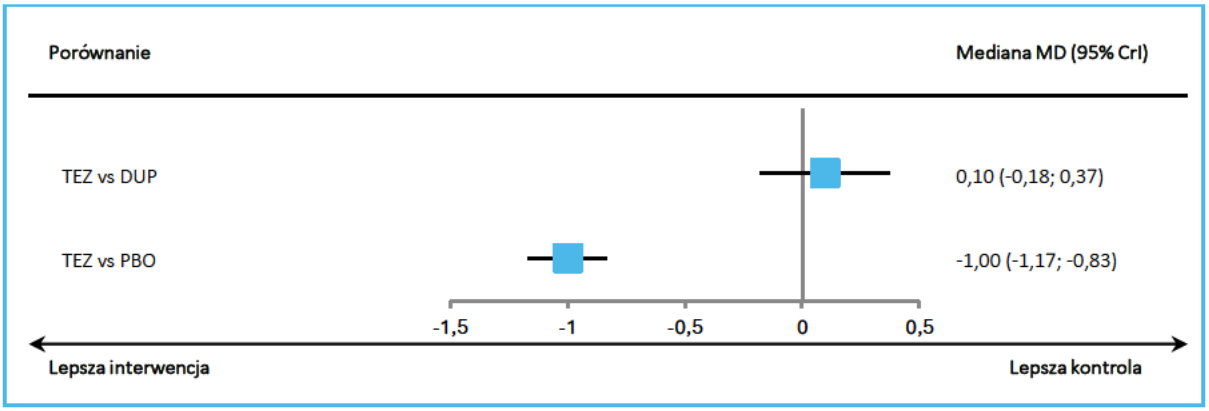
Tabela 90. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 8,056)	Model random (DIC = 8,022)
TEZ vs DUP	0,10 (-0,18; 0,37)	0,10 (-1,90; 2,10)
TEZ vs PBO	**-1,00 (-1,17; -0,83)**	-1,00 (-2,42; 0,42)

Dla porównania TEZ vs DUP obserwowano podobną skuteczność pod względem oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD.

Wyniki modelu *fixed*, uznanego za lepiej dopasowujący analizowane dane, przedstawiono w tabeli poniżej.

Wykres 32. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking skuteczności ocenianych interwencji, w zakresie oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem skuteczności.

Tabela 91. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
DUP	75,94%	24,04%	0,01%	87,97%
TEZ	24,06%	75,94%	0,00%	62,03%
PBO	0,00%	0,01%	99,99%	0,01%

W prowadzonym porównaniu pośrednim TEZ był najlepszą ocenianą interwencją pod względem oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD, z parametrem SUCRA wynoszącym 62,03%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności według parametru SUCRA (tzn. mniej skuteczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 92. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

DUP	0,10 (-0,18; 0,37)	1,10 (0,88; 1,32)
-0,10 (-0,37; 0,18)	TEZ	1,00 (0,83; 1,17)
-1,10 (-1,32; -0,88)	-1,00 (-1,17; -0,83)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.4 Bezpieczeństwo (52 tygodnie)

6.4.1 AEs ogółem

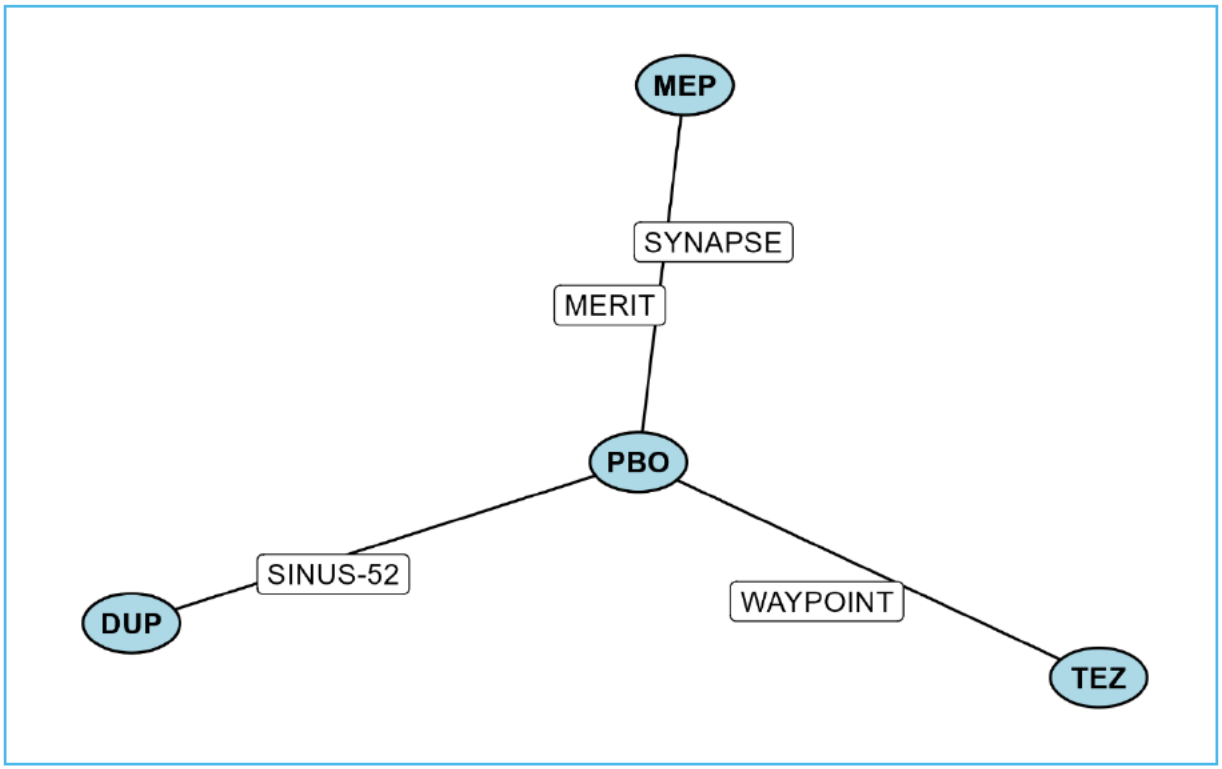
W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe w każdym z badań, które zostały wykorzystane w obliczeniach prezentowanego wariantu analizy porównania pośredniego.

Tabela 93. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa: AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg]	n (interwencja)	N (interwencja)	n (kontrola)	N (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	159	203	158	205
SINUS-52	DUP vs PBO	*Bachert 2019*		124	149	136	150
SYNAPSE	MEP vs PBO	*Han 2021*		169	206	168	201
MERIT	MEP vs PBO	*Fujieda 2024*		68	84	65	85

Podsumowanie sieci zależności pomiędzy ocenianymi interwencjami w opisywanym wariancie analizy przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 33. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa: AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediany OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

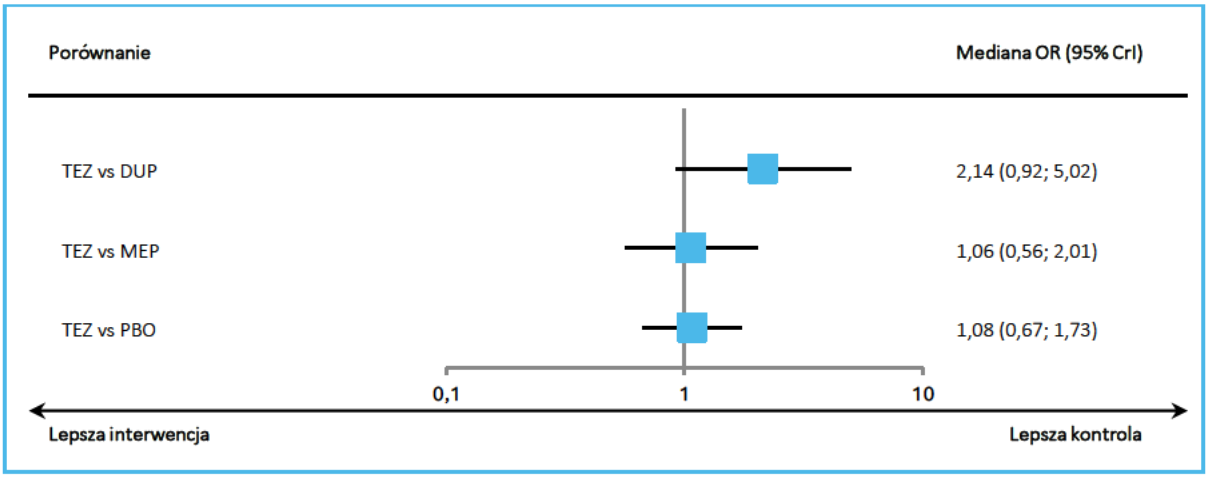
Tabela 94. Wyniki porównania pośredniego oceny bezpieczeństwa: AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 14,770)	Model random (DIC = 15,010)
TEZ vs DUP	2,14 (0,92; 5,02)	2,16 (0,59; 8,29)
TEZ vs MEP	1,06 (0,56; 2,01)	1,04 (0,34; 3,01)
TEZ vs PBO	1,08 (0,67; 1,73)	1,09 (0,46; 2,55)

Nie stwierdzono istotnych różnic między TEZ, a pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci wykonanego porównania pośredniego.

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 34. Wyniki porównania pośredniego oceny bezpieczeństwa: AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, w zakresie oceny ryzyka wystąpienia AEs ogółem. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 95. Ranking ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącego bezpieczeństwa: AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DUP	92,70%	4,52%	1,58%	1,19%	96,25%
PBO	0,75%	33,15%	48,65%	17,45%	39,07%
MEP	3,85%	35,72%	27,11%	33,32%	36,70%
TEZ	2,70%	26,61%	22,66%	48,04%	27,99%

Pod względem bezpieczeństwa, TEZ znajdowały się na końcu rankingu interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa według parametru SUCRA (tzn. mniej bezpiecznie terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 96. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

DUP	1,98 (0,99; 4,05)	2,01 (0,88; 4,64)	2,14 (0,92; 5,02)
0,50 (0,25; 1,01)	PBO	1,01 (0,66; 1,54)	1,08 (0,67; 1,73)
0,50 (0,22; 1,14)	0,99 (0,65; 1,51)	MEP	1,06 (0,56; 2,01)
0,47 (0,20; 1,08)	0,93 (0,58; 1,49)	0,94 (0,50; 1,77)	TEZ

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.4.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

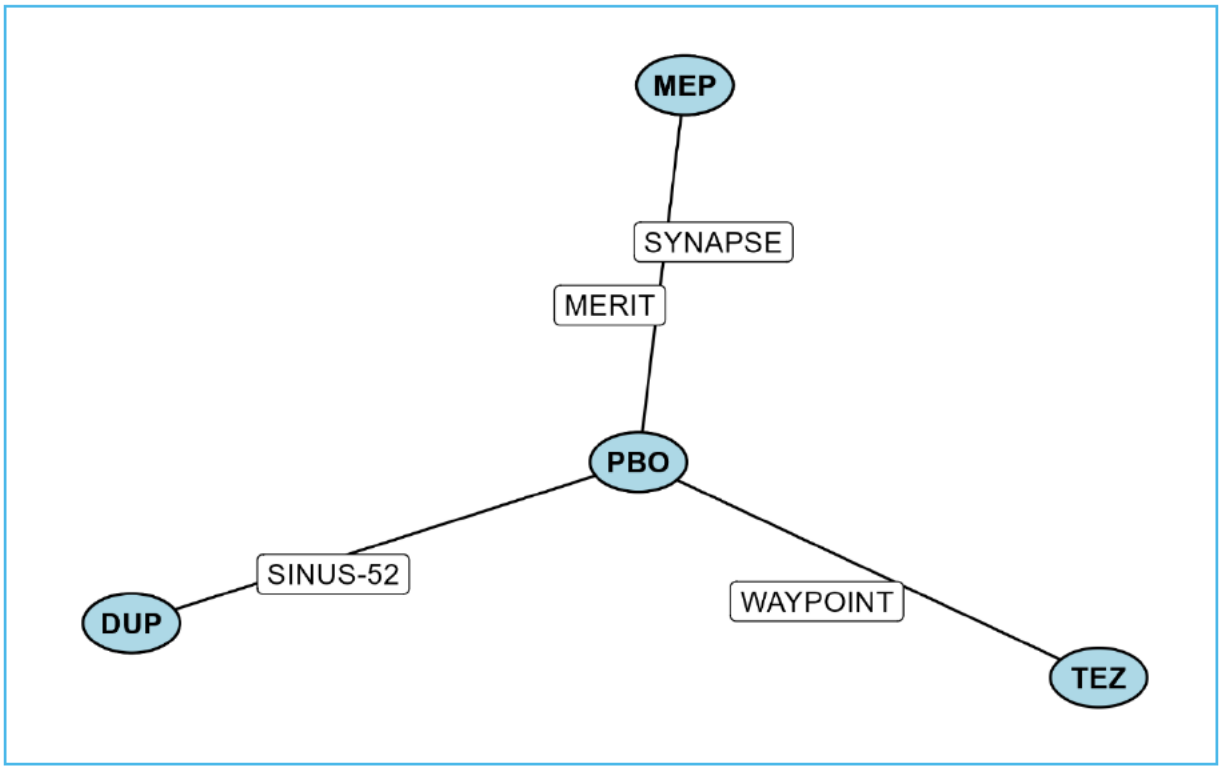
W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe w każdym z badań, które zostały wykorzystane w obliczeniach prezentowanego wariantu analizy porównania pośredniego.

Tabela 97. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg]	n (interwencja)	N (interwencja)	n (kontrola)	N (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	1	203	3	205
SINUS-52	DUP vs PBO	*Bachert 2019*		6	149	17	150
SYNAPSE	MEP vs PBO	*Han 2021*		4	206	4	201
MERIT	MEP vs PBO	*Fujieda 2024*		0	84	2	85

Podsumowanie sieci zależności pomiędzy ocenianymi interwencjami w opisywanym wariancie analizy przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 35. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na podobną wartość parametru DIC. Wyniki (mediany OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

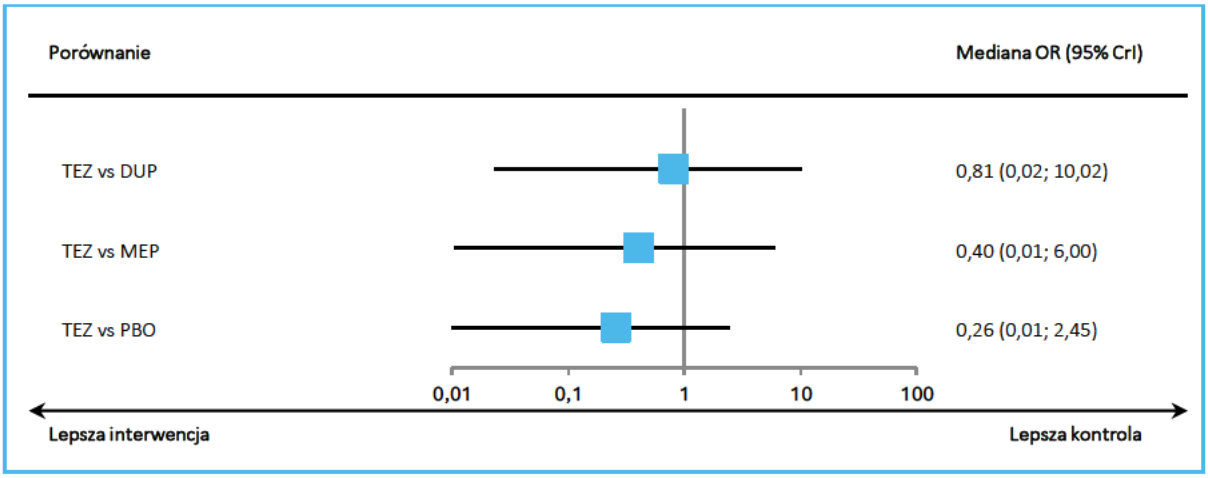
Tabela 98. Wyniki porównania pośredniego oceny bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 17,106)	Model random (DIC = 16,630)
TEZ vs DUP	0,81 (0,02; 10,02)	0,76 (0,01; 33,80)
TEZ vs MEP	0,40 (0,01; 6,00)	0,50 (0,01; 22,44)
TEZ vs PBO	0,26 (0,01; 2,45)	0,24 (0,01; 5,02)

Nie stwierdzono istotnych różnic między TEZ, a pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci wykonanego porównania pośredniego.

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 36. Wyniki porównania pośredniego oceny bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, w zakresie oceny ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 99. Ranking ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącego bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DUP	37,37%	48,86%	13,20%	0,58%	74,34%
TEZ	53,22%	22,41%	13,22%	11,16%	72,56%
MEP	9,40%	25,41%	42,56%	22,63%	40,52%
PBO	0,02%	3,32%	31,02%	65,63%	12,58%

Pod względem bezpieczeństwa, TEZ znajdowały się na drugim miejscu rankingu interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa według parametru SUCRA (tzn. mniej bezpiecznie terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 100. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena AEs prowadzących do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

DUP	0,81 (0,02; 10,02)	2,02 (0,37; 10,80)	3,17 (1,25; 9,41)
1,23 (0,10; 43,22)	TEZ	2,48 (0,17; 97,11)	3,88 (0,41; 131,02)
0,49 (0,09; 2,72)	0,40 (0,01; 6,00)	MEP	1,60 (0,44; 6,23)
0,32 (0,11; 0,80)	0,26 (0,01; 2,45)	0,63 (0,16; 2,29)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.4.3 Ciężkie AEs

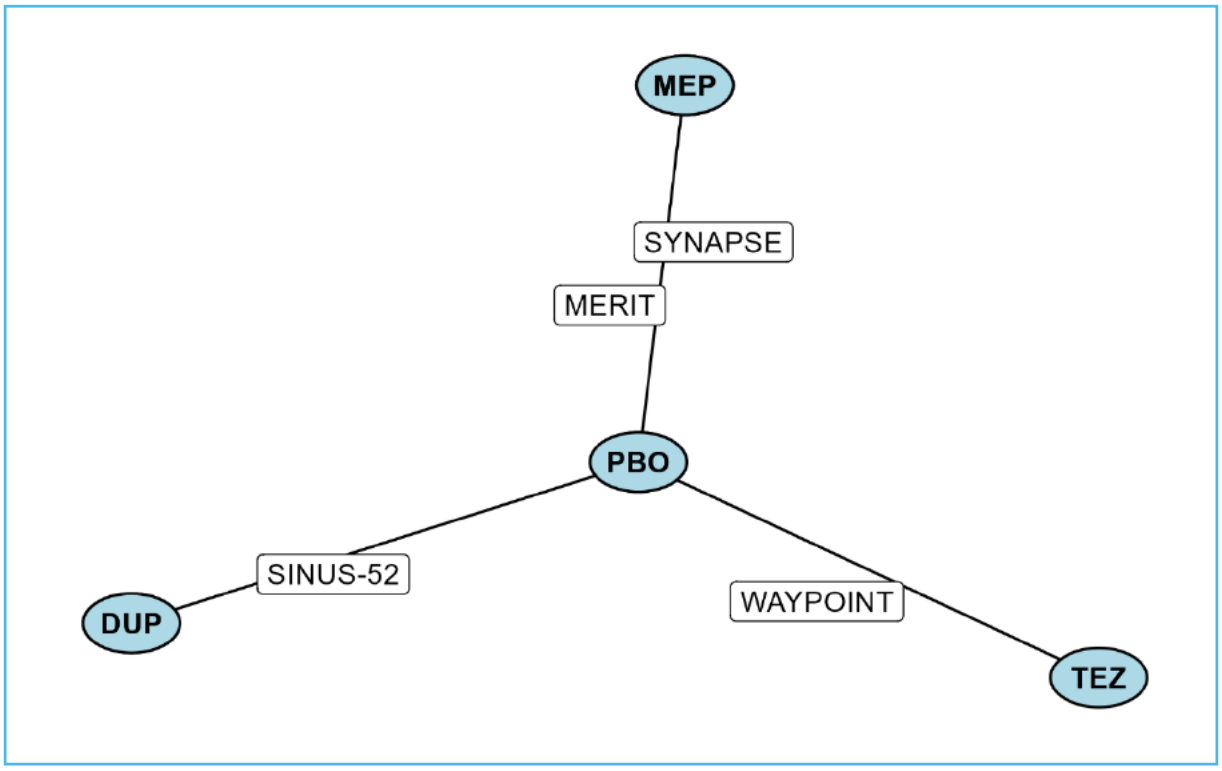
W tabeli poniżej przedstawiono dane wyjściowe w każdym z badań, które zostały wykorzystane w obliczeniach prezentowanego wariantu analizy porównania pośredniego.

Tabela 101. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa: ciężkie AEs; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Badanie	Porównanie	Źródło	FU [tyg]	n (interwencja)	N (interwencja)	n (kontrola)	N (kontrola)
WAYPOINT	TEZ vs PBO	*Lipworth 2025*	52	10	203	12	205
SINUS-52	DUP vs PBO	*Bachert 2019*		8	149	15	150
SYNAPSE	MEP vs PBO	*Han 2021*		12	206	13	201
MERIT	MEP vs PBO	*Fujieda 2024*		0	84	4	85

Podsumowanie sieci zależności pomiędzy ocenianymi interwencjami w opisywanym wariancie analizy przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 37. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa: ciężkie AEs; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W analizie rozpatrywano dwa modele statystyczne: *fixed* oraz *random* i ostatecznie jako lepiej dopasowujący analizowane dane przyjęto model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieco niższą wartość parametru DIC. Wyniki (mediany OR wraz z 95% przedziałem wiarygodności) porównania schematu TEZ z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania przedstawiono w tabeli poniżej.

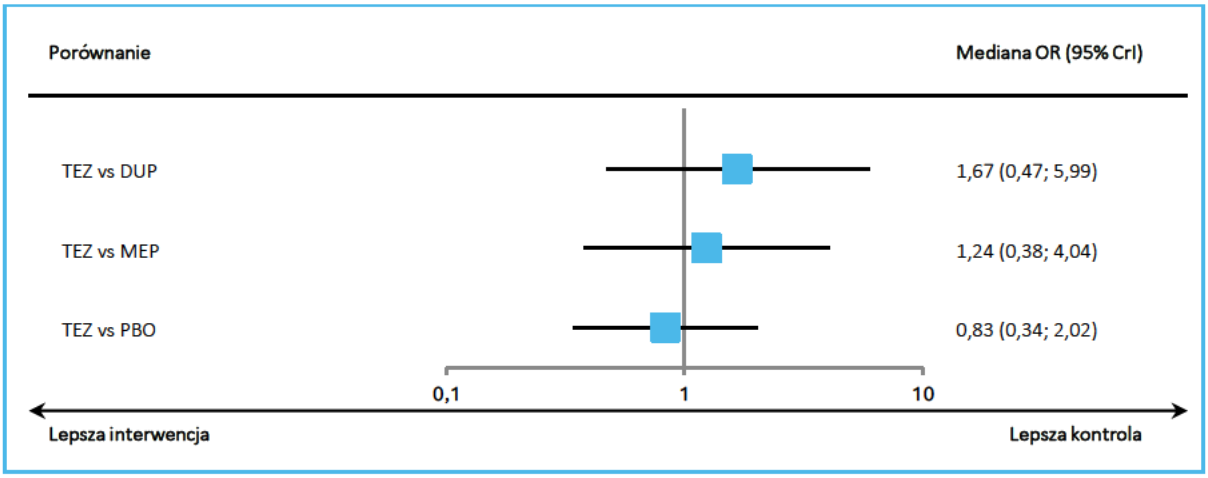
Tabela 102. Wyniki porównania pośredniego oceny bezpieczeństwa: ciężkie AEs; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed (DIC = 19,069)	Model random (DIC = 16,200)
TEZ vs DUP	1,67 (0,47; 5,99)	1,60 (0,02; 154,63)
TEZ vs MEP	1,24 (0,38; 4,04)	2,22 (0,06; 244,99)
TEZ vs PBO	0,83 (0,34; 2,02)	0,82 (0,03; 19,51)

Nie stwierdzono istotnych różnic między TEZ, a pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci wykonanego porównania pośredniego.

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 38. Wyniki porównania pośredniego oceny bezpieczeństwa: ciężkie AEs; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, w zakresie oceny ryzyka wystąpienia ciężkich AEs. Dla każdego schematu obecnego w sieci porównania pośredniego podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 103. Ranking ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącego bezpieczeństwa: ciężkie AEs; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
DUP	60,06%	25,42%	9,88%	4,65%	80,29%
MEP	25,44%	40,66%	21,94%	11,96%	59,86%
TEZ	14,06%	26,52%	28,16%	31,26%	41,13%
PBO	0,44%	7,41%	40,02%	52,13%	18,72%

Pod względem bezpieczeństwa, TEZ znajdowały się na przedostatnim miejscu rankingu interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa według parametru SUCRA (tzn. mniej bezpiecznie terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 104. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena ciężkich AEs; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie.

DUP	1,34 (0,41; 4,53)	1,67 (0,47; 5,99)	1,99 (0,83; 5,08)
0,75 (0,22; 2,45)	MEP	1,24 (0,38; 4,04)	1,48 (0,69; 3,29)
0,60 (0,17; 2,14)	0,81 (0,25; 2,64)	TEZ	1,20 (0,50; 2,95)
0,50 (0,20; 1,21)	0,67 (0,30; 1,45)	0,83 (0,34; 2,02)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

6.5 Podsumowanie wyników porównania pośredniego

W tabeli poniżej podsumowano wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego w zakresie porównania TEZ z DUP i MEP.

Tabela 105. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, TEZ vs DUP i MEP.

Punkt końcowy	TEZ vs DUP	TEZ vs MEP
Skuteczność kliniczna		
Zmiana endoskopowej punktacji nasilenia polipów nosa w skali NPS (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	0,32 (-0,21; 0,85)	**-1,40 (-1,82;-0,98)**
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odpowiedź kliniczna wg skali NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) (52 tygodnie); mediana OR (95% CrI)	0,53 (0,24; 1,12)	**3,67 (2,08; 6,53)**
Zmiana punktacji objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	-6,35 (-13,13; 0,52)	**-14,18 (-20,75;-7,71)**
[redacted]	[redacted]	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zmiana punktacji niedrożności nosa wg skali NCS (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	-0,04 (-0,31; 0,22)	-
Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie wartości HR) (52 tygodnie); mediana HR (95% CrI)	0,41 (0,14; 1,17)	-
Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie	-	**0,42 (0,18; 0,93)**

Punkt końcowy	TEZ vs DUP	TEZ vs MEP
odsetka chorych) (52 tygodnie); mediana OR (95% CrI)		
Konieczność zabiegu chirurgicznego polipów nosa (52 tygodnie); mediana HR (95% CrI)	0,18 (0,02; 1,50)	**0,04 (0,01; 0,22)**
Zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	1,20 (-0,03; 2,43)	**-4,05 (-5,46;-2,66)**
Ocena węchu/identyfikacja zapachów-zmiana punktacji w skali UPSIT (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	-0,88 (-3,45; 1,67)	**8,15 (4,12; 12,19)**
Zmiana punktacji utraty węchu (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	0,10 (-0,18; 0,37)	-
Bezpieczeństwo		
AEs ogółem; mediana OR (95% CrI)	2,14 (0,92; 5,02)	1,06 (0,56; 2,01)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia; mediana OR (95% CrI)	0,81 (0,02; 10,02)	0,40 (0,01; 6,00)
Ciężkie AEs; mediana OR (95% CrI)	1,67 (0,47; 5,99)	1,24 (0,38; 4,04)

Legenda:

istotnie lepszy	liczbowo lepszy	liczbowo gorszy	istotnie gorszy

7 Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z bazy VigiAccess

7.1 Opis metodyki, populacji i interwencji

Analiza opisana w publikacji *Fang 2025* to badanie retrospektywne przeprowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (analiza *pharmacovigilance*), którego celem było szczegółowe porównanie profilów bezpieczeństwa wybranych leków biologicznych stosowanych w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegającego z polipami nosowymi. Ocenie poddano zgłoszenia odnotowane w bazie VigiAccess do kwietnia 2025 roku, raportowane w związku ze stosowaniem następujących przeciwciał monoklonalnych: tezepelumabu, mepolizumabu, omalizumabu i dupilumabu. Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu (interwencja oceniana w niniejszym raporcie), a także mepolizumabu i dupilumabu (właściwe komparatory dla tezepelumabu). Natomiast, informacje dotyczące leczenia omalizumabem zostały pominięte, jako że nie stanowią one przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej. Autorzy publikacji *Fang 2025* jako cele wykonanej analizy wskazali: zestawienie profili działań niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych leków uwzględnionych w analizie, identyfikacja nowych sygnałów bezpieczeństwa, wymagających szczegółowej oceny oraz sformułowanie rekomendacji postępowania w praktyce klinicznej.

Najważniejsze informacje dotyczące metodyki analizy *Fang 2025* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 106. Charakterystyka metodyki badania *Fang 2025*.

Parametr	Opis
Metodyka	Retrospektywne badanie obserwacyjne z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*pharmacovigilance*) po wprowadzeniu leku do obrotu[1]
Klasyfikacja AOTMiT	IV C
Skala NICE	5/8[2]
Liczba ośrodków	bd.[3]
Sponsor	bd.
Ramy czasowe rekrutacji	Dane zgłoszone do bazy VigiAccess do maja 2025 r., związane ze stosowaniem leków uwzględnionych w analizie
Liczebność analizowanych grup	Liczba zgłoszeń: TEZ: 3 867 DUP: 310 864 MEP: 25 687[4]
Cel	Zestawienie profili bezpieczeństwa wybranych przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok
TEZSPIRE™ (tezepelumab)	w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Parametr	Opis
	przynosowych, przebiegającego z polipami nosowymi oraz zidentyfikowanych nowych sygnałów bezpieczeństwa, związanych z ich stosowaniem
Punkty końcowe	Ocena bezpieczeństwa; brak oceny skuteczności (co wynika również z charakteru bazy danych VigiAccess, gromadzącej wyłącznie zgłoszenia dotyczące działań niepożądanych)
Kryteria rekrutacji danych	▪ Retrospektywne badanie obserwacyjne, z zakresu nadzoru nad farmakoterapią, dane uzyskane z bazy danych VigiAccess ▪ Autorzy podali, że wykonana analiza dotyczyła leczenia chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegające z polipami nosowymi. Nie przedstawiono jednak szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów ▪ Data dostępu do bazy danych: maj 2025 r. ▪ Ocenie poddano zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących następujące przeciwciała monoklonalne: tezepelumab, omalizumab, mepolizumab i dupilumab. W analizie własnej wykorzystano tylko dane dotyczące ocenianej interwencji, tj. tezepelumabu (TEZ) oraz właściwych komparatorów: mepolizumabu (MEP) i dupilumabu (DUP)
Przepływ chorych	▪ Do czasu zakończenia zbierania danych, w bazie danych VigiAccess zgromadzono 402 778 dotyczących stosowania wybranych leków: dupilumabu (310 864 ADRs; 77,20%), omalizumabu (62 360 ADRs; 15,48% – dane niewykorzystane w analizie własnej), mepolizumabu (25 687 ADRs; 6,38%) albo tezepelumabu (3 867 ADRs; 0,96%)

1 analiza na podstawie zgłoszeń odnotowanych w bazie VigiAccess.
2 nie przyznano punktów za pytania: 3 (kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów nie zostały jasno sformułowane, chociaż po części wynika to, z charakteru badania), 5 (badanie retrospektywne), 6 (nie podano, czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny); uwaga: autorzy nie podali wprost z ilu ośrodków pochodzili leczeni pacjenci, jednak biorąc pod uwagę liczebność analizowanych grup oraz sposób zbierania danych, należy uznać, że było to badanie wieloośrodkowe;
3 badanie przeprowadzone w oparciu o zgłoszenia odnotowane w bazie VigiAccess, gromadzącej zgłoszenia pochodzące z ponad 150 krajów; nie podano liczby ani lokalizacji ośrodków, z których pochodziły raporty uwzględnione w analizie.
4 autorzy w ocenie uwzględnili również pacjentów leczonych omalizumabem – dane nieekstrahowane na potrzeby analizy własnej (leczenie omalizumabem nie stanowi przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej).

Autorzy publikacji *Fang 2025* podali, że wykonana analiza dotyczyła leczenia chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegające z polipami nosowymi. Nie przedstawiono jednak szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z analiz.

Jak podali autorzy, w bazie VigiAccess pierwszy przypadek zgłoszenia reakcji niepożądanej (ADR, *adverse drug reaction*) podczas stosowania tezepelumabu odnotowano w 2012 roku, natomiast w przypadku mepolizumabu, dupilumabu i omalizumabu najwcześniejsze zgłoszenia dotyczyły odpowiednio 2008, 2016 i 2000 roku. Do czasu zakończenia zbierania danych dla opisywanej analizy (maj 2025 r.), w bazie danych zgromadzono 402 778 zgłoszeń o reakcjach niepożądanych występujących podczas stosowania wybranych leków, przy czym zdecydowana większość raportów dotyczyła stosowania dupilumabu (310 864 ADRs; 77,20%), rzadziej zgłoszenia odnosiły się do pacjentów leczonych omalizumabem (62 360 ADRs; 15,48% – dane niewykorzystane w analizie własnej), mepolizumabem (25 687 ADRs; 6,38%) albo tezepelumabem (3 867 ADRs; 0,96%).

Poniżej przedstawiono dostępne dane dotyczące charakterystyki demograficznej pacjentów uwzględnionych w analizie, których zgłoszono do bazy VigiAccess w związku z leczeniem tezepelumabem, mepolizumabem lub dupilumabem.

Tabela 107. Charakterystyka demograficznych osób poddanych ocenie, zgłoszonych do bazy VigiAccess w związku z leczeniem TEZ, MEP lub DUP.

Parametr		TEZ	DUP	MEP
Liczba zgłoszeń		3 867	310 864	25 687
Pleć, n (%)	Kobiety	2 195 (56,76%)	174 345 (56,08 %)	15 160 (59,02%)
	Mężczyźni	727 (18,80%)	113 003 (36,35%)	6 932 (26,99%)
	Nieznana	945 (24,44%)	23 516 (7,56%)	3 595 (14,00%)
Wiek, n (%)	<18 lat	38 (0,98%)	31 794 (20,23%)	316 (1,23%)
	18-44 lat	370 (9,57%)	65 593 (21,10%)	2 178 (8,48%)
	45-64 lat	668 (17,27%)	69 106 (22,23%)	5 700 (22,19%)
	65-74 lat	260 (6,72%)	23 390 (7,52%)	3 017 (11,75%)
	>75 lat	133 (3,44%)	14 520 (4,67%)	1 570 (6,11%)
	Nieznany	2 398 (62,01%)	106 461 (34,25%)	12 906 (50,24%)
Region geograficzny, n (%)	Afryka	0 (0,00%)	180 (0,06%)	0 (0,00%)
	Ameryka	2 742 (70,91%)	285 935 (91,98%)	19 073 (74,25%)
	Azja	45 (1,16%)	2 955 (0,95%)	1 221 (4,75%)
	Europa	1 080 (27,93%)	21 437 (6,90%)	4 745 (18,47%)
	Oceania	0 (0,00%)	357 (0,11%)	648 (2,52%)
Rok zgłoszenia, n (%)	2025	574 (14,84%)	28 841 (9,28%)	1 049 (4,08%)
	2024	1 822 (47,12%)	82 750 (26,62%)	5 355 (20,85%)
	2023	1 105 (28,58%)	66 967 (21,54%)	3 806 (14,82%)
	2022	0 (0,00%)	58 363 (48,77%)	2 961 (11,53%)
	2021	0 (0,00%)	36 289 (41,67%)	2 531 (9,85%)
	2020	574 (14,84%)	17 073 (5,49%)	2 657 (10,34%)
	2019	2 (0,05%)	16 129 (6,19%)	3 735 (14,54%)
	Przed rokiem 2019	0 (0,00%)	4 452 (1,43%)	3 593 (13,99%)

Najwięcej zgłoszeń uwzględnionych w analizie pochodziło od pacjentów amerykańskich, rzadziej raporty dotyczyły osób pochodzących z Europy albo innych części świata. Dla każdego z analizowanych leków, ponad połowa raportowanych przypadków ADRs dotyczyła pacjentek płci żeńskiej, pozostałe analizowane zgłoszenia odnosiły się do mężczyzn lub osób nieznanej płci. Wśród osób poddanych ocenie, znaczną część stanowili pacjenci w wieku 46-64 lat lub młodsi, jednak u wysokiego odsetka pacjentów brakowało danych dotyczących wieku. Widoczne są różnice pomiędzy poszczególnymi lekami, w

zakresie całkowitej liczby zgłoszeń poddanych ocenie oraz lat, z których pochodziły analizowane raporty, co odzwierciedla występujące różnice w zakresie częstości ich stosowania w praktyce klinicznej oraz odmienne daty ich rejestracji.

Nie podano informacji na temat dawkowania poszczególnych leków, jednak należy przyjąć, że ze względu na charakter badania (informacje pochodzące od pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej), ich stosowanie powinno być zgodne z lokalnie obowiązującymi zasadami, dotyczącymi rejestracji analizowanych leków.

7.2 Analiza bezpieczeństwa

W uruchomionej przez WHO bazie VigiAccess gromadzone są informacje o zgłaszanych spontanicznie zdarzeniach niepożądanych, obserwowanych u pacjentów stosujących różne produkty lecznicze stosowane w praktyce klinicznej w ponad 150 krajach na całym świecie; zgłaszane reakcje niepożądane kodowane są zgodnie z terminologią MedDRA.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące częstości występowania ADRs zgłaszanych u pacjentów leczonych tezepelumabem, mepolizumabem albo dupilumabem, raportowane z podziałem na grupy według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Tabela 108. Występowanie ADRs u osób zgłoszonych do bazy VigiAccess w związku z leczeniem TEZ, MEP lub DUP – kategorie zdarzeń raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Kategorie zdarzeń, raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA	TEZ	DUP	MEP
	n (%)	n (%)	n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	45 (0,47%)	2 431 (0,31%)	291 (0,41%)
Zaburzenia serca	172 (1,78%)	2 791 (0,36%)	718 (1,02%)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	9 (0,09%)	188 (0,02%)	51 (0,07%)
Zaburzenia ucha i błędnika	46 (0,48%)	2 068 (0,27%)	274 (0,39%)
Zaburzenia endokrynologiczne	12 (0,12%)	349 (0,05%)	103 (0,15%)
Zaburzenia oka	221 (2,29%)	61 565 (7,90%)	726 (1,03%)
Zaburzenia żołądka i jelit	425 (4,40%)	23 508 (3,02%)	2501 (3,54%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 916 (19,83%)	159 467 (20,47%)	13 211 (18,68%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	8 (0,08%)	539 (0,07%)	109 (0,15%)
Zaburzenia układu immunologicznego	272 (2,82%)	7 415 (0,95%)	1041 (1,47%)

Kategorie zdarzeń, raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA	TEZ n (%)	DUP n (%)	MEP n (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	540 (5,59%)	39 447 (5,06%)	5594 (7,91%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	622 (6,44%)	127 474 (16,36%)	13 178 (18,63%)
Badania diagnostyczne	386 (3,99%)	11 583 (1,49%)	2 240 (3,17%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	93 (0,96%)	2 975 (0,38%)	461 (0,65%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	968 (10,02%)	31 217 (4,01%)	3 814 (5,39%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	62 (0,64%)	2 469 (0,32%)	485 (0,69%)
Zaburzenia układu nerwowego	649 (6,72%)	26 408 (3,39%)	4 124 (5,83%)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	9 (0,09%)	317 (0,04%)	43 (0,06%)
Zaburzenia psychiczne	190 (1,97%)	21 479 (2,76%)	1 214 (1,72%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	42 (0,44%)	1 696 (0,22%)	378 (0,53%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	30 (0,31%)	1 679 (0,22%)	144 (0,20%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 732 (17,92%)	41 853 (5,37%)	11 935 (16,88%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	735 (7,61%)	190 106 (24,40%)	3 644 (5,15%)
Uwarunkowania społeczne	49 (0,51%)	4 865 (0,62%)	482 (0,68%)
Procedury medyczne i chirurgiczne	78 (0,81%)	9 105 (1,17%)	1 795 (2,54%)
Zaburzenia naczyniowe	133 (1,38%)	4 016 (0,52%)	705 (1,00%)
Nieprawidłowości związane z produktem leczniczym	220 (2,28%)	2 132 (0,27%)	1 467 (2,07%)

Do najczęstszych kategorii zdarzeń, raportowanych u pacjentów leczonych ocenianymi lekami (TEZ, DUP, MEP) należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Ponadto, wśród osób otrzymujących tezepelumab stosunkowo często zgłaszano przypadki zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Natomiast, w przypadku dupilumabu do najczęściej zgłaszanych grup reakcji niepożądanych należały zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, a w przypadku mepolizumabu: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

W kolejnej tabeli przedstawiono dane dotyczące poszczególnych reakcji niepożądanych, najczęściej raportowanych u pacjentów stosujących tezepelumab, mepolizumab albo dupilumab, na podstawie zgłoszeń odnotowanych w bazie VigiAccess.

Tabela 109. Występowanie ADRs u osób zgłoszonych do bazy VigiAccess w związku z leczeniem TEZ, MEP lub DUP – zdarzenia raportowane według preferowanej terminologii MedDRA.

Częstość występowania [pozycja]	TEZ		DUP		MEP	
	ADR	Częstość	ADR	Częstość	ADR	Częstość
1)	Astma	4,92%	Świąd	4,36%	Nieprawidłowości związane z pominięciem dawki leku	6,67%
2)	Ból stawów	4,06%	Zastosowanie produktu w niezarejestrowanym wskazaniu	3,37%	Astma	3,46%
3)	Duszność	3,08%	Wysypka	3,15%	Duszność	3,24%
4)	Brak skuteczności leku	2,41%	Atopowe zapalenie skóry	3,07%	Brak skuteczności leku	2,39%
5)	Wysypka	1,83%	Ból w miejscu wkłucia	2,74%	Ból głowy	2,09%
6)	Ból głowy	1,80%	Brak skuteczności leku	2,44%	Kaszel	1,91%
7)	Kaszel	1,78%	Nieprawidłowości związane z pominięciem dawki leku	2,37%	Zmęczenie	1,68%
8)	Zmęczenie	1,71%	Suchość skóry	2,09%	Skarga dotycząca produktu leczniczego	1,63%
9)	Ból pleców	1,53%	Wyprysk	1,96%	Przypadkowa ekspozycja na lek	1,57%
10)	Zawroty głowy	1,25%	Ból stawów	1,63%	Ekspozycja poprzez kontakt ze skórą	1,53%
11)	Dolegliwości bólowe	1,20%	Pogorszenie choroby podstawowej	1,56%	Nieprawidłowości związane ze stosowaniem produktu	1,39%
12)	Świąd	1,19%	Nieprawidłowości związane z harmonogramem dawkowania leku	1,43%	Zapalenie płuc	1,31%
13)	Ból w miejscu wkłucia	1,17%	Nieprawidłowości związane ze stosowaniem produktu leczniczego	1,37%	Złe samopoczucie (*malaise*)	1,24%
14)	Pokrzywka	1,17%	Suchość oka	1,26%	Pogorszenie choroby podstawowej	1,19%
15)	Zapalenie płuc	1,16%	Łuszczenie się skóry	1,24%	Świszczący oddech	1,14%
16)	Nadwrażliwość	1,02%	Rumień	1,20%	Ból stawów	1,07%
17)	Ból mięśni	1,00%	Astma	1,10%	Ból pleców	1,07%
18)	Nudności	1,00%	Obrzęk w miejscu wkłucia	1,00%	Nieprawidłowości związane z harmonogramem dawkowania leku	1,07%
19)	Nieprawidłowości związane z pominięciem dawki leku	0,97%	Stosowanie leku poza zarejestrowanym wskazaniem (*off-label*)	0,99%	Zgon	1,01%

W przypadku tezepelumabu, najczęściej zgłaszano występowanie następujących reakcji niepożądanych: przypadki zaostrzeń astmy i inne zaburzenia układu oddechowego (np. kaszel, duszność), a także ból stawów. Raporty związane ze stosowaniem mepolizumabu dotyczyły najczęściej zaburzeń oddechowych (astma, kaszel, duszność) albo nieprawidłowości związanych ze stosowaniem produktu leczniczego (np. pomięcie dawki leku). Natomiast w przypadku dupilumabu, najczęściej zgłaszano występowanie reakcji skórnych (świąd, wysypka, atopowe zapalenia skóry) albo nieprawidłowości związane ze stosowaniem leku. Pewne różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie charakterystyki najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych najprawdopodobniej wynikają z odmiennych mechanizmów działania poszczególnych leków.

Na podstawie dostępnych danych, autorzy analizy *Fang 2025* zidentyfikowali zdarzenia o szczególnym nasileniu, do których zaliczone zostały: zdarzenia zakończone zgonem, hospitalizacje i poważne (*major*) ADRs (obejmujące reakcje zagrażające życiu, prowadzące do niesprawności oraz wady wrodzone). Informacje o częstości występowania wymienionych zdarzeń, raportowane w związku ze stosowaniem tezepelumabu, mepolizumabu albo dupilumabu zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 110. Występowanie ADRs o szczególnym nasileniu, u osób zgłoszonych do bazy VigiAccess w związku z leczeniem TEZ, MEP lub DUP.

Kategoria zdarzenia	TEZ	DUP	MEP
Poważne (*major*) ADR[1]	0,10%	0,10%	0,03%
Hospitalizacja	0,19%	0,70%	0,27%
Zdarzenie zakończone zgonem	0,95%	1,01%	0,09%

1 obejmujące reakcje zagrażające życiu, prowadzące do niepełnosprawności oraz wady wrodzone.

Wśród analizowanych pacjentów, raportowane zdarzenia zaklasyfikowano jako poważne (*major*) ADR w 0,10% przypadków dotyczących tezepelumabu i dupilumabu oraz 0,03% dla mepolizumabu. Natomiast, odsetki raportów, w których odnotowano przypadki hospitalizacji wyniosły odpowiednio: 0,19%, 0,60% oraz 0,27%, a zdarzenia zakończone zgonem odnotowano w: 0,95%, 1,01% oraz 0,09% przypadków.

Ponadto, w ramach wykonanej przez autorów porównawczej analizy bezpieczeństwa, wykonanej na podstawie zgłoszeń zgromadzonych w bazie VigiAccess, stworzono listy reakcji niepożądanych wspólnych dla analizowanych przeciwciał monoklonalnych, a także reakcji, które odnotowano wyłącznie podczas stosowania pojedynczego leku poddanego ocenie. W kolejnej tabeli zebrano informacje dotyczące ADRs wspólnych dla leków uwzględnionych w analizie (TEZ, MEP i DUP, a także nieuwzględniony w analizie własnej omalizumab).

Tabela 111. Lista ADRs wspólnych dla analizowanych leków; na podstawie zgłoszeń odnotowanych w bazie VigiAccess.

Kategorie zdarzeń, raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Lista ADRs wspólnych dla analizowanych leków[1]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfadenopatia
Zaburzenia serca	Kołatanie serca
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia, świąd oka, niewyraźne widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość w jamie ustnej, dyspepsja, nudności, dysfagia, ból brzucha, wymioty, choroba refluksowa przełyku, ból w górnej części jamy brzusznej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk warg
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęki obwodowe, nieskuteczność leku, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk twarzy, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, ból, zaburzenia chodu, gorączka, obrzęk, zmęczenie, schorzenie, złe samopoczucie, astenia, pogorszenie choroby podstawowej, nietypowe odczucia
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego, grypa, półpasiec, zapalenie płuc, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie, infekcja wirusowa, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa i gardła
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Przypadkowa ekspozycja na produkt leczniczy, ekspozycja w czasie ciąży, problem z zastosowaniem produkt, błąd w przechowywaniu produktu, niewłaściwy harmonogram podawania produktu, upadek, podanie niewłaściwej dawki leku, stłuczenie (*contusion*), błędna technika stosowania produktu, pominięcie dawki leku, stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*)
Badania diagnostyczne	Podwyższone ciśnienie krwi, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, przyspieszona akcja serca
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie stawów, osłabienie mięśni, obrzęk stawu, ból szyi, ból kończyny, sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból pleców, ból kości, skurcze mięśni, bóle mięśniowe, bóle stawów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk, świąd, wysypka, suchość skóry, zaburzenia dotyczące skóry, wysypka rumieniowa, wysypka ze świądem, pęcherze, łuszczyca, nadmierna potliwość, łysienie, pokrzywka, rumień
Zaburzenia układu nerwowego	Somnolencja, niedoczulica, zawroty głowy, parestezje, drżenie, incydent naczyniowo-mózgowy, uczucie pieczenia, utrata przytomności, ból głowy, zaburzenia pamięci, migrena
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność (wybudzanie się w nocy), stres, bezsenność, obniżony nastrój, lęk, zaburzenia snu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, kaszel produktywny, ból gardła, przewlekła obturacyjna choroba płuc, katar, duszność, podrażnienie gardła, niedrożność nosa, świszczący oddech, astma, zaburzenia głosu (dysfonia)
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, uderzenia gorąca

1 w ocenie uwzględniono TEZ, MEP i DUP, a także nieuwzględniony w analizie własnej omalizumab.

Do zdarzeń wspólnych dla analizowanych leków należały m.in. zaburzenia ogólne (obejmujące zmęczenie, astenię czy pogorszenie choroby podstawowej) i reakcje w miejscu wkłucia (ból, rumień albo obrzęk), a także różnorodne infekcje i zaburzenia układu pokarmowego albo oddechowego oraz nieprawidłowości związane z podawaniem leku.

Natomiast, w kolejnej tabeli przedstawiono listę ADRs, raportowanych dla pojedynczych ocenianych leków (TEZ, DUP, MEP, w analizie własnej pominięto dane dotyczące omalizumabu.

Tabela 112. Lista ADRs raportowanych dla pojedynczych ocenianych leków; na podstawie zgłoszeń odnotowanych w bazie VigiAccess.

Kategorie zdarzeń, raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA	TEZ	DUP	MEP
Zaburzenia ucha i błędnika	Utrata słuchu	-	-
Zaburzenia oka	Przekrwienie spojówek	Rumień powieki, stan zapalny oka, skorupienie brzegów powiek, światłowstręt, zapalenie brzegów powiek, suchość skóry powiek, obrzęk okołooczodołowy, świąd okolicy powiek, wyciek wydzieliny z oka	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Przepuklina rozworu przełykowego, niedoczulica w obrębie jamy ustnej, zapalenie żołądka, obrzęk jamy ustnej	Eozynofilowe zapalenie przełyku, ból zęba	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Stan zapalny, pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	Skrócenie odpowiedzi terapeutycznej, guz w miejscu wkłucia, zdarzenie niemożliwe do oceny	Mniejsza niż spodziewana skuteczność leku, niespodziewana odpowiedź terapeutyczna, zmniejszenie efektu terapeutycznego leku, nawrót choroby, reakcja niepożądana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Stłuszczenie wątroby	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Niedobór odporności, zaburzenie układu immunologicznego	-	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej	Opryszczka wargowa, paciorkowcowe zapalenie gardła, jęczmień, zakażenie oka	Zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie koronawirusowe
Zatrucia, urazy i powikłania po zabiegach	Uszkodzenie stawu, podanie nieodpowiedniej dawki przez urządzenie, pominięcie dawki leku przez urządzenie, błędy w podawaniu leku	Podanie dodatkowej dawki leku, brak rotacji w miejscu wkłucia	Nieprawidłowy czas podawania leku, nieprawidłowości związane z przygotowaniem produktu, błędy w stosowaniu leku, błędy w dozowaniu leku
Badania diagnostyczne	Temperatura ciała, zmniejszenie liczby płytek krwi, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, zwiększenie liczby	-	Zmniejszenie szczytowego przepływu wydechowego, nieprawidłowa całkowita liczba krwinek, zmniejszenie liczby eozynofilów

TEZSPIRE™ (tezepelumab)	w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Kategorie zdarzeń, raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA	TEZ	DUP	MEP
	leukocytów, podwyższenie fosfokinazy kreatynowej we krwi		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Otyłość, hiperlipidemia	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie ścięgien, dyskomfort dotyczących układu mięśniowo-szkieletowego, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, toczeń rumieniowaty układowy	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka polekowa, poty nocne, trądzik różowaty, reakcja skórna	Neurodermatoza, obrzęk skóry, pęknięcia skóry, sączenie się, krwawienie, ból, podrażnienie, owrzodzenie skóry	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak podstawnokomórkowy	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Nerwoból, zaburzenia smaku, hipersomnia, zaburzenia uwagi, neuropatia obwodowa, dysgeuzja	-	-
Nieprawidłowości związane z produktem leczniczym	Problemy związane z wahaniem termperatury leku, nieprawidłowości związane z systemem podawania leku, awaria urządzenia, wyciek z urządzenia	-	-
Zaburzenia psychiczne	Koszmary senne, napad paniki	Lęk przed wkłuciem, bezsenność (trudności z zaśnięciem), zaburzenia psychiczne	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstomocz, niewydolność nerek	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rozedma płuc, nieinfekcyjne zapalenie płuc, atelektazje, chrapanie, dyskomfort w obrębie jamy ustnej, nosa i gardła, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	-	Nieprawidłowe oddychania
Uwarunkowania społeczne	Problemy z ubezpieczeniem	-	Trudności społeczne
Procedury medyczne i chirurgiczne	PUVA, irygacja ucha, termoterapia	-	Operacja zatok przynosowych

Do zdarzeń raportowanych wyłącznie u pacjentów leczonych tezepelumabem należały niektóre zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz wybrane zaburzenia układu oddechowego. Natomiast jako zdarzenia specyficzne dla dupilumabu należy wskazać różnorodne zaburzenia dotyczące oka.

Należy zaznaczyć, że w analizie opisanych powyżej zdarzeń (wspólnych dla analizowanych leków oraz raportowanych dla pojedynczych substancji) nie uwzględniono częstości występowania ADRs ani ich związku ze stosowanym leczeniem.

Jednym z głównym założeń wykonanej analizy było zidentyfikowanie potencjalnych, nowych sygnałów bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem ocenianych przeciwciał monoklonalnych oraz wskazanie zdarzeń wymagających dalszej oceny. W tym celu autorzy wykonali dodatkową analizę, porównując częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych pomiędzy interwencjami, za pomocą następujących parametrów: *reporting odds ratio* (ROR) oraz *proportional reporting ratio* (PRR). Są to wskaźniki wykorzystywane w analizach dotyczących monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych (*pharmacovigilance*), obliczane zgodnie ze standardowymi formułami matematycznymi dla ilorazu szans (OR, z ang. *odds ratio*) albo ryzyka względnego (RR, z ang. *risk ratio*), na podstawie danych pochodzących z systemów gromadzących zgłoszenia o spontanicznie raportowanych reakcjach niepożądanych dla produktów leczniczych. Celem analiz wyrażanych za pomocą ROR i PRR jest porównanie częstości raportowania danego zdarzenia podczas stosowania analizowanego leku względem pozostałych leków. Do potwierdzenia korelacji pomiędzy występowaniem ADR i stosowaniem badanego leku (sygnał bezpieczeństwa) wymagane jest spełnienie następujących warunków: wartość ROR/PRR > 2, dolna granica 95% przedziału ufności > 1 oraz liczba zgłoszeń ≥ 3 (wyniki muszą być spójne dla obu metod). Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 113. Porównanie częstości występowaniu ADRs u osób poddanych ocenie leczonych TEZ, MEP lub DUP.

Kategorie zdarzeń, raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA	TEZ		DUP		MEP	
	ROR[1, 3]	PRR[2, 3]	ROR[1, 3]	PRR[2, 3]	ROR[1, 3]	PRR[2, 3]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1,30	1,30	0,64	0,64	1,16	1,16
Zaburzenia serca	3,21	3,17	0,31	0,31	1,88	1,88
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2,12	2,12	0,24	0,24	1,70	1,70
Zaburzenia ucha i błędnika	1,44	1,44	0,52	0,52	1,18	1,18
Zaburzenia endokrynologiczne	1,68	1,68	0,29	0,29	2,10	2,10
Zaburzenia oka	0,36	0,37	6,51	6,07	0,15	0,16
Zaburzenia żołądka i jelit	1,33	1,31	0,69	0,70	1,06	1,06
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0,96	0,97	0,99	0,99	0,88	0,90
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0,89	0,89	0,43	0,43	1,74	1,74

Kategorie zdarzeń, raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA	TEZ		DUP		MEP	
	ROR[1, 3]	PRR[2, 3]	ROR[1, 3]	PRR[2, 3]	ROR[1, 3]	PRR[2, 3]
Zaburzenia układu immunologicznego	1,98	1,95	0,33	0,34	1,01	1,01
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1,02	1,02	0,76	0,77	1,54	1,49
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0,39	0,43	1,52	1,43	1,32	1,26
Badania diagnostyczne	1,67	1,65	0,28	0,29	1,34	1,33
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2,06	2,05	0,52	0,52	1,41	1,41
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2,48	2,33	0,75	0,76	1,28	1,26
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1,38	1,38	0,36	0,36	1,53	1,52
Zaburzenia układu nerwowego	1,67	1,62	0,52	0,54	1,47	1,44
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0,69	0,69	0,10	0,10	0,44	0,44
Nieprawidłowości związane z produktem leczniczym	4,39	4,31	0,21	0,21	4,85	4,77
Zaburzenia psychiczne	0,73	0,73	1,13	1,12	0,62	0,63
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1,62	1,62	0,52	0,52	2,13	2,13
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1,28	1,28	0,67	0,67	0,83	0,83
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2,53	2,25	0,31	0,35	2,53	2,28
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0,32	0,37	3,15	2,62	0,20	0,24
Uwarunkowania społeczne	0,97	0,97	2,51	2,50	1,33	1,33
Procedury medyczne i chirurgiczne	0,74	0,74	1,38	1,38	2,63	2,59
Zaburzenia naczyniowe	1,90	1,88	0,38	0,38	1,39	1,39

1 parametr opisywany przez autorów jako „reporting odds ratio", obliczany zgodnie ze standardową formułą matematyczną dla ilorazu szans (OR), na podstawie danych pochodzących z bazy VigiAccess, gromadzącej zgłoszenia o spontanicznie raportowanych reakcjach niepożądanych dla produktów leczniczych; porównanie częstości występowania danej kategorii ADRs podczas stosowania analizowanego leku względem pozostałych leków (autorzy w ocenie uwzględnili TEZ, MEP i DUP, a także omalizumab, niestanowiący przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej);

2 parametr opisywany przez autorów jako „proportional reporting ratio", obliczany zgodnie ze standardową formułą matematyczną dla ryzyka względnego (RR), na podstawie danych pochodzących z bazy VigiAccess, gromadzącej zgłoszenia o spontanicznie raportowanych reakcjach niepożądanych dla produktów leczniczych; porównanie częstości występowania danej kategorii ADRs podczas stosowania analizowanego leku względem pozostałych leków (autorzy w ocenie uwzględnili TEZ, MEP i DUP, a także omalizumab, niestanowiący przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej);

3 w publikacji *Fang 2025* autorzy nie raportowali przedziałów ufności dla tego parametru.

Wśród pacjentów leczonych tezepelumabem, częściej niż u chorych stosujących inne oceniane leki, raportowano występowanie zaburzeń serca (ROR = 3,21, PRR = 3,17) i nieprawidłowości związanych z produktem leczniczym (ROR = 4,39, PRR = 4,31), a także zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej czy zaburzeń układu oddechowego. Natomiast jako reakcje zgłaszane częściej podczas leczenia dupilumabem względem pozostałych leków należy wymienić przede wszystkim zaburzenia oka (ROR = 6,51,

PRR = 6,07) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ROR = 3,15, PRR = 2,62). W przypadku leczenia mepolizumabem są to: nieprawidłowości związane z produktem leczniczym (ROR = 4,85, PRR = 4,77) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Należy zaznaczyć, że ze względu na brak raportowania przedziałów ufności dla ocenianych parametrów (ROR, PRR) przez autorów publikacji *Fang 2025*, wykonanie w pełni wiarygodnej oceny obserwowanych zależności jest niemożliwe.

Według autorów analizy *Fang 2025,* skuteczność tezepelumabu, mepolizumabu i dupilumabu (a także omalizumabu) w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegającego z polipami nosowymi oraz dobra tolerancja terapii zostały już wykazane w kontrolowanych badaniach klinicznych, jednak w celu rozszerzenia oceny bezpieczeństwa badanych leków i potwierdzenia dotychczasowych wniosków, konieczna jest szczegółowa analiza danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, prowadzona po wprowadzeniu leków do obrotu. Wykonana przez autorów porównawcza analiza bezpieczeństwa wymienionych leków, wykorzystująca zgłoszenia odnotowane w bazie VigiAccess, wskazuje na pewne różnice pomiędzy interwencjami dotyczące rodzaju najczęściej raportowanych reakcji niepożądanych, wynikające z odmiennych kierunków i mechanizmów działania poszczególnych przeciwciał. Autorzy zwracają uwagę na konieczność dalszego monitorowania bezpieczeństwa stosowanych leków i potrzebę uwzględnienia dostępnych danych (w tym, informacji odnośnie ich mechanizmów działania i profilów bezpieczeństwa), przy wyborze optymalnego leczenia dla danego pacjenta z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosowymi.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tezspire przekazanej przez Podmiot Odpowiedzialny (*ChPL Tezspire 2025*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia astmy były bóle stawów (3,8%) i zapalenie gardła (4,1%), a w trakcie leczenia CRSwNP – zapalenie gardła (5,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane z badań klinicznych trwających 52 tygodnie z udziałem pacjentów z ciężką postacią astmy i CRSwNP, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Tezspire, oraz z doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 114. Wykaz działań niepożądanych (*ChPL Tezspire 2025*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła[a]	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka[b]	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Często

[a] zapalenie gardła zdefiniowano według następujących grup terminów preferowanych: zapalenie gardła, bakteryjne zapalenie gardła, paciorkowcowe zapalenie gardła i wirusowe zapalenie gardła;
[b] wysypkę zdefiniowano według następujących grup terminów preferowanych: wysypka, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka plamkowa.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W analizie zbiorczej danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania z badań *PATHWAY* i *NAVIGATOR*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia) występowały u 3,8% pacjentów leczonych tezepelumabem w dawce 210 mg podawanej podskórnie co 4 tygodnie (Q4W).

Dzieci i młodzież

Do badania III fazy *NAVIGATOR* trwającego 52 tygodnie zakwalifikowano łącznie 82 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą. Profil bezpieczeństwa stosowania produktu u młodzieży był na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa w ogólnej populacji badania.

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Tezspire (tezepelumab) stosowanego jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami u osób dorosłych z ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz VigiAccess™ prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (*URPL 2025, URPL 2025a*).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (mogącymi dotyczyć do 1 na 10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Tezspire (tezepelumab) są: ból stawów i ból gardła (*EMA 2025*). We wrześniu 2025 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) przy EMA pozytywnie zaopiniował rozszerzenie wskazań do stosowania leku Tezspire o terapię pacjentów dorosłych z ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby (*EMA CHMP 2025*), jednak w chwili obecnej, w Unii Europejskiej tezepelumab jest zarejestrowany wyłącznie do leczenia pacjentów od 12 r.ż., z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym (*EMA 2025*). W związku z tym, przedstawione informacje o bezpieczeństwie produktu Tezspire dotyczą leczenia osób chorych na astmę, a informacje odnośnie bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu we wnioskowanym wskazaniu nie są dostępne.

Przeszukano również dostępne na stronie EMA dokumenty Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2022-2025. W sprawozdaniach z wybranych spotkań odbywających się w 2025 roku odnaleziono informacje o rozszerzeniu wskazań do stosowania Tezspire o leczenie pacjentów z ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Taką decyzję podjęto w oparciu o wyniki wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego *WAYPOINT* (D5242C00001); oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo tezepelumabu w porównaniu do placebo w tym wskazaniu. W związku z tym zalecono uwzględnienie tych informacji w odpowiednich dokumentach i zaktualizowanie Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do leku oraz Planu Zarządzania Ryzykiem dla Tezspire (*PRAC 2025a, PRAC 2025b, PRAC 2025c*). W sprawozdaniu ze spotkania z lipca 2025 r. poinformowano ponadto o prowadzeniu procedury okresowej oceny bezpieczeństwa (PSUSA) dla tezepelumabu, a także o przyjęciu końcowego raportu z randomizowanego badania III fazy DIRECTION (D5180C00021), oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo tezepelumabu w leczeniu astmy i uwzględnieniu tych informacji w Planie Zarzadzania Ryzykiem dla Tezspire oraz o przyjęciu raportu o postępie z badania oceniającego porejestracyjne bezpieczeństwo tezepelumabu w zakresie ryzyka występowania wad wrodzonych oraz innych niekorzystnych zdarzeń związanych z przebiegiem ciąży i porodu u dzieci kobiet leczonych podczas ciąży tezepelumabem lub innymi lekami standardowymi (*PRAC 2025b*). Pozostałe komunikaty dotyczące produktu leczniczego Tezspire zostały opublikowane przed wydaniem pozytywnej decyzji o rozszerzeniu wskazań do stosowania tezepelumabu o leczenie pacjentów z ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (*PRAC 2022, PRAC 2023, PRAC 2023a, PRAC 2023b, PRAC 2023c, PRAC 2023d, PRAC 2024, PRAC 2024a, PRAC 2024b, PRAC 2024c, PRAC 2024d*).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u ≥ 3% pacjentów) działania niepożądane: ból gardła, ból stawów i ból pleców (*FDA 2025*). Jednak, w Stanach Zjednoczonych, wskazania do stosowania tezepelumabu są ograniczone do uzupełniającego leczenia podtrzymującego chorych z ciężką astmą, w wieku ≥ 12 lat i dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa produktu Tezspire zostały opracowane w oparciu o dane pochodzące z leczenia tych chorych. Na stronie *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono komunikat o potencjalnych nowych sygnałach bezpieczeństwa, zgłoszonych do bazy FAERS w okresie od kwietnia do czerwca 2022, w którym podano informację o odnotowaniu przypadków reakcji anafilaktycznej podczas leczenia tezepelumabem (Tezspire). W związku ze zgłoszonymi zdarzeniami, FDA oceniała zasadność podjęcia działań regulacyjnych (dane aktualne na 22.02.2023 r.) (*FDA 2023*). Ponadto,

informacje na temat bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu w leczeniu ciężkiej astmy zostały podsumowane w komunikacie informującym o dopuszczeniu do obrotu produktu Tezspire (*FDA 2023a*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1 935 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu Tezspire (tezepelumab) (stan na 12.10.2025 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 643; 32,2%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 596; 30,8%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 359; 18,6%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 331; 17,1%), oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 301; 15,6%) (*EudraVigilance 2025*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 9 058 działaniach niepożądanych u 4 697 chorych stosujących tezepelumab (produkt Tezspire) (stan na 12.10.2025). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 1 711; 19% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (1 387; 15%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (867; 10%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (711; 8%) oraz zaburzenia układu nerwowego (643; 7%) (*VigiAccess 2025*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 13.10.2025 [dane aktualizowane codziennie]) odnotowano łącznie 5 577 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 3 153 przypadki ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 306 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Tezspire (tezepelumab), należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 2 127; 38,1%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 1 863; 33,4%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 1 016; 18,2%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 900; 16,1%), oraz zatrucia, urazy i powikłania po zabiegach (n = 861; 15,4%) (*FAERS 2025*).

Data ostatniego dostępu: 13 października 2025 r.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających tezepelumab (Tezspire) stosowany jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami u dorosłych pacjentów z ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania *clinicaltrials.gov* wpisano kwerendę „CRSwNP OR Chronic Rhinosinusitis OR Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps OR Nasal Polyps | tezepelumab OR Tezspire", natomiast na stronie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano zapytanie: „(CRSwNP OR Chronic Rhinosinusitis OR Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps AND Nasal Polyps) AND (tezepelumab OR Tezspire)". Wyszukiwanie przeprowadzono 13 października 2025 r. i otrzymano 5 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 1 wynik w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany" (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 2 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 115. Badania w toku oceniające tezepelumab stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim PZZPzPN, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT06706817	A Multicentre, Single-Arm, Phase 3b Study to Assess Changes in Symptoms in Adult Participants With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis Initiating Treatment With Tezepelumab (ESSENCE)	**Metodyka:** wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy IIIb, bez grupy kontrolnej **Cel:** ocena efektów terapii tezepelumabem u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem PZZPzPN, z chorobą kwalifikującą się do leczenia operacyjnego, z lub bez współwystępującej astmy	**Data rozpoczęcia:** 12.03.2024 **Data zakończenia:** 29.01.2027 **Liczba uczestników:** 180 **Sponsor:** *AstraZeneca* Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT06617754	InternatioNal seVerE CRSwNP Registry (INVENT) 2024-2028	**Metodyka:** obserwacyjne badanie kohortowe, wykorzystujące rejestry danych pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej **Cel:** ocena praktycznej skuteczności różnych leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiego, niedostatecznie kontrolowanego PZZPzPN (mepolizumab, dupilumab, omalizumab, tezepelumab i inne przeciwciała monoklonalne), zaplanowano zebranie w jednym miejscu informacji pochodzących z różnych rejestrów danych	**Data rozpoczęcia:** 31.03.2025 **Data zakończenia:** styczeń 2032 (data zakończenia zbierania danych dla pierwszorzędowego punktu końcowego: styczeń 2030) **Liczba uczestników:** 3000 **Sponsor:** *Vibeke Backer* Badanie w toku, aktualnie nie jest prowadzona rekrutacja pacjentów

11 Wyniki

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria selekcji i do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego.

Tezepelumab + SoC vs placebo + SoC – badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem WAYPOINT

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym przedstawiono porównanie tezepelumabu +SoC z placebo+SoC u dorosłych osób z ciężkim, niekontrolowanym ciężkim przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegającym z polipami nosa (PZZPzPN), którzy otrzymywali leczenie standardowe i wymagali uprzedniego zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych i/lub przebyli zabieg chirurgiczny polipów nosa: *WAYPOINT*.

Ze względu na specyficzny mechanizm działania tezepelumabu, który jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP), zapobiegając jej interakcji z heterodimerycznym receptorem TSLP, nie jest konieczne potwierdzanie obecności cech zapalenia typu 2, jak to ma miejsce dla refundowanych już w Polsce dla chorych z PZZPzPN dupilumabu i mepolizumabu (podobna sytuacja ma miejsce w przypadku astmy). Modyfikacji uległo także kryterium dotyczące liczby zabiegów chirurgicznych zatok przynosowych, a mianowicie do 1 wymaganej operacji, gdyż zgodnie ze stanowiskiem ekspertów pacjenci z ciężką postacią PZZPzPN po 1 zabiegu pozostają w takiej samej sytuacji klinicznej, jak pacjenci po 2 zabiegach. Pacjent, który przeszedł już jeden rozległy zabieg chirurgiczny, a mimo stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych stwierdza się u niego brak kontroli choroby i wynik w skali NPS ≥5 oraz wynik w skali SNOT-22 ≥40, to pacjent o ciężkim przebiegu choroby, o charakterystyce klinicznej zgodnej z kryteriami kwalifikacji do drugiego zabiegu, który *de facto* nie wpływa bezpośrednio na stan zapalny leżący u podłoża PZZPzPN, a jedynie chwilowo łagodzi nasilenie jego objawów.

Objęcie refundacją tezepelumabu zgodnie z proponowanymi kryteriami umożliwi, w porównaniu do aktualnie obowiązujących zapisów programu lekowego, leczenie grup obecnie pozbawionych dostępu do leczenia biologicznego:

- bez potwierdzonego zapalenie typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po dwóch zabiegach chirurgicznym zatok przynosowych (nie-T2 + ≥2 NS),

- bez względu na potwierdzenie zapalenia typu 2 z ciężkim nawrotem polipów po tylko jednym zabiegu chirurgicznym zatok przynosowych (1 NS).

W tak zdefiniowanej populacji jako podstawowy komparator należy wskazać **najlepsze leczenie standardowe (SoC)**. Ponieważ jednak dla tak określonej grupy chorych dane na temat porównania TEZ z SoC były ograniczone – od Wnioskodawcy pozyskano tylko analizy odpowiedzi wg NPS i SNOT-22 w zbliżonej populacji (dokument [redacted]), zdecydowano się zaprezentować wyniki badania *WAYPOINT* w populacji ITT. Jest to zasadne, gdyż w ogólnej populacji tej próby odsetek chorych z co najmniej jednym zabiegiem polipów nosa wynosił około 71% (w tym tylko jednym około 37%). Co więcej, wyniki we wszystkich wyróżnionych podgrupach były spójne z analizą główną, w tym wśród pacjentów z uprzednim zabiegiem chirurgicznym (gdzie były nawet liczbowo lepsze). Populacja ITT uwzględnia też zarówno pacjentów z zapaleniem T2, określonym jako liczba eozynofilów we krwi wynosząca ≥150 komórek/µl, jak i bez takiego rodzaju zapalenia, odpowiednio około 87% i 13%.

Głównymi punktami końcowymi próby były: zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS (*Nasal-Polyp Score*) i ocena niedrożności nosa w skali NCS (*Nasal-Congestion Score*). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały natomiast: utratę węchu na podstawie dzienniczka NPSD, ocenę objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22, ocenę polipów w skali Lund-Mackaya analizującą zacienienie zatok, objawy polipów nosa na podstawie dzienniczka NPSD, ocenę spirometryczną FEV1 u chorych z astmą oraz punkty końcowe typu czas do zdarzenia, w tym pierwsza decyzja o zabiegu chirurgicznym polipów nosa i/lub konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych. Dodatkowymi drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena węchu – test identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT) oraz Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6) u pacjentów z astmą.

Wyjściowe charakterystyki demograficzne i kliniczne były dobrze zbalansowane między wyróżnionymi grupami interwencji. Były też zgodne z populacją pacjentów objętych próbą, zaplanowaną w protokole, jak i reprezentatywne dla populacji globalnej z tym schorzeniem. W analizowanym badaniu w grupie TEZ+SoC uwzględniono 203 pacjentów, a w grupie PBO+SoC 205 chorych. Średni wiek pacjentów wynosił około 50 lat, a większość z nich (86,5%) miało od 18 do <65 lat. Odsetek mężczyzn wyniósł 65,2%. **Współistniejąca astma występowała u 60,1% pacjentów z grupy TEZ+SoC i 61,5% chorych z grupy kontrolnej**, w tym u odpowiednio 16,7% i 18,0% stwierdzono współistniejącą chorobę układu oddechowego zaostrzoną przez NLPZ. **Średni wynik endoskopowego badania polipów nosa wynoszący 6,1/8 wskazywał na ich duże nasilenie, podobnie jak wynik oceniający utratę węchu i przekrwienia nosa, który wynosił 2,9/3 i 2,57/3. Średnia punktacja SNOT-22 wynosząca prawie 70/110 wskazuje na duże nasilenie**

objawów związanych z zapaleniem zatok, podobnie jak średnia punktacja Lund-Mackaya, która wyniosła około 19/24. Na cięższe nasilenie objawów związanych z polipami nosowymi wskazywał także wynik NPSD równy 16,3/24 dla całej populacji badania.

W ocenie skuteczności klinicznej z analizowanego badania przedstawiono w większości wyniki z 52 tygodni. W przypadku analizy odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) i SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu) zaprezentowano także dane po 24 tygodniach, ponieważ odpowiadało to kryterium oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego (dokument [redacted]). Ponadto na podstawie danych otrzymanych od Wnioskodawcy podano także wyniki we wspomnianych punktach końcowych także dla populacji docelowej dla porównania z SoC (dokument [redacted]). Wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubionym drukiem. W analizie bezpieczeństwa zaprezentowano dane z 52 tygodni obserwacji.

Skuteczność kliniczna

Podgrupa docelowa nieobjęta leczeniem biologicznym w programie lekowym

Skala oceny polipów nosa (NPS) w badaniu endoskopowym. Był to pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *WAYPOINT* (z ang. *Nasal-Polyp Score*). Jest to suma wyników dla prawego i lewego nozdrza (maksymalnie 8), przy czym wynik dla każdego z nich mieści się w zakresie od 0 (brak polipów nosa) do 4 (duże polipy nosa powodujące całkowitą lub prawie całkowitą niedrożność dolnej jamy nosowej). Ocena wyników badania endoskopowego była prowadzona centralnie, a wykonujący je nie byli świadomi jaką interwencję otrzymywali pacjenci. Jest to skala wykorzystywana przy określaniu kryteriów włączenia do programu lekowego (NPS ≥5), jak i przy ocenie w nim skuteczności leczenia (oczekiwana redukcja wyniku o ≥1 pkt).

[redacted]

Kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym była ocena objawów zatokowo-nosowych wg kwestionariusza SNOT-22. Obejmuje on 22 zagadnienia oceniając swoistą dla schorzeń nosa i zatok jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL). Zawiera on zgłaszane przez pacjenta problemy fizyczne, ograniczenia funkcjonalne oraz konsekwencje emocjonalne wynikające ze schorzeń nosowo-zatokowych. Nasilenie objawów i ich wpływ na

funkcjonowanie w ciągu ostatnich 2 tygodni, zgłaszane przez pacjenta, oceniane są za pomocą 6-punktowej skali (od 0 – „żaden problem" do 5 – „problem tak duży, jak to tylko możliwe"). Całkowity wynik jest sumą punktów za poszczególne pozycje i mieści się w zakresie od 0 do 110 (wyższe wyniki wskazują na gorszy stan kliniczny). Dla zmiany wyniku indywidualnego pacjenta ustalono minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) na poziomie 8,90 punktu. Jest to także kwestionariusz wykorzystywany przy określaniu kryteriów włączenia do programu lekowego (≥40), jak i przy ocenie skuteczności leczenia (oczekiwana redukcja wyniku o ≥8,9 pkt).

[redacted]

Populacja ITT

Skala oceny polipów nosa (NPS) w badaniu endoskopowym. Średnia redukcja punktacji całkowitego wyniku oceny polipów nosa (poprawa) była w 52. tygodniu istotnie większa w grupie TEZ+SoC (i osiągnęła próg oczekiwanej redukcji punktacji w programie lekowym) w odniesieniu do grupy kontrolnej: **MD = -2,07 punktu (95% CI: -2,39; -1,74), p < 0,001**.

Szansa wystąpienia **redukcji punktacji NPS o ≥ 1 punkt (MCID)** w 52. tygodniu była znamiennie większa podczas terapii TEZ+SoC w porównaniu do PBO+SoC: **79,3% vs 31,7%; OR = 8,67 (95% CI: 5,25; 14,32)**. Podobne wyniki odnotowano oceniając szansę redukcji punktacji **o ≥ 2 punkty**: **63,9% vs 19,0%: OR = 8,19 (95% CI: 5,04; 13,32)**. Wyniki w podgrupach wyróżnionych z uwagi na wyjściowe charakterystyki demograficznie i kliniczne były spójne z analizą główną.

Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS). Był to kolejny pierwszorzędowym punkt końcowy, oceniany przez pacjenta (z ang. *Nasal-Congestion Score*). Średni jej wynik mieści się w zakresie od 0 (brak niedrożności) do 3 (silna niedrożność).

Średnia redukcja punktacji była w 52. tygodniu istotnie większa podczas terapii TEZ+SoC w odniesieniu do PBO+SoC: **MD = -1,03 (95% CI: -1,20; -0,86), p < 0,001**.

Szansa wystąpienia **redukcji punktacji skali NCS o ≥ 1 punkt**, a więc jej znaczącej poprawy, była znamiennie większa podczas terapii TEZ+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej w 52. Tygodniu: **73,4% vs 33,2%; OR = 6,79 (95% CI: 4,19; 11,00)**.

Wyniki w podgrupach wyróżnionych z uwagi na wyjściowe charakterystyki demograficznie i kliniczne były spójne z analizą główną.

Kwestionariusz Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22). Poprawa oceny objawów we wspomnianej skali była w 52. tygodniu w grupie TEZ+SoC była istotna klinicznie, znacznie przekraczając próg odpowiedzi w programie lekowym, oraz była istotnie większa w porównaniu do PBO+SoC: **MD = -27,26 (95% CI: -32,32; -22,21), p < 0,001**.

[redacted]

Konieczność stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych/leczenia chirurgicznego zatok przynosowych. Ryzyko wystąpienia tego złożonego punktu końcowego (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy) było znamiennie niższe w czasie w przypadku TEZ+SoC vs PBO+SoC w okresie 52 tygodni obserwacji: **5,7% vs 30,6%; HR = 0,08 (95% CI: 0,03; 0,17), p < 0,001**. Podobnie, ryzyko pierwszej decyzji o leczeniu chirurgicznym polipów nosa: **HR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,09), p < 0,001** oraz pierwszej decyzji o wdrożeniu leczenia glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi: **HR = 0,12 (95% CI: 0,04; 0,27), p < 0,001**, było znamiennie niższe w grupie TEZ+SoC.

Ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a. Skala ta ocenia zacienienie zatok (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy). Jej punktacja mieści się w zakresie 0-24, gdzie wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie schorzenia i potencjalne trudności w identyfikacji struktur anatomicznych w zatokach. Poprawa stanu zatok we wspomnianej skali była w 52. tygodniu znamiennie większa w grupie TEZ+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej: **MD = -5,72 (95% CI: -6,39; -5,06), p < 0,001**.

Nasilenie objawów polipów nosa. Kolejnym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym próby *WAYPOINT* była ocena całkowitej punktacji w dzienniczku objawów polipów nosa (NPSD, z ang. *Nasal Polyposis Symptom Diary*). Wyniki znajdują się w zakresie od 0 do 24, a wyższe oznaczają większą ciężkość schorzenia.

Wykazano, że średnia redukcja całkowitego wyniki NPSD w 52. tygodniu była istotnie większa w grupie TEZ+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej: **MD = -6,89 (95% CI: -8,02; -5,76), p < 0,001**.

Utrata węchu. Utratę węchu pacjenci oceniali w ramach w dzienniczka objawów polipowatości nosa (*Nasal Polyposis Symptom Diary*) (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy). Punktacja mieści się w przedziale 0-3, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów.

Poprawa węchu była w 52. tygodniu znamiennie większa w grupie TEZ+SoC w odniesieniu do grupy kontrolnej: **MD = -1,00 (95% CI: -1,18; -0,83), p < 0,001**.

Ocena węchu – test identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT). Identyfikacja zapachów uległa poprawie w grupie TEZ+SoC i nieznacznemu pogorszeniu w PBO+SoC. Zmiana (poprawa) odnotowana w 52. tygodniu była znamiennie większa w grupie TEZ+SoC w odniesieniu do PBO+SoC: **MD = 9,46 (95% CI: 7,82;11,10)**.

Ryzyko wystąpienia **całkowitej utraty węchu (anosmii)** w 52. tygodniu było znamiennie niższe podczas terapii TEZ+SoC w porównaniu do PBO+SoC: **RR = 0,43 (95% CI: 0,34; 0,54), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001**.

Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6). Poprawa kontroli astmy w 52. tygodniu była istotnie większa podczas terapii TEZ+SoC w porównaniu do PBO+SoC u pacjentów z współwystępującą astmą: **MD = -0,39 (95% CI: -0,59; -0,19), p = 0,001.**

Ocena czynności płuc w badaniu spirometrycznym (FEV1). Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami w zmianie tego parametru w 52. tygodniu wśród pacjentów ze współistniejącą astmą.

Bezpieczeństwo

Ogólne kategorie AEs. Nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania jakichkolwiek AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs prowadzących do zgonu, jak i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii TEZ lub PBO (populacja ITT).

Poszczególne AEs. Istotne różnice na niekorzyść TEZ+SoC stwierdzono w przypadku zapalenia błony śluzowej nosa i gardła (RR = 1,82 [95% CI: 1,09; 3,03]), NNH = 13 [95% CI: 7; 75], p = 0,0219) oraz zapalenia gardła (RR = 9,09 [95% CI: 1,16; 71,09]), NNH = 26 [95% CI: 15; 105], p = 0,0219). Z kolei pogorszenie przewlekłego zapalania zatok przynosowych z polipami nosa i pogorszenie astmy występowało istotnie rzadziej podczas terapii TEZ+SoC, odpowiednio RR = 0,24 (95% CI: 0,13; 0,44), NNT = 6 (95% CI: 5; 10), p < 0,0001 i RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,64), NNT = 19 (95% CI: 12; 50), p = 0,0169.

Poszczególne ciężkie (*serious*) AEs. Nie odnotowano istotnych różnic między TEZ+SoC, a PBO+SoC w ocenie takich zdarzeń.

AEs specjalnego zainteresowania. Nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi grupami, a dodatkowo nie stwierdzono żadnego przypadku zakażenia robakami ani zespołu Guillaina-Barrégo. Nie odnotowano też reakcji anafilaktycznych po podaniu TEZ+SoC.

Zgony. W badaniu *WAYPOINT* odnotowano tylko jeden zgon, który wystąpił w grupie placebo na skutek posocznicy bakteryjnej.

Tezepelumab vs dupilumab oraz mepolizumab – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

W ramach przeglądu systematycznego rozpatrywano wszystkie badania oceniające poszukiwane interwencje, które potencjalnie umożliwiłyby stworzenie sieci porównania pośredniego, w ramach której możliwe byłoby porównanie ocenianej interwencji ze wszystkimi zakładanymi komparatorami. Analiza odnalezionych badań wskazała, że wiarygodne porównanie można było przeprowadzić porównując TEZ z DUP i MEP, wykorzystując jako element łączący badania w sieci porównania schemat PBO. W ramach porównania pośredniego w sieci uwzględniono 5 badań: *WAYPOINT*, *SINUS-24*, *SINUS-52*, *SYNAPSE* i *MERIT* (próba *SINUS-24* została uwzględniona tylko w dodatkowej analizie, którą przeprowadzono dla oceny odpowiedzi wg NPS [redukcja o ≥ 1 punkt] i SNOT-22 [redukcja o ≥ 8,9 punktu] po 24 tygodniach, co odpowiadało kryterium oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego).

Ogółem, wszystkie uwzględnione badania były próbami klinicznymi z randomizacją, prowadzonymi z podwójnym zaślepieniem. Wszystkie prowadzono wieloośrodkowo, miały na celu testowanie hipotezy *superiority* wobec wspólnego komparatora oraz zostały zaprojektowane z uwzględnieniem oszacowania liczby pacjentów niezbędnej do zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej analiz. Większość analizowanych badań miała podobny okres obserwacji, a więc 52 tygodnie – jedynie próba *SINUS-24* trwała tylko 24 tygodnie. Dlatego w przeprowadzonym porównaniu pośrednim w analizie głównej wykorzystano dane dla 52 tygodni, uwzględniając w niej badania *WAYPOINT*, *SINUS-52*, *SYNAPSE* i *MERIT*. Dodatkowo z uwagi na to, że w kryteriach oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego znalazła się ocena odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) i SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu) po 24 tygodniach, dla tych punktów końcowych przeprowadzono dodatkową analizę po wspomnianym okresie obserwacji, z uwzględnieniem wszystkich wymienionych w tabeli powyżej prób. Analizowane próby były stosunkowo liczne. Najmniej pacjentów uwzględniono w badaniu *MERIT* (169), a najwięcej

w badaniach *WAYPOINT* i *SYNAPSE* (odpowiednio 408 i 407). W analizie głównej, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, z badania *SINUS-52* włączono 150 pacjentów z grupy DUP (którzy w całym tym okresie otrzymywali lek co 2 tygodnie) i 153 chorych z grupy placebo. Natomiast w dodatkowej analizie porównania pośredniego, oceniającej odpowiedź wg NPS i SNOT-22 po 24 tygodniach, uwzględniono także chorych z drugiej grupy terapii dupilumabu, którzy przez pierwsze 24 tygodnie badania otrzymywali lek co 2 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie – stąd liczebność grup DUP i PBO z badania *SINUS-52* wyniosła dla tej analizy odpowiednio 295 i 153 chorych. Jako SoC pacjenci stosowali donosowe kortykosteroidy oraz ogólnoustrojowe w razie konieczności (jedynie w badaniu *MERIT* glikokortykosteroidy donosowe stosowało 74% chorych).

W ramach przeprowadzonego porównania pośredniego w zakresie skuteczności klinicznej, do oceny wybrano najbardziej istotne punkty końcowe analizowane w badaniach prowadzonych w populacji chorych z PZZPzPN. Dla okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie były to: zmiana punktacji NPS, zmiana punktacji SNOT-22, zmiana punktacji NCS, zmiana punktacji Lund-Mackaya, zmiana punktacji UPSIT, zmiana punktacji utraty węchu wg NPSD, odsetek pacjentów z odpowiedzią wg SNOT-22 oraz czas do przeprowadzenia operacji polipów nosowych i do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów. Analogiczne podejście odnotowano także w analizie własnej Zleceniodawcy (*Eversana 2025*). W przypadku okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie oceniono odsetek pacjentów z odpowiedzią wg SNOT-22 i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź wg NPS, co wynikało z wykorzystania tych punktów końcowych jako kryteriów oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego. W ramach oceny bezpieczeństwa, postanowiono przeanalizować istotne kategorie zdarzeń niepożądanych, które można było porównać pomiędzy uwzględnianymi badaniami, a więc AEs ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia i ciężkie AEs.

Ze względu na sposób prezentacji wyników w poszczególnych badaniach nie udało się przeprowadzić analizy porównawczej w podgrupach odpowiadających obecnym kryteriom refundacyjnym programu lekowego, tj. u których potwierdzono zapalenie typu 2 oraz wykonano co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne polipów nosa. Dlatego też analizy wykonano w populacji ITT uwzględnionych prób.

Skuteczność kliniczna

<u>TEZ vs DUP</u>

Nie stwierdzono istotnych różnic między wymienionymi wyżej interwencjami pod względem:

- zmiany endoskopowej punktacji nasilenia polipów nosa w skali NPS (52 tygodnie);

[redacted]

- zmiany punktacji objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 (52 tygodnie);

[redacted]

- zmiany punktacji niedrożności nosa wg skali NCS (52 tygodnie);
- konieczności zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie wartości HR) (52 tygodnie);
- konieczności zabiegu chirurgicznego polipów nosa (52 tygodnie);
- zmiany punktacji nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a (52 tygodnie);
- oceny węchu/identyfikacja zapachów - zmiana punktacji w skali UPSIT (52 tygodnie);
- zmiany punktacji utraty węchu (52 tygodnie).

TEZ vs MEP

Zmiana endoskopowej punktacji nasilenia polipów nosa w skali NPS (52 tygodnie). Dla zestawienia z MEP odnotowano statystycznie i klinicznie znamiennie większość skuteczność TEZ dla tego punktu końcowego, **MD = -1,40 punku (95% CrI: -1,82; -0,98)**.

[redacted]

Odpowiedź kliniczna wg skali NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) (52 tygodnie). W porównaniu TEZ z MEP obserwowano odpowiednio prawie 4-krotny wzrost szansy uzyskania tak definiowanej klinicznej odpowiedzi po zastosowaniu TEZ: **OR = 3,67 (95% CrI: 2,08; 6,53)**.

Zmiana punktacji objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 (52 tygodnie). W przypadku zestawienia z MEP odnotowano statystycznie i klinicznie istotnie większość skuteczność TEZ w ocenie tego punktu końcowego, **MD = -14,18 (95% CrI: -20,75; -7,71).**

[redacted]

Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie odsetka chorych) (52 tygodnie). W przypadku porównania TEZ z MEP obserwowano istotnie, o 58% zmniejszenie szansy

wystąpienia konieczności zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów: OR = 0,42 (95% CrI: 0,18; 0,93).

Konieczność zabiegu chirurgicznego polipów nosa (52 tygodnie). Dla zestawienia TEZ z MEP hazard względny wskazywał na około 96% zmniejszenie ryzyka konieczności przeprowadzenia operacji polipów nosa, **HR = 0,04 (95% CrI: 0,01; 0,22)**.

Zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a (52 tygodnie). W przypadku zestawienia z MEP odnotowano znamiennie większość skuteczność TEZ, **MD = -4,05 (95% CrI: -5,46; -2,66)**.

Ocena węchu/identyfikacja zapachów - zmiana punktacji w skali UPSIT (52 tygodnie). W zestawieniu TEZ z MEP stwierdzono znamiennie większość skuteczność TEZ, **MD = 8,15 (95% CrI: 4,12; 12,19)**.

Bezpieczeństwo

Obserwowano podobny profil bezpieczeństwa terapii TEZ do wybranych komparatorów w okresie 52 tygodni obserwacji – w żadnej z rozpatrywanych kategorii zdarzeń (AEs ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, jak i ciężkich AEs) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy TEZ, a DUP i MEP.

Tabela 116. Podsumowanie wyników porównania pośredniego TEZ vs DUP oraz MEP.

Punkt końcowy	TEZ vs DUP	TEZ vs MEP
Skuteczność kliniczna		
Zmiana endoskopowej punktacji nasilenia polipów nosa w skali NPS (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	0,32 (-0,21; 0,85)	**-1,40 (-1,82;-0,98)**
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odpowiedź kliniczna wg skali NPS (redukcja o ≥ 1 punkt) (52 tygodnie); mediana OR (95% CrI)	0,53 (0,24; 1,12)	**3,67 (2,08; 6,53)**
Zmiana punktacji objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	-6,35 (-13,13; 0,52)	**-14,18 (-20,75;-7,71)**
[redacted]	[redacted]	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	TEZ vs DUP	TEZ vs MEP
Zmiana punktacji niedrożności nosa wg skali NCS (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	-0,04 (-0,31; 0,22)	-
Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie wartości HR) (52 tygodnie); mediana HR (95% CrI)	0,41 (0,14; 1,17)	-
Konieczność zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych (na podstawie odsetka chorych) (52 tygodnie); mediana OR (95% CrI)	-	**0,42 (0,18; 0,93)**
Konieczność zabiegu chirurgicznego polipów nosa (52 tygodnie); mediana HR (95% CrI)	0,18 (0,02; 1,50)	**0,04 (0,01; 0,22)**
Zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackay'a (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	1,20 (-0,03; 2,43)	**-4,05 (-5,46;-2,66)**
Ocena węchu/identyfikacja zapachów-zmiana punktacji w skali UPSIT (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	-0,88 (-3,45; 1,67)	**8,15 (4,12; 12,19)**
Zmiana punktacji utraty węchu (52 tygodnie); mediana MD (95% CrI)	0,10 (-0,18; 0,37)	-
Bezpieczeństwo		
AEs ogółem; mediana OR (95% CrI)	2,14 (0,92; 5,02)	1,06 (0,56; 2,01)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia; mediana OR (95% CrI)	0,81 (0,02; 10,02)	0,40 (0,01; 6,00)
Ciężkie AEs; mediana OR (95% CrI)	1,67 (0,47; 5,99)	1,24 (0,38; 4,04)

Legenda:

istotnie lepszy	liczbowo lepszy	liczbowo gorszy	istotnie gorszy

Ocena bezpieczeństwa na podstawie danych z bazy VigiAccess

Analiza opisana w publikacji *Fang 2025* to badanie retrospektywne przeprowadzone w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (analiza *pharmacovigilance*), którego celem było szczegółowe porównanie profilów bezpieczeństwa wybranych leków biologicznych stosowanych w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegającego z polipami nosowymi. Ocenie poddano zgłoszenia odnotowane w bazie VigiAccess do kwietnia 2025 roku, raportowane w związku ze stosowaniem następujących przeciwciał monoklonalnych: tezepelumabu, mepolizumabu, omalizumabu i dupilumabu. Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano tylko dane odnośnie bezpieczeństwa

stosowania tezepelumabu (interwencja oceniana w niniejszym raporcie), mepolizumabu i dupilumabu (właściwe komparatory dla tezepelumabu).

Analiza bezpieczeństwa

Do czasu zakończenia zbierania danych dla opisywanej analizy, w bazie danych zgromadzono 402 778 zgłoszeń o reakcjach niepożądanych występujących podczas stosowania wybranych leków, przy czym zdecydowana większość raportów dotyczyła stosowania dupilumabu (310 864 ADRs; 77,20%), rzadziej zgłoszenia odnosiły się do pacjentów leczonych omalizumabem (62 360 ADRs; 15,48% – dane niewykorzystane w analizie własnej), mepolizumabem (25 687 ADRs; 6,38%) albo tezepelumabem (3 867 ADRs; 0,96%).

Do najczęstszych kategorii zdarzeń, raportowanych u pacjentów leczonych ocenianymi lekami (TEZ, DUP, MEP) należały zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, a ponadto:

- dla tezepelumabu: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;
- dla dupilumabu: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach;
- dla mepolizumabu: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Przy uwzględnieniu w analizie poszczególnych ADRs:

- wśród zgłoszeń dotyczących TEZ najczęściej obserwowano przypadki zaostrzeń astmy i inne zaburzenia układu oddechowego (np. kaszel, duszność), a także ból stawów;
- raporty związane ze stosowaniem MEP dotyczyły najczęściej zaburzeń oddechowych (astma, kaszel, duszność) albo nieprawidłowości związanych ze stosowaniem produktu leczniczego (np. pomięcie dawki leku);
- w przypadku pacjentów stosujących DUP, najczęściej zgłaszano występowanie reakcji skórnych (świąd, wysypka, atopowe zapalenia skóry) albo nieprawidłowości związane ze stosowaniem leku.

Wśród analizowanych pacjentów, raportowane zdarzenia zaklasyfikowano jako poważne (*major*) ADR (tj. reakcje zagrażające życiu, prowadzące do niesprawności oraz wady wrodzone) w 0,10% przypadków dotyczących TEZ i DUP oraz 0,03% dla MEP. Natomiast, odsetki raportów, w których odnotowano

przypadki hospitalizacji wyniosły odpowiednio: 0,19%, 0,60% oraz 0,27%, a zdarzenia zakończone zgonem odnotowano w: 0,95%, 1,01% oraz 0,09% przypadków.

Ponadto, w ramach wykonanej przez autorów porównawczej analizy bezpieczeństwa, wykonanej na podstawie zgłoszeń zgromadzonych w bazie VigiAccess, stworzono listy reakcji niepożądanych wspólnych dla analizowanych przeciwciał monoklonalnych, a także reakcji, które odnotowano wyłącznie podczas stosowania pojedynczego leku poddanego ocenie.

- do zdarzeń wspólnych dla analizowanych leków należały m.in. zaburzenia ogólne (obejmujące zmęczenie, astenię czy pogorszenie choroby podstawowej) i reakcje w miejscu wkłucia (ból, rumień albo obrzęk), a także różnorodne infekcje i zaburzenia układu pokarmowego albo oddechowego oraz nieprawidłowości związane z podawaniem leku;
- do zdarzeń raportowanych wyłącznie u pacjentów leczonych TEZ należały niektóre zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz wybrane zaburzenia układu oddechowego. Jako zdarzenia specyficzne dla dupilumabu należy wskazać różnorodne zaburzenia dotyczące oka.

Ponadto, autorzy wykonali analizę dysproporcjonalności, porównując częstości raportowania danego zdarzenia pomiędzy interwencjami, za pomocą następujących parametrów: *reporting odds ratio* (ROR) oraz *proportional reporting ratio* (PRR). Należy zauważyć, że ze względu na brak raportowania przedziałów ufności dla ocenianych parametrów (ROR, PRR), wykonanie w pełni wiarygodnej oceny obserwowanych zależności było niemożliwe.

- u pacjentów leczonych TEZ, częściej niż u chorych stosujących inne oceniane leki, raportowano występowanie zaburzeń serca (ROR = 3,21, PRR = 3,17) i nieprawidłowości związanych z produktem leczniczym (ROR = 4,39, PRR = 4,31), a także zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej czy zaburzeń układu oddechowego;
- jako reakcje zgłaszane częściej podczas leczenia DUP względem pozostałych leków należy wymienić przede wszystkim zaburzenia oka (ROR = 6,51, PRR = 6,07) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (ROR = 3,15, PRR = 2,62);
- w przypadku leczenia mepolizumabem częściej zgłaszano: nieprawidłowości związane z produktem leczniczym (ROR = 4,85, PRR = 4,77) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Wykonana przez autorów porównawcza analiza bezpieczeństwa wymienionych leków, wykorzystująca zgłoszenia odnotowane w bazie VigiAccess, wskazuje na pewne różnice pomiędzy interwencjami dotyczące rodzaju najczęściej raportowanych reakcji niepożądanych, wynikające z odmiennych kierunków

i mechanizmów działania poszczególnych przeciwciał. Autorzy zwracają uwagę na konieczność dalszego monitorowania bezpieczeństwa stosowanych leków i potrzebę uwzględnienia dostępnych danych (w tym, informacji odnośnie ich mechanizmów działania i profilów bezpieczeństwa), przy wyborze optymalnego leczenia dla danego pacjenta z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosowymi.

12 Dyskusja

Przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych to grupa schorzeń, charakteryzujących się utrzymującym się stanem zapalnym o różnej etiologii, któremu może towarzyszyć tworzenie się polipów w jamach nosowych. Rolę w rozwoju zmian zapalnych odgrywają złożone szlaki molekularne, jednak najlepiej poznanym mechanizmem zapalnym w PZZP, pozostaje reakcja typu 2, ukierunkowana na duże, pozakomórkowe pasożyty oraz alergeny. W jej przebiegu, początkowo uwalniane są cytokiny IL-25, IL-33 i TSLP, które aktywują komórki ILC2 oraz komórki dendrytyczne, inicjując proces zapalny, a następnie kluczową rolę odgrywają cytokiny IL-4, IL-5 i IL-13. Do najważniejszych objawów PZZP należą: niedrożność nosa, gęsta wydzielina z nosa, upośledzenie lub brak węchu (hipo- lub anosmia), a także ból twarzy, uczucie ucisku czy bóle głowy. Obecność polipów nosowych może być związana z występowaniem objawów obturacyjnych i blokowaniem drogi odpływu z zatok przynosowych, co sprzyja powstawaniu torbieli śluzowych. W cięższych przypadkach choroba prowadzi do nieodwracalnej utraty węchu oraz rozwoju powikłań oczodołowych lub wewnątrzczaszkowych. Rozpoznanie PZZP ustalane jest w oparciu o stwierdzenie dwóch lub więcej spośród wymienionych powyżej objawów podstawowych, które utrzymują się > 12 tygodni, bez ich całkowitego ustępowania oraz spełnienie co najmniej jednego z warunków: obecność zapalenia potwierdzona w badaniu endoskopowym nosa lub tomografii komputerowej (TK) albo obecność ropnej wydzieliny pochodzącej z zatok przynosowych lub kompleksu ujściowo-przewodowego. Badanie endoskopowe pozwala ponadto na uwidocznienie polipów nosa, z ustaleniem ich liczby i wielkości. Dla pacjentów z PZZPzPN charakterystyczne jest występowanie chorób współistniejących, takich jak astma czy nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (*APD Tezspire 2025, Świerczyńska-Krępa 2025, Rank 2024, del Toro 2025, EPOS 2020*, *ICAR-RS 2021, PTOChGSz-PTA 2023*).

Leczenie PZZP obejmuje zarówno metody niefarmakologiczne, jak i farmakologiczne, a w przypadkach opornych – także interwencje chirurgiczne. Podstawą farmakoterapii jest donosowe podawanie glikokortykosteroidów, a u pacjentów z nasilonymi objawami i obecnością polipów nosa można rozważyć krótkotrwałą terapię doustnymi GKS. Gdy leczenie zachowawcze okazuje się nieskuteczne, wskazana może być interwencja chirurgiczna (przede wszystkim: czynnościowa endoskopowa operacja zatok przynosowych), mającą na celu przywrócenie prawidłowego funkcjonowania zatok oraz stworzenie lepszych warunków do leczenia miejscowego. U pacjentów, u których standardowe leczenie nie przynosi efektów, można włączyć leczenie biologiczne, modyfikujące procesy leżące u podstaw rozwoju stanu zapalnego; terapie wskazane do leczenia PZZPzPN obejmują m.in. dupilumab, mepolizumab i tezepelumab (*APD Tezspire 2025, Świerczyńska-Krępa 2025, Rank 2024, del Toro 2025*).

PZZPzPN stanowi istotne obciążenie dla pacjentów; jest to choroba przewlekła, charakteryzująca się występowaniem stopniowo nasilających się objawów klinicznych, która z czasem może prowadzić do utrwalonych zmian patologicznych i rozwoju powikłań. Istotny, negatywny wpływ na jakość życia pacjentów wywierają przewlekle utrzymujące się objawy fizyczne (m.in. wodnisty wyciek lub spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, uczucie ucisku lub ból twarzy), a także wtórnie występujące zaburzenia snu, lęk i depresja oraz niejednokrotnie, choroby współistniejące. Ze względu na fakt, że objawy PZZPzPN są niecharakterystyczne, często mylone z przewlekłym katarem lub nawracającym przeziębieniem, proces diagnozy PZZPzPN bywa znacznie wydłużony, co prowadzi do opóźnień w rozpoczęciu skutecznej terapii. Nawet po włączeniu odpowiedniego leczenia, u znacznej grupy pacjentów, szczególnie tych z ciężką postacią choroby i chorobami współistniejącymi, nie udaje się uzyskać kontroli choroby albo terapia daje jedynie tymczasową poprawę, co stwarza konieczność powtarzania interwencji farmakologicznych i chirurgicznych. Dzięki postępom w zrozumieniu mechanizmów rozwoju PZZPzPN, zwłaszcza w zakresie stanu zapalnego, uznaje się, że szansą na poprawę wyników leczenia pacjentów z chorobą oporną na terapię standardową może być zastosowanie leczenia biologicznego. Obecnie, w warunkach polskich, refundacją dla pacjentów z ciężkim PZZPzPN objęte są dwa leki biologiczne: dupilumab (przeciwciało skierowane przeciw receptorowi IL-4 alfa) oraz mepolizumab (przeciwciało anty-IL-5). Oba leki stosowane są tylko u pacjentów z PZZPzPN, z potwierdzonym zapaleniem typu 2, u których wykonano co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego albo występują przeciwwskazania do zabiegu (*APD Tezspire 2025, IQVIA 2023, Mullol 2022, MZ 17/06/2025*).

Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym (IgG2λ) skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. *thymic stronal lymphopoietin*, TSLP), uniemożliwiającym jej interakcję z heterodimerycznym receptorem dla TSLP. W astmie oraz przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN) produkcję TSLP indukują różne czynniki alergiczne i niealergiczne. Zablokowanie TSLP za pomocą tezepelumabu prowadzi do zmniejszenia stężeń szerokiego spektrum biomarkerów i cytokin związanych z zapaleniem dróg oddechowych i błony śluzowej w przebiegu astmy i PZZPzPN (np. eozynofilów krwi obwodowej, eozynofilów w warstwie podśluzowej dróg oddechowych, IgE, FeNO, IL-5 oraz IL-13), dzięki czemu, w przypadku tezepelumabu nie jest konieczne potwierdzania obecności zapalenia typu 2. Tezepelumab został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2022 r. do leczenia osób z ciężką astmą w wieku ≥ 12 lat. We wrześniu 2025 r. *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) przy EMA pozytywnie zaopiniował rozszerzenie wskazań do stosowania tezepelumabu (lek Tezspire) o terapię pacjentów dorosłych z ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami

i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Objęcie finansowaniem tezepelumabu w tym wskazaniu znacznie poszerzy możliwości leczenia polskich pacjentów z ciężkim PZZPzPN, zapewniając im kolejną opcję terapeutyczną, o alternatywnym mechanizmie działania oraz pozwalając na udostepnienie leczenia biologicznego dla szerszej grupy chorych (*APD Tezspire 2025, EMA CHMP 2022, EMA CHMP 2025, EMA 2025*).

Celem wykonanej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tezepelumabu stosowanego jako leczenie uzupełniające terapii donosowymi kortykosteroidami u osób dorosłych z ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN), u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej, w tak zdefiniowanej populacji docelowej, rekomendowanym postępowaniem jest zastosowanie leczenia biologicznego. Dla części wnioskowanej populacji (pacjenci z potwierdzonym zapaleniem typu 2, którzy przeszli co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych z otwarciem co najmniej 3 zatok w tym sitowia tylnego lub mają przeciwwskazania do operacji) jako właściwe komparatory dla tezepelumabu należy wskazać leki biologiczne, które są aktualnie udostępniane tym pacjentom w ramach programu lekowego: dupilumab i mepolizumab. Natomiast, w pozostałej części populacji docelowej, obecnie nie kwalifikującej się do finansowanego leczenia biologicznego, a więc chorych bez zapalenia typu 2 lub z zapaleniem typu 2 oraz tylko 1 wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym polipów nosa, właściwym komparatorem jest terapia standardowa (SoC, z ang. *standard of care*) (*APD Tezspire 2025*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie RCT, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tezepelumabu we wnioskowanej populacji – próbę *WAYPOINT*. Było to wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym porównywano tezepelumab z placebo u pacjentów z ciężkim, niekontrolowanym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegającym z polipami nosowymi (PZZPzPN). U wszystkich włączanych pacjentów wymagane było spełnienie następujących warunków: stosowanie standardowych metod leczenia PZZPzPN przez co najmniej 30 dni przed rozpoczęciem badania oraz udokumentowana terapia glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi i/lub przebycie operacji polipów nosowych (dowolnego typu) w ciągu ostatnich 12 miesięcy, całkowita punktacja nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza), jak i całkowity wynik w skali SNOT-22 ≥ 30. Zakwalifikowanych pacjentów poddawano randomizacji w stosunku 1:1 do grup otrzymujących tezepelumab w dawce 210 mg albo dopasowane placebo, podawane we wstrzyknięciach podskórnych

powtarzanych co 4 tygodnie. Podanie końcowej dawki leku zaplanowano na 48. tydzień, natomiast wizytę kończącą badania na 52. tydzień.

W ramach oceny skuteczności klinicznej większość wyników ze wspomnianego badania zaprezentowano dla populacji ITT dla 52 tygodni jego trwania. Wykazano w nim, że redukcja punktacji dla oceny polipów nosa w badaniu endoskopowym była znamiennie, o około 2 pkt. większa w grupie TEZ+SoC niż w grupie kontrolnej, co wskazywało na istotne zmniejszenie polipów. Potwierdzają to wyniki w skali nasilenia niedrożności nosa, dla której średnia redukcja punktacji była istotnie, o około 1 pkt. większa w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej. Ponadto na korzyść stosowania TEZ+SoC wskazuje także odpowiedź wg skali NPS (zdefiniowana jako redukcja punktacji ≥ 1 punkt [MCID]), jak i wg skali SNOT-22 (określona jako redukcja punktacji o ≥ 8,9 punktu [MCID]), której szansa uzyskania była znamiennie, odpowiednio o około 8 i 9 razy większa w odniesieniu do grupy PBO+SoC. Trzeba nadmienić przy tym, że wyniki dotyczące tych odpowiedzi zostały potwierdzone także w populacji docelowej dla porównania z SoC, a więc pacjentów bez zapalenia typu 2 lub z zapaleniem typu 2 oraz tylko 1 wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym polipów nosa, i wskazywały na istotnie większą szansę ich uzyskania podczas leczenia TEZ+SoC – o 11 razy w przypadku odpowiedzi wg skali NPS i o ponad 4 razy w przypadku odpowiedzi wg SNOT-22. Ponadto odnotowano istotną przewagę leczenia tezepelumabem nad placebo w zakresie poprawy węchu ocenianego przez pacjenta z pomocą kwestionariusza NPSD, zmniejszenia nasilenia objawów zatokowo-nosowych w skali SNOT-22 i poprawy stanu zatok wg skali Lund-Mackaya. W trakcie 52 tygodni stosowania TEZ+SoC istotnie rzadziej niż w grupie kontrolnej obserwowano konieczność leczenia operacyjnego polipów nosowych albo prowadzenia terapii glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi. U pacjentów ze współistniejącą astmą nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie zmian FEV1. Stwierdzono jednak, że w grupie TEZ+SoC obserwowano istotnie większą poprawę kontroli astmy wg skali ACQ-6 w porównaniu do grupy kontrolnej. Wyniki w populacji ITT analizowanego badania można ekstrapolować na poszukiwaną populację docelową dla zestawienia TEZ z SoC, gdyż odsetek pacjentów z co najmniej 1 zabiegiem chirurgicznym wynosił ogółem około 71% (w tym tylko jednym około 37%). Próba uwzględnia też zarówno pacjentów z zapaleniem T2, określonym jako liczba eozynofilów we krwi wynosząca ≥150 komórek/µl, jak i bez takiego rodzaju zapalenia, odpowiednio około 87% i 13% pacjentów.

W ramach oceny bezpieczeństwa w próbie *WAYPOINT*, nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania jakichkolwiek AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych, AEs prowadzących do zgonu ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii TEZ/PBO. Zakończenie stosowania tezepelumabu albo placebo z powodu toksyczności dotyczyło tylko pojedynczych pacjentów

(1 chory w grupie interwencji i 3 chorych w grupie kontrolnej). Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, istotne różnice na niekorzyść TEZ dotyczyły częstości występowania zapalenia błony śluzowej nosa i gardła oraz zapalenia gardła. Natomiast, ryzyko pogorszenia przewlekłego zapalania zatok przynosowych z polipami nosa i pogorszenia astmy było znamiennie niższe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej.

Przeprowadzone porównanie pośrednie TEZ z DUP i MEP przeprowadzono w oparciu o 5 badań: *WAYPOINT*, *SINUS-24*, *SINUS-52*, *SYNAPSE* i *MERIT*, z tym, że próba *SINUS-24* została uwzględniona tylko w dodatkowej analizie, którą przeprowadzono dla oceny odpowiedzi wg NPS i SNOT-22 po 24 tygodniach, co odpowiadało kryterium oceny skuteczności leczenia z proponowanego programu lekowego. Ogółem, wszystkie uwzględnione badania były próbami klinicznymi z randomizacją, prowadzonymi z podwójnym zaślepieniem. Wszystkie prowadzono wieloośrodkowo, miały na celu testowanie hipotezy *superiority* wobec wspólnego komparatora oraz zostały zaprojektowane z uwzględnieniem oszacowania liczby pacjentów niezbędnej do zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej analiz. Większość analizowanych badań miała podobny okres obserwacji, a więc 52 tygodnie – jedynie próba *SINUS-24* trwała tylko 24 tygodnie. Wykonana metaanaliza sieciowa NMA dla porównania tezepelumabu i dupilumabu we wszystkich analizowanych punktach końcowych dowodzi podobnej skuteczności między tymi interwencjami. Z kolei TEZ w odniesieniu do MEP charakteryzuje się znamiennie większą skutecznością, która obejmuje m.in. prawie 3-krotny wzrost szansy uzyskania klinicznej odpowiedzi wg skali NPS i 2-krotny wzrost w ocenie odpowiedzi z użyciem skali SNOT-22, 58% zmniejszenie szansy wystąpienia konieczności zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów i 96% zmniejszenie ryzyka konieczności przeprowadzenia operacji polipów nosa, a także zmniejszenie objawów dotyczących upośledzenie węchu, jak i zmniejszenie natężenia występowania polipów i zwiększenie drożności nosa. W przypadku oceny bezpieczeństwa odnotowany podobny jego profil dla wszystkich interwencji analizowanych w ramach porównania pośredniego – dla oceny AEs ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, jak i ciężkich AEs nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy TEZ, a DUP i MEP. Wykonane obliczenia przeprowadzono w populacji ITT włączonych prób, gdyż dostępne z nich dane nie umożliwiały ich wykonanie w populacji chorych z PZZPzPN, u których potwierdzono zapalenie typu 2 oraz wykonano co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych, a więc tej, w której obecnie DUP i MEP są refundowane w Polsce.

Ponadto, w niniejszej analizie klinicznej uwzględniono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w oparciu o dane pochodzące z bazy VigiAccess, gromadzącej zgłoszenia o działaniach niepożądanych odnotowanych po wprowadzeniu leków do obrotu (analiza *pharmacovigilance*) – *Fang*

2025. W ramach tej analizy zestawiono profile bezpieczeństwa tezepelumabu i innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (w tym: mepolizumabu i dupilumabu). Jak wskazali autorzy, dobra tolerancja terapii tezepelumabem, mepolizumabem i dupilumabem u pacjentów z PZZPzPN została już wykazana w kontrolowanych badaniach klinicznych, a analiza danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej powinna pozwolić na rozszerzenie oceny bezpieczeństwa badanych leków i potwierdzenie dotychczasowych wniosków. W wykonanej przez autorów analizie, zwrócono uwagę na pewne różnice pomiędzy interwencjami dotyczące rodzaju najczęściej raportowanych reakcji niepożądanych, wynikające z odmiennych kierunków i mechanizmów działania poszczególnych przeciwciał oraz wskazano na konieczność uwzględnienia tych informacji przy wyborze leczenia optymalnego dla danego pacjenta.

Biorąc pod uwagę wyniki próby *WAYPOINT*, wskazać należy, że dowiedziona jest skuteczność tezepelumabu w leczeniu ciężkiego, niekontrolowanego PZZPzPN, co na pewno przyczyni się do zmniejszenia obciążenia klinicznego i ekonomicznego związanego z tą chorobą, a także pozwoli na poprawę jakości życia pacjentów. Tezepelumab istotnie poprawił stan kliniczny pacjentów, powodując zmniejszenie rozmiaru polipów nosa i niedrożności nosa, poprawę węchu i jakości życia wg SNOT-22. Ponadto leczenie tezepelumabem znacząco ograniczyło potrzebę interwencji medycznych w postaci przeprowadzenia operacji polipów nosa i systemowego stosowania kortykosteroidów. Rozpoczęcie refundacji tezepelumabu w tej grupie chorych znacznie poszerzy potencjał terapeutyczny. Zaznaczyć przy tym trzeba, że dodatkowo wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazują, że tezepelumab jest istotnie bardziej skuteczny niż mepolizumab oraz charakteryzuje się podobną skutecznością, co dupilumab, a więc terapie biologiczne, które są już objęte w Polsce finansowaniem dla pacjentów z PZZPzPN.

13 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Odnaleziono tylko 1 badania kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem oraz grupą kontrolną, które porównywało TEZ+SoC z PBO+SoC u dorosłych osób z ciężkim, niekontrolowanym ciężkim przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegającym z polipami nosa – próba *WAYPOINT* była jednak wiarygodnym i odpowiednio licznym badaniem klinicznym, które umożliwiało poprawne wnioskowanie o znamiennie wyższej skuteczności klinicznej i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa tezepelumabu nie tylko w populacji ITT, ale także w populacji nie objętej obowiązującym programem lekowym – czyli odpowiedniej dla porównania z SoC (ogółem bez zapalenia T2 albo z zapaleniem T2, ale z tylko 1 wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym polipów nosa – co prawda populacja bez zapalenia T2 objęła także pacjentów bez wcześniejszego zabiegu, ale była to znikoma liczba przypadków – 8 [4,8%]). Dostępne dane na podstawie dodatkowych analiz dostarczonych przez Wnioskodawcę dla tej podgrupy dotyczą odpowiedzi klinicznej w skali NPS oraz kwestionariusza SNOT-22 (zdefiniowanych w programie lekowym) – wyniki były spójne z analizą główną i również znamienne statystycznie. Co więcej wyniki w populacji ITT odsetek pacjentów z co najmniej 1 zabiegiem chirurgicznym wynosił ogółem około 71% (w tym tylko jednym około 37%), a próba uwzględnia też zarówno pacjentów z zapaleniem T2, określonym jako liczba eozynofilów we krwi wynosząca ≥150 komórek/µl, jak i bez takiego rodzaju zapalenia, odpowiednio około 87% i 13% pacjentów;
- Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność tezepelumabu wśród pacjentów z PZZPzPN w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej, ale przedstawiono wyniki z retrospektywnej próby *Fang 2025*, przeprowadzonej w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii;
- Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących tezepelumab z dupilumabem i mepolizumabem konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego, które wyjściowo charakteryzuje się niższą wiarygodnością niż bezpośrednie zestawienie interwencji w ramach jednego badania klinicznego – wykorzystane w NMA próby są jednak badaniami klinicznymi z randomizacją, prowadzonymi wieloośrodkowo z podwójnym zaślepieniem, miały na celu testowanie hipotezy *superiority* wobec wspólnego komparatora oraz charakteryzowały się wysoką wiarygodnością metodologiczną oraz dużą zgodnością populacji między sobą, choć wskazać trzeba, że przeprowadzenie u chorych operacji w badaniu *WAYPOINT* prowadziło do zakończenia leczenia

tezepelumabem, natomiast w pozostałych próbach w takim wypadku pacjenci mogli nadal kontynuować analizowane terapie – niemniej jednak z tego powodu leczenie TEZ zakończył tylko 1 pacjent;

- Badanie *WAYPOINT* dotyczące tezepelumabu było prowadzone w szerszej populacji niż określona kryteriami programu lekowego odnośnie wcześniejszych zabiegów chirurgicznych polipów nosa oraz stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych, niemniej 71,3% pacjentów przeszło co najmniej jeden zabieg chirurgiczny polipów nosa, a 64,5% stosowało kortykosteroidy systemowe w okresie ostatnich 12 miesięcy, ogólnie wyniki we wszystkich wyróżnionych podgrupach były spójne z analizą główną, w tym wśród pacjentów z zabiegiem chirurgicznym (gdzie były nawet liczbowo lepsze). Podobne ograniczenie dotyczy także badań odnalezionych dla innych leków biologicznych – w badaniach dla dupilumabu: *SINUS* – co najmniej 1 zabieg chirurgiczny polipów nosa – 63%, co najmniej 3 – 15%, glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe w okresie 2 lat stosowało 74,0% populacji; a w przypadku mepolizumabu: *SYNAPSE* – wymagano co najmniej jednego zabiegu w okresie 10 lat (ale nie co najmniej dwóch jak w obecnym programie, które dotyczyły 53,6% pacjentów), a stosowanie GKS ogólnoustrojowych w okresie 12 miesięcy obejmowało 51,6% populacji, *MERIT* – co najmniej jeden zabieg – 42,9% co najmniej 2 – 13,1%, GKS ogólnoustrojowe – 54,4% (ponadto w tym badaniu tylko 74,0% stosowało GKS donosowe);
- We wszystkich włączonych badaniach do porównania pośredniego wśród kryteriów znajdował się wymóg NPS ≥ 5 (zgodnie z kryteriami programu lekowego), natomiast odpowiedni wynik punktacji kwestionariusza SNOT-22 dotyczył tylko badania WAYPOINT (gdzie przyjęto ≥ 30), niemniej we wszystkich włączonych badaniach stwierdzono znaczne nasilenie objawów nosowo-zatokowych ocenianych kwestionariuszem SNOT-22 i średnie wyniki znacznie przekraczały wymaganą w programie lekowym wartość 40;
- Nie udało się przeprowadzić porównania TEZ z DUP i MEP w populacji docelowej pacjentów z PZZPzPN, u których potwierdzono zapalenie typu 2 oraz wykonano co najmniej 2 zabiegi chirurgiczne zatok przynosowych, a więc tej, w której obecnie DUP i MEP są refundowane w Polsce – po stronie badania *WAYPOINT*, w którym oceniano tezepelumab, w publikacji głównej i dodatkowym dokumencie dostarczonym przez Wnioskodawcę udało się odnaleźć informacje na temat zmiany punktacji skal NPS i NCS u pacjentów z ≥2 wcześniejszymi operacjami oraz dane zbliżone do definicji zapalenia T2 (liczba eozynofilów we krwi ≥150 komórek/µl lub IgE całkowite ≥ 100 IU/ml), a więc zmianę punktacji skal NPS i NCS w podgrupach chorych z liczbą eozynofilów ≥150 i <300 oraz ≥300 komórek/µl, a także ≥190 i <310, ≥310 i <460 oraz ≥460 komórek/µl, jak i w podgrupach chorych z IgE całkowitym ≥78,4 i <190,1 IU/ml oraz ≥190,1 IU/ml. Niestety po

stronie komparatorów jedyne wyniki dla tych punktów końcowych po 52 tygodniach były dostępne w podgrupach: z liczbą eozynofilów ≥150/µl i ≥300/µl (badania dla DUP i MEP) lub 2 i > 2 wcześniejszymi operacjami (badanie dla MEP w populacji japońskiej, chińskiej i rosyjskiej; w tym wypadku nie podano zmian i wartości SE dla MEP i PBO, które wykorzystywano w ramach obliczeń w populacji ITT, a jedynie wartość MD między grupami, a liczebność w poszczególnych podgrupach nie przekraczała 25 pacjentów), co uniemożliwiło wykonanie wiarygodnych obliczeń; przeprowadzenie obliczeń było możliwe tylko w populacji ITT włączonych prób, ale spójnie dowiodło, że tezepelumab jest istotnie bardziej skuteczny niż mepolizumab oraz charakteryzuje się podobną skutecznością, co dupilumab, przy jednoczesnym porównywalnym profilu bezpieczeństwa wszystkich analizowanych interwencji w kontekście ogólnych kategorii AEs;

- W badaniu *WAYPOINT*, a także w pozostałych włączonych do porównania pośredniego wszyscy pacjenci jako leczenie standardowe (SoC) otrzymywali codziennie stałe dawki standardowe glikokortykosteroidów donosowych oraz ratunkowo podania ogólnoustrojowe (jedynie w badaniu *MERIT* glikokortykosteroidy donosowe otrzymywało 74% populacji);
- Dla niektórych punktów końcowych nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego z uwzględnieniem dupilumabu lub mepolizumabu z uwagi na brak dostępnych danych bądź różnice w definicji tych punktów końcowych między analizowanymi interwencjami;
- Cześć danych wykorzystanych w porównaniu pośrednim nie pochodzi z publikacji pełnotekstowych, ale z doniesień konferencyjnych i dodatkowych nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę, a ponadto dla niektórych punktów końcowych konieczne było odczytanie danych z wykresów przedstawionych w publikacjach;
- W ocenie konieczności zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych na podstawie odsetka chorych w ramach porównania pośredniego dane przedstawione z badania *WAYPOINT* to szacunki metodą Kaplana-Meiera dotyczące odsetka pacjentów ze zdarzeniami, co stanowi ograniczenie tej analizy.

Ograniczenia odnalezionych badań

Ograniczenia badania *WAYPOINT*:

- Cześć danych prezentowanych i wykorzystanych w porównaniu pośrednim z badania *WAYPOINT* nie pochodzi z publikacji pełnotekstowych, ale dodatkowych niepublikowanych materiałów, które zostały dostarczone przez wnioskodawcę ([redacted] i [redacted]);

- Nie odnaleziono publicznie dostępnych wyników do niektórych punktów końcowych, które zaplanowano ocenić w protokole opisywanego badania, tj. oceny jakości życia wg skali EQ-5D, SF-36 i kwestionariusza WPAI oraz analizy szczytowego przepływu wdechowego przez nos (NPIF), a także oceny wg skali PGIS i PGIC.

Ograniczenia badania *Fang 2025*:

- Ograniczenia badania *Fang 2025* to przede wszystkim ograniczenia typowe dla badań prowadzonych z wykorzystaniem systemów spontanicznego raportowania działań niepożądanych: ryzyko zakłóceń w raportowaniu danych (w tym: niedostateczna zgłaszalność ADRs o mniejszym stopniu nasilenia) oraz ograniczona dostępność informacji na temat zgłaszanych przypadków (brak szczegółowej charakterystyki demograficznej leczonych pacjentów, brak informacji o związku zdarzeń ze stosowanym leczeniem);
- Autorzy podali, że wykonana analiza dotyczyła leczenia chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegające z polipami nosowymi. Nie przedstawiono jednak szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do analiz.

14 Wnioski końcowe

Tezepelumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (ang. *thymic stronal lymphopoietin*, TSLP), uniemożliwiającym jej interakcję z heterodimerycznym receptorem dla TSLP. W przebiegu astmy i CRSwNP, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Jej zablokowanie przez tezepelumab powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych i błony śluzowej w astmie i CRSwNP. Ze względu na ten specyficzny mechanizm działania nie jest konieczne potwierdzanie obecności cech zapalenia typu 2.

Na podstawie wiarygodnego badania klinicznego z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wykazano znamiennie wyższą skuteczność kliniczna tezepelumabu w leczeniu uzupełniającym CRSwNP w porównaniu do leczenia standardowego, także w zakresie odpowiedzi istotnej klinicznie ocenianej w skali NPS oraz kwestionariuszem SNOT-22, w tym w populacji nieobjętej obecnym programem lekowym, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W porównaniu pośrednim natomiast spójnie wykazano, że tezepelumab jest istotnie bardziej skuteczny niż mepolizumab oraz charakteryzuje się podobną skutecznością jak dupilumab, przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa w kontekście ogólnych kategorii AEs.

Refundacja leczenia tezepelumabem w ramach programu lekowego pozwoli na objęcie leczeniem biologicznym szerszej populacji pacjentów, obecnie pozbawionych dostępu do jakiejkolwiek terapii biologicznej, a w przypadku chorych spełniających kryteria włączenia zwiększy spektrum dostępnych leków biologicznych.

15 Załączniki

15.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

Tabela 117. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *WAYPOINT*.

Pytanie		Odpowiedź	Komentarz
Ogólne			
Nazwa badania		WAYPOINT	
Oceniane porównanie		TEZ+SoC vs PBO+SoC	
Oceniany punkt końcowy		Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Endoskopowa ocena polipów nosa	MD = -2,07 (-2,39; -1,74), p < 0,001	
	Niedrożność nosa wg skali NCS	MD = -1,03 (-1,20; -0,86), p < 0,001	
	Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe	różne	
	Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe		
	Ocena bezpieczeństwa		
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT	
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
Proces randomizacji			
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		Tak	Randomizacja centralna, w stosunku 1:1, za pomocą IRWS, z czynnikami stratyfikacji: region, wcześniejsza operacja polipów nosa oraz współistniejąca astma/choroby układu oddechowego wywołane aspiryną (AERD)/choroby układu oddechowego zaostrzone przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ-ERD).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?		Tak	Randomizacja centralna, w stosunku 1:1, za pomocą IRWS, z czynnikami stratyfikacji: region, wcześniejsza operacji polipów nosa oraz współistniejąca astmy/choroby układu oddechowego wywołane aspiryną (AERD)/choroby układu oddechowego zaostrzone przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ-ERD).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?		Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji			
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?		Nie	Podwójne zaślepienie.

2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizy prowadzono w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem, nie stwierdzono znacznych odstępstw od przydzielonej interwencji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza w całej badanej populacji (ITT).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena za pomocą ściśle określonych zasad.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego	Nie	brak

wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	
Ogółem	
Niskie	

Tabela 118. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *SINUS-52*.

Pytanie		Odpowiedź	Komentarz
Ogólne			
Nazwa badania			*SINUS-52*
Oceniane porównanie			DUP+SoC vs PBO+SoC
Oceniany punkt końcowy			Ocena skuteczności i bezpieczeństwa
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Ocena skuteczności		różne
	Ocena bezpieczeństwa		
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)			ITT
Uzyskane źródła informacji			Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne
Proces randomizacji			
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		Tak	Randomizacja centralna z udział list randomizacyjnych, w stosunku 1:1:1, za pomocą IRWS lub IRVS, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych oraz czynników stratyfikacji w postaci: kraj, wcześniejsza operacja polipów nosa oraz współistniejąca astmy/choroby układu oddechowego wywołane aspiryną (AERD)/choroby układu oddechowego zaostrzone przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ-ERD).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?		Tak	Randomizacja centralna z udział list randomizacyjnych, w stosunku 1:1:1, za pomocą IRWS lub IRVS, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych oraz czynników stratyfikacji w postaci: kraj, wcześniejsza operacja polipów nosa oraz współistniejąca astmy/choroby układu oddechowego wywołane aspiryną (AERD)/choroby układu oddechowego zaostrzone przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ-ERD).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?		Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji			
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?		Nie	Podwójne zaślepienie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?		Nie	Podwójne zaślepienie.

2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizy prowadzono w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem, nie stwierdzono znacznych odstępstw od przydzielonej interwencji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza w całej badanej populacji (ITT).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena za pomocą ściśle określonych zasad.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		

Niskie	

Tabela 119. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *SINUS-24*.

Pytanie		Odpowiedź	Komentarz
Ogólne			
Nazwa badania		*SINUS-24*	
Oceniane porównanie		DUP+SoC vs PBO+SoC	
Oceniany punkt końcowy		Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Ocena skuteczności	różne	
	Ocena bezpieczeństwa		
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT	
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji			
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		Tak	Randomizacja centralna z udział list randomizacyjnych, w stosunku 1:1, za pomocą IRWS lub IRVS, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych oraz czynników stratyfikacji w postaci: kraj, wcześniejsza operacja polipów nosa oraz współistniejąca astmy/choroby układu oddechowego wywołane aspiryną (AERD)/choroby układu oddechowego zaostrzone przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ-ERD).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?		Tak	Randomizacja centralna z udział list randomizacyjnych, w stosunku 1:1, za pomocą IRWS lub IRVS, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych oraz czynników stratyfikacji w postaci: kraj, wcześniejsza operacja polipów nosa oraz współistniejąca astmy/choroby układu oddechowego wywołane aspiryną (AERD)/choroby układu oddechowego zaostrzone przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ-ERD).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?		Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji			
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?		Nie	Podwójne zaślepienie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?		Nie	Podwójne zaślepienie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?		Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?		-	brak

2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analizy prowadzono w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem, nie stwierdzono znacznych odstępstw od przydzielonej interwencji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza w całej badanej populacji (ITT).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena za pomocą ściśle określonych zasad.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 120. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *SYNAPSE*.

Pytanie		Odpowiedź	Komentarz
Ogólne			
Nazwa badania		*SYNAPSE*	
Oceniane porównanie		MEP+SoC vs PBO+SoC	
Oceniany punkt końcowy		Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Ocena skuteczności	różne	
	Ocena bezpieczeństwa		
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP		ITT	
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji			
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		Tak	Randomizacja centralna z sekwencją wygenerowaną komputerowo, w stosunku 1:1, za pomocą IRS, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych o rozmiarze 6.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?		Tak	Randomizacja centralna z sekwencją wygenerowaną komputerowo, w stosunku 1:1, za pomocą IRS, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych o rozmiarze 6.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?		Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji			
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?		Nie	Podwójne zaślepienie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?		Nie	Podwójne zaślepienie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?		Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?		-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?		-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?		Tak	Analizy prowadzono w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem, nie stwierdzono znacznych odstępstw od przydzielonej interwencji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?		-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych			

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza w całej badanej populacji (ITT).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena za pomocą ściśle określonych zasad.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 121. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *MERIT*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		*MERIT*
Oceniane porównanie		MEP+SoC vs PBO+SoC
Oceniany punkt końcowy		Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Ocena skuteczności Ocena bezpieczeństwa	różne	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP		ITT	
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji			
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		Tak	Randomizacja oddzielna dla każdego kraju z sekwencją wygenerowaną komputerowo, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych o rozmiarze 4 oraz stratyfikacji ze względu na wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów donosowych.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?		Tak	Randomizacja oddzielna dla każdego kraju z sekwencją wygenerowaną komputerowo, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych o rozmiarze 4 oraz stratyfikacji ze względu na wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów donosowych.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?		Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji			
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?		Nie	Podwójne zaślepienie.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?		Nie	Podwójne zaślepienie.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?		Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?		-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?		-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?		Tak	Analizy prowadzono w populacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem, nie stwierdzono znacznych odstępstw od przydzielonej interwencji.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?		-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych			
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?		Tak	Analiza w całej badanej populacji (ITT).
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?		-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?		-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?		-	brak

Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena za pomocą ściśle określonych zasad.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2024*).

Tabela 122. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a^. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.) 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.) 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.1b[&]. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odślepieniem danych do analizy?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.
Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.
^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;
& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 123. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 124. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	**2.2a.**	**2.3a.**	**2.4a.**	**2.5a.**	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące		Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.		
2.6a.	**2.7a.**	-
T/PT	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT/BI	Wysokie
Ostateczna ocena		
Ocena w części pierwszej	**Ocena w części drugiej**	-
Niskie	Niskie	Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie		Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 125. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 126. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 127. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 128. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

15.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 129. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
• Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?^
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
• W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
• Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

^ aby przyznać punkt za odpowiedź „tak", w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

15.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 130. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

15.2.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania

dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 131. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 132. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów
1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób? ▪ tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)* ▪ tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów ▪ brak opisu 2. Reprezentatywność grupy klinicznej ▪ seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków* ▪ możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona ▪ Dobór pacjentów do grupy kontrolnej ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej* ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej ▪ brak opisu 3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej? ▪ brak choroby w wywiadzie* ▪ brak opisu
Czynniki zakłócające
1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ekspozycja
1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny? ▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy* ▪ ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia ▪ spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna ▪ brak opisu 2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej? ▪ tak* ▪ nie 3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy ▪ ten sam odsetek pacjentów w obu grupach* ▪ opis pacjentów z brakiem odpowiedzi ▪ rożne odsetki w obu grupach lub brak opisu

15.2.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawanymi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),

- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak" lub „nie", dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. *„partial yes"*). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie".

Tabela 133. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? *Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?*	–	• populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? *Did the report of the review contain an explicit statement that the review mehods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?*	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, *guide*), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla *partial yes* oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? *Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?*	–	W przeglądzie uwzględniono jedno z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenie zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? *Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?*	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z *partial yes* oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? *Did the review authors perform study selection in duplicate?*	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone 2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
		–	dobrą zgodność (≥ 80%‡), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? *Did the review authors perform data extraction in duplicate?*		Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? *Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?*	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? *Did the review authors describe the included studies in adequate detail?*	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (*studies design*)	Opisano wszystkie dla *partial yes* oraz wszystkie z poniższych^: szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania (*study's setting*) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? *Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?*	**RCTs**	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (*unconcealed allocation*) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (*selection bias*)	Ocena RoB jak dla *partial yes* oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? *Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?*	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? *If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?*	**RCTs**	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
		nie-RCT	
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? *If meta-analysis was performer did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?*	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? *Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?*	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali każdą heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu? *Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?*	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. częściowo pozytywnej *for partial yes*	dla odpowiedzi pozytywnej *for yes*
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? *If they performer quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigetion of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?*	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (*publication bias*) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? *Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?*	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;
‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa ≥ 0,80 wskazującego na dużą zgodność ;
^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;
RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) i *Mixed Methods Appraisal Tool* (MMAT), a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – ROBINS-I.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanego leczenia (ang.

dispensing records) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.2.6 Skala NPS

Zmiana całkowitej punktacji endoskopowej oceny polipów nosa (skala NPS, z ang. *Nasal-Polyp Score*), która stanowiła sumę wyników dla prawego i lewego nozdrza (maksymalnie 8). Wynik analizy dla każdego z nich mieści się w zakresie od 0 (brak polipów nosa) do 4 (duże polipy nosa powodujące całkowitą lub prawie całkowitą niedrożność dolnej jamy nosowej) (*Lipworth 2025*).

15.2.7 Skala NCS

Średni wynik oceny niedrożności nosa przez pacjenta (skala NCS, z ang. *Nasal-Congestion Score*) mieści się w zakresie od 0 (brak niedrożności) do 3 (silna niedrożność). Niedrożność ocenia się codziennie w dzienniczku objawów polipowatości nosa (*Nasal Polyposis Symptom Diary*) (*Lipworth 2025*).

15.2.8 Kwestionariusz SNOT-22

Kwestionariusz SNOT-22 (*22-item Sinonasal Outcome Test*) obejmuje 22 zagadnienia oceniając swoistą dla schorzeń nosa i zatok jakość życia związaną ze stanem zdrowia (HRQoL). Zawiera on zgłaszane przez pacjenta problemy fizyczne, ograniczenia funkcjonalne oraz konsekwencje emocjonalne wynikające ze schorzeń nosowo-zatokowych. Nasilenie objawów i ich wpływ na funkcjonowanie w ciągu ostatnich 2 tygodni, zgłaszane przez pacjenta, oceniane są za pomocą 6-punktowej skali (od 0 – „żaden problem”

do 5 – „problem tak duży, jak to tylko możliwe”). Całkowity wynik jest sumą punktów za poszczególne pozycje i mieści się w zakresie od 0 do 110 (wyższe wyniki wskazują na gorszy stan kliniczny). (*Lipworth 2025*).

15.2.9 Skala Lund-Mackay’a

Skala Lund-Mackay’a ocenia zacienienie zatok. Jej punktacja mieści się w zakresie 0-24, gdzie wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie schorzenia i potencjalne trudności w identyfikacji struktur anatomicznych w zatokach (*Lipworth 2025*).

15.2.10 Dzienniczek objawów polipów nosa

Rezultaty oceny w ramach dzienniczka objawów polipów nosa (NPSD, z ang. *Nasal Polyposis Symptom Diary*) znajdują się w zakresie od 0 do 24, a wyższe oznaczają większą ciężkość schorzenia. W ranach tego dzienniczka oceniana jest także utrata węchu – punktacja takiej oceny mieści się w przedziale 0-3, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie objawów (*Lipworth 2025*).

15.2.11 Test UPSIT

Ocena węchu wg skali UPSIT (*The University of Pennsylvania Smell Identification Test*) polega na analizie ilościowej z wykorzystaniem substancji zapachowych (odoranty) zamkniętych w mikrokapsułkach. Są one uwalniane poprzez skrobanie nasyconych standaryzowanym zapachem pasków testowych. Do przeprowadzenia testu używa się czterech zestawów, z których każda zawiera po 10 substancji zapachowych. Uczestnicy badania proszeni są o zidentyfikowanie zapachu spośród 4 możliwości, nawet jeśli nie odczuwa żadnego zapachu. Wynik opiera się na liczbie prawidłowo zidentyfikowanych zapachów (zakres punktacji od 0 do 40), przy czym wyższy oznacza mniejsze nasilenie objawów (*Lipworth 2025*).

15.2.12 Kwestionariusz ACQ-6

Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6) służy do oceny objawów astmy, takich jak: przebudzenia w nocy, objawy po przebudzeniu, ograniczenie aktywności, duszność, świszczący oddech oraz stosowanie krótko działających beta-agonistów. Uczestnicy są proszeni o ocenę poziomu kontroli astmy, pytania mają jednakową wagę i są punktowane w skali od 0 (pełna kontrola) do 6 (całkowity brak kontroli). Końcowy wynik ACQ-6 to średnia arytmetyczna z uzyskanych odpowiedzi. Średni wynik ≤ 0,75 wskazuje na astmę dobrze kontrolowaną; wynik w przedziale > 0,75 i < 1,5 wskazuje na astmę częściowo kontrolowaną, a wynik ≥ 1,5 wskazuje na astmę niedostatecznie kontrolowaną. Indywidualne zmiany wyniku o co na mniej 0,5 punktu są uważane za klinicznie istotne (*Lipworth 2025*).

15.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria włączenia i do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego.

15.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Włączone publikacje pełnotekstowe

WAYPOINT	*Lipworth 2025*	Lipworth BJ, Han JK, Desrosiers M, Hopkins C, Lee SE, Mullol J, Pfaar O, Li T, Chen C, Almqvist G, Margolis MK, McLaren J, Jagadeesh S, MacKay J, Megally A, Hellqvist Å, Mankad VS, Bahadori L, Ponnarambil SS. Tezepelumab in Adults with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. N Engl J Med 2025; 392(12):1178-1188. DOI:10.1056/NEJMoa2414482
SINUS-52	*Bachert 2019*	Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet 2019; 394(10209):1638-1650. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31881-1
	Bachert 2022	Bachert C, Khan AH, Hopkins C, Blaiss MS, Soler ZM, Nash S, Siddiqui S, Praestgaard A, Deniz Y, Rowe PJ, et al. Rapid and Continuing Improvements in Nasal Symptoms with Dupilumab in Patients with Severe CRSwNP. Journal of asthma and allergy 2022; 15:557-563. DOI:10.2147/JAA.S355391
	Busse 2023	Busse WW, Pavord ID, Siddiqui S, Khan AH, Praestgaard A, Nash S, Jacob-Nara JA, Rowe PJ, Deniz Y. Dupilumab Improves Outcomes in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Coexisting Asthma Irrespective of Baseline Asthma Characteristics. J Asthma Allerg 2023; 16:411-419. DOI:10.2147/JAA.S391896
	Chuang 2022	Chuang CC, Guillemin I, Bachert C, Lee SE, Hellings PW, Fokkens WJ, Duverger N, Fan C, Daizadeh N, Amin N, Mannent LP, Khan AH, Kamat S. Dupilumab in CRSwNP: Responder Analysis Using Clinically Meaningful Efficacy Outcome Thresholds. Laryngoscope 2022; 132(2):259-264. DOI:10.1002/lary.29911
	Fujieda 2022	Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, Inoue T, Takahashi Y, Fujita H, Deniz Y, Rowe P, Ortiz B, Li Y, Mannent LP. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status. Allergy 2022; 77(1):186-196. DOI:10.1111/all.14906
	Lee 2022	Lee SE, Hopkins C, Mullol J, Msihid J, Guillemin I, Amin N, Mannent LP, Li Y, Siddiqui S, Chuang CC, Kamat S, Khan AH. Dupilumab improves health related quality of life: Results from the phase 3 SINUS studies. Allergy 2022; 77(7):2211-2221. DOI:10.1111/all.15222
SINUS-24	*Bachert 2019*	Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind,

		placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet 2019; 394(10209):1638-1650. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31881-1
	Bachert 2022	Bachert C, Khan AH, Hopkins C, Blaiss MS, Soler ZM, Nash S, Siddiqui S, Praestgaard A, Deniz Y, Rowe PJ, et al. Rapid and Continuing Improvements in Nasal Symptoms with Dupilumab in Patients with Severe CRSwNP. Journal of asthma and allergy 2022; 15:557-563. DOI:10.2147/JAA.S355391
	Busse 2023	Busse WW, Pavord ID, Siddiqui S, Khan AH, Praestgaard A, Nash S, Jacob-Nara JA, Rowe PJ, Deniz Y. Dupilumab Improves Outcomes in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Coexisting Asthma Irrespective of Baseline Asthma Characteristics. J Asthma Allerg 2023; 16:411-419. DOI:10.2147/JAA.S391896
SYNAPSE	*Bachert 2022a*	Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C, Maspero JF, Smith SG, Kante O, Karidi-Andrioti DE, Mayer B, Chan RH, Yancey SW, Chaker AM. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. J Allergy Clin Immunol 2022; 149(5):1711-1721.e6. DOI:10.1016/j.jaci.2021.10.040
	Han 2021	Han JK, Bachert C, Lee SE, Hopkins C, Heffler E, Hellings PW, Peters AT, Kamat S, Whalley D, Qin S, Nelson L, Siddiqui S, Khan AH, Li Y, Mannent LP, Guillemin I, Chuang C-C. Estimating Clinically Meaningful Change of Efficacy Outcomes in Inadequately Controlled Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. Laryngoscope 2022; 132(2):265-271. DOI:10.1002/lary.29888
	Luong 2024	Luong AU, Levy JM, Klimek L, Harvey RJ, Silver J, Smith SG, Fuller A, Chan R, Hellings PW. Peak nasal inspiratory flow assessment of polyp size and response from SYNAPSE. J Allergy Clin Immunol Glob 2024; 3(4):100327. DOI:10.1016/j.jacig.2024.100327
MERIT	*Fujieda 2024*	Fujieda S, Wang C, Yoshikawa M, Asako M, Suzaki I, Bachert C, Han JK, Fuller A, Baylis L, Su L, Sasaki E, Sousa AR, Chan R, Zhang L. Mepolizumab in CRSwNP/ECRS and NP: the phase III randomised MERIT trial in Japan, China, and Russia. Rhinology 2024; 62(5):576-589. DOI:10.4193/Rhin24.156

<u>Doniesienia konferencyjne</u>

WAYPOINT	*Desrosiers 2025*	Desrosiers M, Han JK, Lipworth BJ, Hopkins C, Lee SE, Mullol J, Pfaar O, Laidlaw TM, Peters AT, White AA, Ambrose CS, Li T, Chen C, Almqvist G, Margolis MK, McLaren J, Jagadeesh S, Mankad VS, Bahadori L, Ponnarambil SS. Efficacy of Tezepelumab on Upper and Lower Airway Outcomes in Adults With Severe, Uncontrolled Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps in Patients With and Without Comorbid Asthma: Results From the Phase 3 Waypoint Study. Am J Respir Crit Care Med 2025; 211
SINUS-52	*Bachert 2019a* (+ poster)	Bachert C, Desrosiers M, Mullol J, Hellings PW, Cervin A, Sher L, Bosso JV, Lee SE, Maspero JF, Fujieda S, Matsune S, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Amin N, Kamat S, Khan A, Pirozzi G, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Mannent LP. A Randomized Phase 3 Study, Sinus-52, Evaluating the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol 2019; 143(2):AB433

<u>Dodatkowe materiały dostarczone przez Zleceniodawcę</u>

WAYPOINT	[redacted]	[redacted]

[redacted]

15.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Bachert C, Corren J, Lee SE, Zhang H, Harel S, Cunoosamy D, Khan AH, Jacob-Nara JA, Siddiqui S, Nash S, Rowe PJ, Deniz Y. Dupilumab efficacy and biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Association between dupilumab treatment effect on nasal polyp score and biomarkers of type 2 inflammation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the phase 3 SINUS-24 and SINUS-52 trials. Int Forum Allergy Rhinol 2022; 12(9):1191-1195. DOI:10.1002/alr.22964	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454); ocena związku między wpływem leczenia dupilumabem na wynik oceny polipów nosa i biomarkerami stanu zapalnego typu 2 u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa; punkty końcowe niewykorzystywane w porównaniu pośrednim
Bachert C, Khan AH, Fokkens WJ, Hopkins C, Gevaert P, Han JK, Hellings PW, Lee SE, Msihid J, Nash S, Sacks H, Jacob-Nara JA, Deniz Y, Rowe PJ. Dupilumab response onset, maintenance, and durability in patients with severe CRSwNP. J Allergy Clin Immunol 2024; 154(6):1442-1449. DOI:10.1016/j.jaci.2024.07.026	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badania SINUS-52 (NCT02898454)
Bachert C, Khan AH, Hopkins C, Han JK, Fokkens WJ, Mannent LP, Msihid J, Borsos K, Kamat S, Nash S, Sacks H, Rowe PJ, Deniz Y, Jacob-Nara JA. Mild and symptom-free months in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps treated with dupilumab. Ann Allergy Asthma Immunol 2025; 134(1):61-69.e12. DOI:10.1016/j.anai.2024.09.015	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454)
Bachert C, Laidlaw TM, Cho SH, Mullol J, Swanson BN, Naimi S, Classe M, Harel S, Jagerschmidt A, Laws E, Ruddy M, Praestgaard A, Amin N, Mannent LP. Effect of Dupilumab on Type 2 Biomarkers in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: SINUS-52 Study Results. Ann Otol Rhinol Laryngol 2023; 132(12):1649-1661. DOI:10.1177/00034894231176334	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania SINUS-52 (NCT02898454); ocena wpływu dupilumabu na biomarkery stanu zapalnego typu 2 (wpływ dupilumabu na komórki tuczne i produkcję śluzu podczas szczotkowania nosa u pacjentów z PZZPzPN; analiza w podgrupach pacjentów z astmą lub NLPZ-ERD lub bez nich); punkty końcowe niewykorzystywane w porównaniu pośrednim
Bachert C, Peters AT, Heffler E, Han JK, Olze H, Pfaar O, Chuang C-C, Rout R, Attre R, Goga L, Jacob-Nara JA, Rowe PJ, Deniz Y, Chen Z, Kamat S, Siddiqui S. Responder analysis to demonstrate the effect of targeting type 2 inflammatory mechanisms with dupilumab across objective and patient-reported endpoints for patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps in the SINUS-24 and SINUS-52 studies. Clin Exp Allergy 2022; 52(2):244-249. DOI:10.1111/cea.14051	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454)
Book R, Eligal S, Tal Y, Eliashar R. Biological Treatment for Uncontrolled Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Preliminary Real-World Results from a Tertiary Medical Center. J Clin Med 2023; 12(11). DOI:10.3390/jcm12113671	Nieprawidłowa interwencja – badanie RWE, w którym nie oceniano TEZ
Chupp G, Alobid I, Lugogo NL, Kariyawasam HH, Bourdin A, Chaker AM, Smith SG, Sousa AR, Mayer B, Chan RH, Matucci A. Mepolizumab Reduces Systemic Corticosteroid Use in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol Pract 2023; 11(11):3504-3512.e2. DOI:10.1016/j.jaip.2023.08.015	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badania SYNAPSE (NCT03085797)
De Prado Gomez PharmD MSc L, Khan Mbbs Mph AH, Peters Md AT, Bachert Md PhD C, Wagenmann Md M, Heffler Md PhD E, Hopkins BMBCh C, Hellings Md PhD PW, Zhang PhD M, Xing PhD J, Rowe Md P, Jacob-Nara Md Mph DHSc JA. Efficacy and Safety of Dupilumab Versus Omalizumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps and Asthma: EVEREST Trial Design. Am J Rhinol Allergy 2022; 36(6):788-795. DOI:10.1177/19458924221112211	Nieprawidłowy komparator - badanie RCT EVEREST (NCT04998604) porównujące dupilumab z omalizumabem u chorch na PZZPzPN; brak komparatora umożliwiającego włączenie dupilumabu do sieci porównania pośredniego
De Schryver E, Derycke L, Calus L, Holtappels G, Hellings PW, Van Zele T, Bachert C, Gevaert P. The effect of systemic treatments on periostin expression reflects their interference with the eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinology 2017; 55(2):152-160. DOI:10.4193/Rhino16.314	Nieprawidłowa interwencja - badanie na podstawie trzech innych prób RCT u pacjentów z PZZPzPN - w jednym z nich przedstawiono informacje na temat porównania MEP z PBO, ale w nieprawidłowej dawce 750 mg Q4W IV; ocena wpływu leczenia systemowego (omalizumab, mepolizumab, metyloprednizolon, doksycyklina) na ekspresję periostyny i jego wpływ na zapalenie eozynofilowe w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych z polipami nosa

Desrosiers M, Diamant Z, Castelnuovo P, Hellings PW, Han JK, Peters AT, Silver J, Smith SG, Fuller A, Sousa AR, Chan RH, Gevaert P. Sustained efficacy of mepolizumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE 24-week treatment-free follow-up. Int Forum Allergy Rhinol 2024; 14(1):18-31. DOI:10.1002/alr.23219	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania SYNAPSE (NCT03085797); ocena utrzymywania się korzyści klinicznej 24 tyg. po zaprzestaniu 52-tyg. leczenia; punkty końcowe niewykorzystywane w porównaniu pośrednim
Desrosiers M, Mannent LP, Amin N, Canonica GW, Hellings PW, Gevaert P, Mullol J, Lee SE, Fujieda S, Han JK, Hopkins C, Fokkens W, Jankowski R, Cho SH, Mao X, Zhang M, Rice MS, Khan AH, Kamat S, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Bachert C. Dupilumab reduces systemic corticosteroid use and sinonasal surgery rate in CRSwNP. Rhinology 2021; 59(3):301-311. DOI:10.4193/Rhin20.415	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454)
Fokkens W, Trigg A, Lee SE, Chan RH, Diamant Z, Hopkins C, Howarth P, Lund V, Mayer B, Sousa AR, Yancey S, Tabberer M. Mepolizumab improvements in health-related quality of life and disease symptoms in a patient population with very severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: psychometric and efficacy analyses from the SYNAPSE study. J Patient Rep Outcomes 2023; 7(1):4. DOI:10.1186/s41687-023-00543-5	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badania SYNAPSE (NCT03085797)
Fokkens WJ, Bachert C, Hopkins C, Marglani O, Praestgaard A, Nash S, Deniz Y, Rowe PJ, Sacks H, Jacob-Nara JA. Dupilumab improves outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps irrespective of gender: results from the SINUS-52 trial. Clinical and translational immunology 2024; 13(6). DOI:10.1002/cti2.1511	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania SINUS-52 (NCT02898454) w podgrupach chorych wyróżnianych na podstawie płci; punkty końcowe niewykorzystywane w porównaniu pośrednim
Fokkens WJ, Mullol J, Kennedy D, Philpott C, Seccia V, Kern RC, Coste A, Sousa AR, Howarth PH, Benson VS, Mayer B, Yancey SW, Chan R, Gane SB. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): In-depth sinus surgery analysis. Allergy 2023; 78(3):812-821. DOI:10.1111/all.15434	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badania SYNAPSE (NCT03085797)
Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Asako M, Takeuchi M, Fujita H, Takahashi Y, Amin N, Deniz Y, Rowe P, Mannent L. The Effect of Dupilumab on Intractable Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Japan. Laryngoscope 2021; 131(6):E1770-E1777. DOI:10.1002/lary.29230	Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania SINUS-52 (NCT02898454) w podgrupie chorych włączanych w japońskich ośrodkach; punkty końcowe niewykorzystywane w porównaniu pośrednim
Gayvert K, Desrosiers M, Laidlaw TM, Mannent LP, Patel K, Horowitz J, Amin N, Jagerschmidt A, Hamilton JD, Lim WK, Harel S. Nasal brushing molecular endotyping distinguishes patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps with better response to dupilumab. J Allergy Clin Immunol 2024; 154(3):619-630. DOI:10.1016/j.jaci.2024.05.030	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania SINUS-52 (NCT02898454); celem analizy była identyfikacja sygnatur genowych związanych z endotypami CRSwNP, cechami klinicznymi i odpowiedzią na leczenie dupilumabem (ma podstawie próbek wymazów z nosa); punkty końcowe niewykorzystywane w porównaniu pośrednim
Geng B, Bachert C, Busse WW, Gevaert P, Lee SE, Niederman MS, Chen Z, Lu X, Khokhar FA, Kapoor U, et al. Respiratory Infections and Anti-Infective Medication Use From Phase 3 Dupilumab Respiratory Studies. The journal of allergy and clinical immunology In practice 2022; 10(3):732-741. DOI:10.1016/j.jaip.2021.12.006	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badania SINUS-52 (NCT02898454)
Gerstacker K, Ketterer MC, Jakob TF, Hildenbrand T. Real Life Observational Study of Treatment Success of Monoclonal Antibodies for Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Clin Med 2023; 12(13). DOI:10.3390/jcm12134374	Nieprawidłowa interwencja - badanie RWE oceniające leczenie biologiczne (dupilumab, omalizumab, mepolizumab) u chroych na PZZPzPN; brak tezepelumabu umożliwiającego włączenie badania do porównawczej oceny w raporcie
Gevaert P, Lee SE, Settipane RA, Wagenmann M, Msihid J, Siddiqui S, Nash S, Jacob-Nara JA, Khan AH, Kamat S, et al. Dupilumab provides early and durable improvement of symptoms in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Clinical and translational immunology 2023; 12(1). DOI:10.1002/cti2.1433	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454)
Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, De Rueck N, Blomme K, Sousa AR, Marshall RP, Bachert C. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2011; 128(5):989-95.e1-8. DOI:10.1016/j.jaci.2011.07.056	Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT oceniające 2 iniekcje dożylne mepolizumabu w dawce 750 mg vs placebo; zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg Q4W SC
Gurnell M, Radwan A, Bachert C, Lugogo N, Cho SH, Nash S, Zhang H, Khan AH, Jacob-Nara JA, Rowe PJ, Deniz Y. Dupilumab Reduces Asthma Disease Burden and Recurrent SCS Use in Patients with CRSwNP and Coexisting Asthma. J Asthma Allergy 2024; 17:1-8. DOI:10.2147/JAA.S420140	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454)
Han JK, Bachert C, Lee SE, Hopkins C, Heffler E, Hellings PW, Peters AT, Kamat S, Whalley D, Qin S, Nelson L, Siddiqui S, Khan AH, Li Y, Mannent LP, Guillemin I, Chuang C-C. Estimating Clinically Meaningful Change of Efficacy Outcomes in Inadequately Controlled Chronic Rhinosinusitis	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badania SYNAPSE (NCT03085797)

with Nasal Polyposis. Laryngoscope 2022; 132(2):265-271. DOI:10.1002/lary.29888	
Haxel BR, Hummel T, Fruth K, Lorenz K, Gunder N, Nahrath P, Cuevas M. Real-world-effectiveness of biological treatment for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinology 2022; 60(6):435-443. DOI:10.4193/Rhin22.129	Nieprawidłowa interwencja - badanie RWE oceniające leczenie biologiczne (dupilumab, omalizumab) u chroych na PZZPzPN; brak tezepelumabu umożliwiającego włączenie badania do porównawczej oceny w raporcie
Hellings PW, Peters AT, Chaker AM, Heffler E, Zhang H, Praestgaard A, Nash S, Khan AH, Siddiqui S, Jacob-Nara JA, Rowe PJ, Deniz Y. Rapid and sustained effects of dupilumab in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol 2022; 12(7):958-962. DOI:10.1002/alr.22944	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454)
Hopkins C, Borish L, Silver J, Howarth P, Chan R, Dsilva P, Han JK. Categorizing clinical response to mepolizumab for patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2025; 135(3):336-338. DOI:10.1016/j.anai.2025.06.018	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badania SYNAPSE (NCT03085797)
Hopkins C, Han JK, Lund VJ, Bachert C, Fokkens WJ, Diamant Z, Mullol J, Sousa AR, Smith SG, Yang S, Mayer B, Yancey SW, Chan RH, Lee SE. Evaluating treatment response to mepolizumab in patients with severe CRSwNP. Rhinology 2023; 61(2):108-117. DOI:10.4193/Rhin22.200	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badania SYNAPSE (NCT03085797)
Hopkins C, Mullol J, Khan AH, Lee SE, Wagenmann M, Hellings P, Fokkens W, Msihid J, Nair R, Kamat S, Nash S, Radwan A, Jacob-Nara JA, Deniz Y, Rowe PJ. Impact of Dupilumab on Sinonasal Symptoms and Outcomes in Severe Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. Otolaryngol Head Neck Surg 2024; 170(4):1173-1182. DOI:10.1002/ohn.627	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454); analiza ciężkości 5 najważniejszych pozycji w 22-elementowym teście Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) według pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa (CRSwNP), wpływ dupilumabu na te pozycje i ich związek z obiektywnymi miarami choroby; punkty końcowe niewykorzystywane w porównaniu pośrednim
Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C, Desrosiers M, Han JK, Hellings PW, Lee SE, Msihid J, Radwan A, Rowe P, Amin N, Deniz Y, Ortiz B, Mannent LP, Rout R. Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol 2021; 11(7):1087-1101. DOI:10.1002/alr.22780	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454)
Laidlaw TM, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Mullol J, Maspero JF, Gevaert P, Zhang M, Mao X, Khan AH, Kamat S, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Mannent LP. Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2021; 126(5):584-592.e1. DOI:10.1016/j.anai.2021.01.012	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454)
Lane AP, Mullol J, Hopkins C, Fokkens WJ, Lee SE, Msihid J, Nash S, Sacks H, Borsos K, Kamat S, Rowe PJ, Deniz Y, Jacob-Nara JA. Dupilumab improves sense of smell and clinical outcomes in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps with anosmia. Curr Med Res Opin 2025; 41(1):53-59. DOI:10.1080/03007995.2024.2434083	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454); ocena wpływu leczenia na zmysł węchu przy użyciu testu University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) oraz ocena związku upośledzenia węchu z innymi wynikami klinicznymi; punkty końcowe niewykorzystywane w porównaniu pośrednim
Lyly A, Sahlman J, Pajala K, Salminen M, Sillanpää S, Numminen J, Hanif T, Laulajainen-Hongisto A, Mäkelä M, Kauppi P, Kangasniemi I, Lilja M, Hammaren-Malmi S, Virkkula P, Toppila-Salmi S. Study protocol for a randomized double-blinded placebo-controlled trial on mepolizumab for patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, NSAID exacerbated respiratory disease and asthma. Front Allergy 2025; 6:1568081. DOI:10.3389/falgy.2025.1568081	Brak poszukiwanych punktów końcowych - protokół badania RCT (NCT04823585) mającego na celu porównanie MEP 100 mg Q4W SC vs PBO u chorych na PZZPzPN, z zaostrzeniem chororby układu oddechowego przez NLPZ i astmą; brak opublikowanych wyników
Mullol J, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Han JK, Jankowski R, Vodicka J, Gevaert P, Daizadeh N, Khan AH, Kamat S, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Mannent LP. Olfactory Outcomes With Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10(4):1086-1095.e5. DOI:10.1016/j.jaip.2021.09.037	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454)
Mullol J, Backer V, Constantinidis J, Eguiluz-Gracia I, Moure AL, Cuervo-Pinto R, Zhang L, Shah P, Kerr W, Hellings P. Global airway disease: mepolizumab simultaneously improves outcomes in severe CRSwNP and asthma. Rhinology 2025; 63(1):113-115. DOI:10.4193/Rhin24.337	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badnia SYNAPSE (NCT03085797), mająca na celu zbadanie wpływu mepolizumabu na chorobę dróg oddechowych; w analizie wykorzystano łączoną miarę uwzględniającą jakość życia, objawy zatokowo-nosowe i kontrolę astmy; punkty końcowe niewykorzystywane w porównaniu pośrednim
Mullol J, Fokkens WJ, Smith SG, Keeley T, Zhang L, Howarth P, Chan RH, Bachert C. The impact of mepolizumab on sleep impairment in CRSwNP:	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badania SYNAPSE (NCT03085797)

post hoc analyses of SYNAPSE and MUSCA. Rhinology 2024; 62(6):669-680. DOI:10.4193/Rhin24.021	
Mullol J, Laidlaw TM, Bachert C, Mannent LP, Canonica GW, Han JK, Maspero JF, Picado C, Daizadeh N, Ortiz B, Li Y, Ruddy M, Laws E, Amin N. Efficacy and safety of dupilumab in patients with uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps and a clinical diagnosis of NSAID-ERD: Results from two randomized placebo-controlled phase 3 trials. Allergy 2022; 77(4):1231-1244. DOI:10.1111/all.15067	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454)
Mullol J, Lund VJ, Wagenmann M, Han JK, Sousa AN, Smith SG, Mayer B, Chan RH, Fokkens WJ. Mepolizumab improves sense of smell in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: SYNAPSE. Rhinology 2024; 62(3):320-329. DOI:10.4193/Rhin22.416	Brak poszukiwanych punktów końcowych – nie odnaleziono danych, które można wykorzystać w porównaniu pośrednim, publikacja do badania SYNAPSE (NCT03085797)
Oka A, Klingler AI, Kidoguchi M, Poposki JA, Suh LA, Bai J, Stevens WW, Peters AT, Grammer LC, Welch KC, Smith SS, Conley DB, Schleimer RP, Kern RC, Tan BK, Fujieda S, Okano M, Kato A. Tezepelumab inhibits highly functional truncated thymic stromal lymphopoietin in chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2025; 156(2):463-467.e2. DOI:10.1016/j.jaci.2025.02.031	Nieprawidłowy rodzaj badania - próba na komórkach, ocena wpływu tezepelumabu na hamowanie aktywnych metabolitów TSLP (limfopoetyny podścieliska grasicy) wykrywanej w tkance polipów nosa (NP) oraz ocena związku TSLP ze stanem zapalnym T2 w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych bez polipów nosa; ponadto w badaniu nie podano żadnej informacji na temat dawkowania tezepelumabu
Peters AT, Wagenmann M, Bernstein JA, Khan AH, Nash S, Jacob-Nara JA, Siddiqui S, Rowe PJ, Deniz Y. Dupilumab efficacy in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps with and without allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2023; 44(4):265-274. DOI:10.2500/aap.2023.44.230015	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454); analiza w podgrupach z lub bez alergicznego nieżytu nosa (AR, alergic rhinitis); punkty końcowe niewykorzystywane w porównaniu pośrednim
Soler ZM, Patel ZM, Mullol J, Mattos J, Nash S, Xia C, Wang Z, Borsos K, Corbett M, Jacob-Nara JA, Sacks H, Rowe P, Deniz Y, Lane AP. Association Between Smell Loss, Disease Burden, and Dupilumab Efficacy in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Am J Rhinol Allergy 2025; 39(1):6-12. DOI:10.1177/19458924241274501	Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badań SINUS-24 (NCT02912468) i SINUS-52 (NCT02898454); ocena związku między utratą węchu, obciążeniem chorobą i skutecznością dupilumabu
Viskens AS, Bollens L, Borgers E, Halewyck S, Hox V, Jorissen M, Lemmens W, Rogister F, Speleman K, Van Gerven L, Vanderveken O, Verhaeghe B, Vroegop A, Martens K, Hellings PW. Effect of biological treatment in uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Belgium: a multicentre real-world data study. Rhinology 2025; 63(3):316-324. DOI:10.4193/Rhin24.509	Nieprawidłowa interwencja - badanie RWE oceniające leczenie biologiczne (mepolizumab, omalizumab) u chorych na PZZPzPN; brak tezepelumabu umożliwiającego włączenie badania do porównawczej oceny w raporcie

15.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających przyjęte kryteria włączenia i do niniejszego raportu nie włączono żadnego przeglądu systematycznego.

15.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Aldajani A, Alroqi A, Alromaih S, Aloulah MO, Alsaleh S. Adverse events of biological therapy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review. Am J Otolaryngol 2022; 43(6):103615. DOI:10.1016/j.amjoto.2022.103615	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym oceniano AEs w trakcie stosowania leków biologicznych (dupilumab, omalizumab, mepolizumab, reslizumab) w leczeniu PZZPzPN; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Buchheit KM, Vandewalle E, Elzinga HBE, Reitsma S, Fokkens W, Geveart P. Efficacy of Biologics in NSAID-ERD: United Airways From the Nose to the Bronchi. J Allergy Clin Immunol Pract 2024; 12(11):2917-2932. DOI:10.1016/j.jaip.2024.09.021	Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu nie podano żadnych informacji wskazujących na wykonanie przeglądu systematycznego; ponadto nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN (dla tezepelumabu włączono badanie NAVIGATOR, które oceniało chorych na astmę, a obecność polipów nosowych dotyczyła tylko niewielkiego odsetka pacjentów, ok. 10%)
Chen H, Wang L, Zhang J, Yan X, Yu L, Jiang Y. Long-term efficacy and safety of different	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym oceniano długoterminową

biologics in treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A network meta-analysis. Brazilian J Otorhinolaryngol 2025; 91(4). DOI:10.1016/j.bjorl.2025.101633	skuteczność różnych leków biologicznych (dupilumab, mepolizumab, tezepelumab, benralizumab) w leczeniu PZZPzPN; do analizy włączono 5 badań RCT: SINUS-24 i SINUS-52 dla dupilumabu, SYNAPSE dla mepolizumabu (włączone w niniejszym raporcie do sieci porównania pośredniego), badanie dla benralizumabu (lek nie będący komparatorem w niniejszym raporcie), natomiast dla tezepelumabu włączono badanie NAVIGATOR, które oceniało chorych na astmę, a obecność polipów nosowych dotyczyła tylko niewielkiego odsetka pacjentów (ok. 10%) i wyniki uwzględnione w tym PS dotyczą właśnie tej niewielkiej podgrupy badania; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Chen S, Zhou A, Emmanuel B, Thomas K, Guiang H. Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Curr Med Res Opin 2020; 36(11):1897-1911. DOI:10.1080/03007995.2020.1815682	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, dotyczący epidemiologii i obciążenia klinicznego PZZPzPN; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Chiang S, Lee SE. New Concepts in Barrier Dysfunction in CRSwNP and Emerging Roles of Tezepelumab and Dupilumab. Am J Rhinol Allergy 2023; 37(2):193-197. DOI:10.1177/19458924231154061	Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu nie podano żadnych informacji wskazujących na wykonanie przeglądu systematycznego; ponadto nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Chong LY, Piromchai P, Sharp S, Snidvongs K, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Biologics for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2020; 2(2):CD013513. DOI:10.1002/14651858.CD013513.pub2	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, oceniający leki biologiczne w PZZPzPN; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
De Corso E, Hellings PW, Fokkens WJ, Klimek L, Peters AT, Scadding GK, Desrosiers M, Lee SE, Mullol J. Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP): Evidence in Respiratory Epithelial-driven Diseases Including Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Curr Allergy Asthma Rep 2024; 25(1):7. DOI:10.1007/s11882-024-01186-2	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający rolę TSLP (limfopoetyna podścieliska grasicy) w patogenezie astmy i PZZPzPN; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN (włączone badania dla tezepelumaby dotyczyły chorych na astmę, gdzie obecnosc polipów nosowych dotyczyła jedynie podgrupy pacjentów)
Iqbal IZ, Kao SS, Ooi EH. The role of biologics in chronic rhinosinusitis: a systematic review. Int Forum Allergy Rhinol 2020; 10(2):165-174. DOI:10.1002/alr.22473	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, oceniający rolę leków biologicznych w PZZPzPN; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Kariyawasam HH, Langan D, Rimmer J. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Biologics: A Call for Better Data Standardisation and Presentation in Clinical Studies. Ther Clin Risk Manage 2025; 21:27-34. DOI:10.2147/TCRM.S467250	Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu nie podano żadnych informacji wskazujących na wykonanie przeglądu systematycznego; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Kim C, Han J, Wu T, Bachert C, Fokkens W, Hellings P, Hopkins C, Lee S, Mullol J, Lee JT. Role of Biologics in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis: State of the Art Review. Otolaryngol Head Neck Surg 2021; 164(1):57-66. DOI:10.1177/0194599820939964	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, oceniajacy rolę leków biologicznych w PZZPzPN; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Koski RR, Hill L, Taavola K. Efficacy and Safety of Biologics for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. J Pharm Technol 2022; 38(5):289-296. DOI:10.1177/87551225221105749	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia biologicznego (dupilumab, omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab) w PZZPzPN przeprowadzone tylko w bazie PubMed; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN

Kratchmarov R, Dharia T, Buchheit K. Clinical efficacy and mechanisms of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2025; 155(5):1401-1410. DOI:10.1016/j.jaci.2025.03.011	Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu nie podano żadnych informacji wskazujących na wykonanie przeglądu systematycznego; w opracowaniu oceniano stosowanie leków biologicznych (dupilumab, mepolizumab, benralizumab, omalizumab) w leczeniu PZZPzPN; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Laidlaw TM, Buchheit KM. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Ann Allergy Asthma Immunol 2020; 124(4):326-332. DOI:10.1016/j.anai.2019.12.001	Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu nie podano żadnych informacji wskazujących na wykonanie przeglądu systematycznego; ponadto nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Lavigne P, Lee SE. Immunomodulators in chronic rhinosinusitis. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2018; 4(3):186-192. DOI:10.1016/j.wjorl.2018.09.002	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający stosowanie leków immunomodulujących w leczeniu PZZPzPN; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Mullol J, Azar A, Buchheit KM, Hopkins C, Bernstein JA. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Quality of Life in the Biologics Era. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10(6):1434-1453.e9. DOI:10.1016/j.jaip.2022.03.002	Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne na temat jakości życia i leczenia biologicznego w PZZPzPN przeprowadzone tylko w bazie PubMed/Medline; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Nagano T. Biologics treatment for eosinophilic chronic rhinosinusitis complicated by bronchial asthma: Narrative review. Respir Investig 2025; 63(1):35-39. DOI:10.1016/j.resinv.2024.11.010	Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu nie podano żadnych informacji wskazujących na wykonanie przeglądu systematycznego; ponadto nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN (włączono badanie PATHWAY, oceniające tezepelumab u chorych na astmę)
Paramasivan S, Wormald P-J. Ultra-long-acting biological therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Lancet 2025; 405(10482):870-871. DOI:10.1016/S0140-6736(25)00367-8	Brak znamion przeglądu systematycznego - w opracowaniu nie podano żadnych informacji wskazujących na wykonanie przeglądu systematycznego; ponadto nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Rivero A, Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 Biologic Therapy in the Treatment of Nasal Polyposis: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2017; 126(11):739-747. DOI:10.1177/0003489417731782	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym oceniano skuteczność leków biologicznych (omalizumab, mepolizumab, reslizumab) w leczeniu PZZPzPN; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Shen Y, Guan D, Gu Y, Zheng B, Ke X, Hong S, Yang Y. Comparative safety of monoclonal antibodies in chronic inflammatory airway diseases (chronic sinusitis with nasal polyposis and asthma): A network meta-analysis. Int Immunopharmacol 2024; 138. DOI:10.1016/j.intimp.2024.112462	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny porównujący przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu chorób zapalnych dróg oddechowych (astma i PZZPzPN; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN (włączone badania dla tezepelumaby dotyczyły chorych na astmę, gdzie obecność polipów nosowych dotyczyła jedynie podgrupy pacjentów)
Tsukada A, Tsurumaki N, Terada-Hirashima J, Takasaki J, Nishimura N, Nokihara H, Izumi S, Hojo M. Comparative efficacy of biologics for uncontrolled asthma patients with chronic rhinosinusitis or nasal polyps: a systematic review and network meta-analysis. BMC Pulm Med 2025; 25(1):432. DOI:10.1186/s12890-025-03911-7	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym oceniano skuteczność leków biologicznych w terapii niekontrolowanej astmy z PZZP lub polipami nosowymi; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Xiao JB, Hsiao H, Khalil C, Lee JM. Rheumatic adverse events associated with biologic therapy for chronic rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol 2024; 14(10):1618-1633. DOI:10.1002/alr.23453	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający reumatyczne AEs związane z terapią biologiczną stosowaną w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych; nie włączono żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN
Zhou L, Fu Y, Zhang J, Wu Y, Gong X, Pan C, Wei A, Wang Y, Zhu T, Li H. Effects of Different Types of Medications on Olfactory Dysfunction in	Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, w którym oceniano skuteczność różnych leków w leczeniu zaburzeń węchowych u chorych na PZZPzPN; nie włączono

CRSwNP: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Laryngoscope 2025. DOI:10.1002/lary.32289	żadnego badania dla tezepelumabu prowadzonego bezpośrednio w populacji PZZPzPN

15.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 9 października 2025 roku.

Tabela 134. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	tezepelumab[all] OR tezepelumab[nm]	367
#2	nasal polyps[all] OR nasal polyps[mh]	11 773
#3	#1 AND #2	39
#4	dupilumab[all] OR dupilumab[nm]	4 530
#5	#2 AND #4	489
#6	mepolizumab[all] OR mepolizumab[nm]	2 034
#7	#2 AND #6	281
#8	#5 OR #7	631
#9	randomized controlled trial[pt]	649 088
#10	random allocation[mh]	108 936
#11	random*[tiab]	1 682 708
#12	controlled[tiab]	1 119 499
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2 455 512
#14	#8 AND #13	143
#15	#3 OR #14	180

Tabela 135. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	tezepelumab AND [embase]/lim	1 299
#2	(nasal AND 'polyps'/exp OR 'sinonasal polyp'/exp) AND [embase]/lim	15 601
#3	#1 AND #2	167
#4	dupilumab AND [embase]/lim	10 647
#5	#2 AND #4	1 222
#6	mepolizumab AND [embase]/lim	6 689
#7	#2 AND #6	994
#8	#5 OR #7	1 673
#9	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	755 163
#10	randomization:de AND [embase]/lim	85 349
#11	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1 903 673
#12	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1 174 352

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2 571 233
#14	#8 AND #13	335
#15	#3 OR #14	489

Tabela 136. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	tezepelumab	267
#2	nasal polyps OR [mh "nasal polyps"]	1370
#3	#1 AND #2	26
#4	dupilumab	1464
#5	#2 AND #4	157
#6	mepolizumab	536
#7	#2 AND #6	75
#8	#5 OR #7	223
#9	#8 in Trials	220
#10	#3 OR #9	245

15.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.9.1 *WAYPOINT*

Tabela 137. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *WAYPOINT*.

WAYPOINT (publikacja *Lipworth 2025*, doniesienie *Desrosiers 2025* oraz dokumenty [redacted] i [redacted])			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie kliniczne 3 fazy, z randomizacją, równoległą grupą kontrolną w postaci placebo		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	112 ośrodków w 10 krajach, w tym 8 z Polski	**Sponsor**	AstraZeneca and Amgen
Okres obserwacji	▪ 52 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że wielkość próby 200 pacjentów w każdej grupie badawczej zapewni moc większą niż 95% do wykrycia istotnej różnicy na poziomie dwustronnym 1% dla obu współistniejących pierwszorzędowych punktów końcowych, jeśli rzeczywisty efekt tezepelumabu wyniósł-1,8 (SD, 2,25) dla zmiany od wartości wyjściowej całkowitego wyniku endoskopowej oceny polipów nosa i-0,87 (SD, 1,22) dla zmiany od wartości wyjściowej średniego wyniku niedrożności nosa obliczanego co 2 tygodnie. Taka wielkość próby zapewni moc większą niż 80% do wykrycia różnicy w czasie do podjęcia decyzji o leczeniu chirurgicznym polipów nosa, przy założeniu rzeczywistego współczynnika ryzyka 0,33 i 11% pacjentów w grupie placebo ze zdarzeniami, przy dwustronnym poziomie istotności 5%.		
Analiza statystyczna	▪ Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w populacji ITT, którą zdefiniowano jako pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przepisanego leczenia ▪ Punkty czas do zdarzenia analizowano z wykorzystaniem modelu hazardów proporcjonalnych Coxa, a punkty dychotomiczne z wykorzystaniem regresji logistycznej		
Punkty końcowe	Głównymi punktami końcowymi próby były: zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS (*Nasal-Polyp Score*) i ocena niedrożności nosa w skali NCS (*Nasal-Congestion Score*). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały natomiast: utratę węchu na podstawie dzienniczka NPSD, ocenę objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22, ocenę polipów w skali Lund-Mackaya analizującą zacienienie zatok, objawy polipów nosa na podstawie dzienniczka NPSD, ocenę spirometryczną FEV1 u chorych z astmą oraz punkty końcowe typu czas do zdarzenia, w tym pierwsza decyzja o zabiegu chirurgicznym polipów nosa i/lub konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych. Dodatkowymi drugorzędowymi punktami końcowymi była ocena węchu – test identyfikacji zapachów Uniwersytetu Pensylwanii (UPSIT) oraz Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6). W protokole badania wymieniono jeszcze ocenę jakości życia wg skali EQ-5D, SF-36 i kwestionariusza pogorszenia wydajności pracy i wykonywania codziennych czynności (WPAI, z ang. *Work Productivity and Activity Impairment*) oraz analizę szczytowego przepływu wdechowego przez nos (NPIF, z ang. *Nasal Peak Inspiratory Flow*), a także ocenę wg skali Globalnego Wrażenia Pacjenta o Ciężkości (PGIS, z ang. *Patient Global Impression of Severity*) i Globalnego Wrażenia Pacjenta o Zmianie (PGIC, z ang. *Patient Global Impression of Change*), których wyników jeszcze nie opublikowano.		
Interwencja i komparatory			
TEZ: tezepelumab – podskórnie – w dawce 210 mg – co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu – lek podawano w fabrycznie napełnionej strzykawce o objętości 1,91 ml **PBO:** placebo			

WAYPOINT (publikacja *Lipworth 2025*, doniesienie *Desrosiers 2025* oraz dokumenty [redacted] i [redacted])	
	– podskórnie – roztwór 0,7% karboksymetylocelulozy sodowej w 10 mM octanie, 250 mM L-prolinie i 0,01% polisorbacie 80 – co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu – lek podawano w fabrycznie napełnionej strzykawce o objętości 1,91 ml Modyfikacja leczenia była zabroniona. Jeśli to możliwe, donosowe kortykosteroidy powinny być utrzymywane w stałej dawce przez cały okres badań przesiewowych i badania właściwego. Nie należy stosować żadnych innych leków, które mają na celu zapobieganie nawrotom polipów. Wszyscy uczestnicy będą stosować donosowe kortykosteroidy przez minimum 4 tygodnie przed randomizacją i kontynuować przez cały okres badania. Standardowy furoinian mometazonu w aerozolu do nosa (50 µg/aplikację) powinien być stosowany do każdego nozdrza dwa razy dziennie (łącznie 400 µg dziennie) lub równoważny donosowy kortykosteroid, chyba że istnieją medyczne wskazania do stosowania niższej dawki dziennej. Dawka równoważna powinna odnosić się do najwyższej zatwierdzonej w danym kraju dawki donosowego kortykosteroidy w leczeniu PZZPzPN.
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Uczestnik musi mieć ukończone 18 lat w momencie podpisania świadomej zgody ▪ Rozpoznanie CRSwNP przez lekarza co najmniej 12 miesięcy przed wizytą 1, u których stwierdzono: – nasilenie objawów wskazujące na konieczność operacji, zdefiniowane jako całkowity wynik NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza) podczas skriningu, zgodnie z centralną oceną lekarską – wynik w skali oceniającej niedrożność nosa (NCS) ≥ 2 podczas wizyty 1 – utrzymujące się udokumentowane objawy NP przez > 8 tygodni przed skriningiem, takie jak katar i/lub osłabienie lub utrata węchu ▪ Całkowity wynik w skali SNOT-22 ≥ 30 podczas skriningu (wizyta 1) ▪ Stosowanie wszelkich standardowych procedur leczenia CRSwNP, pod warunkiem, że uczestnik jest stabilny podczas tego leczenia przez 30 dni przed skriningiem ▪ Udokumentowane leczenie zaostrzeń polipów nosowych ogólnoustrojowymi kortykosteroidami przez co najmniej 3 następujące po sobie dni lub jedną dawkę domięśniowego wstrzyknięcia depo (lub przeciwwskazania/nietolerancja) w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed wizytą 1, ale nie wciągu ostatnich 3 miesięcy przed tą wizytą i/lub jakiekolwiek przebyte operacje NP (lub przeciwwskazania/nietolerancja) ▪ Masa ciała ≥40 kg podczas wizyty 1 ▪ Stosowanie antykoncepcji przez kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji stosowanych przez uczestniczących w badaniach klinicznych ▪ Kobiety niebędące w wieku rozrodczym definiuje się jako kobiety, które są trwale sterylizowane (histerektomia, obustronne usunięcie jajowodów lub obustronne usunięcie jajowodów) lub są po menopauzie. Kobiety będą uznawane za pomenopauzalne, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy przed planowaną datą randomizacji bez alternatywnej przyczyny medycznej. Obowiązują następujące wymagania zależne od wieku: – Kobiety <50. roku życia będą uznawane za pomenopauzalne, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu egzogennego leczenia hormonalnego i poziom hormonu folikulotropowego mieści się w zakresie pomenopauzalnym – Kobiety ≥50. roku życia będą uznawane za kobiety pomenopauzalne, jeśli nie miesiączkują przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu wszelkiego egzogennego leczenia hormonalnego i poziom hormonu folikulotropowego mieści się w zakresie pomenopauzalnym ▪ Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować jedną wysoce skuteczną metodę antykoncepcji. Wysoce skuteczną metodę antykoncepcji definiuje się jako taką, która może osiągnąć wskaźnik zawodności mniejszy niż 1% rocznie przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu. Kobiety w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie z niewysterylizowanym partnerem, muszą wyrazić zgodę na stosowanie jednej wysoce skutecznej metody antykoncepcji, od skriningu, przez całe badanie, aż do co najmniej 16 tygodni po ostatniej dawce analizowanych leków. Stosowanie antykoncepcji przez kobiety powinno być zgodne z lokalnymi przepisami dotyczącymi metod antykoncepcji dla osób uczestniczących w badaniach klinicznych. Zaprzestanie stosowania antykoncepcji po tym terminie należy omówić z lekarzem prowadzącym. Okresowa abstynencja (metody kalendarzykowa, objawowo-termiczna czy poowulacyjna), stosunek przerywany, stosowanie wyłącznie środków

WAYPOINT (publikacja *Lipworth 2025*, doniesienie *Desrosiers 2025* oraz dokumenty [redacted] i [redacted])	
	plemnikobójczych oraz metoda laktacyjnego braku miesiączki nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji. Prezerwatywy żeńskie i męskie nie powinny być stosowane jednocześnie. Wszystkie kobiety w wieku rozrodczym muszą mieć ujemny wynik testu ciążowego z surowicy podczas wizyty 1 oraz ujemny wynik testu ciążowego z moczu podczas randomizacji ▪ Wysoce skuteczne metody antykoncepcji obejmują: całkowitą abstynencję seksualną, partnera seksualnego po wazektomii, Implanon™, obustronną niedrożność jajowodów, wkładkę wewnątrzmaciczną/system wewnątrzmaciczny z lewonorgestrelem (IUD/IUS), zastrzyki DepoProvera™, doustne środki antykoncepcyjne oraz plastry Evra™, Xulane™ lub NuvaRing™. Kobiety w wieku rozrodczym muszą wyrazić zgodę na stosowanie jednej wysoce skutecznej metody antykoncepcji, zgodnie z powyższą definicją, od skriningu, przez całe badanie, aż do co najmniej 16 tygodni po ostatniej dawce analizowanych leków
Kryteria włączenia w momencie randomizacji (wizyta 3)	▪ Potwierdzona centralnie punktacja NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza) na wizycie 2 ▪ Podczas wizyty randomizacyjnej (wizyta 3), średnia NCS z dwóch tygodni ≥ 2 (wynik wyjściowy z dwóch tygodni zbierany od-13. dnia badania do 0. dnia badania) ▪ Całkowity wynik w skali SNOT-22 ≥ 30 podczas randomizacji (wizyta 3) ▪ Co najmniej 8 dni możliwych do oceny danych z dziennika dziennego w okresie 14 dni poprzedzających randomizację (wynik wyjściowy z dwóch tygodni zbierany od-13. dnia badania do 0. dnia badania) ▪ Minimalna zgodność z dziennym e-dziennikiem w okresie skriningu i fazy *run-in* (minimum 70% dni pełnej zgodności od wizyty 1 do dnia randomizacji podczas wizyty 3) ▪ Minimalna zgodność z danymi z wyjściowymi donosowymi kortykosteroidami zarejestrowanymi w e-dzienniku w okresie skriningu i fazy *run-in* (minimum 70% dni pełnej zgodności od wizyty 1 do dnia randomizacji podczas wizyty 3) – dni brakujących danych z e-dziennika są traktowane jako niezgodne z tym kryterium
Kryteria wykluczenia	▪ Wszelkie klinicznie istotne choroby współistniejące inne niż astma (np. aktywna infekcja płuc, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, pierwotna dyskineza rzęsek, alergiczna grzybica oskrzelowo-płucna, zespoły hipereozynofilowe itp.), które mogą utrudniać interpretację wyników skuteczności klinicznej ▪ Jakiekolwiek zaburzenie, w tym między innymi: sercowo-naczyniowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, nerkowe, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, zakaźne, endokrynologiczne, metaboliczne, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne upośledzenie fizyczne, które nie jest stabilne w opinii badacza lub AstraZeneca i może: a) wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika w trakcie badania; b) wpłynąć na wyniki badań lub ich interpretację; c) utrudnić uczestnikowi ukończenie całego okresu badania ▪ Operacja zatok w ciągu 6 miesięcy od skriningu lub jakakolwiek operacja zatok w przeszłości, która zmieniła boczną ścianę nosa, uniemożliwiając ocenę NPS ▪ Uczestnicy z chorobami współistniejącymi lub schorzeniami, które uniemożliwiają ich ocenę pod kątem głównych punktów końcowych skuteczności, takimi jak: – polipy choanalne – skrzywienie przegrody nosowej powodujące zamknięcie co najmniej jednego nozdrza – ostre zapalenie zatok przynosowych, infekcja nosa, zaostrzenie astmy lub infekcja górnych dróg oddechowych podczas skriningu lub w ciągu dwóch tygodni przed skriningiem; lub zespół Churga-Straussa (znany również jako ziarniniak eozynofilowy z zapaleniem naczyń [EGPA]), zespół Younga lub zespół Kartagenera ▪ Wywiad z rozpoznanym niedoborem odporności, w tym dodatni wynik testu na obecność wirusa niedoboru odporności ludzkiej (HIV) podczas wizyty 1 lub przyjmowanie przez uczestnika leków przeciwwirusowych na podstawie wywiadu i/lub ustnej relacji uczestnika ▪ Dodatni wynik na obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C podczas skriningu lub dodatni wywiad w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C. Do udziału w badaniu mogą zostać dopuszczeni uczestnicy ze szczepieniem przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B bez przebytego wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz uczestnicy z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, którzy zostali wyleczeni ▪ Znane przewlekłe nadużywanie narkotyków lub alkoholu w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wizytę 1, na podstawie oceny badacza

WAYPOINT (publikacja *Lipworth 2025*, doniesienie *Desrosiers 2025* oraz dokumenty [redacted] i [redacted])

- Pierwotna dyskineza rzęsek (PCD)
- Niekontrolowane krwawienie z nosa w ciągu 2 miesięcy
- Znana lub podejrzewana w wywiadzie immunosupresja, dysfunkcja immunologiczna lub zaburzenia immunologiczne, które mogą obejmować między innymi takie schorzenia, jak: zespół Guillaina Barrégo, inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. histoplazmoza, listerioza, kokcydioidomykoza, pneumocystoza, aspergiloza) lub nietypowo częste, nawracające lub przedłużające się zakażenia, zgodnie z oceną badacza
- Wywiad nowotworowy:
  - Uczestnicy, u których wystąpił rak podstawnokomórkowy lub zlokalizowany rak płaskonabłonkowy skóry lub rak *in situ* szyjki macicy, kwalifikują się do udziału w badaniu pod warunkiem, że leczenie z intencją wyleczenia zostało zakończone co najmniej 12 miesięcy przed wizytą 1
  - Uczestnicy, u których wystąpiły inne nowotwory złośliwe, kwalifikują się do udziału pod warunkiem, że leczenie z intencją wyleczenia zostało zakończone co najmniej 5 lat przed wizytą 1
- Zakażenie pasożytnicze robakami pasożytniczymi zdiagnozowane w ciągu 24 tygodni przed datą wyrażenia świadomej zgody, które nie było leczone lub nie reagowało na standardową terapię
- Gruźlica wymagająca leczenia w ciągu 12 miesięcy poprzedzających wizytę 1
- Poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 8 tygodni przed wizytą 1 lub planowana operacja polipów nosa w trakcie badania
- Zakażenie wymagające ogólnoustrojowej antybiotykoterapii w ciągu 14 dni poprzedzających wizytę 1
- Dodatni wynik wymazu z nosogardła na obecność SARS-CoV-2 lub kwestionariusza przesiewowego w kierunku COVID-19 podczas skriningu
- Otrzymanie jakiegokolwiek leku biologicznego (monoklonalnego lub poliklonalnego) dostępnego na rynku lub będącego w fazie badań w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania przed datą uzyskania świadomej zgody, w zależności od tego, który okres jest dłuższy, oraz w trakcie trwania badania. Dotyczy to również uczestników, którzy wcześniej brali udział w badaniach klinicznych i byli leczeni przeciwciałami monoklonalnymi (np. mepolizumabem, reslizumabem, dupilumabem, benralizumabem, omalizumabem). Ograniczenie nie dotyczy uczestników, u których potwierdzono, że otrzymywali wyłącznie placebo
- Rozpoczęcie nowej immunoterapii alergenowej jest niedozwolone, chyba, że uczestnik jest już w trakcie stabilnej terapii rozpoczętej 30 dni przed wizytą 1 i nie zaszły w niej żadne zmiany w trakcie okresu leczenia
- Regularne stosowanie leków obkurczających naczynia (miejscowych lub ogólnoustrojowych) w momencie włączenia do badania jest niedozwolone, chyba że są one stosowane w ramach zabiegu endoskopowego
- Stosowanie leków immunosupresyjnych (w tym między innymi: metotreksatu, troleandomycyny, cyklosporyny, azatiopryny, mykofenolanu, takrolimusu, złota, penicylaminy, sulfasalazyny, hydroksychlorochiny, kortykosteroidów ogólnoustrojowych w leczeniu schorzenia lub jakiejkolwiek eksperymentalnej terapii przeciwzapalnej) w ciągu 3 miesięcy poprzedzających wizytę 1 oraz w trakcie badania
- Stosowanie stentów donosowych uwalniających kortykosteroidy w ciągu 6 miesięcy poprzedzających wizytę 1 oraz w trakcie badania
- Przyjęcie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w ciągu 30 dni poprzedzających wizytę 1
- Przyjęcie jakiegokolwiek niebiologicznego leku w fazie badań w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który okres jest dłuższy, przed datą wyrażenia świadomej zgody
- Znana alergia lub reakcja na którykolwiek ze składników analizowanych terapii
- Historia anafilaksji lub udokumentowanej choroby kompleksów immunologicznych (reakcje nadwrażliwości typu III) po jakiejkolwiek terapii biologicznej
- Niedawne odczulanie na aspirynę w ciągu 6 miesięcy od włączenia do badania
- Przyjęcie żywych szczepionek atenuowanych w ciągu 30 dni przed datą randomizacji
- Wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, parametrach życiowych, hematologii, chemii klinicznej lub analizie moczu w okresie skriningu/fazy *run-in*, które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na ryzyko ze względu na jego udział w badaniu lub mogą wpłynąć na wyniki badania bądź zdolność uczestnika do ukończenia całego okresu badania

WAYPOINT (publikacja *Lipworth 2025*, doniesienie *Desrosiers 2025* oraz dokumenty [redacted] i [redacted])

- Wszelkie klinicznie istotne choroby serca lub jakiekolwiek nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG) uzyskane w okresie skriningu/fazy *run-in*, które mogą narazić uczestnika na ryzyko lub zakłócić ocenę w badaniu
- Dowody na aktywną chorobę wątroby, w tym żółtaczka lub aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT) lub fosfatazy alkalicznej (ALP) >2-krotnie przekraczająca górną granicę normy (GGN) podczas wizyty 1
- Udział w planowaniu i/lub prowadzeniu badania (dotyczy zarówno personelu AstraZeneca, jak i ośrodka badawczego)
- Opinia badacza, że uczestnik nie powinien brać udziału w badaniu, jeśli jest mało prawdopodobne, że będzie przestrzegał procedur, ograniczeń i wymagań badania
- Wcześniejsza randomizacja w niniejszym badaniu
- Otrzymanie szczepionki przeciwko COVID-19 na 28 dni przed datą podania analizowanych leków w czasie wizyty 3 (randomizacja)
- Ciąża i karmienie piersią

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas od diagnozy (SD) [lata]	Współistniejąca astma (%)	Średni czas od ostatniej operacji polipów nosowych (SD) [lata]
TEZ, N=203	50,1 (13,6)	126 (62,1%)	12,71 (10,43)	122 (60,1%)	7,71 (6,54)
PBO, N=205	49,4 (13,7)	140 (68,3%)	12,80 (10,34)	126 (61,5%)	7,68 (6,24)
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowe charakterystyki demograficznie i klinicznie były porównywalne między grupami.				

Przepływ chorych	Skrining	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie leczenie
				Operacja polipów nosa	Odstępstwo od protokołu	AEs	Utrata z obserwacji	
TEZ, N=203	872	204	203 (99,5%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	195 (95,6%)
PBO, N=205		206	205 (99,5%)	24 (11,7%)	1 (0,5%)	4 (2,0%)	1 (0,5%)	142 (68,9%)

Główne wyniki (TEZ vs PBO)

<u>Analiza skuteczności</u>,

Endoskopowa ocena polipów nosa wg skali NPS

Parametr	TEZ (N = 203)	PBO (N = 205)	MD (95% CI), p
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	3,6 (1,86)	5,1 (1,79)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	-2,46 (0,11)	-0,39 (0,12)	-2,07 (-2,39;-1,74), p < 0,001

Odsetek pacjentów z określoną redukcją punktacji skali NPS

Parametr	TEZ (N = 203)	PBO (N = 205)	OR (95% CI)
Redukcja punktacji NPS o ≥ 1 punkt od wartości wyjściowej	161 (79,3%)	65 (31,7%)	8,67 (5,25; 14,32), IS
Redukcja punktacji NPS o ≥ 2 punkty od wartości wyjściowej	129 (63,5%)	39 (19,0%)	8,19 (5,04; 13,32), IS

WAYPOINT (publikacja *Lipworth 2025*, doniesienie *Desrosiers 2025* oraz dokumenty [redacted] i [redacted])			
Niedrożność nosa wg skali NCS			
Parametr	TEZ (N = 203)	PBO (N = 205)	MD (95% CI), p
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	0,78 (0,73)	1,38 (0,91)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	-1,74 (0,06)	-0,72 (0,06)	-1,03 (-1,20;-0,86), p < 0,001
Odsetek pacjentów z określoną redukcją punktacji skali NCS			
Parametr	TEZ (N = 203)	PBO (N = 205)	OR (95% CI)
Redukcja punktacji NCS o ≥ 1 punkt od wartości wyjściowej (znacząca [*meaningful*])	149 (73,4%)	68 (33,2%)	6,79 (4,19; 11,00), IS
Utrata węchu na podstawie NPSD			
Parametr	TEZ (N = 203)	PBO (N = 205)	MD (95% CI), p
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	1,55 (1,07)	2,43 (0,83)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	-1,26 (0,06)	-0,26 (0,06)	-1,00 (-1,18;-0,83), p < 0,001
Objawy zatokowo-nosowe wg skali SNOT-22			
Parametr	TEZ (N = 203)	PBO (N = 205)	MD (95% CI), p
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	22,2 (18,86)	36,7 (0,83)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	-45,02 (1,81)	-17,76 (1,84)	-27,26 (-32,32;-22,21), p < 0,001
Ocena zatok wg skali Lund-Mackaya			
Parametr	TEZ (N = 203)	PBO (N = 205)	MD (95% CI), p
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	12,47 (3,72)	17,69 (4,20)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	-6,27 (0,24)	-0,55 (0,24)	-5,72 (-6,39;-5,06), p < 0,001
Kwestionariusz NPSD			
Parametr	TEZ (N = 203)	PBO (N = 205)	MD (95% CI), p
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	5,66 (4,44)	9,60 (5,18)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	-10,39 (0,40)	-3,50 (0,41)	-6,89 (-8,02;-5,76), p < 0,001
FEV1 (l)			
Parametr	TEZ (N = 122)	PBO (N = 126)	MD (95% CI), p
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	1,55 (1,07)	2,43 (0,83)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)^	-1,26 (0,06)	-0,26 (0,06)	-1,00 (-1,18;-0,83), p < 0,001

WAYPOINT (publikacja *Lipworth 2025*, doniesienie *Desrosiers 2025* oraz dokumenty [redacted] i [redacted])			
Punkty końcowe typu czas do zdarzenia			
Parametr	TEZ (N = 177)	PBO (N = 148)	HR (95% CI)
Odsetek chorych z pierwszą decyzją o operacji polipów nosowych i/lub zastosowania glikokortykosteroidów (95% CI)	5,7% (1,3%; 15,0%)	30,6% (24,2%; 37,1%)	0,08 (0,03; 0,17), IS
Odsetek chorych z pierwszą decyzją o operacji polipów nosowych (95% CI)	0,5% (0,0%; 2,5%)	22,1% (16,4%; 28,2%)	0,02 (0,00; 0,09), IS
Odsetek chorych z pierwszą decyzją o zastosowaniu glikokortykosteroidów (95% CI)	5,2% (1,1%; 14,7%)	18,3% (13,3%; 24,1%)	0,12 (0,04; 0,27), IS
Ocena węchu wg skali UPSIT			
Parametr	TEZ (N = 177)	PBO (N = 148)	MD (95% CI), p
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	22,6 (8,77)	14,7 (7,89)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	9,31 (0,60)	-0,15 (0,60)	9,46 (7,82; 11,10), IS
Anosmia			
Parametr	TEZ, n/177 (%)	PBO, n/148 (%)	RR (95% CI), p*
Anosmia	56 (31,6%)	110 (74,3%)	0,43 (0,34; 0,54) p < 0,0001
Kontrola astmy wg skali ACQ-6			
Parametr	TEZ (N = 203)	PBO (N = 205)	MD (95% CI), p
Średnia punktacja w 52. tygodniu (SD)	0,60 (0,61)	0,98 (0,88)	-
Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD)	-1,20 (0,07)	-0,82 (0,08)	-0,39 (-0,59;-0,19), IS
<u>Analiza bezpieczeństwa, N = 203 vs N = 205</u>			
Poszczególne kategorie AEs			
Jakiekolwiek AEs		159 (78,3%)	158 (77,1%)
Ciężkie (*serious*) AEs, w tym zgon		10 (4,9%)	12 (5,9%)
AEs prowadzące do zgonu		0 (0%)	1 (0,5%)
AEs prowadzące do przerwania terapii TEZ lub PBO		1 (0,5%)	3 (1,5%)
Poszczególne AEs			
COVID-19		47 (23,2%)	40 (19,5%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła		36 (17,7%)	20 (9,8%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych		19 (9,4%)	11 (5,4%)
Ból głowy		17 (8,4%)	15 (7,3%)

WAYPOINT (publikacja *Lipworth 2025*, doniesienie *Desrosiers 2025* oraz dokumenty [redacted] i [redacted])		
Krwawienie z nosa	12 (5,9%)	7 (3,4%)
Pogorszenie przewlekłego zapalania zatok przynosowych z polipami nosa	11 (5,4%)	47 (22,9%)
Ból pleców	10 (4,9%)	5 (2,4%)
Zapalenie gardła	9 (4,4%)	1 (0,5%)
Grypa	8 (3,9%)	2 (1,0%)
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	8 (3,9%)	6 (2,9%)
Ból stawów	7 (3,4%)	3 (1,5%)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	7 (3,4%)	3 (1,5%)
Nadciśnienie	6 (3,0%)	7 (3,4%)
Pogorszenie astmy	1 (0,5%)	12 (5,9%)
Poszczególne ciężkie (*serious*) AEs		
Zakażenia i zarażenia	5 (2,5%)	4 (2,0%)
Zapalenie wyrostka robaczkowego	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Zapalenie płuc wywołane przez COVID-19	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Zakażenie dróg moczowych wywołane przez *Escherichia*	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Bakteryjne zapalenie płuc	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Gruźlica płuc	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Posocznica bakteryjna	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Zapalenie mózgu	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Zapalenie ucha środkowego	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Zapalenie płuc	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	2 (1,0%)	0 (0,0%)
Inwazyjny rak zrazikowy piersi	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Czerniak złośliwy	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Zaburzenia układu immunologicznego	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Szok anafilaktyczny	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Zaburzenia endokrynologiczne	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Choroba Gravesa-Basedowa	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Zaburzenia układu nerwowego	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Udar jąder podstawy mózgu	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Tętniak wewnątrzczaszkowy	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Zaburzenia oczne	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Błona nadsiatkówkowa	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Zaburzenia sercowe	2 (1,0%)	3 (1,5%)

WAYPOINT (publikacja *Lipworth 2025*, doniesienie *Desrosiers 2025* oraz dokumenty [redacted] i [redacted])		
Ostry zawał mięśnia sercowego	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Dławica piersiowa	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Migotanie przedsionków	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Niedokrwienie mięśnia sercowego	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0 (0,0%)	2 (1,0%)
Astma	0 (0,0%)	2 (1,0%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Niedrożność jelit	0 (0,0%)	1 (0,5%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Załamanie kości udowej	1 (0,5%)	0 (0,0%)
Poszczególne AEs specjalnego zainteresowania		
Zakażenie robakami	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ciężkie reakcje nadwrażliwości	0 (0,0%)	1 (0,5%)^
Reakcje anafilaktyczne	0 (0,0%)	1 (0,5%)^
Ciężkie (*serious*) zakażenia	5 (2,5%)	4 (2,0%)
Nowotwory złośliwe	2 (1,0%)	0 (0,0%)
Zespół Guillaina-Barrégo	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ciężkie zdarzenia kardiologiczne	2 (1,0%)	3 (1,5%)
Uwagi		

- Randomizacja do grup w stos. 1:1, centralna, za pomocą IRWS
- Czynniki stratyfikacji: region, wcześniejsza operacji polipów nosa oraz współistniejąca astmy/choroby układu oddechowego wywołane aspiryną (AERD)/choroby układu oddechowego zaostrzone przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ-ERD)
- Badanie było sponsorowane przez AstraZeneca and Amgen
- Wszyscy pacjenci wyrazili świadomą zgodę na piśmie przed włączeniem do badania

15.9.2 SINUS-24

Tabela 138. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *SINUS-24*.

SINUS-24 (NCT02912468, publikacje: *Bachert 2019, Bachert 2022* i *Busse 2023*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA

SINUS-24 (NCT02912468, publikacje: *Bachert 2019, Bachert 2022* i *Busse 2023*)			
Liczba ośrodków	67 ośrodków w 13 krajach, w tym z Polski	**Sponsor**	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals
Okres obserwacji	▪ 24 tyg.		
Oszacowanie wielkości próby	▪ Oszacowano, że wielkość próby wynosząca około 120 pacjentów w każdej grupie leczonej zapewni 98% moc statystyczną (test dwustronny przy poziomie α 0,05) do wykrycia wielkości efektu 0,588 w NPS (na podstawie założonej średniej różnicy 1,24 i wspólnego odchylenia standardowego 2,11) oraz 95% moc do wykrycia wielkości efektu 0,534 w NCS (na podstawie założonej średniej różnicy 0,55 i wspólnego odchylenia standardowego 1,03) w 24. tygodniu w grupie dupilumabu, z łączną mocą 93% dla obu punktów końcowych, zakładając brak ujemnej korelacji między punktami końcowymi		
Analiza statystyczna	▪ Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w populacji ITT, którą zdefiniowano jako pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przepisanego leczenia ▪ Punkty czas do zdarzenia analizowano z wykorzystaniem modelu hazardów proporcjonalnych Coxa i metody Kaplana-Meiera		
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** ▪ Dwa główne punkty końcowe: zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS i ocena niedrożności nosa w skali NCS **Pozostałe punkty końcowe:** ▪ ocena polipów w skali Lund-Mackaya ▪ ocena złożonego punktu końcowego obejmującego: niedrożność nosa, wydzielina z nosa, śluz w gardle i utrata węchu ▪ ocena objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 ▪ utrata węchu na podstawie dzienniczka NPSD ▪ punkty końcowe typu czas do zdarzenia: pierwsza decyzja o zabiegu chirurgicznym polipów nosa oraz konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych ▪ odsetek chorych z ≥ 1-punktową poprawą w skali NPS ▪ ocena węchu wg UPSIT ▪ ocena spirometryczna FEV1 ▪ ocena ACQ-6 ▪ bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
DUP: dupilumab ▪ podskórnie ▪ w dawce 300 mg ▪ co 2 tygodnie (Q2W) ▪ chorzy poddani operacji mogli kontynuować leczenie **PBO:** placebo ▪ podskórnie ▪ dopasowane do DUP **SoC:** codzienne podawanie furoinianu mometazonu (100 µg do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie) w aerozolu donosowym przez cały okres badania, płukanie nosa roztworem soli, stosowania antybiotyków ogólnoustrojowych, krótkie cykle ogólnoustrojowych kortykosteroidów, jak i zabieg chirurgiczny zatok przynosowych			
Populacja			
Główne kryteria włączenia	▪ PZZPzPN z obustronnymi polipami nosa ▪ Całkowity wynik NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza) ▪ Utrzymujące się przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania objawy, w tym: o zatkany nos, zablokowany lub niedrożny o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów (wynik 2 lub 3) i tygodniowym średnim wyniku nasilenia co najmniej 1 (zakres od 0 do 3) w momencie randomizacji		

SINUS-24 (NCT02912468, publikacje: *Bachert 2019, Bachert 2022* i *Busse 2023*)					
	○ co najmniej jeden inny objaw, taki jak częściowa utrata węchu (hiposmia), całkowita utrata węchu (anosmia) lub przedni lub tylny nieżyt nosa ▪ Wcześniejsze leczenie glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ciągu ostatnich 2 lat (lub przeciwwskazania medyczne lub nietolerancja glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych), wcześniejsza operacja polipów nosa lub obie te interwencje- (operacja donosowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed wizytą 1 była kryterium wykluczenia)				
Główne kryteria wykluczenia	▪ Pacjenci, u których natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1) wynosiła 50% lub mniej niż norma lub którzy brali udział w innych badaniach nad dupilumabem				
Charakterystyka populacji	N	Wiek, średnia (zakres) [lata]	Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w ciągu ostatnich dwóch lat, n (%)	≥ 2 wcześniejsze operacje polipów nosa, n (%)	Obecność zapalenia T2 w oparciu o odsetek chorych z liczbą eozynofilów ≥ 150 komórek/µl
DUP	143	52 (39-61)	92 (64%)^^^	bd.	bd.
PBO	133	50 (41-60)	87 (65%)^^^	bd.	bd.
Wyjściowe różnice między grupami	Zaznaczono, że wszystkie analizowane grupy były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych charakterystyk pacjentów				
Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie (populacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa))	Utrata z obserwacji	
DUP	506	143	143	0	
PBO		133	133	0	
Wyniki wykorzystane w porównaniu pośrednim					
<u>Analiza skuteczności (DUP vs PBO, 24 tygodnie, populacja ITT)</u> ▪ odpowiedź wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt), 24 tygodnie: 293/438 vs 47/286 ▪ odpowiedź wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu), 52 tygodnie: 329/438 vs 124/286					
Uwagi					
▪ W tabeli podsumowano jedynie wyniki punktów końcowych uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim ▪ Randomizacja centralna z udział list randomizacyjnych, w stosunku 1:1, za pomocą IRWS lub IRVS, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych oraz czynników stratyfikacji w postaci: kraj, wcześniejsza operacja polipów nosa oraz współistniejąca astmy/choroby układu oddechowego wywołane aspiryną (AERD)/choroby układu oddechowego zaostrzone przez niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ-ERD) ▪ Odsetek chorych z ≥ 2 wcześniejszymi operacjami polipów nosa dla danych spulowanych z badań *SINUS-24* i *SINUS-52* wyniósł w grupie DUP 27,2% (119/438), a w grupie placebo 30,1% (86/286) (obliczono na podstawie dostępnych danych					

15.9.3 SINUS-52

Tabela 139. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *SINUS-52*.

SINUS-52 (NCT02898454, publikacje: *Bachert 2019, Bachert 2019a, Bachert 2022, Busse 2023, Fujieda 2022, Chuang 2022 i Lee 2022*)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem
Zaślepienie	podwójne

SINUS-52 (NCT02898454, publikacje: *Bachert 2019, Bachert 2019a, Bachert 2022, Busse 2023, Fujieda 2022, Chuang 2022 i Lee 2022*)			
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	117 ośrodków w 14 krajach	**Sponsor**	Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals
Okres obserwacji	▪ 52 tyg.		
Oszacowanie wielkości próby	▪ Połączenie obu grup dupilumabu wyodrębnionych w próbie w 24. tygodniu (około 240 pacjentów) zapewnia 99% moc statystyczną do wykrycia tego samego efektu, jaki opisano wyżej w tabeli dla badania *SINUS-24* dla NPS i NCS u pacjentów leczonych dupilumabem, z łączną mocą 98%		
Analiza statystyczna	▪ Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w populacji ITT, którą zdefiniowano jako pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przepisanego leczenia ▪ Punkty czas do zdarzenia analizowano z wykorzystaniem modelu hazardów proporcjonalnych Coxa i metody Kaplana-Meiera		
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** ▪ Dwa główne punkty końcowe: zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS i ocena niedrożności nosa w skali NCS **Pozostałe punkty końcowe:** ▪ ocena polipów w skali Lund-Mackaya ▪ ocena złożonego punktu końcowego obejmującego: niedrożność nosa, wydzielina z nosa, śluz w gardle i utrata węchu ▪ ocena objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 ▪ utrata węchu na podstawie dzienniczka NPSD ▪ punkty końcowe typu czas do zdarzenia: pierwsza decyzja o zabiegu chirurgicznym polipów nosa oraz konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych ▪ odsetek chorych z ≥ 1-punktową poprawą w skali NPS ▪ ocena węchu wg UPSIT ▪ ocena spirometryczna FEV1 ▪ ocena ACQ-6 ▪ bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
DUP: dupilumab ▪ podskórnie ▪ w dawce 300 mg ▪ co 2 tygodnie (Q2W) przez cały okres obserwacji – DUP2, dawka końcowa w 48 tygodniu ▪ co 2 tygodnie przez pierwsze 24 tygodni, a następnie co 4 tygodnie – DUP2-4, dawka końcowa w 48 tygodniu ▪ chorzy poddani operacji mogli kontynuować leczenie **PBO:** placebo ▪ podskórnie ▪ dopasowane do grup DUP, dawka końcowa w 48 tygodniu **SoC:** codzienne podawanie furoinianu mometazonu (100 µg do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie) w aerozolu donosowym przez cały okres badania, płukanie nosa roztworem soli, stosowania antybiotyków ogólnoustrojowych, krótkie cykle ogólnoustrojowych kortykosteroidów, jak i zabieg chirurgiczny zatok przynosowych			
Populacja			
Główne kryteria włączenia	▪ PZZPzPN z obustronnymi polipami nosa ▪ Całkowity wynik NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza) ▪ Utrzymujące się przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem do badania objawy, w tym: o zatkany nos, zablokowany lub niedrożny o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu objawów (wynik 2 lub 3) i tygodniowym średnim wyniku nasilenia co najmniej 1 (zakres od 0 do 3) w momencie randomizacji		

SINUS-52 (NCT02898454, publikacje: *Bachert 2019, Bachert 2019a, Bachert 2022, Busse 2023, Fujieda 2022, Chuang 2022 i Lee 2022*)					
	○ co najmniej jeden inny objaw, taki jak częściowa utrata węchu (hiposmia), całkowita utrata węchu (anosmia) lub przedni lub tylny nieżyt nosa ▪ Wcześniejsze leczenie glikokortykosteroidami ogólnoustrojowymi w ciągu ostatnich 2 lat (lub przeciwwskazania medyczne lub nietolerancja glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych), wcześniejsza operacja polipów nosa lub obie te interwencje- (operacja donosowa w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed wizytą 1 była kryterium wykluczenia)				
Główne kryteria wykluczenia	▪ Pacjenci, u których natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1) wynosiła 50% lub mniej niż norma lub którzy brali udział w innych badaniach nad dupilumabem				
Charakterystyka populacji	N	Wiek, średnia (zakres) [lata]	Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w ciągu ostatnich dwóch lat, n (%)	≥ 2 wcześniejsze operacje polipów nosa, n (%)	Obecność zapalenia T2 w oparciu o odsetek chorych z liczbą eozynofilów ≥ 150 komórek/µl
DUP2	150	51 (42-61)	121 (81%)	bd.	371/438 (84,7%)*
DUP2-4	145	53 (42-63)	116 (80%)	bd.	
PBO	153	53 (44-61)	122 (80%)	bd.	
Wyjściowe różnice między grupami	Zaznaczono, że wszystkie analizowane grupy były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych charakterystyk pacjentów				

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie (populacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa)	Utrata z obserwacji
DUP2	806	150	150	0
DUP2-4		145	145	0
PBO		153	153	0

Wyniki wykorzystane w porównaniu pośrednim

<u>Analiza skuteczności (MEP vs PBO, 52 tygodnie, populacja ITT)</u>

- ocena zmiany punktacji NPS, średnia (SE):-2,24 (0,11) vs-0,39 (0,12)
- odpowiedź wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt), 24 tygodnie: 293/438 vs 47/286
- odpowiedź wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt), 52 tygodnie: 101/150 vs 18/153
- ocena zmiany punktacji SNOT-22, średnia (SD):-29,84 (1,63) vs-8,88 (1,61)
- odpowiedź wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu), 24 tygodnie: 329/438 vs 124/286
- odpowiedź wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu), 52 tygodnie: 113/150 vs 46/153
- ocena zmiany punktacji NCS, średnia (SE):-1,35 (0,07) vs-0,37 (0,08)
- czas do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów, HR (95% CI): 0,25 (0,17; 0,39)
- czas do operacji polipów nosa, HR (95% CI): 0,11 (0,02; 0,48)
- zmiana punktacji skali Lund-Mackay'a, średnia (SE):-6,82 (0,36) vs 0,1 (0,39)
- ocena zmiany punktacji UPSIT, średnia (SE): 9,75 (0,71) vs-0,59 (0,7)
- zmiana punktacji utraty węchu, średnia (SE):-1,29 (0,08) vs-0,19 (0,08)

<u>Analiza bezpieczeństwa (MEP vs PBO, 52 tygodnie, populacja ITT)</u>

- AEs ogółem: 124/149 vs 136/150
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 6/149 vs 17/150
- Ciężkie AEs: 8/149 vs 15/150

Uwagi

- W tabeli podsumowano jedynie wyniki punktów końcowych uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim
- Randomizacja centralna z udział list randomizacyjnych, w stosunku 1:1:1, za pomocą IRWS lub IRVS, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych oraz czynników stratyfikacji w postaci: kraj, wcześniejsza operacja polipów nosa oraz współistniejąca astmy/choroby układu oddechowego wywołane aspiryną (AERD)/choroby układu oddechowego zaostrzone przez

SINUS-52 (NCT02898454, publikacje: *Bachert 2019, Bachert 2019a, Bachert 2022, Busse 2023, Fujieda 2022, Chuang 2022 i Lee 2022*)
niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ-ERD)W analizie głównej, w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie, z badania *SINUS-52* włączono 150 pacjentów z grupy DUP (którzy w całym tym okresie otrzymywali lek co 2 tygodnie) i 153 chorych z grupy placebo; natomiast w dodatkowej analizie porównania pośredniego, oceniającej odpowiedź wg NPS i SNOT-22 po 24 tygodniach, uwzględniono także chorych z drugiej grupy terapii dupilumabu, którzy przez pierwsze 24 tygodnie badania otrzymywali lek co 2 tygodnie, a następnie co 4 tygodnie – stąd liczebność grup DUP i PBO z badania *SINUS-52* wyniosła dla tej analizy odpowiednio 295 i 153 chorych ▪ Odsetek chorych z ≥ 2 wcześniejszymi operacjami polipów nosa dla danych spulowanych z badań *SINUS-24* i *SINUS-52* wyniósł w grupie DUP 27,2% (119/438), a w grupie placebo 30,1% (86/286) (obliczono na podstawie dostępnych danych

15.9.4 SYNAPSE

Tabela 140. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *SYNAPSE*.

SYNAPSE (NCT02898454, publikacje: *Bachert 2022a, Han 2021 i Luong 2024*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	93 ośrodki w 11 krajach, w tym z Polski	**Sponsor**	GSK
Okres obserwacji	▪ 52 tyg.		
Oszacowanie wielkości próby	▪ Oszacowano, że próba 400 pacjentów zapewni ponad 90% mocy w celu wykrycia istotności statystycznej (przy dwustronnej istotności 0,05) dla oby głównych punktów końcowych i kluczowego drugorzędnego punktu końcowego		
Analiza statystyczna	▪ Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w populacji ITT, którą zdefiniowano jako pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przepisanego leczenia ▪ Punkty czas do zdarzenia analizowano z wykorzystaniem modelu hazardów proporcjonalnych Coxa, a punkty dychotomiczne z wykorzystaniem regresji logistycznej		
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** ▪ Dwa główne punkty końcowe: zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS i ocena niedrożności nosa w skali NCS **Pozostałe punkty końcowe:** ▪ objawy polipów nosa na podstawie dzienniczka NPSD ▪ ocena złożonego punktu końcowego obejmującego: niedrożność nosa, wydzielina z nosa, śluz w gardle i utrata węchu ▪ ocena objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 ▪ utrata węchu na podstawie dzienniczka NPSD ▪ punkty końcowe typu czas do zdarzenia: pierwsza decyzja o zabiegu chirurgicznym polipów nosa oraz konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych ▪ odsetek chorych z ≥ 1-punktową poprawą w skali NPS ▪ odsetek chorych z ≥ 1-punktową poprawą w skali SNOT-22 ▪ odsetek chorych niewymagających dłużej operacji ▪ ocena węchu wg UPSIT ▪ ocena ACQ-5 ▪ bezpieczeństwo		
Interwencja i komparatory			
MEP: mepolizumab ▪ podskórnie			

SYNAPSE (NCT02898454, publikacje: *Bachert 2022a, Han 2021 i Luong 2024*)

- w dawce 100 mg
- co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu
- chorzy poddani operacji mogli kontynuować leczenie

PBO: placebo

- podskórnie
- co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu

SoC: codzienne podawanie furoinianu mometazonu (dwie dawki po 50 µg do każdego otworu nosowego dwa razy dziennie) w aerozolu donosowym przez cały okres badania, a także płukanie nosa roztworem soli oraz cykle ogólnoustrojowych kortykosteroidów i/lub antybiotyków w razie konieczności

Populacja	
Główne kryteria włączenia	▪ PZZPzPN z obustronnymi polipami nosa – diagnoza na podstawie endoskopii lub tomografii komputerowej ▪ Obecność co najmniej 2 różnych objawów przez co najmniej 12 tygodni przed skriningiem: o zatkanie/niedrożność/przekrwienie nosa o wydzielina z nosa (spływ wydzieliny z przodu/z tyłu) oraz co najmniej jedno z poniższych: o wydzielina z nosa (spływ wydzieliny z przodu/z tyłu) o ból/ucisk w okolicy twarzy o osłabienie lub utrata węchu ▪ Wynik objawów niedrożności nosa w skali wzrokowo-analogowej (VAS) > 5 ▪ Nasilenie objawów wskazujące na konieczność operacji: o ogólna punktacja objawów w skali VAS > 7 o wynik NPS ≥ 5 (co najmniej 2 dla każdego nozdrza)
Główne kryteria wykluczenia	▪ pacjenci z przeciwwskazaniami do operacji zatok ▪ zaostrzenie astmy wymagające hospitalizacji w ciągu 4 tygodni przed skriningiem ▪ ciąża lub karmienie piersią

Charakterystyka populacji	N	Wiek, średnia (SD) [lata]	Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (liczba pacjentów z ≥ 1 cyklem ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich 12 miesięcy), n (%)	≥ 2 wcześniejsze operacje polipów nosa, n (%)	Obecność zapalenia T2 w oparciu o odsetek chorych z liczbą eozynofilów ≥ 150 komórek/µl
MEP	143	48,6 (13,6)	106 (51%)^^	98 (48%)	186/206 (90,3%*)
PBO	133	48,9 (12,5)	91 (45%)^^	120 (60%)	185/201 (92,0%*)

Wyjściowe różnice między grupami	Zaznaczono, że wszystkie analizowane grupy były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych charakterystyk pacjentów

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie (populacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa)	Utrata z obserwacji
MEP	854	206	206	0
PBO		201	201	1

Wyniki wykorzystane w porównaniu pośrednim

SYNAPSE (NCT02898454, publikacje: *Bachert 2022a, Han 2021 i Luong 2024*)
Analiza skuteczności (MEP vs PBO, 52 tygodnie, populacja ITT) ▪ ocena zmiany punktacji NPS, średnia (SD):-0,9 (1,90) vs-0,1 (1,46) ▪ odpowiedź wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt), 24 tygodnie: 88/206 vs 53/201 ▪ odpowiedź wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt), 52 tygodnie: 104/206 vs 57/201 ▪ ocena zmiany punktacji SNOT-22, średnia (SD):-29,4 (24,67) vs-15,7 (23,93) ▪ odpowiedź wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 1 punkt), 52 tygodnie: 150/206 vs 106/201 ▪ zastosowanie ogólnoustrojowych kortykosteroidów, HR (95% CI): 0,58 (0,36; 0,92) ▪ czas do operacji polipów nosa, HR (95% CI): 0,43 (0,25; 0,76) ▪ ocena zmiany punktacji UPSIT, średnia (SD): 1,7 (10,8) vs 0,4 (8,6)
Analiza bezpieczeństwa (MEP vs PBO, 52 tygodnie, populacja ITT) ▪ AEs ogółem: 169/206 vs 168/201 ▪ AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 4/206 vs 4/201 ▪ Ciężkie AEs: 12/206 vs 13/201
Uwagi
▪ W tabeli podsumowano jedynie wyniki punktów końcowych uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim ▪ Randomizacja centralna z sekwencją wygenerowaną komputerowo, w stosunku 1:1, za pomocą IRS, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych o rozmiarze 6

15.9.5 MERIT

Tabela 141. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *MERIT*.

MERIT (NCT04607005, publikacje: *Fujieda 2024*)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	**Klasyfikacja AOTMiT**	IIA
Liczba ośrodków	60 ośrodków w 3 krajach	**Sponsor**	GSK
Okres obserwacji	▪ 52 tyg.		
Oszacowanie wielkości próby	▪ Oszacowano, że wielkość próby wynosząca 160 pacjentów przydzielonych losowo w stosunku 1:1 do każdej grupy leczenia zapewni ≥90% mocy w celu wykrycia istotności statystycznej (przy istotności dwustronnej 0,05) dla obu głównych punktów końcowych		
Analiza statystyczna	▪ Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w populacji ITT, którą zdefiniowano jako pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę przepisanego leczenia ▪ Punkty czas do zdarzenia analizowano z wykorzystaniem modelu hazardów proporcjonalnych Coxa, a punkty dychotomiczne z wykorzystaniem regresji logistycznej		
Punkty końcowe	**Pierwszorzędowe punkty końcowe:** ▪ Dwa główne punkty końcowe: zmiana punktacji nasilenia polipów nosa w ocenie endoskopowej w skali NPS i ocena niedrożności nosa w skali NCS **Pozostałe punkty końcowe:** ▪ objawy polipów nosa na podstawie dzienniczka NPSD ▪ ocena polipów w skali Lund-Mackaya		

MERIT (NCT04607005, publikacje: *Fujieda 2024*)	
	▪ ocena złożonego punktu końcowego obejmującego: niedrożność nosa, wydzielina z nosa, śluz w gardle i utrata węchu ▪ ocena objawów nosowo-zatokowych wg kwestionariusza SNOT-22 ▪ utrata węchu na podstawie dzienniczka NPSD ▪ punkty końcowe typu czas do zdarzenia: pierwsza decyzja o zabiegu chirurgicznym polipów nosa lub konieczności zastosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych ▪ odsetek chorych z ≥ 1-punktową poprawą w skali NPS i NCS ▪ bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	
MEP: mepolizumab ▪ podskórnie ▪ w dawce 100 mg ▪ co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu ▪ chorzy poddani operacji mogli kontynuować leczenie **PBO**: placebo ▪ podskórnie, dopasowane do MEP ▪ co 4 tygodnie (Q4W), dawka końcowa w 48 tygodniu **SoC:** zgodne z lokalną praktyką, które obejmowało donosowe kortykosteroidy i płukanie nosa roztworem soli oraz sporadycznie krótkie cykle ogólnoustrojowych kortykosteroidów w dużych dawkach i/lub antybiotyki w razie konieczności (w badaniu nie wszyscy chorzy stosowali kortykosteroidy donosowe – tylko 74%)	
Populacja	
Główne kryteria włączenia	▪ Rozpoznanie obustronnego PZZPzPN, zgodnie z algorytmem JESREC ▪ Liczba eozynofilów we krwi > 2% w ciągu 12 miesięcy poprzedzających skrining ▪ Wynik NPS ≥ 5 (minimalny wynik 2 w każdej jamie nosowej) ▪ Wynik objawów niedrożności nosa w skali wzrokowo-analogowej (VAS) > 5 przez 12 tygodni poprzedzających skrining ▪ Wynik NCS > 5 w zakresie objawów niedrożności nosa w ciągu 7 dni poprzedzających randomizację ▪ Wymagano wystąpienia ≥ 1 niedrożności/przekrwienia/zatkania nosa lub wycieku z nosa (wydzieliny z nosa z przodu/z tyłu) oraz ≥ 1 bólu/ucisku w twarzy i/lub zmniejszenia utraty węchu ▪ Spełnienie co najmniej jednego z trzech następujących kryteriów: o wcześniejsza operacja zatok w celu usunięcia NP (operacja w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed leczeniem była kryterium wykluczenia) o ≥ 3 kolejne dni SCS w ciągu ostatnich 2 lat (w leczeniu NP) o medycznie nieodpowiednie lub nietolerancyjne SCS
Główne kryteria wykluczenia	▪ osoby z półpaścem w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym; z objawami gruźlicy, mukowiscydozy, ziarniniakowatości eozynofilowej z zapaleniem naczyń; zespołem Younga, Kartagenera lub dyskinetycznym zespołem rzęskowym; polipami choanalnymi, ciężkim skrzywieniem przegrody nosowej uniemożliwiającym pełną ocenę NP, ostrym zapaleniem zatok przynosowych lub infekcją górnych dróg oddechowych (w ciągu 2 tygodni przed badaniem przesiewowym), trwającym nieżytem nosa polekowym, zakażeniem wirusem niedoboru odporności u ludzi lub inwazją pasożytniczą w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym ▪ wykluczono również pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię, radioterapię lub mepolizumab (w ciągu 3 miesięcy od badania lub 5 okresów półtrwania), a także osoby z historią reakcji alergicznej na terapię przeciwciałami anty-IL-5 lub innymi przeciwciałami monoklonalnymi, u których w ciągu 4 tygodni od badania przesiewowego wystąpiło zaostrzenie astmy wymagające hospitalizacji, którzy przeszli operację zatok w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym i u których operacja zatok była przeciwwskazana

Charakterystyka populacji	N	Wiek, średnia (SD) [lata]	Wcześniejsze leczenie	≥ 2 wcześniejsze operacje polipów nosa, n (%)	Obecność zapalenie T2 w oparciu o odsetek

MERIT (NCT04607005, publikacje: *Fujieda 2024*)					
			ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (liczba pacjentów z ≥ 1 cyklem ogólnoustrojowych kortykosteroidów w ciągu ostatnich 12 miesięcy), n (%)		chorych z liczbą eozynofilów ≥ 150 komórek/µ
MEP	84	52 (10,5)	42 (50%*)	12 (15%)	bd.
PBO	85	52 (13,2)	50 (59%)	10 (12%)	bd.
Wyjściowe różnice między grupami	Zaznaczono, że wszystkie analizowane grupy były dobrze zbalansowane pod względem wyjściowych charakterystyk pacjentów				
Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja (populacja ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie (populacja oceny skuteczności i bezpieczeństwa)	Utrata z obserwacji	
MEP	327	84	84	0	
PBO		85	85	0	
Wyniki wykorzystane w porównaniu pośrednim					

<u>Analiza skuteczności (MEP vs PBO, 52 tygodnie, populacja ITT)</u>

- ocena zmiany punktacji NPS, średnia (SE), populacja mITT:-0,62 (0,16) vs-0,19 (0,164)
- odpowiedź wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt), 24 tygodnie: 35/80 vs19/83
- odpowiedź wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt), 52 tygodnie: 41/80 vs 32/83
- ocena zmiany punktacji SNOT-22, średnia (SE):-18,98 (2,771) vs-7,58 (2,806)
- ocena zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a, średnia (SE):-3,55 (0,442) vs-1,88 (0,454)

<u>Analiza bezpieczeństwa (MEP vs PBO, 52 tygodnie, populacja ITT)</u>

- AEs ogółem: 68/84 vs 65/85
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 0/84 vs 2/85
- Ciężkie AEs: 0/84 vs 4/85

Uwagi

- W tabeli podsumowano jedynie wyniki punktów końcowych uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim
- Randomizacja oddzielna dla każdego kraju z sekwencją wygenerowaną komputerowo, w stosunku 1:1, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych o rozmiarze 4 oraz stratyfikacji ze względu na wcześniejsze stosowanie kortykosteroidów donosowych
- Aby nie odczytywać danych z wykresu w porównaniu pośrednim dla oceny zmiany punktacji NPS wykorzystano konserwatywne względem populacji ITT (dla której nie podano szczegółowych liczbowych informacji) dane dla populacji mITT (która nie uwzględniała pacjentów z dwóch wykluczonych z próby ośrodków)

15.9.6 *Fang 2025*

Tabela 142. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Fang 2025*.

Fang 2025	
Metodyka	

Fang 2025			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (*pharmacovigilance*) po wprowadzeniu leku do obrotu		
Zaślepienie	Brak		
Ocena jakości	NICE: 5/8[1]	**Klasyfikacja AOTMiT**	IV C
Liczba ośrodków	bd.[2]	**Sponsor**	bd.
Ramy czasowe rekrutacji	Dane zgłoszone do bazy VigiAccess do maja 2025 r., związane ze stosowaniem leków uwzględnionych w analizie		
Liczebność analizowanych grup	Liczba zgłoszeń: ▪ TEZ: 3 867 ▪ DUP: 310 864 ▪ MEP: 25 687[3]		
Cel	Zestawienie profili bezpieczeństwa wybranych przeciwciał monoklonalnych stosowanych w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegającego z polipami nosowymi oraz zidentyfikowanych nowych sygnałów bezpieczeństwa, związanych z ich stosowaniem		
Punkty końcowe	Ocena bezpieczeństwa, brak oceny skuteczności[4]		

1 nie przyznano punktów za pytania: 3 (kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów nie zostały jasno sformułowane, chociaż po części wynika to, z charakteru badania), 5 (badanie retrospektywne), 6 (nie podano, czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny); uwaga: autorzy nie podali wprost z ilu ośrodków pochodzili leczeni pacjenci, jednak biorąc pod uwagę liczebność analizowanych grup oraz sposób zbierania danych, należy uznać, że było to badanie wieloośrodkowe;
2 badanie przeprowadzone w oparciu o zgłoszenia odnotowane w bazie VigiAccess, gromadzącej zgłoszenia pochodzące z ponad 150 krajów; nie podano liczby ani lokalizacji ośrodków, z których pochodziły raporty uwzględnione w analizie.
3 autorzy w ocenie uwzględnili również pacjentów leczonych omalizumabem – dane nieekstrahowane na potrzeby analizy własnej (leczenie omalizumabem nie stanowi przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej).
4 w bazie VigiAccess, gromadzone są wyłącznie zgłoszenia dotyczące działań niepożądanych; brak danych dotyczących skuteczności.

Interwencja i komparatory

- Nie podano szczegółowych informacji na temat dawkowania badanych interwencji, jednak należy przyjąć, że ze względu na charakter badania (informacje pochodzące od pacjentów leczonych w rzeczywistej praktyce klinicznej), ich stosowanie powinno być zgodne z lokalnie obowiązującymi zasadami, dotyczącymi rejestracji analizowanych leków.

Populacja

Kryteria selekcji	▪ Retrospektywne badanie obserwacyjne, z zakresu nadzoru nad farmakoterapią, dane uzyskane z bazy danych VigiAccess ▪ Data dostępu do bazy danych: maj 2025 r. ▪ Autorzy podali, że wykonana analiza dotyczyła leczenia chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegające z polipami nosowymi. Nie przedstawiono jednak szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów ▪ Ocenie poddano zgłoszenia dotyczące pacjentów stosujących następujące przeciwciała monoklonalne: tezepelumab, omalizumab, mepolizumab i dupilumab. W analizie własnej wykorzystano tylko dane dotyczące ocenianej interwencji, tj. tezepelumabu (TEZ) oraz właściwych komparatorów: mepolizumabu (MEP) i dupilumabu (DUP).

Charakterystyka populacji^	Płeć, n (%)	Wiek, n (%)	Region geograficzny, n (%)
TEZ, N=3 867	Kobiety: 2 195 (56,76%) Mężczyźni: 727 (18,80%) Nieznana: 945 (24,44%)	<18 lat: 38 (0,98%) 18-44 lat: 370 (9,57%) 45-64 lat: 668 (17,27%) 65-74 lat: 260 (6,72%) >75 lat: 133 (3,44%) Nieznany: 2 398 (62,01%)	Afryka: 0 (0,00%) Ameryka: 2 742 (70,91%) Azja: 45 (1,16%) Europa: 1 080 (27,93%) Oceania: 0 (0,00%)

Fang 2025			
DUP, N=310 864	Kobiety: 174 345 (56,08 %) Mężczyźni: 113 003 (36,35%) Nieznana: 23 516 (7,56%)	<18 lat: 31 794 (20,23%) 18-44 lat: 65 593 (21,10%) 45-64 lat: 69 106 (22,23%) 65-74 lat: 23 390 (7,52%) >75 lat: 14 520 (4,67%) Nieznany: 106 461 (34,25%)	Afryka: 180 (0,06%) Ameryka: 285 935 (91,98%) Azja: 2 955 (0,95%) Europa: 21 437 (6,90%) Oceania: 357 (0,11%)
MEP, N=25 687	Kobiety: 15 160 (59,02%) Mężczyźni: 6 932 (26,99%) Nieznana: 3 595 (14,00%)	<18 lat: 316 (1,23%) 18-44 lat: 2 178 (8,48%) 45-64 lat: 5 700 (22,19%) 65-74 lat: 3 017 (11,75%) >75 lat: 1 570 (6,11%) Nieznany: 12 906 (50,24%)	Afryka: 0 (0,00%) Ameryka: 19 073 (74,25%) Azja: 1 221 (4,75%) Europa: 4 745 (18,47%) Oceania: 648 (2,52%)
Przepływ chorych	Do czasu zakończenia zbierania danych dla w bazie danych VigiAccess zgromadzono 402 778 dotyczących stosowania wybranych leków: dupilumabu (310 864 ADRs; 77,20%), omalizumabu (62 360 ADRs; 15,48% – dane niewykorzystane w analizie własnej), mepolizumabu (25 687 ADRs; 6,38%) albo tezepelumabu (3 867 ADRs; 0,96%)		
Wyniki			
Analiza skuteczności			
Brak oceny skuteczności			
Analiza bezpieczeństwa			
Występowanie ADRs u osób zgłoszonych do bazy VigiAccess w związku z leczeniem TEZ, MEP lub DUP – kategorie zdarzeń raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.			

Kategorie zdarzeń, raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA	**TEZ** **n (%)**	**DUP** **n (%)**	**MEP** **n (%)**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	45 (0,47%)	2 431 (0,31%)	291 (0,41%)
Zaburzenia serca	172 (1,78%)	2 791 (0,36%)	718 (1,02%)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	9 (0,09%)	188 (0,02%)	51 (0,07%)
Zaburzenia ucha i błędnika	46 (0,48%)	2 068 (0,27%)	274 (0,39%)
Zaburzenia endokrynologiczne	12 (0,12%)	349 (0,05%)	103 (0,15%)
Zaburzenia oka	221 (2,29%)	61 565 (7,90%)	726 (1,03%)
Zaburzenia żołądka i jelit	425 (4,40%)	23 508 (3,02%)	2501 (3,54%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 916 (19,83%)	159 467 (20,47%)	13 211 (18,68%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	8 (0,08%)	539 (0,07%)	109 (0,15%)
Zaburzenia układu immunologicznego	272 (2,82%)	7 415 (0,95%)	1041 (1,47%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	540 (5,59%)	39 447 (5,06%)	5594 (7,91%)

Fang 2025			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	622 (6,44%)	127 474 (16,36%)	13 178 (18,63%)
Badania diagnostyczne	386 (3,99%)	11 583 (1,49%)	2 240 (3,17%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	93 (0,96%)	2 975 (0,38%)	461 (0,65%)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	968 (10,02%)	31 217 (4,01%)	3 814 (5,39%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	62 (0,64%)	2 469 (0,32%)	485 (0,69%)
Zaburzenia układu nerwowego	649 (6,72%)	26 408 (3,39%)	4 124 (5,83%)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	9 (0,09%)	317 (0,04%)	43 (0,06%)
Zaburzenia psychiczne	190 (1,97%)	21 479 (2,76%)	1 214 (1,72%)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	42 (0,44%)	1 696 (0,22%)	378 (0,53%)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	30 (0,31%)	1 679 (0,22%)	144 (0,20%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 732 (17,92%)	41 853 (5,37%)	11 935 (16,88%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	735 (7,61%)	190 106 (24,40%)	3 644 (5,15%)
Uwarunkowania społeczne	49 (0,51%)	4 865 (0,62%)	482 (0,68%)
Procedury medyczne i chirurgiczne	78 (0,81%)	9 105 (1,17%)	1 795 (2,54%)
Zaburzenia naczyniowe	133 (1,38%)	4 016 (0,52%)	705 (1,00%)
Nieprawidłowości związane z produktem leczniczym	220 (2,28%)	2 132 (0,27%)	1 467 (2,07%)

Występowanie ADRs u osób zgłoszonych do bazy VigiAccess w związku z leczeniem TEZ, MEP lub DUP – zdarzenia raportowane według preferowanej terminologii MedDRA

TEZ		DUP		MEP	
ADR	**Częstość**	**ADR**	**Częstość**	**ADR**	**Częstość**
Astma	4,92%	Świąd	4,36%	Nieprawidłowości związane z pominięciem dawki leku	6,67%
Ból stawów	4,06%	Zastosowanie produktu w niezarejestrowanym wskazaniu	3,37%	Astma	3,46%
Duszność	3,08%	Wysypka	3,15%	Duszność	3,24%
Brak skuteczności leku	2,41%	Atopowe zapalenie skóry	3,07%	Brak skuteczności leku	2,39%
Wysypka	1,83%	Ból w miejscu wkłucia	2,74%	Ból głowy	2,09%

Fang 2025					
Ból głowy	1,80%	Brak skuteczności leku	2,44%	Kaszel	1,91%
Kaszel	1,78%	Nieprawidłowości związane z pominięciem dawki leku	2,37%	Zmęczenie	1,68%
Zmęczenie	1,71%	Suchość skóry	2,09%	Skarga dotycząca produktu leczniczego	1,63%
Ból pleców	1,53%	Wyprysk	1,96%	Przypadkowa ekspozycja na lek	1,57%
Zawroty głowy	1,25%	Ból stawów	1,63%	Ekspozycja poprzez kontakt ze skórą	1,53%
Dolegliwości bólowe	1,20%	Pogorszenie choroby podstawowej	1,56%	Nieprawidłowości związane ze stosowaniem produktu	1,39%
Świąd	1,19%	Nieprawidłowości związane z harmonogramem dawkowania leku	1,43%	Zapalenie płuc	1,31%
Ból w miejscu wkłucia	1,17%	Nieprawidłowości związane ze stosowaniem produktu leczniczego	1,37%	Złe samopoczucie (*malaise*)	1,24%
Pokrzywka	1,17%	Suchość oka	1,26%	Pogorszenie choroby podstawowej	1,19%
Zapalenie płuc	1,16%	Łuszczenie się skóry	1,24%	Świszczący oddech	1,14%
Nadwrażliwość	1,02%	Rumień	1,20%	Ból stawów	1,07%
Ból mięśni	1,00%	Astma	1,10%	Ból pleców	1,07%
Nudności	1,00%	Obrzęk w miejscu wkłucia	1,00%	Nieprawidłowości związane z harmonogramem dawkowania leku	1,07%
Nieprawidłowości związane z pominięciem dawki leku	0,97%	Stosowanie leku poza zarejestrowanym wskazaniem (*off-label*)	0,99%	Zgon	1,01%

Występowanie ADRs o szczególnym nasileniu, u osób zgłoszonych do bazy VigiAccess w związku z leczeniem TEZ, MEP lub DUP.

Kategoria zdarzenia	TEZ	DUP	MEP
Poważne (*major*) ADR[1]	0,10%	0,10%	0,03%
Hospitalizacja	0,19%	0,70%	0,27%
Zdarzenie zakończone zgonem	0,95%	1,01%	0,09%

1 obejmujące reakcje zagrażające życiu, prowadzące do niepełnosprawności oraz wady wrodzone.

Lista ADRs wspólnych dla analizowanych leków; na podstawie zgłoszeń odnotowanych w bazie VigiAccess.

Kategorie zdarzeń, raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA	Lista ADRs wspólnych dla analizowanych leków[1]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfadenopatia
Zaburzenia serca	Kołatanie serca

Fang 2025	
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia, świąd oka, niewyraźne widzenie
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, suchość w jamie ustnej, dyspepsja, nudności, dysfagia, ból brzucha, wymioty, choroba refluksowa przełyku, ból w górnej części jamy brzusznej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk warg
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, obrzęki obwodowe, nieskuteczność leku, ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk twarzy, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, ból, zaburzenia chodu, gorączka, obrzęk, zmęczenie, schorzenie, złe samopoczucie, astenia, pogorszenie choroby podstawowej, nietypowe odczucia
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego, grypa, półpasiec, zapalenie płuc, zapalenie zatok przynosowych, zapalenie oskrzeli, zakażenie, infekcja wirusowa, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa i gardła
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Przypadkowa ekspozycja na produkt leczniczy, ekspozycja w czasie ciąży, problem z zastosowaniem produkt, błąd w przechowywaniu produktu, niewłaściwy harmonogram podawania produktu, upadek, podanie niewłaściwej dawki leku, stłuczenie (*contusion*), błędna technika stosowania produktu, pominięcie dawki leku, stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*)
Badania diagnostyczne	Podwyższone ciśnienie krwi, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała, przyspieszona akcja serca
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie stawów, osłabienie mięśni, obrzęk stawu, ból szyi, ból kończyny, sztywność mięśniowo-szkieletowa, ból pleców, ból kości, skurcze mięśni, bóle mięśniowe, bóle stawów
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk, świąd, wysypka, suchość skóry, zaburzenia dotyczące skóry, wysypka rumieniowa, wysypka ze świądem, pęcherze, łuszczyca, nadmierna potliwość, łysienie, pokrzywka, rumień
Zaburzenia układu nerwowego	Somnolencja, niedoczulica, zawroty głowy, parestezje, drżenie, incydent naczyniowomózgowy, uczucie pieczenia, utrata przytomności, ból głowy, zaburzenia pamięci, migrena
Zaburzenia psychiczne	Depresja, bezsenność (wybudzanie się w nocy), stres, bezsenność, obniżony nastrój, lęk, zaburzenia snu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel, kaszel produktywny, ból gardła, przewlekła obturacyjna choroba płuc, katar, duszność, podrażnienie gardła, niedrożność nosa, świszczący oddech, astma, zaburzenia głosu (dysfonia)
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie, uderzenia gorąca

1 w ocenie uwzględniono TEZ, MEP i DUP, a także nieuwzględniony w analizie własnej omalizumab.

Lista ADRs raportowanych dla pojedynczych ocenianych leków; na podstawie zgłoszeń od-notowanych w bazie VigiAccess.

Kategorie zdarzeń, raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA	**TEZ**	**DUP**	**MEP**
Zaburzenia ucha i błędnika	Utrata słuchu	-	-
Zaburzenia oka	Przekrwienie spojówek	Rumień powieki, stan zapalny oka, skorupienie brzegów powiek, światłowstręt, zapalenie brzegów powiek, suchość skóry powiek, obrzęk	-

TEZSPIRE™ (tezepelumab)	w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami nosa

Fang 2025			
		okołooczodołowy, świąd okolicy powiek, wyciek wydzieliny z oka	
Zaburzenia żołądka i jelit	Przepuklina rozworu przełykowego, niedoczulica w obrębie jamy ustnej, zapalenie żołądka, obrzęk jamy ustnej	Eozynofilowe zapalenie przełyku, ból zęba	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Stan zapalny, pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	Skrócenie odpowiedzi terapeutycznej, guz w miejscu wkłucia, zdarzenie niemożliwe do oceny	Mniejsza niż spodziewana skuteczność leku, niespodziewana odpowiedź terapeutyczna, zmniejszenie efektu terapeutycznego leku, nawrót choroby, reakcja niepożądana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Stłuszczenie wątroby	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Niedobór odporności, zaburzenie układu immunologicznego	-	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Kandydoza jamy ustnej	Opryszczka wargowa, paciorkowcowe zapalenie gardła, jęczmień, zakażenie oka	Zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie koronawirusowe
Zatrucia, urazy i powikłania po zabiegach	Uszkodzenie stawu, podanie nieodpowiedniej dawki przez urządzenie, pominięcie dawki leku przez urządzenie, błędy w podawaniu leku	Podanie dodatkowej dawki leku, brak rotacji w miejscu wkłucia	Nieprawidłowy czas podawania leku, nieprawidłowości związane z przygotowaniem produktu, błędy w stosowaniu leku, błędy w dozowaniu leku
Badania diagnostyczne	Temperatura ciała, zmniejszenie liczby płytek krwi, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, zwiększenie liczby leukocytów, podwyższenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	-	Zmniejszenie szczytowego przepływu wydechowego, nieprawidłowa całkowita liczba krwinek, zmniejszenie liczby eozynofilów
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Otyłość, hiperlipidemia	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Zapalenie ścięgien, dyskomfort dotyczących układu mięśniowo-szkieletowego, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, toczeń rumieniowaty układowy	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka polekowa, poty nocne, trądzik różowaty, reakcja skórna	Neurodermatoza, obrzęk skóry, pęknięcia skóry, sączenie się, krwawienie, ból, podrażnienie, owrzodzenie skóry	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak podstawnokomórkowy	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Nerwoból, zaburzenia smaku, hipersomnia, zaburzenia	-	-

Fang 2025			
	uwagi, neuropatia obwodowa, dysgeuzja		
Nieprawidłowości związane z produktem leczniczym	Problemy związane z wahaniem termperatury leku, nieprawidłowości związane z systemem podawania leku, awaria urządzenia, wyciek z urządzenia	-	-
Zaburzenia psychiczne	Koszmary senne, napad paniki	Lęk przed wkłuciem, bezsenność (trudności z zaśnięciem), zaburzenia psychiczne	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstomocz, niewydolność nerek	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rozedma płuc, nieinfekcyjne zapalenie płuc, atelektazje, chrapanie, dyskomfort w obrębie jamy ustnej, nosa i gardła, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	-	Nieprawidłowe oddychania
Uwarunkowania społeczne	Problemy z ubezpieczeniem	-	Trudności społeczne
Procedury medyczne i chirurgiczne	PUVA, irygacja ucha, termoterapia	-	Operacja zatok przynosowych

Porównanie częstości występowaniu ADRs u osób poddanych ocenie leczonych TEZ, MEP lub DUP.

Kategorie zdarzeń, raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA	**TEZ**		**DUP**		**MEP**	
	ROR[1, 3]	**PRR[2, 3]**	**ROR[1, 3]**	**PRR[2, 3]**	**ROR[1, 3]**	**PRR[2, 3]**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1,30	1,30	0,64	0,64	1,16	1,16
Zaburzenia serca	3,21	3,17	0,31	0,31	1,88	1,88
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2,12	2,12	0,24	0,24	1,70	1,70
Zaburzenia ucha i błędnika	1,44	1,44	0,52	0,52	1,18	1,18
Zaburzenia endokrynologiczne	1,68	1,68	0,29	0,29	2,10	2,10
Zaburzenia oka	0,36	0,37	6,51	6,07	0,15	0,16
Zaburzenia żołądka i jelit	1,33	1,31	0,69	0,70	1,06	1,06
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0,96	0,97	0,99	0,99	0,88	0,90
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0,89	0,89	0,43	0,43	1,74	1,74
Zaburzenia układu immunologicznego	1,98	1,95	0,33	0,34	1,01	1,01
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1,02	1,02	0,76	0,77	1,54	1,49

Fang 2025						
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0,39	0,43	1,52	1,43	1,32	1,26
Badania diagnostyczne	1,67	1,65	0,28	0,29	1,34	1,33
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2,06	2,05	0,52	0,52	1,41	1,41
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2,48	2,33	0,75	0,76	1,28	1,26
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1,38	1,38	0,36	0,36	1,53	1,52
Zaburzenia układu nerwowego	1,67	1,62	0,52	0,54	1,47	1,44
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0,69	0,69	0,10	0,10	0,44	0,44
Nieprawidłowości związane z produktem leczniczym	4,39	4,31	0,21	0,21	4,85	4,77
Zaburzenia psychiczne	0,73	0,73	1,13	1,12	0,62	0,63
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1,62	1,62	0,52	0,52	2,13	2,13
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1,28	1,28	0,67	0,67	0,83	0,83
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2,53	2,25	0,31	0,35	2,53	2,28
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0,32	0,37	3,15	2,62	0,20	0,24
Uwarunkowania społeczne	0,97	0,97	2,51	2,50	1,33	1,33
Procedury medyczne i chirurgiczne	0,74	0,74	1,38	1,38	2,63	2,59
Zaburzenia naczyniowe	1,90	1,88	0,38	0,38	1,39	1,39

1 parametr opisywany przez autorów jako „reporting odds ratio", obliczany zgodnie ze standardową formułą matematyczną dla ilorazu szans (OR), na podstawie danych pochodzących z bazy VigiAccess, gromadzącej zgłoszenia o spontanicznie raportowanych reakcjach niepożądanych dla produktów leczniczych; porównanie częstości występowania danej kategorii ADRs podczas stosowania analizowanego leku względem pozostałych leków (autorzy w ocenie uwzględnili TEZ, MEP i DUP, a także omalizumab, niestanowiący przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej);

2 parametr opisywany przez autorów jako „proportional reporting ratio", obliczany zgodnie ze standardową formułą matematyczną dla ryzyka względnego (RR), na podstawie danych pochodzących z bazy VigiAccess, gromadzącej zgłoszenia o spontanicznie raportowanych reakcjach niepożądanych dla produktów leczniczych; porównanie częstości występowania danej kategorii ADRs podczas stosowania analizowanego leku względem pozostałych leków (autorzy w ocenie uwzględnili TEZ, MEP i DUP, a także omalizumab, niestanowiący przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej);

3 w publikacji *Fang 2025* autorzy nie raportowali przedziałów ufności dla tego parametru.

Uwagi

- Autorzy oceniali zgłoszenia odnotowane w bazie VigiAccess do kwietnia 2025 roku, raportowane w związku ze stosowaniem następujących przeciwciał monoklonalnych: tezepelumabu, mepolizumabu, omalizumabu i dupilumabu. Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano tylko dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu (interwencja oceniana w niniejszym raporcie), a także mepolizumabu i dupilumabu (właściwe komparatory dla tezepelumabu). Natomiast, informacje dotyczące leczenia omalizumabem zostały pominięte, jako że nie stanowią one przedmiotu zainteresowania niniejszej analizy klinicznej.

Fang 2025
▪ Cele wykonanej analizy: zestawienie profilu działań niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych leków uwzględnionych w analizie, identyfikacja nowych sygnałów bezpieczeństwa, wymagających szczegółowej oceny oraz sformułowanie rekomendacji postępowania w praktyce klinicznej. ▪ Autorzy podali, że wykonana analiza dotyczyła leczenia chorych na przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, przebiegające z polipami nosowymi. Nie przedstawiono jednak szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów ▪ Ograniczenia wskazane przez autorów: ograniczenia typowe dla badań prowadzonych z wykorzystaniem systemów spontanicznego raportowania działań niepożądanych, takie jak: selektywne raportowanie danych czy niedostateczna wykrywalność łagodnych ADRs, ryzyko zakłóceń związanych z ograniczonym raportowaniem danych demograficznych pacjentów, skumulowane raportowanie danych, uniemożliwiające szczegółowe przeanalizowanie raportów, pod kątem czasu ich zgłoszenia czy związku przyczynowo-skutkowego ze stosowanym leczeniem

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[redacted]	przegląd systematyczny, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy
[redacted]	dyskusja
[redacted]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), opis porównania pośredniego, charakterystyka (*critical appraisal*) badań RCT, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[redacted]	Opis badania *Fang 2025*, opis badań wtórnych, badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL
[redacted]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. 31
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. 31
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. 32
Tabela 4. Kryteria PICOS. 32
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania *WAYPOINT*; TEZ+SoC *vs* PBO+SoC; publikacje. 43
Tabela 6. Źródła danych prezentujące wyniki badania *WAYPOINT*. 43
Tabela 7. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu *WAYPOINT*. 44
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu *WAYPOINT*. 45
Tabela 9. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *WAYPOINT* według narzędzia RoB2. 46
Tabela 10. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *WAYPOINT*. 50
Tabela 11. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania *WAYPOINT* – populacja ogólna i docelowa dla SoC. 53
Tabela 12. Wiarygodność zewnętrzna badania *WAYPOINT*. 55
Tabela 13. Opis interwencji stosowanych w badaniu *WAYPOINT*. 57
Tabela 14. Skala oceny polipów nosa (NPS) w badaniu endoskopowym; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*. 60
Tabela 15. Odsetek pacjentów z określoną redukcją punktacji skali NPS; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*. 61
Tabela 16. Analiza polipów nosa wg skali NPS – ocena w podgrupach; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*. 62
Tabela 17. Ocena niedrożności nosa; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*. 65
Tabela 18. Odsetek pacjentów z określoną redukcją punktacji skali NCS; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*. 65
Tabela 19. Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS) – ocena w podgrupach; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*. 66
Tabela 20. Objawy zatokowo-nosowe wg skali SNOT-22; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*. 68
Tabela 21. Odsetek pacjentów z redukcją punktacji skali SNOT-22 o ≥ 8,9 punktu; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*. 69
Tabela 22. Konieczność stosowania glikokortykosteroidów ogólnoustrojowych/leczenia chirurgicznego zatok przynosowych; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*. 69
Tabela 23. Ocena nasilenia polipów nosa w tomografii komputerowej wg skali Lund-Mackaya; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*. 70

Tabela 24. Nasilenie objawów polipów nosa (NPSD); TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT.* 71
Tabela 25. Ocena utraty węchu; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT.* 71
Tabela 26. Ocena węchu – test identyfikacji zapachów wg skali UPSIT; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT.* 72
Tabela 27. Odsetek pacjentów z całkowitą utratą węchu (anosmia); TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT.* 72
Tabela 28. FEV1 (l) przed podaniem leków rozkurczowych; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT.* 72
Tabela 29. Kwestionariusz Kontroli Astmy (ACQ-6); TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT.* 73
Tabela 30. Ogólne kategorie AEs; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT.* 74
Tabela 31. Poszczególne AEs; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT.* 75
Tabela 32. Poszczególne ciężkie (*serious*) AEs; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT.* 76
Tabela 33. Poszczególne ciężkie (*serious*) AEs; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT.* 77
Tabela 34. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych. 82
Tabela 35. Podsumowanie metodyki badań uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim. 84
Tabela 36. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim. 86
Tabela 37. Podsumowanie najważniejszych kryteriów włączenia pacjentów w badaniach ocenianych w ramach porównania pośredniego. 89
Tabela 38. Podsumowanie najważniejszych charakterystyk wyjściowych pacjentów uwzględnionych w badaniach ocenianych w ramach porównania pośredniego. 92
Tabela 39. Zestawienie stosowanych schematów leczenia w badaniach ocenianych w ramach porównania pośredniego. 94
Tabela 40. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji NPS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 98
Tabela 41. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji NPS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 99
Tabela 42. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, oceny zmiany punktacji NPS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 100
Tabela 43. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, oceny zmiany punktacji NPS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 101
Tabela 44. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie. 101
Tabela 45. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie. 102
Tabela 46. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, ocena odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie. 103

Tabela 47. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie. 104
Tabela 48. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 104
Tabela 49. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 105
Tabela 50. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, ocena odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 106
Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 107
Tabela 52. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji SNOT-22; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 107
Tabela 53. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji SNOT-22; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 108
Tabela 54. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, oceny zmiany punktacji SNOT-22; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 109
Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, oceny zmiany punktacji SNOT-22; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 110
Tabela 56. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie. 110
Tabela 57. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie. 111
Tabela 58. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, ocena odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie. 112
Tabela 59. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie. 113
Tabela 60. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 113
Tabela 61. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 114
Tabela 62. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, ocena odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 115

Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 116
Tabela 64. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji NCS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 116
Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji NCS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 117
Tabela 66. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, oceny zmiany punktacji NCS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 118
Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, oceny zmiany punktacji NCS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 119
Tabela 68. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 119
Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 120
Tabela 70. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, ocena czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 121
Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 122
Tabela 72. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 122
Tabela 73. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim odsetka chorych z koniecznością zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 122
Tabela 74. Wyniki porównania pośredniego odsetka chorych z koniecznością zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 123
Tabela 75. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, odsetek chorych z koniecznością zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 124
Tabela 76. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, odsetek chorych z koniecznością zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 125
Tabela 77. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim czasu do operacji polipów nosa; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 125
Tabela 78. Wyniki porównania pośredniego czasu do operacji polipów nosa; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 126

Tabela 79. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, ocena czasu do operacji polipów nosa; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 127
Tabela 80. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena czasu do operacji polipów nosa; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 128
Tabela 81. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 128
Tabela 82. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji LMS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 129
Tabela 83. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 130
Tabela 84. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 131
Tabela 85. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji UPSIT; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 131
Tabela 86. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji UPSIT; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 132
Tabela 87. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, oceny zmiany punktacji UPSIT; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 133
Tabela 88. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, oceny zmiany punktacji UPSIT; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 134
Tabela 89. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 134
Tabela 90. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 135
Tabela 91. Ranking skuteczności ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącej skuteczności, oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 136
Tabela 92. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 137
Tabela 93. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa: AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 137
Tabela 94. Wyniki porównania pośredniego oceny bezpieczeństwa: AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 138
Tabela 95. Ranking ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącego bezpieczeństwa: AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 139

Tabela 96. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 140
Tabela 97. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 140
Tabela 98. Wyniki porównania pośredniego oceny bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 141
Tabela 99. Ranking ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącego bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 142
Tabela 100. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena AEs prowadzących do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 143
Tabela 101. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa: ciężkie AEs; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 143
Tabela 102. Wyniki porównania pośredniego oceny bezpieczeństwa: ciężkie AEs; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 144
Tabela 103. Ranking ocenianych interwencji, uszeregowanych względem malejącego bezpieczeństwa: ciężkie AEs; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 145
Tabela 104. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena ciężkich AEs; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 146
Tabela 105. Podsumowanie wyników porównania pośredniego, TEZ vs DUP i MEP. 146
Tabela 106. Charakterystyka metodyki badania *Fang 2025*. 148
Tabela 107. Charakterystyka demograficznych osób poddanych ocenie, zgłoszonych do bazy VigiAccess w związku z leczeniem TEZ, MEP lub DUP. 150
Tabela 108. Występowanie ADRs u osób zgłoszonych do bazy VigiAccess w związku z leczeniem TEZ, MEP lub DUP – kategorie zdarzeń raportowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. 151
Tabela 109. Występowanie ADRs u osób zgłoszonych do bazy VigiAccess w związku z leczeniem TEZ, MEP lub DUP – zdarzenia raportowane według preferowanej terminologii MedDRA. 153
Tabela 110. Występowanie ADRs o szczególnym nasileniu, u osób zgłoszonych do bazy VigiAccess w związku z leczeniem TEZ, MEP lub DUP. 154
Tabela 111. Lista ADRs wspólnych dla analizowanych leków; na podstawie zgłoszeń odnotowanych w bazie VigiAccess. 155
Tabela 112. Lista ADRs raportowanych dla pojedynczych ocenianych leków; na podstawie zgłoszeń odnotowanych w bazie VigiAccess. 156
Tabela 113. Porównanie częstości występowaniu ADRs u osób poddanych ocenie leczonych TEZ, MEP lub DUP. 158
Tabela 114. Wykaz działań niepożądanych (*ChPL Tezspire 2025*). 161

Tabela 115. Badania w toku oceniające tezepelumab stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim PZZPzPN, u których leczenie ogólnoustrojowymi kortykosteroidami i zabieg chirurgiczny nie zapewniają odpowiedniej kontroli choroby..... 166
Tabela 116. Podsumowanie wyników porównania pośredniego TEZ vs DUP oraz MEP. 177
Tabela 117. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *WAYPOINT*..... 193
Tabela 118. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *SINUS-52*. 195
Tabela 119. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *SINUS-24*. 197
Tabela 120. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *SYNAPSE*. 199
Tabela 121. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB2), badanie *MERIT*. 200
Tabela 122. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2..... 203
Tabela 123. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2..... 205
Tabela 124. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. 205
Tabela 125. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. 206
Tabela 126. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2..... 206
Tabela 127. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2..... 207
Tabela 128. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2..... 207
Tabela 129. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. 208
Tabela 130. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. 208
Tabela 131. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*). 210
Tabela 132. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za *Niewada 2011*)..... 212
Tabela 133. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (*Shea 2017*)..... 215
Tabela 134. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed..... 231
Tabela 135. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier..... 231
Tabela 136. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. 232
Tabela 137. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *WAYPOINT*. 233
Tabela 138. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *SINUS-24*. 241
Tabela 139. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *SINUS-52*. 243
Tabela 140. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *SYNAPSE*..... 246
Tabela 141. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *MERIT*..... 248

Tabela 142. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Fang 2025*. 250

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych. 41
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *WAYPOINT*. 47
Wykres 3. Analiza polipów nosa wg skali NPS – ocena w podgrupach; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*. 64
Wykres 4. Skala nasilenia niedrożności nosa (NCS) – ocena w podgrupach; TEZ+SoC vs PBO+SoC; badanie *WAYPOINT*. 67
Wykres 5. Podstawowa sieć porównania pośredniego, na podstawie badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. 80
Wykres 6. Podsumowanie oceny RoB2 badań uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim. 87
Wykres 7. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji NPS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 99
Wykres 8. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji NPS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 100
Wykres 9. Sieć zależności w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie. 102
Wykres 10. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie. 103
Wykres 11. Sieć zależności w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 105
Wykres 12. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg NPS (redukcja o ≥ 1 punkt); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 106
Wykres 13. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji SNOT-22; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 108
Wykres 14. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji SNOT-22; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 109
Wykres 15. Sieć zależności w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie. 111
Wykres 16. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 24 tygodnie. 112
Wykres 17. Sieć zależności w porównaniu pośrednim odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 114
Wykres 18. Wyniki porównania pośredniego odpowiedzi wg SNOT-22 (redukcja o ≥ 8,9 punktu); TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 115
Wykres 19. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji NCS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 117

Wykres 20. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji NCS; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 118
Wykres 21. Sieć zależności w porównaniu pośrednim czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 120
Wykres 22. Wyniki porównania pośredniego czasu do zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 121
Wykres 23. Sieć zależności w porównaniu pośrednim odsetka chorych z koniecznością zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 123
Wykres 24. Wyniki porównania pośredniego odsetka chorych z koniecznością zastosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 124
Wykres 25. Sieć zależności w porównaniu pośrednim czasu do operacji polipów nosa; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 126
Wykres 26. Wyniki porównania pośredniego czasu do operacji polipów nosa; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 127
Wykres 27. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 129
Wykres 28. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji skali Lund-Mackay'a; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 130
Wykres 29. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji UPSIT; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 132
Wykres 30. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji UPSIT; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 133
Wykres 31. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 135
Wykres 32. Wyniki porównania pośredniego oceny zmiany punktacji utraty węchu wg NPSD; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 136
Wykres 33. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa: AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 138
Wykres 34. Wyniki porównania pośredniego oceny bezpieczeństwa: AEs ogółem; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 139
Wykres 35. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 141
Wykres 36. Wyniki porównania pośredniego oceny bezpieczeństwa: AEs prowadzące do zakończenia leczenia; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 142
Wykres 37. Sieć zależności w porównaniu pośrednim oceny bezpieczeństwa: ciężkie AEs; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 144

Wykres 38. Wyniki porównania pośredniego oceny bezpieczeństwa: ciężkie AEs; TEZ vs komparatory, okres obserwacji: 52 tygodnie. 145

Piśmiennictwo

AOTMiT 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/

APD Tezspire 2025 Aestimo sc. Analiza Problemu Decyzyjnego. TEZSPIRE™ (tezepelumab) w leczeniu ciężkiego przewlekłego zapalenia błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa. Kraków 2025.

Bachert 2019 Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet 2019; 394(10209):1638-1650. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31881-1

Bachert 2019a Bachert C, Desrosiers M, Mullol J, Hellings PW, Cervin A, Sher L, Bosso JV, Lee SE, Maspero JF, Fujieda S, Matsune S, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Amin N, Kamat S, Khan A, Pirozzi G, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Mannent LP. A Randomized Phase 3 Study, Sinus-52, Evaluating the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol 2019; 143(2):AB433

Bachert 2022 Bachert C, Khan AH, Hopkins C, Blaiss MS, Soler ZM, Nash S, Siddiqui S, Praestgaard A, Deniz Y, Rowe PJ, et al. Rapid and Continuing Improvements in Nasal Symptoms with Dupilumab in Patients with Severe CRSwNP. Journal of asthma and allergy 2022; 15:557-563. DOI:10.2147/JAA.S355391

Bachert 2022a Bachert C, Sousa AR, Han JK, Schlosser RJ, Sowerby LJ, Hopkins C, Maspero JF, Smith SG, Kante O, Karidi-Andrioti DE, Mayer B, Chan RH, Yancey SW, Chaker AM. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Treatment efficacy by comorbidity and blood eosinophil count. J Allergy Clin Immunol 2022; 149(5):1711-1721.e6. DOI:10.1016/j.jaci.2021.10.040

Bradburn 2007 Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.

Busse 2023 Busse WW, Pavord ID, Siddiqui S, Khan AH, Praestgaard A, Nash S, Jacob-Nara JA, Rowe PJ, Deniz Y. Dupilumab Improves Outcomes in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Coexisting Asthma Irrespective of Baseline Asthma Characteristics. J Asthma Allerg 2023; 16:411-419. DOI:10.2147/JAA.S391896

ChPL Tezspire 2025 Charakterystyka Produktu Leczniczego Tezspire dostarczona przez Podmiot Odpowiedzialny.

Chuang 2022 Chuang CC, Guillemin I, Bachert C, Lee SE, Hellings PW, Fokkens WJ, Duverger N, Fan C, Daizadeh N, Amin N, Mannent LP, Khan AH, Kamat S. Dupilumab in CRSwNP: Responder Analysis Using Clinically Meaningful Efficacy Outcome Thresholds. Laryngoscope 2022; 132(2):259-264. DOI:10.1002/lary.29911

Cook 1997 Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. Ann Intern Med. 1997, 126, 5: 376-80.

[redacted] [redacted]

del Toro 2025 del Toro E, Hardin FML, Portela J. Nasal Polyps. [Updated 2025 May 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Dostępne online pod adresem: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560746/

Data ostatniego dostępu: 30.07.2025 r.

Desrosiers 2025 Desrosiers M, Han JK, Lipworth BJ, Hopkins C, Lee SE, Mullol J, Pfaar O, Laidlaw TM, Peters AT, White AA, Ambrose CS, Li T, Chen C, Almqvist G, Margolis MK, McLaren J, Jagadeesh S, Mankad VS, Bahadori L, Ponnarambil SS. Efficacy of Tezepelumab on Upper and Lower Airway Outcomes in Adults With Severe, Uncontrolled Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps in Patients With and Without Comorbid Asthma: Results From the Phase 3 Waypoint Study. Am J Respir Crit Care Med 2025; 211

Dias 2016 Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. Updated September 2016.

EMA 2025 European Medicines Agency. Tezspire (tezepelumab).

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

EMA CHMP 2022 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation). Tezspire, tezepelumab. EMA/CHMP/620586/2022. 21 July 2022.

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-tezspire_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

EMA CHMP 2025 European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation). Tezspire, tezepelumab. EMADOC-1700519818-2094000. 18 September 2025.

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-tezspire_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

EPOS 2020 Zapalenie zatok przynosowych i polipy nosa. Wytyczne europejskie EPOS 2020 – cz. 2 - Wytyczne i zalecenia - Otolaryngologia Medycyna Praktyczna dla lekarzy (mp.pl). Dostępne online pod adresem: https://www.mp.pl/otolaryngologia/zalecenia/256850,zapalenie-zatok-przynosowych-i-polipy-nosa-wytyczne-europejskie-epos-2020-cz-2

Data ostatniego dostępu: 28.07.2025 r.

EudraVigilance 2025 Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: http://www.adrreports.eu/pl/search.html#

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

Eversana 2025 Network Meta-Analyses Comparing Tezepelumab with Relevant Comparators in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Eversana, 2025, Canada

FAERS 2025 FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

Fang 2025 Fang X, Zhou T, Ye F. Analysis of adverse reaction characteristics of four biologics for the treatment of chronic sinusitis with nasal polyps: A descriptive analysis from WHO-VigiAccess. Am J Otolaryngol 2025; 46(5):104705. DOI:10.1016/j.amjoto.2025.104705

FDA 2023 April - June 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)
Dostęp on-line pod adresem: https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

FDA 2023a U.S. Food And Drug Administration. FDA approves maintenance treatment for severe asthma.
Dostęp on-line pod adresem: https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-maintenance-treatment-severe-asthma
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

FDA 2025 Highlights of prescribing information TEZSPIRE® (tezepelumab-ekko) injection, for subcutaneous use. Initial U.S. Approval: 2021. Revised: 05/2023.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761224s003lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

[redacted] Supplementary analyses of WAYPOINT phase 3 clinical trial data to support development of cost-effectiveness model of tezepelumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Fortrea, 2025

Fujieda 2022 Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, Inoue T, Takahashi Y, Fujita H, Deniz Y, Rowe P, Ortiz B, Li Y, Mannent LP. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status. Allergy 2022; 77(1):186-196. DOI:10.1111/all.14906

Fujieda 2024 Fujieda S, Wang C, Yoshikawa M, Asako M, Suzaki I, Bachert C, Han JK, Fuller A, Baylis L, Su L, Sasaki E, Sousa AR, Chan R, Zhang L. Mepolizumab in CRSwNP/ECRS and NP: the phase III randomised MERIT trial in Japan, China, and Russia. Rhinology 2024; 62(5):576-589. DOI:10.4193/Rhin24.156

Han 2021 Han JK, Bachert C, Lee SE, Hopkins C, Heffler E, Hellings PW, Peters AT, Kamat S, Whalley D, Qin S, Nelson L, Siddiqui S, Khan AH, Li Y, Mannent LP, Guillemin I, Chuang C-C. Estimating Clinically Meaningful Change of Efficacy Outcomes in Inadequately Controlled Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. Laryngoscope 2022; 132(2):265-271. DOI:10.1002/lary.29888

Hawkins 2009 Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. Value Health. 2009;12(6):996-1003.

Higgins 2024 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

ICAR-RS 2021 Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, Poetker DM, Soler Z, Welch KC, Wise SK, Adappa N, Alt JA, Anselmo-Lima WT, Bachert C, Baroody FM, Batra PS, Bernal-Sprekelsen M, Beswick D, Bhattacharyya N, Chandra RK, Chang EH, Chiu A, Chowdhury N, Citardi MJ, Cohen NA, Conley DB, DelGaudio J, Desrosiers M, Douglas R, Eloy JA, Fokkens WJ, Gray ST, Gudis DA, Hamilos DL, Han JK, Harvey R, Hellings P, Holbrook EH, Hopkins C, Hwang P, Javer AR, Jiang RS, Kennedy D, Kern R, Laidlaw T, Lal D, Lane A, Lee HM, Lee JT, Levy JM, Lin SY, Lund V, McMains KC, Metson R, Mullol J, Naclerio R, Oakley G, Otori N, Palmer JN, Parikh SR, Passali D, Patel Z, Peters A, Philpott C, Psaltis AJ, Ramakrishnan VR, Ramanathan M Jr, Roh HJ, Rudmik L, Sacks R, Schlosser RJ, Sedaghat AR, Senior BA, Sindwani R, Smith K, Snidvongs K, Stewart M, Suh JD, Tan BK, Turner JH, van Drunen CM, Voegels R, Wang Y, Woodworth BA, Wormald PJ, Wright ED, Yan C, Zhang L, Zhou B. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. Int Forum Allergy Rhinol. 2021 Mar;11(3):213-739. doi: 10.1002/alr.22741. Erratum in: Int Forum Allergy Rhinol. 2022 Jul;12(7):974. doi: 10.1002/alr.22987.

IQVIA 2023 Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa (PZZPzPN). Wybrane wyniki badania przeprowadzonego przez IQVIA. IQVIA, Luty 2023. Dostępne online pod adresem: https://pta.med.pl/wp-content/uploads/2024/08/IQVIA-Epidemiological-study-CRSwNP.pdf

Data ostatniego dostępu: 04.08.2025 r.

Jadad 1996 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.

Lee 2022 Lee SE, Hopkins C, Mullol J, Msihid J, Guillemin I, Amin N, Mannent LP, Li Y, Siddiqui S, Chuang CC, Kamat S, Khan AH. Dupilumab improves health related quality of life: Results from the phase 3 SINUS studies. Allergy 2022; 77(7):2211-2221. DOI:10.1111/all.15222

Liberati 2009 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al.The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration.Ann Intern Med. 2009;151:W-65–W-94.

Lipworth 2025 Lipworth BJ, Han JK, Desrosiers M, Hopkins C, Lee SE, Mullol J, Pfaar O, Li T, Chen C, Almqvist G, Margolis MK, McLaren J, Jagadeesh S, MacKay J, Megally A, Hellqvist Å, Mankad VS, Bahadori L, Ponnarambil SS. Tezepelumab in Adults with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. N Engl J Med 2025; 392(12):1178-1188. DOI:10.1056/NEJMoa2414482

Lu 2004 Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med. 2004;23(20):3105-3124.

Luong 2024 Luong AU, Levy JM, Klimek L, Harvey RJ, Silver J, Smith SG, Fuller A, Chan R, Hellings PW. Peak nasal inspiratory flow assessment of polyp size and response from SYNAPSE. J Allergy Clin Immunol Glob 2024; 3(4):100327. DOI:10.1016/j.jacig.2024.100327

Moher 2009 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269.

Mullol 2022 Mullol J, Azar A, Buchheit KM, Hopkins C, Bernstein JA. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Quality of Life in the Biologics Era. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jun;10(6):1434-1453.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.002.

MZ 17/06/2025 Obwieszczenie z dnia 17 czerwca 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2025 roku.

MZ 24/10/2023 Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

NICE 2015 Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2.

Niewada 2011 Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.

Page 2021 Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71

PRAC 2022 European Medicines Agency. Minutes of the meeting on 28 November-01 December 2022

Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2023 European Medicines Agency. Minutes of the meeting on 09-12 January 2023.

Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2023a European Medicines Agency. Minutes of the PRAC meeting 5-8 June 2023.

Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-june-2023_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2023b European Medicines Agency. Minutes of the PRAC meeting 3-6 July 2023.

Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2023_.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2023c European Medicines Agency. Agenda of the PRAC meeting 25-28 September 2023.

Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2023d European Medicines Agency. Agenda of the PRAC meeting 27-30 November 2023.

Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-27-30-november-2023_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2024 European Medicines Agency. Minutes of PRAC meeting on 08-11 January 2024.

Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-january-2024_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2024a European Medicines Agency. Minutes of PRAC meeting on 08-11 April 2024.

Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-april-2024_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2024b European Medicines Agency. Minutes of PRAC meeting on 8-11 July 2024.

Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2024c European Medicines Agency. Minutes of PRAC meeting on 2-5 September 2024.

Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-september-2024_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2024d European Medicines Agency. Minutes of PRAC meeting on 25 - 28 November 2024.

Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-november-2024_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2025 European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes for PRAC meeting on 07-10 April 2025.

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-07-10-april-2025_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2025a European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes for PRAC meeting on 07-10 July 2025.

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-7-10-july-2025_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PRAC 2025b European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Draft agenda for the meeting on 01-04 September 2025.

Dostępne on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-1-4-september-2025_en.pdf

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

PTOChGSz-PTA 2023 Jurkiewicz D, Kupczyk M, Brożek-Mądry E, Rapiejko P. Leki biologiczne w leczeniu przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Otorynolaryngologów Chirurgów Głowy i Szyi oraz Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Otolaryngol Pol. 2023;77(2):1-11. https://doi.org/10.5604/01.3001.0053.5965.

Rank 2024 Rank MA, Wonnaparhown AM, Freeman CM. Postępowanie w przewlekłym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa według aktualnych wytycznych – aspekty praktyczne. Med. Prakt., 2024; 3: 36–46.

Rücker 2015 Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. BMC Medical Research Methodology. 2015;15(1):58. doi:10.1186/s12874-015-0060-8

SE 26/09/2025 Leszczyńska E. Stanowisko ekspertów w sprawie zapisów programu lekowego dla tezepelumabu. 2025

Shea 2017 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

Dostępne on-line pod adresem: https://amstar.ca/index.php

Sterne 2019 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P,

Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.

Świerczyńska-Krępa 2025 Świerczyńska-Krępa M, Świerczyński Z. Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. II.C.1. Interna Szczeklika– duży podręcznik pod redakcją dr n. med. Piotra Gajewskiego, prof. Romana Jaeschke 2025. Medycyna Praktyczna 2025.

Dostępne on-line pod adresem: https://premium.mp.pl/podreczniki/interna-szczeklika/chapter/B01.II.C.1.

Data ostatniego dostępu: 08.10.2024 r.

Urata 2021 Urata Y. Interpretation of network meta-analyses of the efficacy of rheumatoid arthritis drugs. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. n/a(n/a). doi:10.1111/jcpt.13379

URPL 2025 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty dot. produktów leczniczych.

Dostęp on-line pod adresem: https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

URPL 2025a Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty do fachowych pracowników ochrony zdrowia opublikowane do 31.12.2023 r.

Dostęp on-line pod adresem: https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

Valkenhoef 2025 van Valkenhoef G, Kuiper J (2025). _gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods_. doi:10.32614/CRAN.package.gemtc <https://doi.org/10.32614/CRAN.package.gemtc>, R package version 1.1-0, <https://CRAN.R-project.org/package=gemtc>

VigiAccess 2025 VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. http://www.vigiaccess.org/

Data ostatniego dostępu: 13.10.2025 r.

Wells 2009 Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

Wells 2015 Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

Woods 2010 Woods BS, Hawkins N, Scott DA. Network meta-analysis on the log-hazard scale, combining count and hazard ratio statistics accounting for multi-arm trials: A tutorial. BMC Medical Research Methodology. 2010;10(1):54. doi:10.1186/1471-2288-10-54