

Nucala[®] (mepolizumab)

*w leczeniu dorosłych pacjentów
z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową*

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2016

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *GSK Services Sp.z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 11 kwietnia 2016

Spis treści

Spis treści.....	3
Streszczenie	9
Wykaz skrótów	15
1. Analiza kliniczna	18
1.1. Cel opracowania	19
1.2. Metodyka	19
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	19
1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych	19
1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	20
1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	22
1.2.1.4. Źródła danych wtórnych.....	23
1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	24
1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	24
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa	24
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	24
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	24
1.2.5. Analiza statystyczna.....	25
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	26
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	31
1.5. Mepolizumab versus placebo – badania z randomizacją	33
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	33
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	39
1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	39
1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	45
1.5.2.3. Wiarygodność zewnętrzna	48
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	51
1.5.4. Skuteczność kliniczna	53
1.5.4.1. Zaostrzenia astmy.....	53
1.5.4.1.1. Klinicznie istotne zaostrzenia astmy	53
1.5.4.1.2. Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji	57
1.5.4.1.3. Zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji.....	58

1.5.4.1.4.	Czas do pierwszego zaostrzenia astmy	60
1.5.4.1.5.	Zużycie OCS w leczeniu zaostrzeń	61
1.5.4.1.	Zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykoidów	62
1.5.4.1.1.	Odsetek chorych z $\geq 50\%$ zmniejszeniem dawki glikokortykosteroidów	63
1.5.4.1.2.	Odsetek chorych ze zmniejszeniem dawki glikokortykosteroidów do poziomu ≤ 5 mg dziennie	63
1.5.4.1.3.	Zaprzestanie stosowania doustnych glikokortykosteroidów	64
1.5.4.1.4.	Mediana procentowego zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów	64
1.5.4.2.	Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej – FEV ₁	65
1.5.4.2.1.	FEV ₁ przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela	65
1.5.4.2.2.	FEV ₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela	67
1.5.4.3.	Zmiana wartości szczytowego przepływu wydechowego – PEF	67
1.5.4.4.	Ocena kontroli objawów astmy	68
1.5.4.5.	Ocena jakości życia	70
1.5.4.5.1.	Ocena jakości życia według kwestionariusza SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)	70
1.5.4.5.2.	Ocena jakości życia według kwestionariusza AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)	71
1.5.4.6.	Ocena korzyści z leczenia	72
1.5.5.	Bezpieczeństwo	73
1.5.5.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem	73
1.5.5.2.	Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane	74
1.5.5.3.	Chorzy wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	76
1.5.5.4.	Chorzy wycofani z badania ogółem	77
1.5.5.5.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	79
1.5.5.6.	Reakcje w miejscu podania leku	80
1.5.5.7.	Zgony	82
1.5.5.8.	Zdarzenia nieastmatyczne	83
1.5.5.9.	Pogorszenie astmy	85
1.5.5.10.	Ból głowy	87
1.5.5.11.	Ból gardła	88
1.5.5.12.	Ból stawów	89
1.5.5.13.	Zakażenia górnych dróg oddechowych	90

1.5.5.14.	Zapalenie oskrzeli	92
1.5.5.15.	Zapalenie śluzówki nosa i gardła	93
1.5.5.16.	Zapalenie zatok.....	95
1.5.5.17.	Zmęczenie.....	96
1.5.5.18.	Pozostałe AEs występujące w pojedynczych próbach.....	97
1.5.5.19.	Immunogenność.....	99
1.6.	Ocena długoterminowego stosowania mepolizumabu	101
1.7.	Mepolizumab versus omalizumab – porównanie pośrednie	111
1.7.1.	Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	113
1.7.2.	Porównanie populacji badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	116
1.7.3.	Porównanie interwencji zastosowanej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim	131
1.7.4.	Zakres analiz	135
1.7.5.	Wyniki porównania pośredniego	136
1.7.5.1.	Skuteczność kliniczna	136
1.7.5.1.1.	Klinicznie istotne zaostrzenia astmy	136
1.7.5.1.2.	Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy	138
1.7.5.1.3.	Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji	138
1.7.5.1.4.	Ocena kontroli objawów astmy.....	139
1.7.5.1.5.	Ocena jakości życia związanej z astmą	140
1.7.5.1.6.	Ocena zmian wartości FEV ₁	141
1.7.5.1.7.	Zakończenie stosowania OCS	142
1.7.5.2.	Bezpieczeństwo	142
1.7.5.2.1.	Zdarzenia niepożądane	142
1.7.5.2.2.	Chorzy wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	143
1.7.5.2.3.	Poszczególne zdarzenia niepożądane	144
1.8.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.	146
1.9.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	148
1.10.	Badania w toku.....	150
1.11.	Wyniki.....	152
1.12.	Dyskusja.....	163
1.13.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	168
1.14.	Wnioski końcowe	170

2.	Piśmiennictwo	171
3.	Załączniki	178
3.1.	Omalizumab versus placebo – badania z randomizacją.....	179
3.1.1.	Opis metodyki włączonych badań	179
3.1.2.	Charakterystyka populacji włączonej do badań z randomizacją	185
3.1.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją	185
3.1.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	190
3.1.2.3.	Wiarygodność zewnętrzna	194
3.1.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 196	
3.1.4.	Skuteczność kliniczna	198
3.1.4.1.	Zaostrzenia astmy.....	199
3.1.4.1.1.	Klinicznie istotne zaostrzenia astmy	199
3.1.4.1.2.	Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy	200
3.1.4.1.3.	Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji	201
3.1.4.2.	Ocena kontroli objawów astmy.....	202
3.1.4.3.	Ocena jakości życia związana z astmą	202
3.1.4.4.	Zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej – FEV ₁	204
3.1.4.5.	Użycie doustnych kortykosteroidów	205
3.1.5.	Bezpieczeństwo	206
3.1.5.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	207
3.1.5.2.	Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane.....	208
3.1.5.3.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	209
3.1.5.4.	Chorzy wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.....	210
3.1.5.5.	Zapalenie śluzówki nosa i gardła	211
3.1.5.6.	Nieżyt nosa	212
3.1.5.7.	Zapalenie zatok.....	212
3.1.5.8.	Zapalenie oskrzeli	213
3.1.5.9.	Zakażenia górnych dróg oddechowych	214
3.1.5.10.	Ból głowy	215
3.1.5.11.	Ból gardła.....	216
3.1.5.12.	Kaszel	216
3.1.5.13.	Grypa	217

3.1.5.14.	Nudności	218
3.1.5.15.	Reakcje w miejscu iniekcji	219
3.1.5.16.	Ból stawów	220
3.1.5.17.	Zmęczenie	221
3.1.5.18.	Gorączka	221
3.1.5.19.	Zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów	222
3.1.5.20.	Zgony	223
3.2.	Ocena „risk of bias” analizowanych badań	225
3.2.1.	Ocena „risk of bias” badań dotyczących mepolizumabu	225
3.2.2.	Ocena „risk of bias” badań dotyczących omalizumabu.....	227
3.3.	Opis skal wykorzystanych w raporcie	230
3.3.1.	Skala Jadad	230
3.3.2.	Narzędzie Risk of Bias	230
3.3.3.	Kwestionariusz ACQ.....	231
3.3.4.	Kwestionariusz AQLQ	232
3.3.5.	Kwestionariusz SGRQ.....	233
3.1.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	234
3.2.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	236
3.3.	Przeglądy systematyczne włączone do raportu	242
3.4.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	243
3.5.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	244
3.6.	Dodatkowe wyniki analiz (metaanaliza różnicy ryzyka)	246
3.6.1.	Zdarzenia niepożądane ogółem	246
3.6.2.	Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane.....	247
3.6.3.	Chorzy wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.....	248
3.6.4.	Chorzy wycofani z badania ogółem	249
3.6.5.	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	250
3.6.6.	Reakcje w miejscu podania leku.....	251
3.6.7.	Zgony	252
3.6.8.	Zdarzenia nieastmatyczne	253
3.6.9.	Pogorszenie astmy.....	253
3.6.10.	Ból głowy	254

3.6.11.	Ból gardła.....	255
3.6.12.	Ból stawów	256
3.6.13.	Zakażenia górnych dróg oddechowych	257
3.6.14.	Zapalenie oskrzeli	257
3.6.15.	Zapalenie śluzówki nosa i gardła	258
3.6.16.	Zapalenie zatok.....	259
3.6.17.	Zmęczenie.....	260
3.7.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	261
3.7.1.	Mepolizumab + SoC – badania z randomizacją	261
3.7.2.	Mepolizumab + SoC – faza wydłużona do badań <i>MENSA</i> i <i>SIRIUS</i>	273
3.7.3.	Omalizumab + SoC.....	274
3.8.	Wkład autorów w opracowanie raportu	289
3.9.	Spis tabel	290
3.10.	Spis wykresów	296

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu (Nucala®), w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, oporną na leczenie (*refractory*) astmę eozynofilową (*ChPL Nucala® 2016*) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem”.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 4/01/2010*), Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny mepolizumabu w docelowej populacji chorych.

Do analizy skuteczności klinicznej mepolizumabu włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli chorzy na ciężką, oporną na leczenie astmę eozynofilową;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – mepolizumab w dawce 100 mg podskórnie

(lub 75 mg dożylnie) co 4 tygodnie, stosowany jako leczenie uzupełniające do leczenia standardowego;

- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – leczenie standardowe (SoC); omalizumab stosowany jako terapia uzupełniająca do leczenia standardowego, w dawce dopasowanej do masy ciała i stężenia IgE według zalecanego schematu;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – klinicznie istotne zaostrzenia astmy (wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji lub podania doustnych kortykosteroidów), czas do zaostrzenia astmy, kontrola objawów astmy (ACQ), zmniejszenie zużycia leków przeciwastmatycznych (a zwłaszcza doustnych glikokortykosteroidów), badania czynnościowe układu oddechowego (FEV₁, przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, PEF), jakość życia (SGRQ, AQLQ), przeżycie całkowite, bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie, związane z leczeniem lub prowadzących do jego zakończenia).
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study*)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych – w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio mepolizumab z omalizumabem, wykonano porównanie pośrednie przez wspólnych komparator (leczenie standardowe) metodą Buchera, uwzględniając odnalezione w przeglądzie systematycznym badania kliniczne z randomizacją dla omalizumabu.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francu-

skim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

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. Szerszą ocenę bezpieczeństwa oparto na opracowaniach wtórnych.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mepolizumabu u chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową: Liu 2013, McIvor 2015 i Powell 2015.

Powyższe opracowania wtórne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie – w zależności od daty publikacji i zakresu tematycznego przeglądy przedstawiały wyniki z prób DREAM, MENSA i/lub SIRIUS. Wyniki i wnioski prezentowane w tych opracowaniach były zgodne z wynikami i wnioskami niniejszego raportu.

Mepolizumab + SoC vs placebo + SoC

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy próby kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem dotyczące porównawczej oceny efektywności klinicznej mepolizumabu w populacji chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, opisane w trzech publikacjach:

- *DREAM – Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab in severe asthma* (Pavord 2012) oraz *MENSA – Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma* (Ortega 2014, doniesienie Albers 2015), gdzie włączano pacjentów z co najmniej 2 zaostrzeniami astmy w poprzedzającym roku, wymagającymi zastosowania doustnych glikokortykosteroidów (OCS) lub co najmniej 2-krotnego zwiększenia ich dawki, przy czym wśród włą-

czonej populacji 23-30% otrzymywało przewlekle OCS;

- *SIRIUS – Steroid Reduction with Mepolizumab Study* (Bel 2014, doniesienia Prazma 2015, Bel 2014a), gdzie wszyscy chorzy przewlekle stosowali OCS, przy czym w poprzedzającym roku wśród włączonej populacji ciężkie zaostrzenia astmy występowały średnio w liczbie 3,3 (SD: 3,4) oraz 2,9 (SD: 2,8) na pacjenta.

We włączonych badaniach oceniano hipotezę wyższości (*superiority*) mepolizumabu nad placebo, w kontekście wpływu na częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (*DREAM* oraz *MENSA*) oraz redukcję dawki przewlekle stosowanych doustnych glikokortykosteroidów (*SIRIUS*).

Uwzględniono zarejestrowaną dawkę mepolizumabu 100 mg podskórnie (sc), celem poszerzenia oceny efektywności uwzględniono także odpowiadającą jej dawkę 75 mg dożylnie (iv) występującą we wcześniejszym badaniu *DREAM* oraz w jednym z ramion badania *MENSA*.

Włączone próby kliniczne charakteryzowały się wysoką jakością, uzyskując w każdym przypadku 5 punktów w skali Jadad, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Skuteczność kliniczna

Klinicznie istotne zaostrzenia astmy definiowano jako pogorszenie objawów astmy, które wymagało zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni (lub podwojenia dawki), hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym. W każdym z badań średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń przypadająca na 1 pacjenta na rok była znacznie niższa u chorych otrzymujących mepolizumab w porównaniu do placebo. W badaniu *MENSA* mepolizumab podawany podskórnie znacznie zmniejszał o 53% częstość zaostrzeń w porównaniu do kontroli: RR = 0,47 (95% CI: 0,35; 0,64), $p < 0,001$. Również w badaniu *SIRIUS* pomimo określonej w protokole redukcji dawek doustnych glikokortykosteroidów wykazano znamienne zmniejszenie częstości zaostrzeń: RR = 0,68 (95% CI: 0,47; 0,99), $p = 0,04$. Skuteczność mepolizumabu potwierdziła metaanaliza badań *DREAM* oraz

MENSA (mepolizumab iv): RR = 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64); $p < 0,0001$.

Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji oceniano w badaniach *DREAM* oraz *MENSA*. Wyniki badania *MENSA* (mepolizumab sc) wskazywały na znamiennej redukcję częstości zaostrzeń o 61%: RR = 0,39 (95% CI: 0,18; 0,83), $p = 0,02$. Metaanaliza danych dla mepolizumabu podawanego dożylnie wykazała około 48% istotnie statystycznie zmniejszenie częstości takich zaostrzeń w porównaniu do kontroli: RR = 0,52 (95% CI: 0,31; 0,87), $p = 0,0128$.

Zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji. W badaniu *MENSA* mepolizumab podawany podskórnie istotnie zmniejszał częstość występowania zaostrzeń wymagających hospitalizacji o 69% w porównaniu z grupą kontrolną: RR = 0,31 (95% CI: 0,11; 0,91), $p = 0,03$. Wynik metaanalizy badań *DREAM* oraz *MENSA* (mepolizumab iv) nie osiągnął progu istotności statystycznej: RR = 0,61 (95% CI: 0,33; 1,12), $p = 0,1133$.

Czas do pierwszego zaostrzenia astmy. Mepolizumab sc (*MENSA*) znamienne wydłużał czas do zaostrzenia astmy, zmniejszając o 56% ryzyko zaostrzenia w danym czasie: HR = 0,44 (95% CI: 0,32; 0,60), $p < 0,001$. Wyniki te potwierdzono w metaanalizie mepolizumabu iv (*DREAM*, *MENSA*): HR = 0,49 (95% CI: 0,40; 0,61), $p < 0,0001$.

Zmniejszenie zużycia OCS. W badaniu *SIRIUS* wszyscy włączeni pacjenci wyjściowo wymagali przewlekłego stosowania OCS, ich dawkę zredukowano następnie w sposób określony protokołem uwzględniając kontrolę objawów i wydolność kory nadnerczy. Odsetek chorych uzyskujących jakiegokolwiek zmniejszenie zużycia OCS był istotnie większy u chorych otrzymujących mepolizumab, niż w grupie kontrolnej – 63,8% vs 43,9%: RB = 1,45 (95% CI: 1,05; 2,01), $p = 0,0249$; NNT = 6 (95% CI: 3; 30). Mediana procentowego zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów wyniosła -50% (95% CI: -75,0%; -20,05%) w grupie mepolizumabu oraz 0,0% (95% CI: -33,3%; 20,0%), co było znamiennej statystycznie różnicą ($p = 0,007$).

Badania czynnościowe płuc. W badaniu *MENSA* zaobserwowano istotnie większy wzrost wartości FEV₁ w grupie mepolizumabu sc w porównaniu do

kontroli, zarówno przed, jak i po podaniu leku rozkurczającego oskrzela, odpowiednio: MD = 98,0 ml (95% CI: 11,0; 184,0), $p = 0,03$ i 138,0 ml (95% CI: 43,0; 232,0), $p = 0,004$. W badaniu *SIRIUS* wspomniane różnice nie osiągnęły progu znamiennej statystycznej, odpowiednio: MD = 114,0 ml (95% CI: -41,6; 269,6), $p = 0,151$ i 128,0 ml (95% CI: -5,39; 261,39), $p = 0,06$. W przypadku mepolizumabu iv wyniki potwierdziła metaanaliza badań *DREAM* oraz *MENSA* dla wartości przed podaniem bronchodilatatora: WMD = 83,2 ml (95% CI: 17,56; 148,83), $p = 0,0130$; oraz po jego podaniu: MD = 146,0 ml (95% CI: 50,0; 242,0), $p = 0,003$ (*MENSA*).

Zmianę wartości PEF oceniono w badaniu *MENSA*, podczas terapii mepolizumabem sc wzrosła ona o 29,5 l/min, natomiast podczas terapii mepolizumabem iv o 22,9 l/min, w porównaniu do 1,8 l/min w grupie placebo (nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej obserwowanych różnic).

Kontrola objawów astmy (ACQ). We wszystkich analizowanych próbach odnotowano poprawę kontroli objawów astmy, przejawiającą się zmniejszeniem wyniku punktowego kwestionariusza ACQ. W przypadku mepolizumabu sc odnotowano istotną statystycznie poprawę w porównaniu do leczenia kontrolnego w badaniu *MENSA*: MD = -0,44 (95% CI: -0,63; -0,25), $p < 0,001$ oraz w badaniu *SIRIUS*: -0,52 (95% CI: -0,87; -0,17), $p = 0,004$, gdzie efekt ten był również istotny klinicznie. Metaanalizie badań *DREAM* oraz *MENSA* (mepolizumab iv) potwierdziła znamienne działanie mepolizumabu: WMD = -0,30 (95% CI: -0,55; -0,04), $p = 0,0214$.

Jakość życia oceniano przy pomocy kwestionariusza SGRQ w badaniach *MENSA* oraz *SIRIUS*, oraz przy pomocy kwestionariusza AQLQ w badaniu *DREAM*.

Podczas terapii mepolizumabem sc jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SGRQ uległa statystycznie i klinicznie istotnie większej poprawie w porównaniu do standardowego leczenia w ramach badania *MENSA*: MD = -7,00 (95% CI: -10,20; -3,80), $p < 0,0001$, oraz *SIRIUS*: MD = -5,80 (95% CI: -10,60; -1,00), $p = 0,02$. W przypadku porównania mepolizumabu iv z leczeniem standardowym odnotowano podobne wyniki: MD = -6,40 (95% CI: -9,70; -3,20); $p = 0,0002$. W badaniu *DREAM* w obu grupach odnotowano poprawę (na podstawie

wzrostu liczby punktów w kwestionariuszu AQLQ) jakości życia pacjentów, nie stwierdzono jednak, by obserwowane różnice były znamienne statystycznie, MD = 0,08 (95% CI: -0,16; 0,32).

Ocena korzyści z leczenia. W badaniu *MENSA* prawdopodobieństwo oceny korzyści z leczenia w kategoriach poprawy było znamienne wyższe w grupie mepolizumabu sc w porównaniu do grupy kontrolnej zarówno w ocenie pacjentów: RR = 1,42 (95% CI: 1,23; 1,64), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$, jak i lekarzy: RR = 1,47 (95% CI: 1,26; 1,72), NNT = 5 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$. Podobne wyniki uzyskano dla mepolizumabu iv, odpowiednio RR = 1,24 (95% CI: 1,06; 1,45), NNT = 8 (95% CI: 5; 25) $p = 0,0064$ i RR = 1,35 (95% CI: 1,15; 1,58), NNT = 6 (95% CI: 4; 12), $p = 0,0003$.

Bezpieczeństwo

W metaanalizach z uwzględnieniem wszystkich dostępnych danych, bez względu na drogę podawania mepolizumabu, nie stwierdzono istotnych różnic między mepolizumabem a placebo dla większości obserwowanych zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich, prowadzących do wycofania chorych z badania oraz związanych z prowadzoną terapią. Podobne wyniki otrzymano w przypadku metaanaliz z uwzględnieniem tylko mepolizumabu podawanego podskórnie. W przypadku obu analiz odnotowano, że stosowanie mepolizumabu (bez względu na drogę podania lub podskórnie) znamienne, o odpowiednio około 50% i 60% zmniejszało ryzyko wystąpienia pogorszenia astmy w porównaniu do chorych nieotrzymujących tego leku, odpowiednio: RR = 0,48 (95% CI: 0,30; 0,75), NNT = 14 (95% CI: 9; 38), $p = 0,0015$ i RR = 0,40 (95% CI: 0,22; 0,70), NNT = 12 (95% CI: 8; 29), $p = 0,0016$. Ponadto wykazano, że podawanie mepolizumabu podskórnie wiąże się z około 2,5 razy wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji w miejscu podania leku niż placebo: RR = 2,57 (95% CI: 1,16; 5,69), NNH = 21 (95% CI: 12; 103), $p = 0,0201$. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w częstości występowania AEs odnotowanych w pojedynczych próbach (*MENSA* i *SIRIUS*), a także AEs związanych z poszczególnymi układami narządów (*DREAM*). Dodatkowo w badaniu *SIRIUS* podano, że podczas stosowania interwencji nie odnotowano

żadnych sercowych, naczyniowych, zakrzepowozatorowych oraz niedokrwiennych zdarzeń niepożądanych.

Ocena długoterminowego stosowania mepolizumabu

W ramach wyszukiwania doniesień konferencyjnych odnaleziono dwa streszczenia prezentujące częściowe wyniki wydłużonej fazy badań *MENSA* i *SIRIUS* – badania *COSMOS: Albers 2016* i *Prazma 2016*. Dodatkowe informacje zidentyfikowano w dokumencie odnalezionym na stronie producenta leku: *MEA115661 GSK*. Ponadto ze strony www.clinicaltrials.gov (NCT01842607) podano także istotne uzupełniające dane dotyczące metodyki i głównych punktów końcowych opisanych w wyżej wymienionych publikacjach.

Okres leczenia w badaniu *COSMOS* wynosił 52 tygodnie, próba prezentuje długoterminową ocenę terapii mepolizumabem – do 52 tygodni u chorych stosujących placebo w ramach wcześniejszych prób RCT i do 84 tygodni w grupach uprzednio stosujących mepolizumab (uwzględniając okres leczenia w badaniu *MENSA*).

W badaniu *COSMOS* potwierdzono skuteczność długoterminowego stosowania mepolizumabu. Częstość zaostrzeń astmy utrzymała się na podobnym poziomie – począwszy od 0,91/rok w okresie 0.-32. tygodnia do 0,92/rok w okresie 52.-84. tygodnia. Również mediana dawki OCS pod koniec fazy wydłużonej była podobna do tej osiągniętej pod koniec próby RCT (2,5 mg/dzień; dla chorych z próby *SIRIUS*). U chorych otrzymujących wcześniej placebo nastąpiła redukcja częstości zaostrzeń (1,94/rok i 1,04/rok, odpowiednio na początku i końcu fazy wydłużonej) oraz mediany dawki OCS (z 10 mg/dzień do 5 mg/dzień; dla chorych z próby *SIRIUS*). Wyniki uzyskiwane przez pacjentów, którzy rozpoczęli terapię mepolizumabem były podobne do tych, którzy kontynuowali to leczenie – po 52 tygodniach leczenia w fazie wydłużonej częstość zaostrzeń wyniosła odpowiednio 0,99 (95% CI: 0,83; 1,18) na rok i 0,90 (95% CI: 0,78; 1,04) na rok.

W wydłużonej fazie badań *MENSA* i *SIRIUS* jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stwierdzono u 86%

chorych – u 18% pacjentów były one związane ze stosowanym leczeniem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (30% chorych), infekcje górnych dróg oddechowych (16%), pogorszenie lub zaostrzenie astmy (14%) oraz ból głowy (14%). Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie lub pogorszenie astmy (6%). Ogólnoustrojowe i miejscowe reakcje na podanie leku odnotowano odpowiednio u 2% i 4% pacjentów. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego, które doprowadziłoby do zgonu chorego, ani anafilaksji związanej ze stosowaniem mepolizumabu.

Mepolizumab + SoC vs Omalizumab + SoC – porównanie pośrednie

Ponieważ w wyniku strategii wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących mepolizumab z omalizumabem, zdecydowano się wykonać porównanie pośrednie obu leków przez wspólny komparator, które poprzedzono oceną homogeniczności rozpatrywanych w nim badań. W wyniku tej oceny w porównaniu pośrednim uwzględniono 3 badania po stronie mepolizumabu: *DREAM (Pavord 2012)*, *MENSA (Ortega 2014)* i *SIRIUS (Bel 2014)*, oraz 6 badań po stronie omalizumabu: *Chaney 2010*, *ETOPA (Niven 2008)*, *EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011)*, *Hanania 2011*, *INNOVATE (Humbert 2005)* i *QUALITX (Rubin 2012)*, które charakteryzowały się homogenicznością, a zidentyfikowane różnice nie stanowiły podstawy do odstąpienia od przeprowadzenia tego porównania, choć należy uwzględnić je jako ograniczenia prezentowanych wniosków. We wszystkich badaniach leki biologiczne stosowano jako terapię dodaną do standardowego leczenia przeciwastmacyjnego (SoC). Wspólnym ramieniem porównania pośredniego była standardowa terapia przeciwastmacyjna.

W porównaniu pośrednim rozpatrywano punkty końcowe oceniane w obu grupach badań. Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w dwóch wariantach, uwzględniających dwie drogi podania mepolizumabu – podskórnie w dawce 100 mg (*MENSA*), oraz dożylnie w dawce 75 mg (*DREAM*, *MENSA*). Ponieważ badanie *SIRIUS* różniło się w zakresie kryteriów włączenia odnośnie przewlekłej

terapii doustnymi kortykosteroidami (OCS) i protokołu redukcji ich dawek w trakcie badania pod kontrolą objawów astmy, analizowano je oddzielnie. Ponadto celem zwiększenia wiarygodności porównania pośredniego, wykonano analizę wrażliwości, z wykluczeniem badania *ETOPA* po stronie omalizumabu (badanie uznane za potencjalne źródło heterogeniczności). W przypadku oceny bezpieczeństwa po stronie mepolizumabu uwzględniano dane łącznie dla wszystkich badań, bez względu na formę podania leku (w przypadku próby *MENSA*, połączono grupy mepolizumabu w iniekcji podskórnej i dożylniej).

Skuteczność kliniczna

Mepolizumab podawany podskórnie w dawce 100 mg w porównaniu do omalizumabu podawanego podskórnie charakteryzował się:

- porównywalnym wpływem na częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, częstość względna (*rate ratio*) = 0,77 (95% CI: 0,52; 1,15); istotnie statystycznie większy efekt mepolizumabu wykazano w analizie wrażliwości, częstość względna = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,94);
- istotnym statystycznie większym wpływem na zmniejszenie ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy w danym okresie obserwacji, HR = 0,59 (95% CI: 0,41; 0,87);
- zbliżoną częstością występowania zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, częstość względna = 0,74 (95% CI: 0,18; 2,96);
- istotnie statystycznie mniejszą poprawą kontroli objawów astmy w oparciu o wynik kwestionariusza ACQ, MD = 0,43 (95% CI: 0,14; 0,72);
- podobnymi średnimi zmianami wartości FEV₁.

Mepolizumab stosowany podskórnie w dawce 100 mg u chorych przewlekłe stosujących OCS, w porównaniu do omalizumabu w iniekcji podskórnej, wiązał się z:

- zbliżonym wpływem na częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, częstość względna = 1,11 (95% CI: 0,71; 1,76); wnioskowanie potwierdzono analizą wrażli-

wości, częstość względna = 0,97 (95% CI: 0,65; 1,45);

- porównywalnym wpływem na kontrolę objawów choroby, w oparciu o wynik kwestionariusza ACQ, MD = 0,35 (95% CI: -0,06; 0,76);
- zbliżonym prawdopodobieństwem zakończenia przewlekłej terapii OCS, RB = 0,77 (95% CI: 0,17; 3,51);
- podobnymi średnimi zmianami wartości FEV₁.

Terapia z udziałem mepolizumabu w iniekcji dożyłnej (w dawce 75 mg) względem leczenia opartego na omalizumabie, skutkowałą:

- brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w zakresie częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, częstość względna = 0,85 (95% CI: 0,61; 1,18); istotny statystycznie efekt mepolizumabu wykazano w analizie wrażliwości, częstość względna = 0,74 (95% CI: 0,58; 0,95);
- istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy w danym okresie obserwacji, HR = 0,66 (95% CI: 0,49; 0,90);
- porównywalnym wpływem na częstość występowania zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, częstość względna = 1,45 (95% CI: 0,49; 4,32);
- istotnie statystycznie mniejszą poprawą kontroli objawów choroby w oparciu o kwestionariusz ACQ, MD = 0,57 (95% CI: 0,23; 0,91), a także istotnie mniejszą poprawą jakości życia związanej z astmą według kwestionariusza AQLQ, MD = -0,70 (95% CI: -1,31; -0,09) (w analizie wrażliwości różnica pomiędzy lekami nie była znamienna, MD = -0,60 [95% CI: -1,28; 0,08]);
- podobnymi średnimi zmianami wartości %FEV₁.

Bezpieczeństwo

Terapia z udziałem mepolizumabu charakteryzowała się podobnym profilem bezpieczeństwa, w porównaniu do schematu leczenia zawierającego omalizumab (obydwa dodane do SoC). Obydwa leki odznaczały się podobnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich (*serious*) zdarzeń

niepożądanych, jaki i AEs związanych z leczeniem, oraz porównywalnym ryzykiem zgonów. Jedyne istotne statystycznie różnice jakie wykazano dotyczyły ryzyka wycofania chorego z badania z powodu AEs, które było znamienne niższe w przypadku stosowania mepolizumabu, bez względu na formę podania: RR = 0,36 (95% CI: 0,14; 0,93), a także ryzyka wystąpienia bólu gardła: RR = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,82) (bez względu na drogę podania) oraz ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła: RR = 0,57 (95% CI: 0,33; 0,99) (dla iniekcji podskórnej mepolizumabu).

Wnioski

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko ludzkiej interleukinie 5, głównej cytokinie odpowiedzialnej za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Jest nowym lekiem biologicznym dostępnym w leczeniu pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. W porównaniu z leczeniem standardowym mepolizumab istotnie zmniejsza częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, w tym wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji, wydłuża czas do pierwszego zaostrzenia astmy, poprawiając wyniki badań czynności płuc, kontrolę objawów choroby oraz jakość życia, a także zmniejsza zużycie doustnych glikokortykosteroidów, u chorych przewlekle je stosujących, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Wnioski te płyną z wysokiej jakości prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Na podstawie porównania pośredniego można stwierdzić, że charakteryzuje się zbliżoną skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem do omalizumabu.

Mepolizumab odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów z astmą ciężką, oporną na leczenie o fenotypie astmy eozynofilowej, nie kwalifikujących się do omalizumabu, a wymagających zastosowania leczenia biologicznego ze względu na brak kontroli choroby i częste zaostrzenia pomimo leczenia standardowego i/lub konieczność przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów.

Wykaz skrótów

AC	leki przeciwcholinergiczne (ang. <i>anti-cholinergics</i>)
ACQ	kwestionariusz oceny kontroli objawów astmy (ang. <i>asthma control questionnaire</i>)
ACT	test kontroli astmy (ang. <i>Asthma Control Test</i>)
ADRI	roczna liczba zdarzeń związanych z zaostrzeniem astmy (ang.)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Events</i>)
AH	leki przeciwhistaminowe (ang. <i>anti-histamines</i>)
AL	leki przeciwleukotrienowe (ang. <i>anti-leukotrienes</i>)
ALP	fosfataza alkaliczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
ANAES	<i>Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji ; do dnia 1 stycznia 2015 r. instytucja figurowała pod nazwą Agencja Oceny Technologii Medycznych
AQLQ	kwestionariusz oceny jakości życia związanej z astmą (ang. <i>asthma quality of life questionnaire</i>)
AST	aminotransferaza asparaginianowa
AT	populacja chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia (ang. <i>As Treated</i>)
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
bd.	brak danych
BDP	dipropionian beklometazonu
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BSC	standardowe leczenie przeciwastmatyczne (ang. <i>best standard care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPMP	<i>Committee for Proprietary Medicinal Products</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FEV₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
GCS	glukokortykosteroidy (ang. <i>glucocorticoids</i>)
GETE	<i>Global Evaluation of Treatment Effectiveness</i>
GGN	górną granicę normy
GINA	Światowa Inicjatywa Zwalczania Astmy (ang. <i>Global Initiative for Asthma</i>)
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICS	wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)

IgE	immunoglobulina klasy E
IL	interleukina
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
IS	istotne statystycznie
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention to treat</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i>)
iv	iniekcja dożylna (ang. <i>intravenous</i>)
LABA	długodziałające β_2 -mimetyki (ang. <i>long acting beta agonists</i>)
LOCF	metoda imputacji danych ostatnią dostępną wartością (ang. <i>last observation carried forward</i>)
m.c.	masa ciała
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MEM	model efektów mieszanych (ang. <i>mixed-effects model</i>)
Mepo iv	mepolizumab w iniekcji dożylniej (ang. <i>intravenous injection</i>)
Mepo sc	mepolizumab w iniekcji podskórnej (ang. <i>subcutaneous injection</i>)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>modified Intention to treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAEPP	<i>National Asthma Expert Patient Programme</i>
ND	nie dotyczy
NHLBI	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (ang. <i>Number Needed To Harm</i>)
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych terapii ocenianą interwencją zamiast komparatorem, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego punktu końcowego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie. (ang. <i>Number Needed To Treat</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	nieistotne statystycznie
OBA	doustne leki z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych (ang. <i>oral beta agonist</i>)
OCS	doustne kortykosteroidy (ang. <i>oral corticosteroids</i>)
OLE	otwarta wydłużona faza badania (ang. <i>Open-Label Extension</i>)
OMA	omalizumab
OR	iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
PBO	placebo
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>Peak Expiratory Flow</i>)
PICO	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study design</i>)
pITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem po zmianie protokołu (ang. <i>primary Intention to Treat</i>)
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc

QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
r.ż.	rok życia
RB	korzyść względna (ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne/częstość względna (ang. <i>Relative Risk/Rate Ratio</i>)
RRR	względne zmniejszenie ryzyka (ang. <i>Relative Risk Reduction</i>)
SABA	krótkodziałające β_2 -mimetyki (ang. <i>short acting beta agonists</i>)
sc	iniekcja podskórna (ang. <i>subcutaneous</i>)
SCS	systemowe kortykosteroidy (ang. <i>systemic corticosteroids</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SGRQ	kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego oceny jakości życia osób z chorobami układu oddechowego (ang. <i>St. George's respiratory questionnaire</i>)
SoC	standardowe leczenie (ang. <i>Standard of Care</i>)
SOR	szpitalny oddział ratunkowy
TASS	<i>Total Asthma Symptom Severity Scores</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)
WPAI-AA	<i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Allergic Asthma</i>
X	ksantyny i ich pochodne (ang. <i>xanthines and xanthine derivatives</i>)

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu (Nucala®), w leczeniu dorosłych chorych na ciężką, oporną na leczenie astmę eozynofilową (*ChPL Nucala® 2016*) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy eozynofilowej mepolizumabem (ICD-10: J45)”.

1.2. 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 na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTMiT z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (*AOTMiT 2010*), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach oraz w załączniku w postaci sumarycznej.

1.2.1. 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 (K.P., M.R.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

1.2.1.1. 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*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych [do dnia 6 kwietnia 2016 r.]:

- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* – z lat 2009-2016;
- *American Thoracic Society* – z lat 2009-2015;
- *European Respiratory Society* – z lat 2009-2015.

1.2.1.2. 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 dotycząca mepolizumabu 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). W przypadku wyszukiwania do omalizumabu zastosowano filtr na badania z randomizacją, celem oceny możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego tych dwóch leków biologicznych. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię 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 badań w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	mepolizumab[all]
2	asthma[all]
3	#1 AND #2
4	omalizumab[all]
5	#4 AND #2
6	randomized controlled trial[PT]
7	random allocation[MH]
8	random*[TIAB]
9	controlled[TIAB]
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#5 AND #10
12	#11 OR #3

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'mepolizumab'/exp OR mepolizumab AND [embase]/lim
2	asthma AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	'omalizumab'/exp OR omalizumab AND [embase]/lim
5	#2 AND #4
6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
7	random*:ab,ti AND [embase]/lim
8	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
9	randomization:de AND [embase]/lim
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#5 AND #10
12	#3 OR #11

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	mepolizumab in Trials
2	asthma in Trials
3	#1 and #2 in Trials
4	omalizumab in Trials
5	#4 and #2 in Trials
6	#3 or #5 in Trials
7	mepolizumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
8	asthma in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
9	#7 and #8 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments
10	#6 OR #9

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 4 kwietnia 2016 r.

1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (przeglądów systematycznych i metaanaliz, badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób klinicznych, badań bez randomizacji oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) wykonano przegląd systematyczny z uwzględnieniem słów kluczowych zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych – schemat PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia (uwagi)
	Mepolizumab	Porównanie pośrednie z omalizumabem	
Populacja	dorośli chorzy na ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową		niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	mepolizumab w dawce 100 mg podskórnym (lub 75 mg dożylnie) co 4 tygodnie, stosowany jako leczenie uzupełniające do leczenia standardowego	OMA	niezgodna z kryteriami włączenia
Komparator	leczenie standardowe (SoC) (w badaniach odpowiadające interwencji w grupie kontrolnej)		niezgodna z kryteriami włączenia
	omalizumab stosowany jako terapia uzupełniająca do leczenia stan-	-	niezgodna z kryteriami włączenia

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia (uwagi)
	Mepolizumab	Porównanie pośrednie z omalizumabem	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych	dardowego, w dawce dopasowanej do masy ciała i stężenia IgE według zalecanego schematu	klinicznie istotne zaostrzenia astmy (wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji lub podania doustnych kortykosteroidów), czas do zaostrzenia astmy, kontrola objawów astmy (ACQ), zmniejszenie zużycia leków przeciwastmatycznych (zwłaszcza doustnych glikokortykosteroidów), badania czynnościowe układu oddechowego (FEV ₁ , przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, PEF), jakość życia (SGRQ, AQLQ), przeżycie całkowite, bezpieczeństwo (zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie (<i>serious</i>), związane z leczeniem lub prowadzących do jego zakończenia)	niezgodne z kryteriami włączenia
Rodzaj badań	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych – w formie pełnotekstowej lub z prezentacją wyników w ogólnodostępnych materiałach; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań RCT	badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną	opisy przypadków, badania wtórne, w tym m.in.: przeglądy systematyczne i niesystematyczne, opracowania poglądowe, monografie, notatki; abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dotyczące badań nieopublikowanych w pełnym tekście lub bez dostępu do wyników w ogólnodostępnych materiałach

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

1.2.1.4. 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);
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE),
 - NHS Economic Evaluation Database (NHS EED),
 - Health Technology Assessment (HTA) Database,
 - Ongoing Reviews Database;

- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań dla mepolizumabu 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.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa mepolizumabu, 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). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych zdarzeń 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 postmarketinowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (K.P., M.R.) 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 (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wniosko-

waniu 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*, według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (*Higgins 2011*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2016*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2016*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2010*).

1.2.5. 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).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2011*). 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. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2011*).

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*).

Gdy było to możliwe wykonywano wiarygodne porównanie bezpośrednie, na podstawie badań *head-to-head*. W przypadku braku takiej możliwości wykonywano porównanie pośrednie przez pojedynczy wspólny komparator rozwiniętą metodą Buchera (*Bucher 1997, Edwards 2009*). Metoda Buchera umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względny obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C} / HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (*Bucher 1997, Edwards 2009*). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005, Gartlehner 2008*).

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mepolizumabu u chorych z ciężką astmą eozynofilową: *Liu 2013, Mclvor 2015 i Powell 2015*.

Powyższe opracowania wtórne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie – w zależności od daty publikacji i zakresu tematycznego przeglądy przedstawiały wyniki z prób *DREAM, MENSA* i/lub *SIRIUS*. Ponadto w opracowaniach tych uwzględniono badania, które dotyczyły innych leków przeciwastmatycznych (*Mclvor 2015*) lub które nie spełniły przyjętych w niniejszym raporcie kryteriów włączenia np. dotyczących schematu podawania i dawki mepolizumabu lub uwzględnionej w próbie populacji (*Leckie 2000, Büttner 2003, Flood-Page 2003, Flood-Page 2007, Nair 2009, Haldar 2009*).

W opracowaniu *Liu 2013* spośród analizowanych w niniejszym raporcie badań, włączono tylko próbę kliniczną *DREAM*, w której wykazano, że mepolizumab istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby w porównaniu do placebo: OR = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,26), oraz liczbę eozynofili we krwi, MD = -0,71% (95% CI: -1,02%; -0,39%). Na podstawie wszystkich badań uwzględnionych w przeglądzie *Liu 2013* autorzy wnioskuje, że mepolizumab był terapią dobrze tolerowaną, a do najczęściej rejestrowanych zdarzeń niepożądanych rejestrowanych w trakcie terapii należały m.in. ból głowy, ból w klatce piersiowej, zaczerwienie twarzy, zapalenie zatok oraz zapalenie gardła.

W przeglądzie *Powell 2015* metaanalizy prób *DREAM* i *MENSA* dowiodły, że mepolizumab podawany dożylnie w porównaniu do placebo znamienne zmniejsza częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń choroby (częstość względna [*rate ratio*]: 0,52 [95% CI: 0,43; 0,64]) oraz zaostrzeń wymagających hospitalizacji i wizyt na SOR (częstość względna: 0,52 [95% CI: 0,31; 0,87]), a także zwiększa kontrolę objawów astmy wg ACQ (MD = -0,30 [95% CI: 0,05; 0,24] pkt.). Z kolei w przypadku mepolizumabu stosowanego podskórnie (*MENSA*) istotną poprawę względem placebo odnotowano w przypadku oceny jakości życia wg SGRQ (MD = -7,00 [95% CI: -10,19; -3,81] pkt.), zaostrzeń choroby (częstość względna: 0,47 [95% CI: 0,35; 0,63]), zaostrzeń choroby wymagających hospitalizacji (częstość względna: 0,31 [95% CI: 0,11; 0,91]), zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyt na SOR (częstość względna: 0,39 [95% CI: 0,18; 0,83]), zmian w FEV₁ przed i po podaniu leku rozkurczającego oskrzela (odpowiednio MD = 0,10 l [95% CI: 0,02; 0,18] i MD = 0,14 l [95% CI: 0,04; 0,23]) oraz kontroli objawów astmy wg ACQ (MD = -0,44 [95% CI: -0,64; -0,24]), a także częstości występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (RR = 0,52 [95% CI: 0,28; 0,96]).

Tylko w przeglądzie systematycznym *McIvor 2015* uwzględniono wszystkie próby włączone do niniejszego raportu (*DREAM*, *MENSA* i *SIRIUS*), nie przeprowadzono jednak ilościowej syntezy wyników. Autorzy powyższego przeglądu wskazują, że dodanie mepolizumabu do terapii standardowej wiąże się z redukcją częstości występowania zaostrzeń choroby, która w zależności od drogi podania mepolizumabu mieściła się w zakresie 32-53%.

Tabela 5. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej mepolizumabu.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Liu 2013	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu u pacjentów z astmą eozynofilową.	Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. Podano, że autorzy nie korzystali z żadnego finansowania.	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą: przeszukiwano bazy danych PubMed, Embase, ISI Web of Science, Cochrane CENTRAL oraz Scopus (do stycznia 2013 r.) oraz bibliografię odnalezionych publikacji w celu odnalezienia badań RCT, bez ograniczenia ze względu na język publikacji Oceniana interwencja: mepolizumab Oceniana populacja: chorzy z astmą 	<p>Badania oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo mepolizumabu w porównaniu do placebo (7 publikacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> Leckie 2000 Büttner 2003 Flood-Page 2003 Flood-Page 2007 Nair 2009 Haldar 2009 DREAM (Pavord 2012) 	<p>Skuteczność (na podstawie badania DREAM; mepolizumab vs placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> zawartość eozynofili we krwi [%]: MD = -0,71 (95% CI: -1,02; -0,39), IS FEV₁ [l]: MD = 0,06 (95% CI: -0,05; 0,16), NS zaostrzenia choroby: OR = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,26), IS kontrola choroby wg ACQ [pkt.]: MD = -0,21 (95% CI: -0,46; 0,01), NS jakość życia wg AQLQ [pkt.]: MD = 0,22 (95% CI: -0,03; 0,47), NS <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> mepolizumab dobrze tolerowany najczęstsze AEs: ból głowy, ból w klatce piersiowej, zaczerwienienie twarzy, zaburzenia erekcji lub ejakulacji, wysypka, zapalenie spojówek, zmęczenie, zakażenia górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenia wirusowe, urazy, nudności i zapalenie gardła 	<ul style="list-style-type: none"> Mepolizumab redukuje ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby. Nie wykazano, aby mepolizumab istotnie poprawiał parametry oddechowe pacjentów.
Mclvor 2015	Ocena stopnia zaawansowania badań i wyników klinicznych odnośnie nowoczesnych terapii dla pacjentów z astmą.	Autorzy zgłosili konflikt interesów. Badanie sfinansowane przez Boehringer Ingelheim.	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny z metaanalizą: przeszukiwano bazy danych PubMed (kwerendy: <i>asthma, clinical trial</i> i nazwy leków) oraz <i>clinicaltrials.gov</i> (kwerendy: <i>asthma</i> i nazwy leków) (10 lat wstecz do czerwca 2015 r.) celem odnalezienia dobrze zaprojektowanych badań klinicznych Oceniana interwencja: 	<p>Badania oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo mepolizumabu w porównaniu do placebo (7 publikacji):</p> <ul style="list-style-type: none"> Flood-Page 2007 Nair 2009 MENSA (Ortega 2014) SIRIUS (Bel 2014) Haldar 2009, Haldar 2014 DREAM (Pavord 	<p>Skuteczność (mepolizumab vs placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> DREAM: dożylnie stosowanie mepolizumabu znacząco obniża częstość klinicznie istotnych zaostrzeń choroby: 48% spadek, p ≤ 0,0005 vs placebo MENSA: mepolizumab stosowany dożylnie lub podskórnie znacząco zmniejsza częstość zaostrzeń (odpowiednio o 47% i 53%, p < 0,05) oraz zwiększa FEV₁ (odpowiednio o 100 ml i 98 ml, p < 0,05); odnotowano także istotną poprawę w kontroli astmy SIRIUS: podczas stosowania podskórnego mepolizumabu stwierdzono 32% redukcję częstości zaostrzeń choroby, 0,52-punktowy spadek w skali ACQ oraz 2,39 razy większy spadek zużycia wy- 	<ul style="list-style-type: none"> Uwzględniając wszystkie próby stwierdzono, że mepolizumab u pacjentów z ciężką astmą obniża ryzyko zaostrzeń, poprawia jakość życia pacjentów, obniża liczbę eozynofili oraz poprawia kontrolę choroby i funkcję płuc.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Powell 2015	Porównanie wpływu mepolizumabu i placebo na częstość zaostrzeń choroby i jakość życia chorych z przewlekłą astmą.	Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów. Wskazano brak finansowania ze źródeł wewnętrznych oraz podano, że zewnętrznym źródłem finansowania był National Institute for Health Research (SJM, UK).	Nowoczesne terapie przeciwastmatyczne (w tym mepolizumab) • <u>Oceniana populacja:</u> chorzy z astmą • <u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u> przeszukiwano bazy danych Cochrane Airways Group Specialised Register, zawierającego badania odnalezione w wyniku wyszukiwania w bazach Cochrane CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL, AMED i PsycINFO, strony clinicaltrials.gov i WHO oraz książki abstraktów i czasopisma naukowe z zakresu chorób układu oddechowego (ostatnia aktualizacja listopad 2014 r.), a także bibliografię odnalezionych publikacji w celu odnalezienia badań RCT, bez ograniczenia ze względu na język • <u>Oceniana interwencja:</u> mepolizumab vs placebo • <u>Oceniana populacja:</u> chorzy z astmą	2012) Badania oceniające skuteczność lub bezpieczeństwo mepolizumabu w porównaniu do placebo (25 publikacji): • Leckie 2000 • Büttner 2003 • Flood-Page 2003 (Flood-Page 2002, Flood-Page 2003, Flood-Page 2003a, Kay 2004, Menzies-Gow 2002, Menzies-Gow 2003, Phipps 2003) • Flood-Page 2007 • Haldar 2009 (Haldar 2009, Gupta 2009, Haldar 2009a, Haldar 2014) • Nair 2009 (Ayars 2013, Ayars 2011, NCT00292877, Nair 2009, Nair 2008) • DREAM (Pavord 2012, NCT01000506, Ortega 2014a, Pavord 2012a) • MENSA (Ortega	ściowych kortykosteroidów w porównaniu do placebo Skuteczność (na podstawie na podstawie badań uwzględnionych w niniejszym raporcie; mepolizumab iv vs placebo): • jakość życia wg AQLQ [pkt]: DREAM: MD = 0,12 (95% CI: -0,08; 0,32), NS • jakość życia wg SGRQ [pkt]: MENSA: MD = -6,40 (95% CI: -9,65; -3,15), IS • istotne klinicznie zaostrzenia choroby: metaanaliza częstości względnej (DREAM, MENSA): 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64), IS • zaostrzenia choroby wymagające hospitalizacji: metaanaliza częstości względnej (DREAM, MENSA): 0,61 (95% CI: 0,33; 1,13), NS • zaostrzenia choroby wymagające wizyty na SOR lub hospitalizacji: metaanaliza częstości względnej (DREAM, MENSA): 0,52 (95% CI: 0,31; 0,87), IS • FEV ₁ [l] przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 32. tyg.: MENSA: MD = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,19), IS • FEV ₁ [ml] przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 52. tyg.: DREAM: MD = 61,00 (95% CI: -39,00; 161,00), NS • FEV ₁ [l] po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w 32. tyg.: MENSA: MD = 0,15 (95% CI: 0,05; 0,24), IS • kontrola choroby wg ACQ [pkt]: metaanaliza DREAM i MENSA: MD = -0,30 (95% CI: -0,55; -0,04), IS Skuteczność (na podstawie badania MENSA; mepolizumab sc vs placebo): • jakość życia wg SGRQ [pkt]: MD = -7,00 (95% CI: -10,19; -3,81), IS	• Zaznaczono, że nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków o roli mepolizumabu w terapii pacjentów z astmą. • W grupie chorych z ciężką astmą stwierdzono, że mepolizumab może poprawiać jakość życia oraz zmniejszać częstość zaostrzeń choroby.

Nazwa badania	Cel badania	Źródło finansowania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
				2014, NCT01691521)	<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne zaostrzenia choroby: częstość względna: 0,47 (95% CI: 0,35; 0,63), IS • zaostrzenia choroby wymagające hospitalizacji: częstość względna: 0,31 (95% CI: 0,11; 0,91), IS • zaostrzenia choroby wymagające wizyty na SOR lub hospitalizacji: częstość względna: 0,39 (95% CI: 0,18; 0,83), IS • FEV₁ [l] przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w 32. tyg.: <i>MENSA</i>: MD = 0,10 (95% CI: 0,02; 0,18), IS • FEV₁ [l] po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w 32. tyg.: <i>MENSA</i>: MD = 0,14 (95% CI: 0,04; 0,23), IS • kontrola choroby wg ACQ [pkt]: MD = -0,44 (95% CI: -0,64; -0,24), IS <p>Bezpieczeństwo (na podstawie badania <i>MENSA</i>; mepolizumab iv vs placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane: RR = 0,52 (95% CI: 0,28; 0,96), IS 	

iv iniekcja dożylna (ang. *intravenous*);

sc iniekcja podskórna (ang. *subcutaneously*);

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

ACQ kwestionariusz oceny kontroli objawów astmy (ang. *asthma control questionnaire*); AQLQ kwestionariusz oceny jakości życia związanej z astmą (ang. *asthma quality of life questionnaire*); SGRQ kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego oceny jakości życia osób z chorobami układu oddechowego (ang. *St. George's respiratory questionnaire*).

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania w wybranych bazach danych medycznych, uzyskano łącznie 2256 rekordów (Pubmed 408, Embase 1469, Cochrane 379), w tym 666 duplikatów. Odnalezione w ten sposób doniesienia analizowano na podstawie tytułów i abstraktów, poszukując badań spełniających kryteria włączenia. Powyższy przegląd umożliwił wykluczenie z dalszej selekcji 1590 publikacji. Powodem wykluczenia 41 artykułów była nieadekwatna populacja, w 6 publikacjach opisano nieadekwatną interwencję, a kolejne 188 wykluczono z powodu metodyki niezgodnej z kryteriami włączenia. Ponadto z analizy wykluczono 467 abstraktów, 940 prac będących opracowaniami wtórnymi lub artykułami poglądowymi i 9 prac wydanych w języku innym niż uwzględniane w niniejszym raporcie (polski, angielski, niemiecki, francuski).

Pozostałe 61 artykułów zakwalifikowano do analizy w postaci pełnych tekstów. Dokładna analiza tych publikacji pozwoliła na wykluczenie 49 prac, spośród których 2 dotyczyły nieprawidłowej metodyki badania, w 10 oceniono punkt końcowy nie uwzględniany w analizie, w 5 oceniono nieadekwatną interwencję, natomiast w 30 – ocenie poddano nieadekwatną populację. Zidentyfikowano również 2 opracowania wtórne, stanowiące komentarz do badań RCT dotyczących mepolizumabu, niespełniających kryteriów włączenia w raporcie. Szczegółowe wyniki procesu wyszukiwania zawiera Wykres 1.

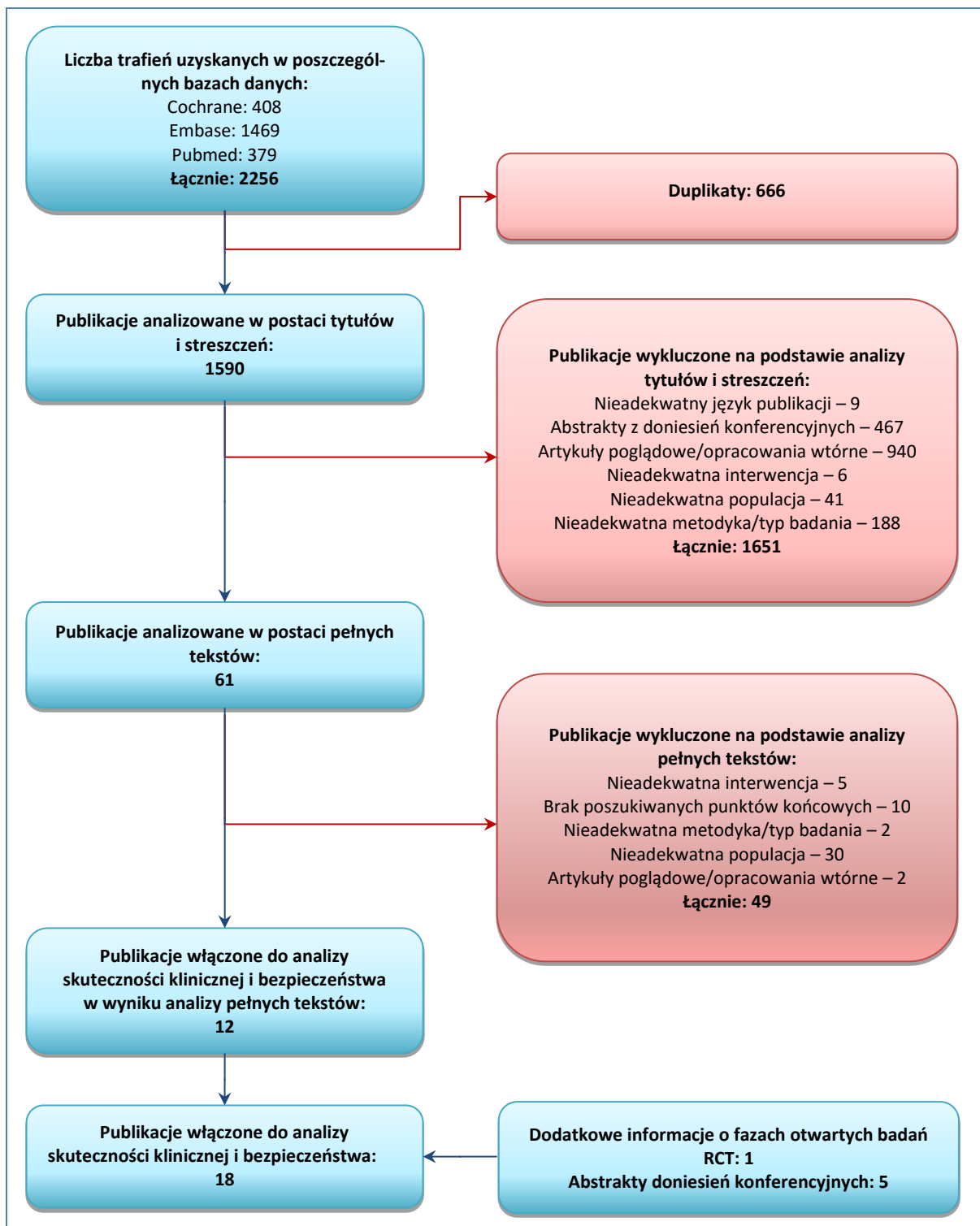
Ostatecznie do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono 12 publikacji opisujących 9 badań RCT, w tym:

- 3 badania oceniające mepolizumab: *DREAM (Pavord 2012, Prazma 2014)*, *MENSA (Ortega 2014)* i *SIRIUS (Bel 2014)*;
- 6 badań oceniających omalizumab, włączonych celem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego mepolizumabu z omalizumabem: *Chanaz 2010*, *ETOPA (Ayres 2004, Niven 2008)*, *EXALT (Bousquet 2011, Siergiejo 2011)*, *Hanania 2011*, *INNOVATE (Humbert 2005)*, *QUALITX (Rubin 2012)*.

Dodatkowo w wyniku przeglądu abstraktów doniesień konferencyjnych odnaleziono 2 streszczenia *Albers 2015* i *Prazma 2015* prezentujące wyniki z badań odpowiednio *MENSA* i *SIRIUS* w podgrupach chorych wyróżnionych w zależności od wcześniejszego stosowania omalizumabu, 1 streszczenie zawierające dodatkowe dane do badania *SIRIUS: Bel 2014a*, oraz 2 streszczenia prezentujące częściowe wyniki wydłużonej fazy badań *MENSA* i *SIRIUS: COSMOS – Albers 2016* i *Prazma 2016*. W niniejszym raporcie uwzględniono również dokument opisujący wydłużoną fazę badań *MENSA* i *SIRIUS*, który odnaleziono na stronie producenta leku w wyniku przeszukiwania zasobów sieci Internet: *MEA115661 GSK*.

Nie odnaleziono badań bez randomizacji, które oceniałyby terapię mepolizumabem w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,91.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.5. Mepolizumab versus placebo – badania z randomizacją

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy próby kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem dotyczące porównawczej oceny efektywności klinicznej mepolizumabu w populacji chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, opisane w trzech publikacjach:

- **DREAM** – *Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab in severe asthma (Pavord 2012)* oraz **MENSA** – *Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma (Ortega 2014, doniesienie Albers 2015)*, gdzie włączano pacjentów z co najmniej 2 zaostrzeniami astmy w poprzedzającym roku wymagającymi zastosowania doustnych glikokortykosteroidów lub co najmniej 2-krotnego zwiększenia ich dawki, przy czym wśród włączonej populacji 23-30% otrzymywało przewlekle doustne glikokortykosteroidy;
- **SIRIUS** – *Steroid Reduction with Mepolizumab Study (Bel 2014, doniesienia Prazma 2015, Bel 2014a)*, gdzie wszyscy chorzy przewlekle stosowali doustne glikokortykosteroidy, przy czym w poprzedzającym roku wśród włączonej populacji ciężkie zaostrzenia astmy występowały średnio w liczbie 3,3 (SD: 3,4) oraz 2,9 (SD: 2,8) na pacjenta.

We włączonych badaniach oceniano hipotezę wyższości (*superiority*) mepolizumabu nad placebo, dodanych do terapii standardowej, w kontekście wpływu na częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (*DREAM* oraz *MENSA*) oraz redukcję dawki przewlekle stosowanych doustnych glikokortykosteroidów (*SIRIUS*).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Nucala (*ChPL Nucala® 2016*) zalecanym dawkowaniem mepolizumabu jest podanie podskórne w dawce 100 mg, jednak w odnalezionych badaniach były obecne również grupy w których mepolizumab podawano dożylnie, w dawkach od 75 mg do 750 mg. Wynika to z faktu, że początkowo lek badany był w formie dożylniej. Badanie *DREAM* wykazało, że już dawka 75 mg jest efektywna w zmniejszaniu ryzyka zaostrzeń i eozynofilii (*Pavord 2012, Ortega 2014* [protokół]). Z kolei badania nad biodostępnością leku wykazały, że przy podaniu podskórnym wynosi ona około 75% (*ChPL Nucala® 2016, Ortega 2014* [protokół]), stąd dawka 100 mg podskórnie odpowiada dawce 75 mg dożylnie. Biorąc pod uwagę powyższe, w niniejszej analizie uwzględniono jedynie te badane grupy, w których lek podawano w dawce 100 mg podskórnie (zgodnie z ChPL), lub 75 mg dożylnie (dawka odpowiadająca zarejestrowanej dawce podskórnej), celem poszerzenia porównawczej oceny efektywności klinicznej. Ogółem wszyscy chorzy w grupie interwencji w próbie *SIRIUS* otrzymywali lek w dawce 100 mg podskórnie. W próbie *MENSA* natomiast obecne były dwie grupy interwencji, gdzie stosowano lek w dawce 100 mg podskórnie oraz 75 mg dożylnie. W badaniu

DREAM interwencję podawano w ramach trzech grup: otrzymujących lek dożylnie w dawce 75 mg (grupa opisana w ramach niniejszej analizy), oraz 250 mg i 750 mg (nieuwzględniane w analizie).

Charakterystykę metodyki odnalezionych badań zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej mepolizumabu.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>DREAM</i> (Pavord 2012, Prazma 2014)	wyższości (superiority)	IIA/5 (R2; B2; W1)	52 tygodnie (główne wyniki)	tak	153 vs 155	mITT	81	GlaxoSmithKline
<i>MENSA</i> (Ortega 2014, doniesienie Albers 2015 [^])	wyższości (superiority)	IIA/5 (R2; B2; W1)	32 tygodnie (główne wyniki)	tak	194 vs 191 vs 191 (Mepo sc vs Mepo iv vs PBO)	mITT	270	GlaxoSmithKline
<i>SIRIUS</i> (Bel 2014, doniesienia Bel 2014 [§] , Prazma 2015 [^])	wyższości (superiority)	IIA/5 (R2; B2; W1)	24 tygodnie (główne wyniki)	tak	69 vs 66	ITT	38	GlaxoSmithKline

§ przedstawiono dane dotyczące całkowitej liczby zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji;

^ prezentujące dodatkowe dane dotyczące podgrup chorych stosujących lub niestosujących omalizumabu w ramach wcześniejszej terapii astmy.

W każdym z analizowanych badań obecna była kilkutygodniowa faza wstępna (przed randomizacją), w której dokonywano wyjściowych pomiarów oraz oceniano możliwość randomizacji pacjentów (w próbach *MENSA* i *SIRIUS*), ponadto w próbie *SIRIUS* w fazie wstępnej następowała optymalizacja dawki OCS. Na końcu fazy wstępnej następowała randomizacja, a po niej okres leczenia, który był jednocześnie okresem obserwacji w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mepolizumabu. Najdłuższy okres obserwacji wynosił 52 tygodnie w badaniu *DREAM*, w dalszej kolejności 32 tygodnie w próbie *MENSA* oraz 24 tygodnie w badaniu *SIRIUS* (w badaniu tym wyróżniono fazę indukcji 4 tygodnie z utrzymaniem zoptymalizowanej dawki doustnych glikokortykosteroidów, następnie fazę redukcji dawki w tygodniach 4-20 zgodnie z ustalonym protokołem, uwzględniając kontrolę astmy i objawy niewydolności kory nadnerczy oraz fazę podtrzymującą w tygodniach 20-24, bez dalszej redukcji dawki). W badaniach wprowadzono również dodatkowy okres obserwacji (od 4 do 8 tygodni) po zakończeniu leczenia, w celu monitorowania ewentualnych zdarzeń niepożądanych. Próby *DREAM* oraz *MENSA* były dużymi badaniami, uwzględniającymi łącznie w analizowanych grupach ponad 300 chorych – w porównaniu z nimi badanie *SIRIUS* było dużo mniejszą próbą, w której łącznie uwzględniono 135 chorych. Niemniej jednak, w analizowanych badaniach przeprowadzono ocenę mocy statystycznej i wymaganej wielkości próby, zaznaczając, że uwzględniona populacja była wystarczająco

liczna, by wykazać statystycznie znamienne różnice w założonych głównych punktach końcowych (redukcja ryzyka zaostrzeń w badaniach *DREAM* oraz *MENSA*, zmniejszenie zużycia doustnych kortykosteroidów w badaniu *SIRIUS*). W próbie *SIRIUS* wyniki (skuteczności oraz bezpieczeństwa) przedstawiono dla populacji ITT, czyli wszystkich chorych poddanych randomizacji. W przypadku pozostałych badań oceniono jedynie tych chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku i stanowili zmodyfikowaną populację ITT (mITT). Ponieważ w próbie *SIRIUS* wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, populacja tego badania była zgodna z populacją pacjentów włączonych do pozostałych prób. Każde z opisywanych badań było próbą wieloośrodkową (w badaniach *DREAM* i *SIRIUS* uwzględniono także ośrodki z Polski – w drugim z badań podano ich liczbę, która wynosiła 2 [5,3%]) i w każdym z nich sponsorem była firma GlaxoSmithKline. Informacje o czasie trwania poszczególnych faz badań włączonych do efektywności klinicznej mepolizumabu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Opis poszczególnych faz badań włączonych do oceny efektywności mepolizumabu.

Badanie	Skryning	Faza wstępna	Główna faza z randomizacją	Dodatkowa obserwacja
<i>DREAM</i>	Obecny	2 tygodnie	52 tygodnie	4 tygodnie
<i>MENSA</i>	Obecny	1-6 tygodni przed randomizacją	32 tygodnie	8 tygodni
<i>SIRIUS</i>	Obecny	3-8 tygodni przed randomizacją (optymalizacja dawki OCS)	24 tygodnie, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ▪ faza redukcji dawki w tygodniach 4-20 zgodnie z ustalonym protokołem ▪ fazę podtrzymującą w tygodniach 20-24, bez dalszej redukcji dawki 	8 tygodni

Odnalezione badania charakteryzowały się bardzo dobrą jakością, uzyskując po 5 punktów (na 5 możliwych) w skali Jadad. Szczegóły przeprowadzonej oceny zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki oceny jakości analizowanych badań RCT według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
<i>DREAM</i>	tak	randomizacja (1:1:1:1) blokowa przy pomocy komputerowo generowanych schematów randomizacji (rozmiar bloku 8) za pomocą centralnego systemu telefonicznego, ze stratyfikacją pod względem konieczności codziennego stosowania doustnych kortykosteroidów (tak vs nie)	tak, podwójne	zaślepienie pacjentów, osób podających lek oraz osób analizujących dane; zaślepienie utrzymywano przez identyczny wygląd interwencji oraz placebo	tak
<i>MENSA</i>	tak	randomizacja (1:1:1) blokowa przy pomocy centralnego, generowanego komputerowo schematu randomizacji	tak, podwójne	zaślepienie pacjentów, oraz osób podających lek, zaślepienie utrzymywano przez identyczny wygląd inter-	tak

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
				wencji oraz placebo	
SIRIUS	tak	randomizacja (1:1) blokowa przy pomocy centralnego, generowanego komputerowo schematu randomizacji, ze stratyfikacją pod względem kraju oraz czasu trwania wcześniejszej terapii doustnymi glikokortykoidami (< 5 lat vs ≥ 5 lat)	tak, podwójne	zaślepienie pacjentów, oraz osób podających lek, zaślepienie utrzymywano przez identyczny wygląd interwencji oraz placebo	tak

Każda z włączonych prób klinicznych została opisana jako badanie z randomizacją, którą przeprowadzono w schemacie blokowym, przy użyciu centralnie generowanych komputerowo list randomizacji. Randomizację przeprowadzono rozdzielając pacjentów po równo do każdej z grup (stosunek 1:1) i w przypadku badań DREAM oraz SIRIUS wprowadzono stratyfikację chorych pod względem określonych charakterystyk wyjściowych – w pierwszym z badań czynnikiem stratyfikacji była konieczność codziennego stosowania doustnych kortykosteroidów (tak vs nie), w drugim kraj oraz czas trwania wcześniejszej terapii doustnymi glikokortykoidami (< 5 lat vs ≥ 5 lat). Wszystkie trzy próby były badaniami z podwójnym zaślepieniem, które utrzymywano przez zastosowanie identycznych postaci oraz opakowań aktywnego leczenia i placebo.

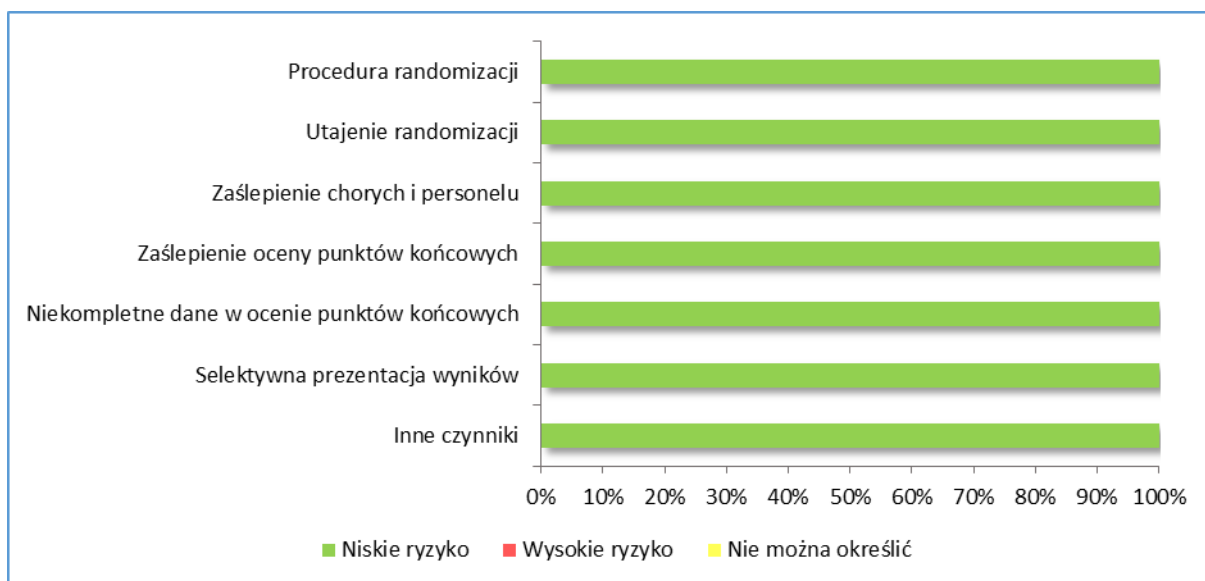
Przeprowadzono również ocenę ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „risk of bias”), której wyniki zestawiono w tabeli poniżej (znak plus oznacza niskie ryzyko) i na wykresie. Pełną oceną analizowanych badań według tego narzędzia przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Tabela 9. Ocena jakości badań włączonych do oceny efektywności klinicznej mepolizumabu według Cochrane Collaboration.

Element oceny	Badanie		
	DREAM	MENSA	SIRIUS
Procedura randomizacji (selection bias)	⊕	⊕	⊕
Utajenie randomizacji (selection bias)	⊕	⊕	⊕
Zaślepienie chorych i personelu medycznego (performance bias)	⊕	⊕	⊕
Zaślepienie oceny punktów końcowych (detection bias)	⊕	⊕	⊕
Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych (attrition bias)	⊕	⊕	⊕
Selektywna prezentacja wyników (reporting bias)	⊕	⊕	⊕
Inny czynnik (other bias)	⊕	⊕	⊕

„⊕” niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego; „⊖” wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego; „?” brak możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej mepolizumabu.



W poszczególnych badaniach potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, wprowadzenia zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie (ang. *low risk*), co świadczy o wysokiej jakości odnalezionych prób klinicznych.

W każdym z badań przedstawiono informacje o przepływie chorych w trakcie jego trwania (w tym o utracie chorych z obserwacji, jeśli taka miała miejsce) – szczegóły odnośnie liczby chorych na poszczególnych etapach analizowanych prób oraz utraty pacjentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przepływ chorych w badaniach RCT uwzględnionych w analizie.

	DREAM	MENSA	SIRIUS
Skryning	888	802	185
Chorzy wykluczeni po skryningu	267 (30,1%*) [^]	82 (10,2%*)	3 (1,6%*)
Chorzy biorący udział w fazie <i>run in</i>	bd.	720 (89,8%*)	182 (98,4%*)
Chorzy wykluczeni w fazie <i>run in</i>	bd.	140 (19,4%*)	47 (25,8%*)
Chorzy poddani randomizacji	621 (69,9%*)	580 (80,6%*)	135 (74,2%*)
Chorzy przydzieleni do grup uwzględnianych w niniejszej analizie (ITT)	154 (Mepo iv) 159 (PBO)	bd. ^{^^}	69 (Mepo sc) 66 (PBO)
Chorzy otrzymujący leczenie uwzględniane w niniejszej analizie (mITT)	153 (99,4%*; Mepo iv) 155 (97,5%*; PBO)	n = 576 (99,3%*) 194 (Mepo sc) 191 (Mepo iv) 191 (PBO)	69 (100%; Mepo sc) 66 (100%; PBO)

	<i>DREAM</i>	<i>MENSA</i>	<i>SIRIUS</i>
Chorzy wycofani z badania przed jego ukończeniem	24 (15,7%*; Mepo iv) 28 (18,1%*; PBO)	9 (4,6%*; Mepo sc) 16 (8,4%*; Mepo iv) 12 (6,3%*, PBO)	3 (4,3%*; Mepo sc) 4 (6,1%*; PBO)
Przyczyna przerwania badania	<p>Mepo iv:</p> <p>5 (3,3%*) – zdarzenia niepożądane</p> <p>8 (5,2%*) – wycofanie zgody</p> <p>6 (3,9%*) – brak skuteczności</p> <p>1 (0,7%*) – utrata z obserwacji</p> <p>4 (2,6%*) – inne przyczyny</p> <p>PBO:</p> <p>6 (3,9%*) – zdarzenia niepożądane</p> <p>11 (7,1%*) – wycofanie zgody</p> <p>8 (5,2%*) – brak skuteczności</p> <p>1 (0,6%*) – utrata z obserwacji</p> <p>2 (1,3%*) – inne przyczyny</p>	<p>Mepo sc:</p> <p>4 (2,1%*) – wycofanie zgody</p> <p>1 (0,5%*) – zdarzenia niepożądane</p> <p>2 (1,0%*) – brak skuteczności</p> <p>2 (1,0%*) – utrata z obserwacji</p> <p>Mepo iv:</p> <p>9 (4,7%*) – wycofanie zgody</p> <p>1 (0,5%*) – brak skuteczności</p> <p>2 (1,0%*) – utrata z obserwacji</p> <p>3 (1,6%*) – naruszenie protokołu</p> <p>1 (0,5%*) – wycofanie przez lekarza</p> <p>PBO:</p> <p>5 (2,6%*) – wycofanie zgody</p> <p>4 (2,1%*) – zdarzenia niepożądane</p> <p>1 (0,5%*) – brak skuteczności</p> <p>2 (1,0%*) – wycofanie przez lekarza</p>	<p>Mepo sc:</p> <p>3 (4,3%*) – zdarzenia niepożądane</p> <p>PBO:</p> <p>3 (4,5%*) – zdarzenia niepożądane</p> <p>1 (1,5%*) – wycofanie zgody</p>
Chorzy kończący badanie	129 (84,3%*; Mepo iv) 127 (81,9%*; PBO)	185 (95,4%*; Mepo sc) 175 (91,6%*; Mepo iv) 179 (93,7%*; PBO)	66 (95,7%*; Mepo sc) 62 (93,9%*; PBO)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu *DREAM* nie wyróżniono ilu chorych wykluczono po skryningu, a ilu w fazie *run in* – przedstawiona liczba dotyczy chorych wykluczonych na jednym z tych dwóch etapów; wiadomo ponadto że na tych dwóch etapach utracono z obserwacji 2 (0,2%) chorych;

^^ w badaniu *MENSA* nie przedstawiono informacji o liczbie chorych przydzielonych do poszczególnych grup, randomizacji – wiadomo że 580 chorych poddano randomizacji, spośród których 4 nie otrzymało leczenia; liczebność każdej z grup podano już po odjęciu 4 chorych nie otrzymujących leczenia.

Skryningowi poddano odpowiednio 888, 802 oraz 185 pacjentów w badaniach *DREAM*, *MENSA* oraz *SIRIUS*. W każdym z tych badań przed randomizacją następował okres wstępny (ang. *run-in*), po którym dokonywano pomiarów wyjściowych i ponownie oceniano możliwość uczestnictwa w badaniu. W próbach *MENSA* oraz *SIRIUS* po skryningu wykluczono 82 (10,8%) i 3 (1,6%) chorych, natomiast po fazie wstępnej odpowiednio 140 (19,4%) i 47 (25,8%) chorych. W badaniu *DREAM* nie podano szczegółowo ilu chorych wykluczono po skryningu, a ilu po fazie wstępnej – na tych dwóch etapach badania wykluczono łącznie 267 (30,1%) chorych, przy czym zaznaczono, że 2 (0,2%) pacjentów zostało utraconych z obserwacji.

Pozostałych chorych poddano randomizacji i przydzielono do określonych grup interwencji, jednak w próbach *DREAM* oraz *MENSA* nie wszyscy chorzy otrzymali leczenie (odpowiednio 5 i 4 chorych). Ostatecznie więc, grupy o schemacie dawkowania uwzględnianym w niniejszej analizie, obejmujące

pacjentów otrzymujących przynajmniej 1 dawkę leku liczyły 153 i 155 (Mepo iv oraz PBO) chorych w badaniu *DREAM*; 194, 191 oraz 191 (Mepo sc, Mepo iv, PBO) w badaniu *MENSA* oraz 69 i 66 (Mepo sc i PBO) w próbie *SIRIUS*. Ogółem, obserwację ukończyło od 82% do 96% chorych.

W badaniu *DREAM* ogółem z leczenia wycofano 24 (15,7%) chorych z grupy mepolizumabu oraz 28 (18,1%) z grupy placebo. W próbie *MENSA* odsetki chorych, którzy przerwali leczenie były niższe: 9 (4,6%) chorych przerwało leczenie w grupie Mepo sc + SoC, natomiast wśród chorych otrzymujących mepolizumabu dożylnie (Mepo iv + SoC) leczenie zakończyło łącznie 16 (8%) pacjentów. W grupie placebo badanie zakończyło łącznie 12 (6%) chorych. W badaniu *SIRIUS* leczenie zakończyło 3 (4%) chorych z grupy otrzymującej mepolizumab oraz 4 (6%) z grupy placebo. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia w ramach analizowanych badań były zdarzenia niepożądane, natomiast odsetek chorych utraconych z obserwacji był niewielki – 1,3% w badaniu *DREAM* (w grupach uwzględnianych w analizie) oraz 2% w badaniu *MENSA*. W próbie *SIRIUS* nie utracono z obserwacji żadnego chorego. W niniejszej analizie nie stwierdzono, by ryzyko przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu różniło się pomiędzy ocenianymi grupami interwencji, a grupą kontrolną.

1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria włączenia i wykluczenia zostały przedstawione we wszystkich trzech badaniach włączonych do analizy. Zaznaczyć należy, że w badaniach *MENSA* oraz *SIRIUS* przedstawiono ogólne kryteria, które musieli spełnić chorzy poddani skryningowi, jak również kryteria które musieli spełnić by mogli zostać poddani randomizacji. We wszystkich uwzględnionych badaniach obecna była faza wstępna, w której następowała ocena wyjściowa pacjentów – w próbie *DREAM* i *MENSA* w trakcie dwóch wizyt – skryningowej i w momencie randomizacji, natomiast w próbie *SIRIUS* w trakcie trzech wizyt: w momencie skryningu (wizyta 1.), tydzień po skryningu (wizyta 2.) i w momencie randomizacji (wizyta 3.).

We wszystkich trzech odnalezionych próbach uwzględniono chorych z ciężką astmą eozynofilową, oporną na leczenie. Kliniczne rozpoznanie astmy wymagało potwierdzenia parametrami spirometrycznymi (dodatnia próba rozkurczowa, lub dodatni test prowokacyjny, lub zmienność $FEV_1 > 20\%$, lub dobowa zmienność PEF $> 20\%$), a także cech utrwalonej obturacji oskrzeli ($FEV_1 < 80\%$).

Astmę eozynofilową definiowano w badaniach *MENSA* oraz *SIRIUS* jako liczbę eozynofili $\geq 150/\mu\text{l}$ we krwi obwodowej w czasie skryningu, lub $\geq 300/\mu\text{l}$ w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. We wcześniejszym badaniu *DREAM* definicja astmy eozynofilowej była szersza: wymagano, by w momencie włączenia do badania lub w ciągu lub w okresie ostatnich 12 miesięcy spełnione było

przynajmniej jedno z następujących kryteriów: liczba eozynofili we krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$, odsetek eozynofili w płwocinie $\geq 3\%$, stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu ≥ 50 ppb, gwałtowne (*prompt*) pogorszenie kontroli objawów astmy po $\leq 25\%$ redukcji dawki stosowanych ICS lub OCS.

We wszystkich badaniach zgodnie z definicją astmy ciężkiej chorzy musieli przyjmować wysokie dawki wziewnych glikokortykosteroidów oraz dodatkowe leki kontrolujące przebieg choroby (LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, teofilina). Pomimo optymalnej terapii występowała oporność na leczenie, w badaniach *DREAM* oraz *MENSA* u włączonych chorych wystąpiły co najmniej 2 zaostrzenia w okresie ostatniego roku, które wymagały zastosowania systemowych lub doustnych glikokortykosteroidów bądź dwukrotnego zwiększenia ich dawki, w przypadku pacjentów przewlekłe je stosujących (około 23%-30% w tych próbach klinicznych). Z kolei w badaniu *SIRIUS* wymagano, by włączeni chorzy przewlekłe przyjmowali doustne glikokortykosteroidy (co najmniej przez ostatnie 6 miesięcy), a zaostrzenia nie były kryterium włączenia, natomiast w okresie poprzedzającego roku wśród włączonych pacjentów odnotowano zbliżoną do pozostałych badań średnią liczbę ciężkich zaostrzeń (3,3 w ramieniu mepolizumabu, 2,9 w kontroli), a także odsetek pacjentów z zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji (20% mepolizumab, 14% kontrola).

Z uwagi na wspomniane różnice odnośnie kryteriów populacyjnych pomiędzy badaniami *DREAM* i *MENSA*, a *SIRIUS*, wynikające z celu oceny i głównego punktu końcowego (istotne klinicznie zaostrzenia w dwóch pierwszych, a wielkość redukcji dawki OCS w *SIRIUS* oraz związane z tym postępowanie, polegające na założonej w protokole systematycznej redukcji dawki OCS pod kontrolą objawów astmy i wydolności kory nadnerczy) w ocenie skuteczności klinicznej metaanalizie poddano tylko badania *DREAM* i *MENSA* (iv – dodatkowo uwzględniając drogę podania mepolizumabu), oddzielnie zaś prezentując wyniki z grupy podania podskórnego w badaniu *MENSA* oraz z badania *SIRIUS*.

Szczegółowe informacje odnośnie kryteriów włączenia oraz wykluczenia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania mepolizumabu z placebo.

Kryteria włączenia/wykluczenia	DREAM	MENSA	SIRIUS
Jednostka chorobowa	<p><u>Ciężka, oporna na leczenie astma eozynofilowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kliniczna diagnoza astmy potwierdzona badaniami czynnościowymi płuc • konieczność stosowania wysokich dawek ICS w dawce ≥ 880 μg ekwiwalentu flutykazonu (dawka dostarczona), z lub bez przewlekłej terapii OCS; • konieczność stosowania innych leków kontrolujących objawy astmy (LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, teofilina) w okresie ostatnich 12 miesięcy <p><u>Jednostka chorobowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych lub systemowych glikokortykosteroidów (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie w przypadku chorych otrzymujących przewlekle glikokortykosteroidy) pomimo stosowania wysokich dawek ICS i dodatkowych leków kontrolujących przebieg astmy • objawy zapalenia eozynofilowego – wystąpienie w momencie włączenia lub udokumentowane w okresie ostatnich 12 miesięcy ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> ○ związana z astmą liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ 	<p><u>Ciężka astma, oporna na leczenie eozynofilowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kliniczna diagnoza astmy potwierdzona badaniami czynnościowymi płuc • konieczność stosowania wysokich dawek ICS ≥ 880 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ ekwiwalentu flutykazonu (dawka dostarczona) (chorzy w wieku > 18 lat, Japończycy: 800) lub ≥ 440 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ (chorzy w wieku 12-17 lat, Japończycy: 400), w przypadku preparatów skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS • stosowanie dodatkowych leków kontrolujących objawy astmy (LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, teofilina) przez ≥ 3 miesiące, lub udokumentowane niepowodzenie 3-miesięcznej terapii lekiem kontrolującym objawy astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy • ≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych lub systemowych glikokortykosteroidów (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie w przypadku chorych otrzymujących przewlekle glikokortykosteroidy) pomimo stosowania wysokich dawek ICS • astma eozynofilowa (definiowana według kryteriów wymaganych do randomizacji) – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ w okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub $\geq 150/\mu\text{l}$ w fazie wstępnej* 	<p><u>Ciężka, oporna na leczenie astma eozynofilowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnoza astmy potwierdzona badaniami czynnościowymi płuc • konieczność stosowania wysokich dawek ICS ≥ 880 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ ekwiwalentu flutykazonu (dawka dostarczona) (chorzy w wieku > 18 lat) lub ≥ 440 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ (chorzy w wieku 12-17 lat), w przypadku preparatów skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS • obecne stosowanie dodatkowych leków kontrolujących objawy astmy (LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, teofilina) przez ≥ 3 miesiące, lub udokumentowane niepowodzenie 3-miesięcznej terapii lekiem kontrolującym objawy astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy • przewlekle stosowanie OCS (5-35 mg prednizonu lub innego OCS w równoważnej dawce) w okresie ostatnich 6-miesięcy; ustabilizowana dawka OCS w okresie 4 miesięcy przed skryningiem • uzyskanie stabilnej dawki OCS w fazie optymalizacji, na 2 tygodnie przed randomizacją; ustabilizowana dawka powinna mieścić się w zakresie 5-35 mg/dzień (prednizonu lub równoważnego leku)* • astma eozynofilowa (definiowana według kryteriów wymaganych do randomizacji) – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ w okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub $\geq 150/\mu\text{l}$ w fazie wstępnej*

Kryteria włączenia/wykluczenia	DREAM	MENSA	SIRIUS
Badania czynnościowe płuc	<ul style="list-style-type: none"> ○ zawartość eozynofili w płwocinie $\geq 3\%$ ○ stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu ≥ 50 ppb ○ gwałtowne (<i>prompt</i>) pogorszenie kontroli objawów astmy po $\leq 25\%$ redukcji dawki stosowanych ICS lub OCS w ciągu ostatnich 12 miesięcy <ul style="list-style-type: none"> • utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość $FEV_1 < 80\%$ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub dobowa zmienność PEF $> 20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej • potwierdzenie rozpoznania – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> ○ próba rozkurczowa - odwracalność $FEV_1 \geq 12\%$ i 200 ml po podaniu 200 μg salbutamolu, wykazana podczas wizyt przed randomizacją, lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją ○ dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV_1 o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) lub histaminy ($< 7,8$ μmol), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją ○ zmienność $FEV_1 > 20\%$ pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy ○ dobowa zmienność PEF $> 20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej 	<ul style="list-style-type: none"> • utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość $FEV_1 < 80\%$ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (dorośli), $< 90\%$ lub współczynnik $FEV_1/FVC < 0,8$ (chorzy w wieku < 18 lat) • potwierdzenie rozpoznania* – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> ○ próba rozkurczowa – odwracalność $FEV_1 \geq 12\%$ i 200 ml, wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją ○ dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV_1 o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) lub histaminy ($< 7,8$ μmol), lub mannitolu (zmniejszenie FEV_1 w zakresie wskazanym przez producenta testu), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją ○ zmienność $FEV_1 > 20\%$ pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy ○ dobowa zmienność PEF $> 20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej 	<ul style="list-style-type: none"> • utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość $FEV_1 < 80\%$ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (dorośli), $< 90\%$ lub współczynnik $FEV_1/FVC < 0,8$ (chorzy w wieku < 18 lat) wykazana podczas wizyt przed randomizacją* • potwierdzenie rozpoznania* – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> ○ próba rozkurczowa – odwracalność $FEV_1 \geq 12\%$ i 200 ml, wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją ○ dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV_1 o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) lub histaminy ($< 7,8$ μmol), lub mannitolu (zmniejszenie FEV_1 w zakresie wskazanym przez producenta testu), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją ○ zmienność $FEV_1 > 20\%$ pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy ○ dobowa zmienność PEF $> 20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy obojga płci w wieku ≥ 12 lat (w ośrodkach z krajów, gdzie przepisy dotyczące leków stosowanych w badaniu pozwalają na leczenie tylko dorosłych chorych, włączono jedynie ≥ 18 r.ż.) 	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy obojga płci w wieku ≥ 12 lat (w ośrodkach z krajów gdzie przepisy dotyczące leków stosowanych w badaniu pozwalają na leczenie tylko 	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy obojga płci w wieku ≥ 12 lat (w ośrodkach z krajów gdzie przepisy dotyczące leków stosowanych w badaniu pozwalają na leczenie tylko

Kryteria włączenia/wykluczenia	DREAM	MENZA	SIRIUS
	<ul style="list-style-type: none"> • masa ciała ≥ 45 kg • prawidłowa czynność serca i wątroby (na podstawie EKG oraz wyników parametrów laboratoryjnych wątroby): <ul style="list-style-type: none"> ○ QTc(F) ≥ 450 msec. lub ≥ 480 msec. u chorych z blokiem odnogi pęczka Hissa w momencie skryningu ○ ALT oraz AST $< 2 \times \text{GGN}$, ALP $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ○ bilirubina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (dopuszczalne wyższe wartości jeśli wykonano frakcjonowanie i zawartość wolnej bilirubiny wyniosła $< 35\%$) • w przypadku kobiet – brak możliwości zajścia w ciążę lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji • możliwość prowadzenia elektronicznego dzienniczka choroby 	<p>dorosłych chorych, włączono jedynie dorosłych)</p> <ul style="list-style-type: none"> • masa ciała ≥ 45 kg • w przypadku kobiet – brak możliwości zajścia w ciążę lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji • współpraca w zakresie prowadzenia elektronicznego dzienniczka*: <ul style="list-style-type: none"> ○ ocena objawów z 4 lub więcej dni z 7 dni przed drugą wizytą w fazie wstępnej ○ ocena użycia leków ratunkowych z 4 lub więcej dni z 7 dni przed drugą wizytą w fazie wstępnej ○ pomiar PEF z 4 lub więcej dni z 7 dni przed drugą wizytą w fazie wstępnej • prawidłowy wynik badań laboratoryjnych, EKG, brak zakażenia HBV, prawidłowe wyniki badań czynności wątroby*: <ul style="list-style-type: none"> ○ QTc(F) ≥ 450 msec. lub ≥ 480 msec. u chorych z blokiem odnogi pęczka Hissa w momencie skryningu ○ ALT oraz AST $< 2 \times \text{GGN}$, ALP $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ○ bilirubina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (dopuszczalne wyższe wartości jeśli wykonano frakcjonowanie i zawartość wolnej bilirubiny wyniosła $< 35\%$) • stałe dawki i schematy wyjściowego leczenia SoC* (ICS + dodatkowe leczenie kontrolujące), z wyjątkiem leczenia zaostreżeń, w czasie fazy wstępnej badania 	<p>dorosłych chorych, włączono jedynie dorosłych)</p> <ul style="list-style-type: none"> • masa ciała ≥ 45 kg • w przypadku kobiet – brak możliwości zajścia w ciążę lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji • współpraca w zakresie prowadzenia elektronicznego dzienniczka*: <ul style="list-style-type: none"> ○ ocena objawów z 4 lub więcej dni z 7 dni przed trzecią wizytą w fazie wstępnej ○ ocena użycia leków ratunkowych z 4 lub więcej dni z 7 dni przed trzecią wizytą w fazie wstępnej ○ pomiar PEF z 4 lub więcej dni z 7 dni przed trzecią wizytą w fazie wstępnej • prawidłowy wynik badań laboratoryjnych, EKG, brak infekcji HBV, prawidłowe wyniki testów wątroby*: <ul style="list-style-type: none"> ○ QTc(F) ≥ 450 msec. lub ≥ 480 msec. u chorych z blokiem odnogi pęczka Hissa w momencie skryningu ○ ALT oraz AST $< 2 \times \text{GGN}$, ALP $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ○ bilirubina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (dopuszczalne wyższe wartości jeśli wykonano frakcjonowanie i zawartość wolnej bilirubiny wyniosła $< 35\%$) • przestrzeganie stosowania przepisanej dawki OCS, ustalonej w fazie optymalizacji dawki przez przynajmniej 10 z 14 ostatnich dni*

Kryteria włączenia/wykluczenia	<i>DREAM</i>	<i>MENSA</i>	<i>SIRIUS</i>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie pasożytnicze w okresie 6 miesięcy przed włączeniem, lub schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofili (np. zespół Churg-Straussa) • niekontrolowana znacząca choroba współwystępująca (w tym choroby nowotworowe, inne istotne choroby układu oddechowego, upośledzenie układu odpornościowego nie wynikające ze stosowania OCS), lub niewyrównane upośledzenie funkcji istotnych narządów • palenie tytoniu lub wcześniejsze palenie ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie • stosowanie metotreksatu, troleandomycyny, doustnego złota, cyklosporyny, azatiopryny, lub eksperymentalnych leków przeciwzapalnych w ciągu 3 miesięcy skryningu • stosowanie omalizumabu lub innego leku biologicznego w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym w ciągu 130 dni od randomizacji • stosowanie OCS w leczeniu chorób innych niż astma w ciągu ostatnich 12 miesięcy, lub systemowych kortykosteroidów w innej postaci w ciągu ostatnich 3 miesięcy • otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem, lub na 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe) • alergia na mepolizumab lub składnik preparatu • choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania • brak możliwości przestrzegania wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia elektronicznego dziennika choroby) 	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie pasożytnicze w okresie 6 miesięcy przed włączeniem, lub schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofili (np. zespół Churg-Straussa) • niekontrolowana znacząca choroba współwystępująca (w tym choroby nowotworowe, inne istotne choroby układu oddechowego, upośledzenie układu odpornościowego nie wynikające ze stosowania OCS), lub niewyrównane upośledzenie funkcji istotnych narządów • palenie tytoniu lub wcześniejsze palenie ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie • stosowanie omalizumabu w ciągu 130 dni od randomizacji • otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem, lub na 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe), lub leku biologicznego w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym na 5 okresów połowicznej eliminacji leku • alergia przeciwciała monoklonalne lub leki biologiczne • udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym mepolizumabu (również jeśli był to udział w grupie placebo) • choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania • brak możliwości przestrzegania wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia elektronicznego dziennika choroby) 	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenie pasożytnicze w okresie 6 miesięcy przed włączeniem, lub schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofili (np. zespół Churg-Straussa) • niekontrolowana znacząca choroba współwystępująca (w tym choroby nowotworowe, inne istotne choroby układu oddechowego, upośledzenie układu odpornościowego nie wynikające ze stosowania OCS), lub niewyrównane upośledzenie funkcji istotnych narządów • palenie tytoniu lub wcześniejsze palenie ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie • stosowanie omalizumabu w ciągu 130 dni od randomizacji • otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem, lub na 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe), lub leku biologicznego w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym na 5 okresów połowicznej eliminacji leku • alergia przeciwciała monoklonalne lub leki biologiczne • udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym mepolizumabu (również jeśli był to udział w grupie placebo) • choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania • brak możliwości przestrzegania wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia elektronicznego dziennika choroby)

* w badaniach *MENSA* i *SIRIUS* wyróżniono kryteria ogólne (wejście do fazy wstępnej) oraz kryteria do randomizacji, które powinny zostać spełnione w trakcie fazy wstępnej i umożliwiły randomizację pacjenta – te zaznaczono gwiazdką (*).

Pozostałe kryteria włączenia oraz kryteria wykluczenia były bardzo zbliżone pomiędzy analizowanymi próbami. W każdym z badań uwzględnieni chorzy musieli być w wieku ≥ 12 lat oraz charakteryzować się masą ciała ≥ 45 kg, prawidłową czynnością wątroby oraz serca, potwierdzoną wynikami testów laboratoryjnych oraz EKG. Wszyscy chorzy zakwalifikowani do badań musieli wyrazić zgodę na leczenie oraz być w stanie wypełnić wszystkie zalecenia opisane protokołem, w szczególności musieli prowadzić regularnie elektroniczny dzienniczek choroby (w którym chorzy notowali wartość codziennego pomiaru PEF, użycie leków ratunkowych, ocenę objawów choroby, oraz częstość wybudzeń nocnych z powodu astmy). W przypadku kobiet wymagano, jeśli istniało prawdopodobieństwo zajścia w ciążę, stosowania uznanych metod antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia najczęściej obejmowały istotne schorzenia współistniejące będące przeciwwskazaniem do udziału w badaniu, w tym zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego lub wątroby (a także upośledzenie czynności innych ważnych organów), choroby immunologiczne, schorzenia mogące zwiększać ilość eozynofili w krwi oraz choroby nowotworowe. Chorzy nie mogli stosować żadnej eksperymentalnej terapii w okresie 30 dni (lub w czasie równym 5 okresom półtrwania danego leku eksperymentalnego, jeśli ten czas był dłuższy) przed skryningiem, ponadto w badaniach zabroniono stosowania omalizumabu (lub innego przeciwciała monoklonalnego) w okresie 130 dni przed skryningiem (lub w okresie będącym 5-krotnością czasu półtrwania danego leku). W badaniach zaznaczono również, że wykluczano chorych z nietolerancją lub alergią na przeciwciała monoklonalne lub leki biologiczne. Z udziału w badaniach wykluczono także chorych palących papierosy, lub chorych palących wcześniej więcej niż 10 paczko-lat.

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze charakterystyki wyjściowe chorych uczestniczących w opisywanych badaniach. W badaniach *MENSA* oraz *SIRIUS* podano, że grupy były dobrze zbalansowane pod względem charakterystyk wyjściowych. W próbie *DREAM* nie przedstawiono informacji odnośnie ewentualnych różnic pomiędzy grupami w charakterystykach wyjściowych pacjentów.

Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania mepolizumabu z placebo.

Parametr	DREAM			MENSA			SIRIUS	
	Mepo iv + SoC (N = 153)	PBO + SoC (N = 155)	Mepo sc + SoC (N = 194)	Mepo iv + SoC (N = 191)	PBO + SoC (N = 191)	Mepo sc + SoC (N = 69)	PBO + SoC (N = 66)	
Średni wiek (zakres) [lata]	50,2 (SD: 10,8)	46,4 (SD: 11,3)	51 (12-81)	50 (13-82)	49 (12-76)	50 (16-74)	50 (28-70)	
Odsetek kobiet, n (%)	104 (68%)	97 (63%)	116 (60%)	106 (55%)	107 (56%)	44 (64%)	30 (45%)	
Chorzy rasy białej, n (%)	139 (91%)	140 (90%)	152 (78%)	151 (79%)	148 (77%)	67 (97%)	61 (92%)	
Średni wskaźnik BMI (SD) [kg/m ²]	28,4 (6,0)	28,3 (6,1)	27,6 (6,2)	27,7 (5,7)	28,0 (5,6)	27,8 (5,9)	29,5 (6,0)	
Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	19,0 (14,1)	17,9 (13,7)	20,5 (12,9)	19,8 (14,0)	19,5 (14,6)	17,4 (11,8)	20,1 (14,4)	
Odsetek chorych stosujących doustne glikokortykosteroidy, n (%)	46 (30%)	45 (29%)	52 (27%)	48 (25%)	44 (23%)	69 (100%)	66 (100%)	
Mediana dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów – równoważnik prednizonu (IQR) [mg]	10 (10-20)	10 (10-20)	średnia: 12,6 (zakres: 2-50)	średnia: 12,0 (zakres: 1-40)	średnia: 15,1 (zakres: 5-80)	skryning: 12,5 (bd.) faza wstępna (optymalizacja OCS): 10,0 (bd.)	skryning: 15,0 (bd.) faza wstępna (optymalizacja OCS): 12,5 (bd.)	
Średnia FEV ₁ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (SD) [l]	1,81 (0,637)	1,90 (0,653)	1,73 (0,66)	1,86 (0,70)	1,86 (0,63)	1,90 (0,66)	2,00 (0,82)	
Średnia wartość należna FEV ₁ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (SD) [%]	60 (16)	59 (15)	59,3 (17,5)	61,4 (18,3)	62,4 (18,1)	59,6 (17,0)	57,8 (18,5)	
Średnia wartość FEV ₁ /FVC**, (SD) [%]	68 (12)	67 (12)	63 (13)	64 (13)	64 (13)	63 (12,4)	61 (11,7)	
Średni wynik ACQ (SD) [punkty]	2,2 (1,1)	2,5 (1,1)	2,26 (1,27)	2,12 (1,13)	2,28 (1,19)	2,2 (1,3)	2,0 (1,2)	
Średni wynik AQLQ (SD) [punkty]	4,2 (1,2)	4,1 (1,2)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
Średni wynik SGRQ (SD) [punkty]	bd.	bd.	47,9 (19,4)	44,4 (19,4)	46,9 (19,8)	50 (18)	45 (18)	

Parametr	DREAM			MENSA		SIRIUS	
	Mepo iv + SoC (N = 153)	PBO + SoC (N = 155)	Mepo sc + SoC (N = 194)	Mepo iv + SoC (N = 191)	PBO + SoC (N = 191)	Mepo sc + SoC (N = 69)	PBO + SoC (N = 66)
Średnia liczba ciężkich zaostrzeń astmy w ostatnim roku (SD)	3,7 (3,1)	3,7 (3,8)	3,8 (2,7)	3,5 (2,2)	3,6 (2,8)	3,3 (3,4)	2,9 (2,8)
Pacjenci z zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji, (SD)	35 (23%)	40 (26%)	33 (17%)	41 (21%)	35 (18%)	14 (20%)	9 (14%)
Atopia, n (%)	78 (51%)	81 (52%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Alergiczny nieżyt nosa, n (%)	bd.	bd.	95 (49%)	91 (48%)	95 (50%)	28 (41%)	34 (52%)
Średnia geometryczna liczby eozynofili we krwi [^] (SD) [#] [1/ μ l]	250 (950)	280 (1010)	290 (1050)	280 (987)	320 (938)	250 (1245)	230 (1001)
Średnia geometryczna stężenia IgE (SD) [#] [IU/ml]	bd.	bd.	150 (1,5)	180 (1,5)	150 (1,5)	117 (1)	114 (1)
Odsetek chorych stosujących OCS \geq 5 lat, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	34 (49%)	31 (47%)
Odsetek chorych z paleniem papierosów w wywiadzie, n (%)	31 (20%)	34 (22%)	50 (26%)	52 (27%)	57 (30%)	28 (41%)	25 (38%)
Średnia odwracalność FEV ₁ , (SD) [%]	bd.	bd.	27,9 (24,0)	25,4 (19,6)	27,4 (20,8)	27,3 (17,4)	24,7 (18,1)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w badaniu DREAM stosunek FEV₁/FVC mierzono po podaniu leków rozkurczających oskrzela, w badaniu SIRIUS – przed, natomiast w próbie MENSA nie sprecyzowano kiedy dokonywano pomiaru;

[^] wartości poniżej limitu oznaczenia zostały zastąpione wartością wynoszącą połowę tego limitu;

[#] średnia arytmetyczna logarytmów naturalnych wartości IgE.

Średni wiek chorych uwzględnionych we wszystkich trzech analizowanych badaniach wynosił około 50 lat i większość (55-68%) stanowiły kobiety, średnie BMI wyniosło około 28 kg/m². Pacjenci uwzględnieni w analizowanych badaniach charakteryzowali się ciężką astmą, średnia należna wartość FEV₁ wyniosła około 60%, a wskaźnik FEV₁/FVC mieścił się w zakresie 61-68%. Średni czas trwania astmy wynosił 17-20 lat. Objawy były słabo kontrolowane – chorzy doświadczali średnio od 2,9 do 3,8 ciężkich zaostrzeń rocznie, przy czym od 14% do 26% chorych miało zaostrzenia, które wymagały hospitalizacji. Świadczy o tym także wynik w skali ACQ wynoszący około 2,0-2,5 punktów. W badaniu *DREAM* oraz *MENSA* około 23-30% stosowało przewlekle doustne glikokortykosteroidy – w odróżnieniu od tych dwóch badań, w próbie *SIRIUS* wszyscy pacjenci stosowali doustne kortykosteroidy, co było warunkiem uczestnictwa w tej próbie klinicznej. Mediana średniej dziennej dawki OCS wynosiła 10-15 mg prednizonu. Średnia liczba eozynofili we krwi u włączonych pacjentów mieściła się w przedziale od 230 do 320 komórek/ μ l.

Pacjenci wyjściowo odznaczali się również stosunkowo niską jakością życia (około 50 punktów w kwestionariuszu SGRQ w badaniach *MENSA* oraz *SIRIUS*, oraz około 4 punktów w kwestionariuszu AQLQ w badaniu *DREAM*).

Dodatkowo w badaniach *MENSA* (doniesienie *Albers 2015*) i *SIRIUS* (doniesienie *Prazma 2015*) wyróżniono podgrupy chorych, którzy stosowali lub nie stosowali omalizumabu w ramach wcześniejszej terapii astmy (w przypadku stosowania leku mediany okresu terapii wynosiły odpowiednio 12 i 8 miesięcy). W obu próbach główną przyczyną przerwania stosowania wspomnianego leku był brak skuteczności terapii, odpowiednio u 56/75 (75%) i 37/45 (82%) chorych. Wyróżnione podgrupy pacjentów były na ogół porównywalne pod względem wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych, jedynie w doniesieniu *Prazma 2015* zaznaczono, iż chorzy z terapią omalizumabem w wywiadzie stosowali wyższą dawkę OCS, a także odznaczali się wyższym poziomem przeciwciał IgE w surowicy i wyższą liczbą eozynofili.

1.5.2.3. Wiarygodność zewnętrzna

Charakterystyka produktu leczniczego Nucala® (*ChPL Nucala® 2016*) wskazuje, że lek ten jest przeznaczony do leczenia uzupełniającego u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. W proponowanym programie lekowym (przedstawionym w Analizie Problemu Decyzyjnego, *Aestimo APD 2016*) kryteria te zostały uszczegółowione. Poniżej przeanalizowano zgodność kryteriów rejestracyjnych i refundacyjnych z populacją włączaną do badań klinicznych dotyczących oceny mepolizumabu:

- wiek powyżej 18. roku życia – w odnalezionych badaniach włączano pacjentów ≥ 12 lat, jedynie w ośrodkach z krajów gdzie występowały przepisy ograniczające uczestnictwo niepełnoletnich w badaniach klinicznych włączono jedynie dorosłych. Ostatecznie jednak średni wiek wyniósł 48-50 lat, trudno jest określić odsetek populacji poniżej 18 r.ż., ale nie jest to czynnik ograniczający wiarygodność zewnętrzną przeprowadzonej oceny;
- astma ciężka, oporna na leczenie – we wszystkich badaniach kryterium to było spełnione (konieczność stosowania wysokich dawek ICS wraz z dodatkowymi lekami kontrolującymi przebieg choroby jako kryteria włączenia; dodatkowo konieczność przewlekłego stosowania OCS – wszyscy chorzy w *SIRIUS*, 23-30% w *DREAM* i *MENSA*); dodatkowo brak kontroli choroby pomimo takiego leczenia:
 - co najmniej dwa zaostrzenia jako kryterium włączenia w *DREAM* i *MENSA*, w badaniu *SIRIUS* w poprzedzającym roku ciężkie zaostrzenia astmy występowały średnio w liczbie 3,3 (SD: 3,4) oraz 2,9 (SD: 2,8);
 - średni wynik kwestionariusza ACQ > 2 we wszystkich badaniach;
 - średnia należna wartość FEV_1 w zakresie 58-62%, a FEV_1/FVC 61-68% we wszystkich badaniach;
- astma eozynofilowa – kryterium zgodne z programem lekowym w badaniu *MENSA* i *SIRIUS*, w wcześniejszym badaniu *DREAM* szersze kryteria zapalenia eozynofilowego, obejmującego także kryterium ≥ 300 komórek/ μl w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację, ostatecznie zbliżona średnia liczba eozynofili w badaniach – 250-280/ μl w *DREAM*, 230-320 w *MENSA* i *SIRIUS*;
- cechy utrwalonej obturacji oskrzeli – $FEV_1 < 80\%$ – kryterium włączenia obecne we wszystkich badaniach.

Obecnie w programie leczenia astmy oskrzelowej omalizumabem uczestniczy około 434 chorych (stan na grudzień 2015 według sprawozdań komisji ds. tego programu), przy czym znaczną większość chorych (90,91%) stanowią pacjenci dorośli (18 lat i więcej, wg informacji z prezentacji *Jahnz-Różyk 2014*). Według oszacowań większość z tych pacjentów (78%, *Tran 2016* – liczba chorych z zawartością eozynofili > 150 komórek/ μl wśród chorych z astmą atopową) kwalifikowałaby się również do leczenia mepolizumabem. Jako element oceny wiarygodności zewnętrznej poddano porównaniu także podobieństwo charakterystyk populacji w odnalezionych badaniach klinicznych dla mepolizumabu z populacją obecnie stosującą leki biologiczne w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej astmy.

Szczegółowe dane na temat charakterystyki populacji uczestniczącej w programie lekowym odnaleziono w dwóch prezentacjach prof. Jahnz-Różyk, z 2014 roku (dane dla $n = 252$ pacjentów, *Jahnz-*

Różyk 2014) oraz z 2015 roku (dane dla próby 85 pacjentów, *Jahnz-Różyk 2015*). Większość pacjentów w programie stanowią kobiety (61%), podobnie jak w badaniach klinicznych – średnio 60% kobiet, natomiast średni wiek pacjentów w programie wynosił około 45 lat i jest nieznacznie niższy niż w badaniach klinicznych (48-50 lat). Z kolei średni czas trwania astmy wśród pacjentów leczonych omalizumabem w ramach programu lekowego wynosił 23,97 (SD: 13,3), co było nieco większą wartością niż ta obserwowana w badaniach (17-20 lat). Należna wartości FEV₁ wśród pacjentów uczestniczących w programie wynosiła wyjściowo około 63%, tak więc pod względem tego parametru populacja obecnie leczona w programie jest również zbliżona do populacji włączanej do uwzględnianych badań – 58% do 62%. W programie lekowym pacjenci częściej doświadczali zaostrzeń choroby: wyjściowo ich średnia roczna liczba w przeliczeniu na pacjenta wynosiła 4,84 i była wyższa od tej obserwowanej w badaniach – 3,10 do 3,70 zaostrzeń na pacjenta na rok. Również wyjściowa kontrola objawów astmy według kwestionariusza ACQ była nieco gorsza (wyższy wynik), niż w analizowanych badaniach: 3,60 punktów w porównaniu do 2,10-2,35 punktów. Wynik wyjściowej oceny jakości życia pacjentów z astmą (kwestionariusz AQLQ) był nieco lepszy (wyższy wynik) w analizowanych badaniach, w porównaniu do populacji z programu: 4,15 punktów vs 3,01.

Ze względu natomiast na różnice w kryteriach włączenia odnośnie stężenia IgE, wartość ta wyniosła w programie lekowym średnio około 316-339 IU/ml (włączani są pacjenci z astmą IgE zależną) i była wyższa niż w badaniach oceniających mepolizumab (*MENSA* oraz *SIRIUS*), gdzie raportowano stężenie IgE i wyniosło ono średnio 114-180 IU/ml, co wynika z faktu, że stężenie IgE nie jest kryterium włączenia dla mepolizumabu.

Wybrane charakterystyki chorych biorących udział w badaniach, oraz chorych uczestniczących w programie zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 13. Porównanie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych włączonych do badań dotyczących mepolizumabu oraz aktualnie uczestniczących w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem.

Parametr	<i>DREAM</i> (N = 308)	<i>MENSA</i> (N = 576)	<i>SIRIUS</i> (N = 135)	Chorzy w programie lekowym (<i>Jahnz-Różyk 2015</i>) (N = 85)	Chorzy w programie lekowym (<i>Jahnz-Różyk 2014</i>) (N = 252)
Średni wiek (SD) [lata]	48,29 (11,20)*	50,01 (bd.)*	50,00 (bd.)*	44,92 (14,09)	45,5 (bd.)*
Odsetek kobiet, n (%)	201 (65,26%)*	329 (57,12%)*	74 (54,81%)*	52* (61,17%)	156 (61,90%)*
Średnia masa ciała, (SD) [kg]	bd.	bd.	bd.	77,36 (18,21)	76,09 (bd.)*
Średnie stężenie IgE, (SD) [IU/ml]	bd.	159,95 (14,21)*	115,53 (1,81)*	338,96 (260,49)	316,13 (bd.)*

Parametr	<i>DREAM</i> (N = 308)	<i>MENSA</i> (N = 576)	<i>SIRIUS</i> (N = 135)	Chorzy w programie lekowym (<i>Jahnz-Różyk 2015</i>) (N = 85)	Chorzy w programie lekowym (<i>Jahnz-Różyk 2014</i>) (N = 252)
Średni czas trwania astmy, (SD) [lata]	18,45 (13,89)*	19,94 (13,83)*	18,72 (13,16)	23,97 (13,3)	bd.
Średnia należna wartość FEV ₁ , (SD) [%]	59,50 (15,49)*	61,02 (17,98)*	58,72 (17,71)*	61,77 (23,33)	63,03 (bd.)*
Średni wynik ACQ, (SD) [punkty]	2,35 (1,11)*	2,22 (1,20)*	2,10 (1,25)	bd.	3,60 (bd.)*
Średni wynik AQLQ, (SD) [punkty]	4,15 (1,20)*	bd.	bd.	bd.	3,01 (bd.)*
Średnia dawka systemowych glikokortykosteroidów	bd.	13,2 (bd.)	bd.	bd.	12,58 (bd.)*
Średnia liczba zaostrzeń/pacjenta/rok (SD)	3,70 (3,46)	3,63 (2,58)*	3,10 (3,12)*	bd.	4,84 (bd.)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podsumowując, populacja uwzględniona w analizowanych badaniach ze względu na kryteria włączenia i wybrane charakterystyki wyjściowe jest zbliżona do populacji aktualnie uczestniczącej w programie lekowym leczenia ciężkiej astmy lekami biologicznymi, zatem prezentowane wyniki charakteryzują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Analizowane badania oceniały skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo mepolizumabu w porównaniu do placebo, stosowanych wraz ze standardową terapią (SoC, z ang. *Standard of Care*). Mepolizumab był stosowany podskórnie (zarejestrowane podanie; w *SIRIUS* i jedno ramię *MENSA*), a we wcześniejszych próbach klinicznych również dożylnie (uwzględniono dawki równoważne iv w *DREAM* oraz *MENSA* – gdzie porównano grupy iv oraz sc).

W każdym z analizowanych badań mepolizumab lub dopasowane placebo podawano co 4 tygodnie (28 dniowy cykl), jako terapie dodane do stosowanej standardowej terapii. W badaniu *DREAM* lek podawano dożylnie (iv, z ang. *intravenously*) w dawkach 75 mg, 250 oraz 750 mg – ponieważ jedynie dawka 75 mg odpowiada obecnie zalecanej (100 mg podskórnie [sc z ang. *subcutaneously*]), została wybrana do oceny skuteczności leku – grupy z pozostałym dawkowaniem nie zostały uwzględnione w analizie. Wybór wspomnianych dawek poparty jest informacjami z charakterystyki produktu leczniczego oraz informacja z protokołów badań *DREAM* oraz *MENSA* (*ChPL Nucala® 2016, Ortega 2014, Pavord 2012*). W próbie *MENSA* lek podawano zarówno podskórnie (w dawce 100 mg), jak i dożylnie (75 mg), natomiast w badaniu *SIRIUS* mepolizumab podawano podskórnie w dawce 100 mg.

Przewlekłe stosowanie OCS mogło wchodzić w zakres SoC w każdym z badań, ale w próbie *SIRIUS* wymagano by taką terapię otrzymywali wszyscy chorzy. W fazie wstępnej tego badania następowała optymalizacja leczenia doustnymi glikokortykoidami, której celem było uzyskanie zadowalającej kontroli astmy przy użyciu minimalnej dawki OCS. W czasie tej fazy redukowano co tydzień dawkę OCS do momentu odnotowania zaostrzenia objawów astmy, lub zwiększenia wyniku kwestionariusza ACQ o $\geq 0,5$ punktu. Po randomizacji dawkę OCS utrzymywano na ustalonym poziomie przez 4 tygodnie, po czym następowała faza redukcji w której dawkę doustnych glikokortykosteroidów zmniejszano o 1,25-10 mg/dzień co 4 tygodnie (w zależności od objawów astmy i niewydolności kory nadnerczy) – faza ta trwała do 20. tygodnia badania. Po fazie redukcji następowała faza stabilizacji dawki, w której nie zmieniano dawkowania OCS (faza trwała do 24. tygodnia).

Szczegóły odnośnie interwencji zastosowanych w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania mepolizumabu z placebo.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie i pozostałe informacje
<i>DREAM</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Mepo iv + SoC: mepolizumab (Mepo), 75 mg dożylnie (iv), co 4 tygodnie (zaplanowano wykonanie 13 iniekcji) + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) 	<ul style="list-style-type: none"> • PBO + SoC: placebo (PBO), 100 ml 0,9% roztworu NaCl dożylnie (iv), co 4 tygodnie (zaplanowano wykonanie 13 iniekcji) + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) 	<p>W badaniu wyróżniono dodatkowo 2 grupy mepolizumabu podawanego dożylnie w dawkach 250 i 750 mg – nieuwzględnione w raporcie</p> <p>Dodatkowe leczenie: brak informacji</p>
<i>MENSA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Mepo sc + SoC: mepolizumab (Mepo), 100 mg podskórnice (sc) + placebo dopasowane do mepolizumabu podawanego dożylnie (iv), co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) • Mepo iv + SoC: mepolizumab (Mepo), 75 mg dożylnie (iv) + placebo dopasowane do mepolizumabu podawanego podskórnice (sc), co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) 	<ul style="list-style-type: none"> • PBO + SoC: placebo (PBO) dopasowane do mepolizumabu podawanego podskórnice (sc) + placebo (PBO) dopasowane do mepolizumabu podawanego dożylnie (iv), co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) 	<p>Dodatkowe leczenie: brak informacji</p>
<i>SIRIUS</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Mepo sc + SoC: mepolizumab (Mepo), 100 mg podskórnice (sc), co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) 	<ul style="list-style-type: none"> • PBO + SoC: placebo (PBO), podskórnice (sc), co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) 	<p>W badaniu wszyscy chorzy otrzymywali przewlekłe OCS – w fazie wstępnej następowała optymalizacja dawkowania tego leczenia</p> <p>Dodatkowe leczenie: brak informacji</p>

1.5.4. Skuteczność kliniczna

W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej mepolizumabu w porównaniu do placebo, podawanych wraz z terapią standardową, uzyskane w ramach badań *DREAM*, *MENSA* oraz *SIRIUS*. W pierwszych dwóch badaniach głównym punktem końcowym był wpływ leczenia na częstość zaostrzeń choroby, natomiast w próbie *SIRIUS* – na zmniejszenie dawkowania (lub zaprzestanie stosowania) OCS. Ponadto w badaniach oceniono również parametry spirometryczne (FEV_1 , PEF), kontrolę objawów astmy (kwestionariusz ACQ), jakość życia (kwestionariusze SGRQ oraz AQLQ), a także przedstawiono subiektywną ocenę korzyści odnoszonej z leczenia (w badaniu *MENSA*).

Wyniki obliczeń statystycznych dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono według autorów publikacji, jeśli takie były dostępne – w niektórych przypadkach wykonywano obliczenia własne, co zostało odpowiednio zaznaczone. Dla punktów końcowych prezentowanych zarówno w badaniu *DREAM*, jak i *MENSA*, wykonywano metaanalizę zgodnych grup, czyli mepolizumabu podawanego dożylnie – dla porównania przedstawiono obok dla mepolizumabu podawanego podskórnym z badań *MENSA* i *SIRIUS*. Danych z próby *SIRIUS* nie metaanalizowano z pozostałymi badaniami z uwagi na nieco różną metodykę tego badania wynikającą z odmiennego celu, co wpłynęło na różnice w kryteriach włączenia, doborze głównego punktu końcowego i specyficzny protokół dotyczący stosowania OCS. Ponieważ w metaanalizach wykorzystywano wartości podane przez autorów poszczególnych badań, obliczenia wykonywano za pomocą metody odwrotnych wariancji.

W badaniach *DREAM* oraz *MENSA* podano wyniki analizy wybranych punktów końcowych w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej liczby eozynofili, ponadto w badaniu *DREAM* przedstawiono również wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie stężenia IgE (obie te podgrupy są istotne w kontekście kryteriów proponowanego programu lekowego oraz porównania efektywności mepolizumabu oraz omalizumabu). Wyniki dla tych podgrup przedstawiono przy opisie odpowiednich punktów końcowych.

1.5.4.1. Zaostrzenia astmy

1.5.4.1.1. Klinicznie istotne zaostrzenia astmy

Klinicznie istotne zaostrzenia astmy oceniono w każdym z analizowanych badań. W próbie *DREAM* zostały zdefiniowane jako pogorszenie objawów astmy wymagającego zastosowania doustnych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni, hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym i musiały być potwierdzone przez wyniki innych pomiarów (notowane przez pacjentów w elektronicznym dzienniku): zmniejszenie wartości PEF poniżej limitu uznawanego za stabilną wartość dla danego pacjenta; 50%

zwiększenie użycia leczenia ratunkowego przez przynajmniej 2 z 3 kolejnych dni; zwiększona częstość wybudzeń nocnych z powodu astmy przez przynajmniej 2 z 3 kolejnych dni; lub wynik oceny objawów choroby wynoszący 5 (skala 0-5) przez przynajmniej 2 z 3 kolejnych dni. U pacjentów otrzymujących przewlekle doustne kortykosteroidy, zaostrzenia astmy definiowano jako konieczność co najmniej podwojenia dawki przez przynajmniej 3 dni.

Definicja zaostrzeń była podobna w próbie *MENSA* – klinicznie istotne zaostrzenia definiowano jako pogorszenie objawów astmy, które wymagało zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni, hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym – w badaniu tym zaznaczono, że obserwacja zaostrzeń była potwierdzona danymi z elektronicznego dzienniczka, prowadzonego przez pacjenta.

W badaniu *SIRIUS*, gdzie wszyscy chorzy otrzymywali przewlekle doustne glikokortykosteroidy, klinicznie istotne zaostrzenia choroby zdefiniowano jako konieczność co najmniej podwojenia dawki otrzymywanych glikokortykosteroidów przez przynajmniej 3 dni, lub jako zaostrzenia wymagające hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym.

Dane odnośnie analizowanego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 15. Średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok, badania *DREAM*, *MENSA* oraz *SIRIUS*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		Rate Ratio (95% CI)
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
<i>DREAM</i> (Mepo iv + SoC)	153	1,24 (13,95*)	155	2,40 (13,90*)	0,52 (0,39; 0,69) p < 0,0001
<i>MENSA</i> (Mepo sc + SoC)	194	0,83 (bd.)	191	1,74 (bd.)	0,47 (0,35; 0,64)*^ p < 0,001
<i>MENSA</i> (Mepo iv + SoC)	191	0,93 (bd.)	191	1,74 (bd.)	0,53 (0,40; 0,72)*^ p < 0,001
<i>SIRIUS</i> (Mepo sc + SoC)	69	1,44 (bd.)	66	2,12 (bd.)	0,68 (0,47; 0,99) p = 0,04

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

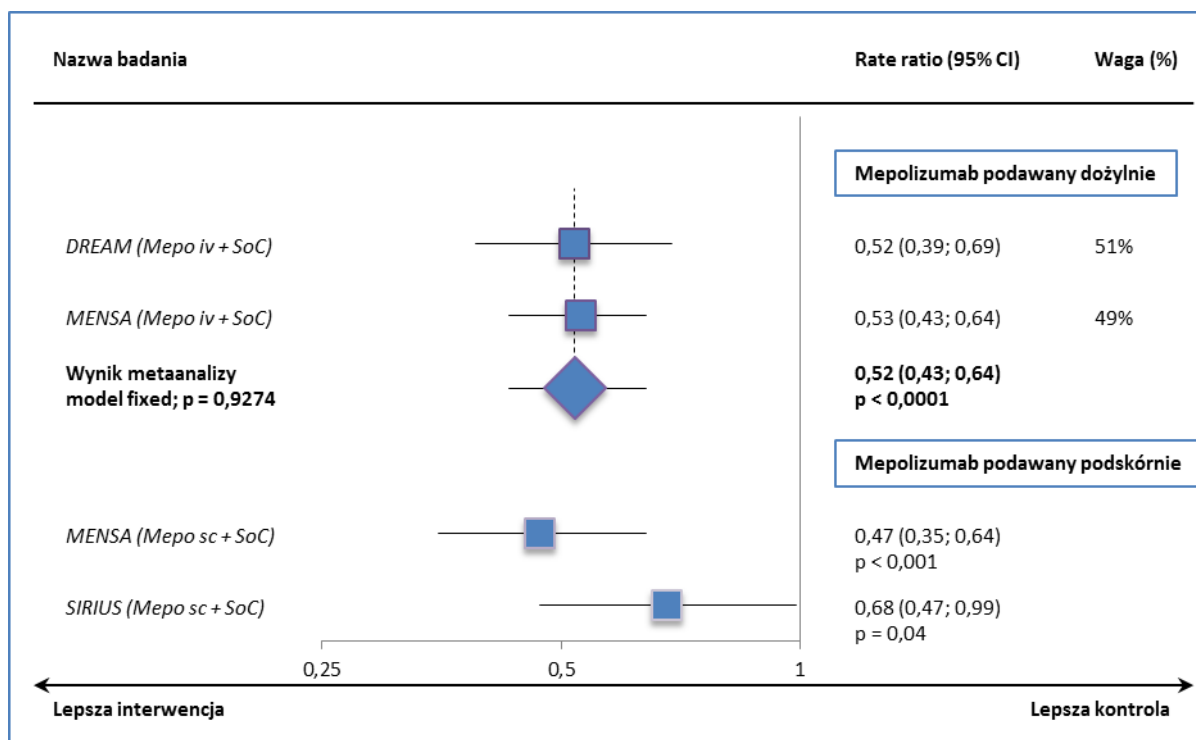
^ w badaniu przedstawiono różnicę w procentowym zmniejszeniu częstości zaostrzeń wobec grupy placebo; *rate ratio* obliczono jako 1-przedstawiona różnica.

W każdym z analizowanych badań średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń przypadająca na 1 pacjenta na rok była znamienne niższa u chorych otrzymujących mepolizumab, niż u chorych otrzymujących placebo i wynosiła od 0,83 do 1,44 zdarzeń/pacjenta/rok w grupie mepolizumabu, oraz od 1,74 do 2,40 zdarzeń/pacjenta/rok w grupie placebo. Stosunek częstości klinicznie istotnych zaostrzeń w grupie interwencji wobec grupy kontroli świadczył o około 50% zmniejszeniu takich zaostrzeń po zastosowaniu mepolizumabu.

Ponadto w badaniu *MENSA* istotny statystycznie efekt mepolizumabu w porównaniu do placebo we wpływie na częstość występowania zaostrzeń astmy odnotowano również w podgrupie chorych stosujących wcześniej omalizumab: częstość względna = 0,43 (95% CI: 0,21; 0,88), jak i u pacjentów, którzy nie stosowali tego leku w ramach wcześniejszej terapii astmy: częstość względna = 0,53 (95% CI: 0,40; 0,69) (doniesienie *Albers 2015*). Wiadomo przy tym, że w próbie *SIRIUS* częstość występowania zaostrzeń astmy była zbliżona u pacjentów stosujących lub niestosujących wcześniej omalizumabu, odpowiednio 33% vs 29% (doniesienie *Prazma 2015*).

Wykorzystując dane z analizowanych badań przeprowadzono metaanalizę stosunku średniej liczby klinicznie istotnych zaostrzeń objawów astmy przypadających na pacjenta/rok w grupie otrzymującej mepolizumab, w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo). W obliczeniach wykorzystano wskaźnik RR (*rate ratio*) podany przez autorów każdego z badań (w przypadku próby *MENSA* konieczne było przeliczenie procentowej redukcji względem grupy placebo na RR), przeprowadzając metaanalizę metodą odwrotnych wariacji. Wyniki obliczeń zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 3. Metaanaliza stosunku średniej liczby klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w grupie mepolizumabu wobec grupy placebo, badania *DREAM*, *MENSA* oraz *SIRIUS*.



Uzyskany w wyniku metaanalizy stosunek średniej liczby klinicznie istotnych zaostrzeń objawów astmy przypadający na pacjenta/rok, w grupie otrzymującej mepolizumab do grupy kontrolnej wyniósł 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64) i był znamiennej statystycznie (p < 0,0001), zatem leczenie mepolizumabem zmniejszało częstość klinicznie istotnych zaostrzeń objawów astmy o 48%. Ponieważ w przeprowadzonych obliczeniach nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności (p = 0,9274),

w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*). Wynik metaanalizy był porównywalny z wynikami uzyskanymi dla mepolizumabu podawanego podskórnym w ramach badania *MENSA*: RR = 0,47 (95% CI: 0,35; 0,64), p < 0,001. W badaniu *SIRIUS* efekt mepolizumabu był słabiej wyrażony, niemniej nadal istotny: RR = 0,68 (95% CI: 0,47; 0,99), p = 0,04, przy czym należy mieć na uwadze, że w badaniu tym doszło do znamiennej redukcji częstości zaostrzeń przy jednoczesnym istotnym zmniejszeniu dawki OCS.

W badaniu *DREAM* przedstawiono wyniki obliczeń stosunku średniej liczby klinicznie istotnych zaostrzeń objawów astmy w grupie mepolizumabu w stosunku do kontroli w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej liczby eozynofili oraz wyjściowego stężenia IgE. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Analiza częstości zaostrzeń w wybranych podgrupach badania *DREAM*, mepolizumab vs placebo.

Analizowana podgrupa	RR (95% CI)
Liczba eozynofili ≤ 150 komórek/μl (n = 161)	0,92 (0,58; 1,45); NS
Liczba eozynofili > 150 do ≤ 300 komórek/μl (n = 161)	0,45 (0,25; 0,80); IS
Liczba eozynofili > 300 do ≤ 500 komórek/μl (n = 135)	0,69 (0,43; 1,09); NS
Liczba eozynofili > 500 komórek/μl (n = 159)	0,27 (0,19; 0,39); IS
Stężenie IgE ≤ 30 IU/ml (n = 70)	0,39 (0,22; 0,70); IS
Stężenie IgE > 30 do ≤ 700 IU/ml (n = 461)	0,61 (0,47; 0,80); IS
Stężenie IgE >700 IU/ml (n = 83)	0,38 (0,21; 0,68); IS

W większości analizowanych podgrup uzyskano wyniki istotne statystycznie, a wartości obliczonego wskaźnika RR były zbliżone do tych obserwowanych w głównej analizie. Jedynie wśród chorych z liczbą eozynofili ≤ 150 komórek/μl efekt był słabiej wyrażony i nie osiągnął progu istotności statystycznej: RR = 0,92 (95% CI: 0,58; 1,45). Także u chorych z liczbą eozynofili w zakresie 300-500 komórek/μl nie udało się wykazać istotnego statystycznie efektu: RR = 0,69 (95% CI: 0,43; 1,09), chociaż w tym przypadku wyniki były zbliżone do progu istotności.

W badaniu *MENSA* podano jedynie wyniki dla podgrupy chorych z liczbą eozynofili > 500 komórek/μl (n = 177): roczna częstość zaostrzeń wynosiła 0,46 u chorych otrzymujących mepolizumab podskórnym, 0,58 u chorych otrzymujących lek dożylnie oraz 2,26 w grupie placebo; po 32 tygodniach leczenia różnica wyniosła 80% pomiędzy grupą mepolizumabu podawanego podskórnym a placebo, oraz 74% pomiędzy grupą mepolizumabu podawanego dożylnie a placebo.

1.5.4.1.2. Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji

Autorzy badań *DREAM* oraz *MENSA* przedstawili informacje o liczbie zaostrzeń objawów astmy przypadających na pacjenta na rok, które wymagały wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji/pacjenta/rok, badania *DREAM* oraz *MENSA*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		Rate Ratio (95% CI)
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
<i>DREAM</i> (Mepo iv + SoC)	153	0,17 (16,70*)	155	0,43 (15,83*)	0,40 (0,19; 0,81), IS
<i>MENSA</i> (Mepo sc + SoC)	194	0,08 (bd.)	191	0,20 (bd.)	0,39 (0,18; 0,83)*^; p = 0,02
<i>MENSA</i> (Mepo iv + SoC)	191	0,14 (bd.)	191	0,20 (bd.)	0,68 (0,33; 1,41)*^;

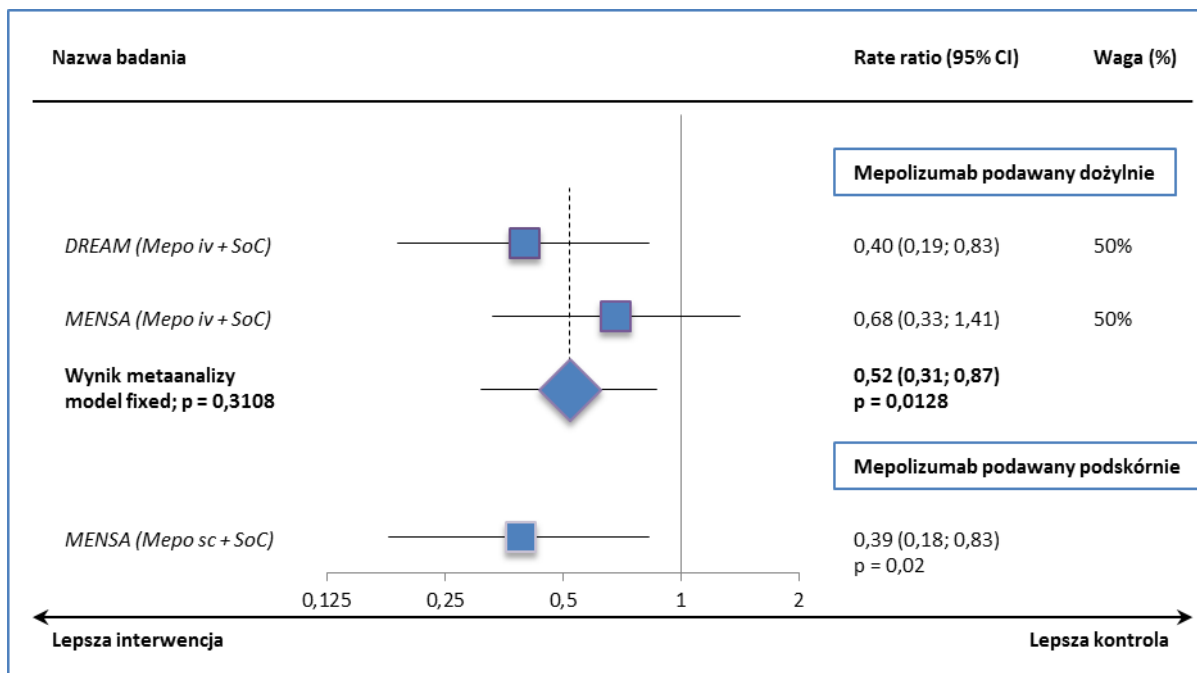
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu przedstawiono różnicę w procentowym zmniejszeniu częstości zaostrzeń wobec grupy placebo; *rate ratio* obliczono jako 1-przedstawiona różnica.

W obu analizowanych badaniach średnia liczba zaostrzeń objawów astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji przypadająca na pacjenta/rok była liczbowo mniejsza w grupach otrzymujących mepolizumab, w porównaniu do grupy kontrolnej, co było znamiennej statystycznie różnicą w większości przypadków. Jedynie w badaniu *MENSA*, dla porównania mepolizumabu podawanego dożylnie z kontrolą, nie wykazano znamiennej statystycznie różnic ($p = 0,30$).

Wykorzystując dane z obu analizowanych badań, przeprowadzono metaanalizę stosunku (*rate ratio*) średniej liczby zaostrzeń objawów wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w grupie mepolizumabu do grupy placebo (obliczenia metodą odwrotnych wariancji z wykorzystaniem wyników podanych przez autorów publikacji). Wyniki obliczeń zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 4. Metaanaliza stosunku średniej liczby zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w grupie mepolizumabu wobec grupy placebo (metoda odwrotnych wariacji), badania DREAM oraz MENSA.



Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy, które wymagały wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji była o 48% mniejsza u chorych leczonych mepolizumabem, w porównaniu do chorych otrzymujących terapię kontrolną: wskaźnik *rate ratio* obliczony dla tego porównania wyniósł 0,52 (95% CI: 0,31; 0,87) i był znamiennej statystycznie ($p = 0,0128$). Ponieważ w obliczeniach metaanalizy nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności ($p = 0,3108$), posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*). Wyniki z badania *MENSA* dla porównania mepolizumabu podawanego **podskórnice** z grupą kontrolną również wskazywały na istotny efekt – stosowanie mepolizumabu wiązało się z redukcją opisywanych zaostrzeń o 61%, RR = 0,39 (95% CI: 0,18; 0,83), $p = 0,02$.

1.5.4.1.3. Zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji

W badaniach *DREAM* oraz *MENSA* wyróżniono zaostrzenia objawów astmy, które wymagały hospitalizacji i przedstawiono ich liczbę przypadającą na pacjenta na rok. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej. Dane dotyczące wyróżnionego punktu końcowego przedstawiono również w badaniu *SIRIUS*, przy czym były one dostępne w postaci doniesienia *Bel 2014a*.

Tabela 18. Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji/pacjenta/rok, badania DREAM, MENSA oraz SIRIUS.

Badanie	Interwencja		Kontrola		Rate Ratio (95% CI)
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
DREAM (Mepo iv + SoC)	153	0,11 (17,55*)	155	0,18 (16,64*)	0,61 (0,28; 1,33), NS

Badanie	Interwencja		Kontrola		Rate Ratio (95% CI)
	N	średnia (SD)	N	średnia (SD)	
<i>MENSA</i> (<i>Mepo sc + SoC</i>)	194	0,03 (bd.)	191	0,10 (bd.)	0,31 (0,11; 0,91)*^; p = 0,03
<i>MENSA</i> (<i>Mepo iv + SoC</i>)	191	0,06 (bd.)	191	0,10 (bd.)	0,61 (0,23; 1,66)*^; p = 0,33
<i>SIRIUS</i> (<i>Mepo sc + SoC</i>) [§]	66	0,00 (bd.)	69	0,22* (bd.)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

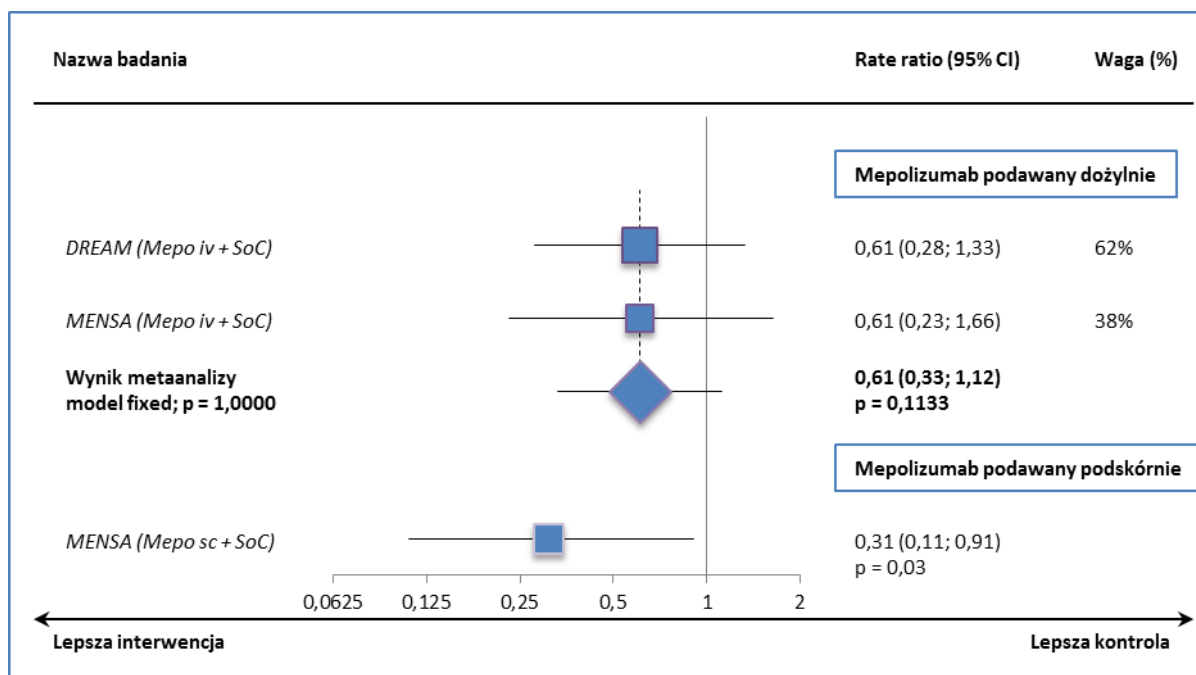
^ w badaniu przedstawiono różnicę w procentowym zmniejszeniu częstości zaostrzeń wobec grupy placebo; rate ratio obliczono jako 1-przedstawiona różnica;

§ dane przedstawiono w doniesieniu *Bel 2014a*; w przypadku grupy kontrolnej wartość średnią w ujęciu rocznym uzyskano poprzez podzielenie całkowitej liczby zaostrzeń (n = 7) przez liczbę pacjentów (N = 69) w grupie i uwzględnienie okresu obserwacji względem okresu 1 roku (52/24 tyg.).

Częstość występowania zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji, przypadająca na pacjenta/rok była mniejsza w grupach otrzymujących mepolizumab, w porównaniu do grup kontrolnych, jednak istotne statystycznie różnice wykazano jedynie w badaniu *MENSA* dla porównaniu mepolizumabu podawanego podskórnie z placebo (p = 0,03).

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę stosunku częstości (*rate ratio*) występowania zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji u pacjentów leczonych mepolizumabem oraz u pacjentów otrzymujących placebo. W obliczeniach wykorzystano dane z badań *DREAM* oraz *MENSA* przeprowadzając metaanalizę metodą odwrotnych wariancji.

Wykres 5. Metaanaliza stosunku średniej liczby zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji w grupie mepolizumabu wobec grupy placebo, badania *DREAM* oraz *MENSA*.



Częstość zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji była niższa w grupie mepolizumabu iv w porównaniu do kontroli, *rate ratio* wyniosło 0,61 (95% CI: 0,33; 1,12), ale nie osiągnęło znamienności statystycznej, $p = 0,1133$. Z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 1,0000$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*). W przeciwieństwie do wyniku metaanalizy, w badaniu *MENSA* wykazano istotny efekt w ocenie leku podawanego **podskórnie** – zmniejszył on częstość występowania zaostrzeń wymagających hospitalizacji o 69% w porównaniu z grupą kontrolną, RR = 0,31 (95% CI: 0,11; 0,91), $p = 0,03$.

1.5.4.1.4. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy

Ocenę czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy (metoda Kaplana-Meiera) przedstawiono w dwóch analizowanych badaniach, *DREAM* (zaznaczono że chodziło o czas do pierwszego klinicznie istotnego zaostrzenia astmy) oraz *MENSA*. W tabeli poniżej zamieszczono informacje o prawdopodobieństwie wystąpienia zaostrzeń w okresie obserwacji, przedstawiono również hazard względny pojawienia się zaostrzenia w danym okresie obserwacji.

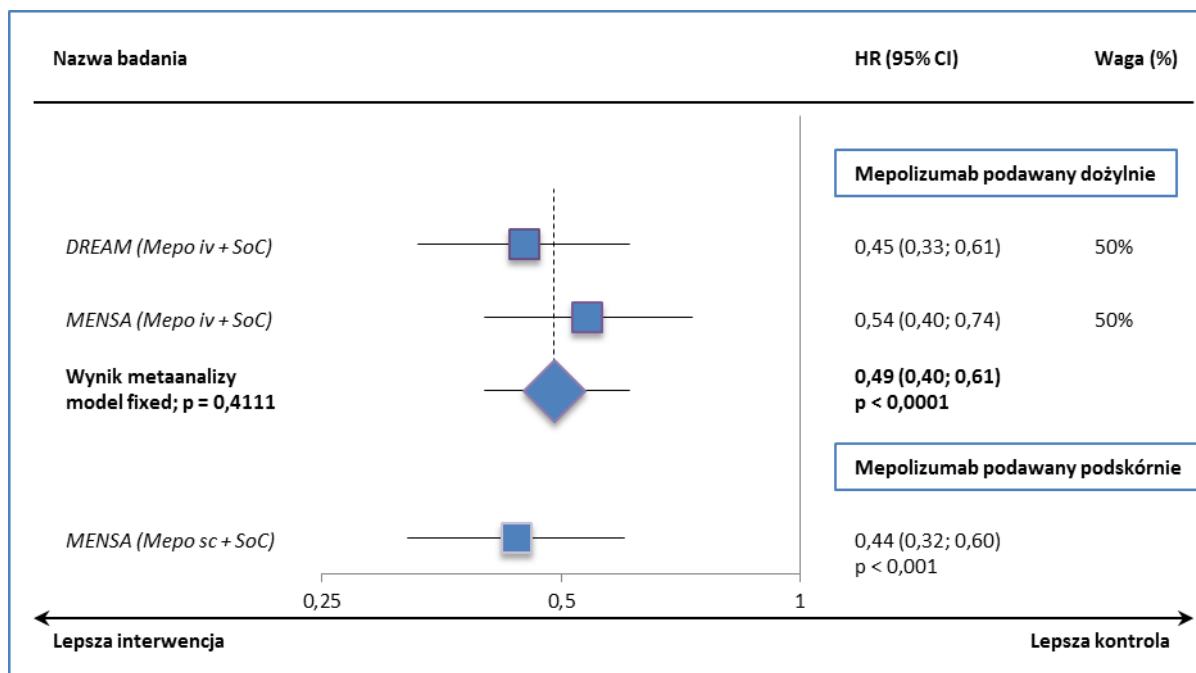
Tabela 19. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy, badania *DREAM* oraz *MENSA*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		HR (95% CI)
	N	ryzyko wystąpienia zaostrzenia [%] (95% CI)	N	ryzyko wystąpienia zaostrzenia [%] (95% CI)	
do 16 tygodnia					
<i>MENSA</i> (<i>Mepo sc + SoC</i>)	194	23,6% (18,2%; 30,3%)	191	44,8% (38,0%; 52,2%)	bd.
<i>MENSA</i> (<i>Mepo iv + SoC</i>)	191	27,7% (21,9%; 34,8%)	191	44,8% (38,0%; 52,2%)	bd.
do 32 tygodnia (do 52 w badaniu <i>DREAM</i>)					
<i>DREAM</i> (<i>Mepo iv + SoC</i>)	153	bd.	155	bd.	0,45 (0,33; 0,61) p < 0,0001
<i>MENSA</i> (<i>Mepo sc + SoC</i>)	194	32,8% (26,6%; 40,0%)	191	56,4% (49,4%; 63,7%)	0,44 (0,32; 0,60) p < 0,001
<i>MENSA</i> (<i>Mepo iv + SoC</i>)	191	37,2% (30,7%; 44,6%)	191	56,4% (49,4%; 63,7%)	0,54 (0,40; 0,74) p < 0,001

W badaniu *MENSA* prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia objawów w danym okresie obserwacji było o 56% mniejsze przy zastosowaniu mepolizumabu podskórnie, oraz o 46% mniejsze przy zastosowaniu tego leku dożylnie, w porównaniu do grupy placebo: odpowiednio HR = 0,44 (95% CI: 0,32; 0,60), $p < 0,001$ oraz HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,74), $p < 0,001$. Zbliżone wyniki uzyskano w badaniu *DREAM*: HR = 0,45 (95% CI: 0,33; 0,61).

Wykorzystując dane z obu badań, przeprowadzono metaanalizę hazardu względnego dla ryzyka wystąpienia zaostrzenia objawów astmy w danym okresie obserwacji. W obliczeniach posłużono się metodą odwrotnych wariancji, a wyniki zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 6. Metaanaliza hazardu względnego zaostrzenia astmy w grupie mepolizumabu wobec grupy placebo, badania DREAM oraz MENSA.



Uzyskany w metaanalizie hazard względny (mepolizumab vs kontrola) wyniósł 0,49 (95% CI: 0,40; 0,61), co było znamienym statystycznie wynikiem ($p < 0,0001$) wskazującym na zmniejszenie o 51% ryzyka pojawienia się zaostrzeń objawów astmy w danym okresie obserwacji. Ponieważ w obliczeniach nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności ($p = 0,4111$), metaanalizę przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych (*fixed*). Wyniki dla porównania mepolizumabu podawanego **podskórn**ie z leczeniem kontrolnym były zbliżone do wyniku metaanalizy: HR = 0,44 (95% CI: 0,32; 0,60), $p < 0,001$.

1.5.4.1.5. Zużycie OCS w leczeniu zaostrzeń

W trakcie okresu obserwacji badania MENSA pacjenci w grupie placebo otrzymali większą łączną dawkę doustnych glikokortykosteroidów w leczeniu zaostrzeń, niż chorzy otrzymujący mepolizumab podawany podskórnie lub dożylnie: ogółem, OCS były stosowane w leczeniu zaostrzeń przez 2037 dni w grupie placebo (łączna dawka 79 g), w porównaniu do 1096 dni (45 g) oraz 1111 dni (46 g), co stanowiło o 42% zmniejszeniu zużycia OCS w leczeniu zaostrzeń po zastosowaniu leku dożylnie i 43% po zastosowaniu leku podskórnie. Dane te podsumowano w tabeli poniżej. Autorzy nie przedstawili oceny statystycznej wyników.

Tabela 20. Użycie OCS w trakcie leczenia zaostrzeń, badanie MENSA.

Badanie	Interwencja			Kontrola			Zmiana % wobec placebo
	N	Czas leczenia OCS w zaostrzeniach [dni]	Dawka OCS w leczeniu zaostrzeń [g]	N	Czas leczenia OCS w zaostrzeniach [dni]	Dawka OCS w leczeniu zaostrzeń [g]	
MENSA (Mepo sc + SoC)	194	1096	45	191	2037	79	43%
MENSA (Mepo iv + SoC)	191	1111	46	191	2037	79	42%

1.5.4.1. Zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykoidów

Informacje odnośnie zmniejszenia zużycia doustnych glikokortykoidów przedstawiono tylko w jednym analizowanym badaniu – SIRIUS. Procentowe zmniejszenie dziennej dawki glikokortykosteroidów było głównym punktem końcowym tego badania. Zmniejszenie rozpatrywano w kontekście procentowej zmiany dawkowania OCS w 20-24. tygodniu badania w porównaniu do dawki ustalonej w trakcie fazy optymalizacji OCS. Na tej podstawie wyróżniono 4 kategorie: zmniejszenie dawki > 0% do < 50%, 50% do < 75%, 75% do < 90% oraz 90% do 100%. Odsetek chorych uzyskujących zmniejszenie zużycia określone w danej kategorii przedstawiono w tabeli poniżej, zamieszczono w niej również odsetek chorych z jakimkolwiek zmniejszeniem.

Tabela 21. Odsetek chorych uzyskujących określoną procentową redukcję zużycia doustnych glikokortykosteroidów, badanie SIRIUS.

	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Ogółem	69	44 (63,8%)*	66	29 (43,9%)*	1,45 (1,05; 2,01) NNT = 6 (3; 30) p = 0,0249	0,20 (0,03; 0,36) p = 0,0185#
90-100%	69	16 (23,2%*)	66	7 (10,6%*)	2,19 (0,96; 4,97) NS	0,13 (0,00; 0,25) NS
75-<90%	69	12 (17,4%*)	66	5 (7,6%*)	2,30 (0,86; 6,16) NS	0,10 (-0,01; 0,21) NS
50-<75%	69	9 (13,0%*)	66	10 (15,2%*)	0,86 (0,37; 1,98) NS	-0,02 (-0,14; 0,10) NS
>0-<50%	69	7 (10,1%*)	66	7 (10,6%*)	0,96 (0,35; 2,58) NS	0,00 (-0,11; 0,10) NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

obliczenia autorów: OR = 2,39 (95% CI: 1,25; 4,56), p = 0,0008.

Ogółem, odsetek chorych uzyskujących zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykosteroidów był większy u chorych otrzymujących mepolizumab, niż u chorych z grupy kontrolnej – 63,8% vs 43,9%. Prawdopodobieństwo jakiegokolwiek zmniejszenia stosowania doustnych glikokortykosteroidów było o 45% większe w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej: RB = 1,45 (95% CI: 1,05; 2,01),

$p = 0,0249$. Lecząc 6 chorych mepolizumabem zamiast placebo, dodanych do terapii standardowej, w okresie 24 tygodni, zyskamy jeden dodatkowy przypadek zmniejszenia zużycia doustnych glikokortykosteroidów, $NNT = 6$ (95% CI; 3; 30). Odsetki chorych uzyskujących duże zmniejszenie zużycia kortykosteroidów (75% i więcej) były wyższe u chorych leczonych mepolizumabem w porównaniu do placebo, natomiast w niższych kategoriach – zbliżone, w żadnej z 4 wyróżnionych kategorii nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupą mepolizumabu oraz placebo (należy jednak uwzględnić małą liczebność podgrup po rozbiciu na 4 kategorie).

1.5.4.1.1. Odsetek chorych z $\geq 50\%$ zmniejszeniem dawki glikokortykosteroidów

Autorzy badania *SIRIUS* przedstawili osobno wyniki dla odsetka chorych uzyskujących przynajmniej 50% zmniejszenie dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów, które zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Odsetek chorych uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję zużycia doustnych glikokortykosteroidów, badanie *SIRIUS*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>SIRIUS</i> (Mepo sc + SoC)	69	37 (53,6%)	66	22 (33,3%)	1,61 (1,07; 2,41) NNT = 5 (3; 26) p = 0,0216	0,20 (0,04; 0,37) p = 0,0151[#]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

obliczenia autorów: OR = 2,26 (95% CI: 1,10; 4,65), $p = 0,03$.

Odsetek chorych uzyskujących przynajmniej 50% zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykosteroidów był znamienne ($p = 0,0216$) wyższy wśród chorych otrzymujących mepolizumab (53,6%) niż wśród chorych otrzymujących placebo (33,3%): RB = 1,61 (95% CI: 1,07; 2,41); NNT = 5 (95% CI: 3; 26).

Ponadto szansa jakiegokolwiek zmniejszenia dawki OCS była porównywalna u chorych leczonych wcześniej omalizumabem, jak i u pacjentów bez tego leku w historii leczenia astmy, odpowiednio OR = 2,15 vs OR = 2,53 (*Prazma 2015*).

1.5.4.1.2. Odsetek chorych ze zmniejszeniem dawki glikokortykosteroidów do poziomu ≤ 5 mg dziennie

W analizie zmniejszenia dziennej dawki glikokortykoidów autorzy badania *SIRIUS* przedstawili również odsetek chorych, u których dzienna dawka OCS uległa zmniejszeniu do poziomu ≤ 5 mg dziennie. Informacje na temat tych pacjentów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Odsetek chorych ze zmniejszeniem dawki doustnych glikokortykosteroidów do poziomu ≤ 5 mg dziennie, badanie SIRIUS.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
SIRIUS (Mepo sc + SoC)	69	37 (53,6%)	66	21 (31,8%)	1,69 (1,11; 2,55) NNT = 5 (3; 19) p = 0,0139	0,22 (0,06; 0,38) p = 0,0086 [#]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

obliczenia autorów: OR = 2,45 (95% CI: 1,12; 5,37), p = 0,02.

Chorzy leczeni mepolizumabem częściej uzyskiwali zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów do poziomu 5 mg dziennie lub mniej, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo: 53,6% vs 31,8%. Prawdopodobieństwo uzyskania takiego poziomu dawkowania było o 69% większe wśród chorych otrzymujących mepolizumab: RB = 1,69 (95% CI: 1,11; 2,55), p = 0,0139. Lecząc 5 chorych mepolizumabem zamiast placebo, dodanych do terapii standardowej, w czasie 24 tygodni, zyskamy jeden dodatkowy przypadek zmniejszenia dziennej dawki doustnych glikokortykosteroidów do 5 mg lub poniżej: NNT = 5 (95% CI: 3; 19).

1.5.4.1.3. Zaprzestanie stosowania doustnych glikokortykosteroidów

Autorzy badania SIRIUS przedstawili informacje o odsetku chorych, którzy przestali stosować przewlekle doustne glikokortykosteroidy (zmniejszenie dawki glikokortykoidów o 100%) po terapii mepolizumabem lub placebo. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Odsetek chorych bez konieczności stosowania doustnych glikokortykosteroidów, badanie SIRIUS.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
SIRIUS (Mepo sc + SoC)	69	10 (14,5%)	66	5 (7,6%)	1,91 (0,69; 5,30) p = 0,2122	0,07 (-0,04; 0,17) p = 0,1956 [#]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

obliczenia autorów: OR = 1,67 (95% CI: 0,49; 5,75), p = 0,41.

Odsetek chorych, którzy zaprzestali stosowania doustnych glikokortykosteroidów po terapii mepolizumabem lub placebo był liczbowo dwukrotnie wyższy w grupie otrzymującej mepolizumab niż placebo (14,5% vs 7,6%), ale obserwowane różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej: RB = 1,91 (95% CI: 0,69; 5,30), p = 0,2122.

1.5.4.1.4. Mediana procentowego zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów

W badaniu SIRIUS przedstawiono medianę procentowego zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów podczas terapii mepolizumabem – dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Mediana procentowego zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów podczas terapii mepolizumabem, badanie SIRIUS.

Badanie	Interwencja		Kontrola		Istotność różnic
	N	mediana (95% CI) [%]	N	mediana (95% CI) [%]	
SIRIUS (Mepo sc)	69	-50,0 (-75,0; -20,0)	66	0,0 (-33,3; 20,0)	p = 0,007

Mediana procentowego zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów wyniosła -50% (95% CI: -75,0%; -25,05%) w grupie interwencji oraz 0,0% (95% CI: -33,3%; 20,0%), różnica nie osiągnęła znaczenia statystycznego (p = 0,007).

1.5.4.2. Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej – FEV₁

Informacje odnośnie zmian wartości FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem przedstawiono w badaniach SIRIUS, MENSA oraz DREAM. Zmiany wartości tego parametru oceniano w dwóch warunkach: przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela, oraz po zastosowaniu takiego leku. Wyniki dla tego punktu końcowego zebrano w rozdziałach poniżej

1.5.4.2.1. FEV₁ przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela

Zmianę wartości FEV₁ od wartości wyjściowej przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela oceniano we wszystkich trzech analizowanych badaniach. Uzyskane dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zmiana wartości FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela, badania DREAM, MENSA oraz SIRIUS.

Badanie	Interwencja			Kontrola			MD (95% CI)
	N	wyjściowa średnia (SD) [ml]	średnia zmiana (SD) [ml]	N	wyjściowa średnia (SD) [ml]	średnia zmiana (SD) [ml]	
DREAM (Mepo iv + SoC)	153	1810 (637)	121,00 (470,03*)	155	1900 (653)	60,00 (473,10*)	61,00 (-39,00; 161,00); NS
MENSA (Mepo sc + SoC)	194	1730 (660)	183,00 (431,78*)	191	1860 (630)	86,00 (428,43*)	98,00 (11,00; 184,00); p = 0,03
MENSA (Mepo iv + SoC)	191	1860 (700)	186,00 (442,25*)	191	1860 (630)	86,00 (428,43*)	100,00 (13,00; 187,00); p = 0,02
SIRIUS (Mepo sc + SoC)	69	1900 (660)	bd.	66	2000 (820)	bd.	114,00 (-41,60; 269,60)^; p = 0,151

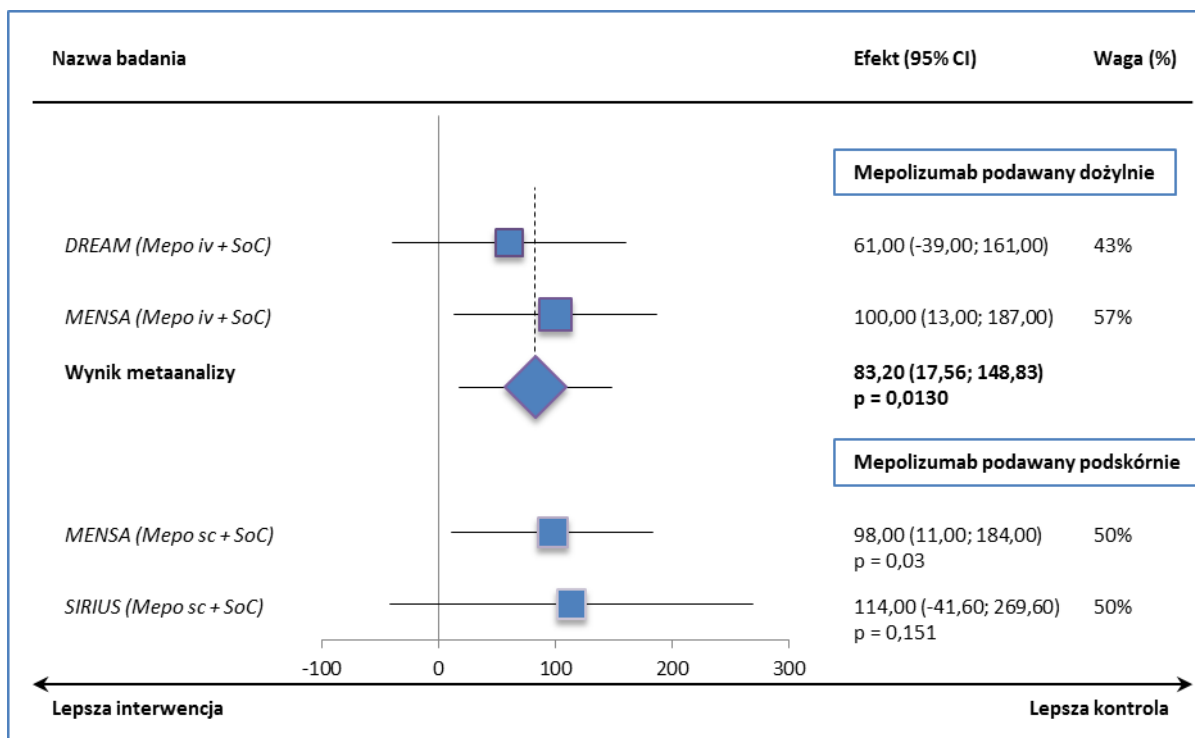
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przedział ufności obliczony z wartości p podanej w badaniu.

Podczas terapii stosowanych w analizowanych badaniach odnotowano wzrost średnich wartości parametru FEV₁, jednak był on większy w grupach chorych otrzymujących mepolizumab. Istotność statystyczną obserwowanych różnic potwierdzono jedynie w próbie MENSA, dla porównania mepolizumabu podawanego podskórnie (p = 0,03) lub dożylnie (p = 0,02), z placebo.

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę danych z badań *DREAM* oraz *MENSA*, w której wykorzystano przedstawione w tych badaniach różnice zmian FEV₁ pomiędzy analizowanymi grupami leczenia (metoda odwrotnych wariancji).

Wykres 7. Metaanaliza średniej ważonej różnicy zmian wartości FEV₁ w grupie mepolizumabu w porównaniu do kontroli przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela; badania *DREAM* oraz *MENSA*.



Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że podczas terapii mepolizumabem obserwowano wzrost wartości FEV₁ i był on średnio o około 83,20 ml większy niż u chorych otrzymujących leczenie kontrolne: WMD = 83,20 ml (95% CI: 17,56; 148,83), co było znamienym statystycznie wynikiem (p = 0,0130). Ponieważ nie stwierdzono znamiennej statystycznie heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,5642), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*). Wyniki z badania *MENSA* dla porównania mepolizumabu podawanego podskórnie z leczeniem kontrolnym dały podobne rezultaty: MD = 98,00 ml (95% CI: 11,00; 184,00), p = 0,03, natomiast wynik dla takiego leczenia w badaniu *SIRIUS* okazały się nieistotne statystycznie: MD = 114,00 ml (95% CI: -41,60; 269,90), p = 0,151.

W badaniu *MENSA* podano również wyniki dla podgrupy chorych z liczbą eozynofili > 500 komórek/ μ l (n = 177). Na końcu okresu obserwacji w tej grupie chorych średnia zmiana wartości FEV₁ mierzonej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 266 ml u chorych otrzymujących Mepo sc + SoC, 319 ml u chorych otrzymujących Mepo iv + SoC, oraz 134 ml u chorych otrzymujących placebo – różnica wobec kontroli dla grupy Mepo sc + SoC wyniosła 132 ml, natomiast dla grupy Mepo iv + SoC 185 ml.

1.5.4.2.2. FEV₁ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela

W dwóch analizowanych próbach, *MENSA* oraz *SIRIUS*, autorzy przedstawili ocenę zmiany wartości FEV₁ (od wartości wyjściowej), mierzonej po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela. W badaniu *SIRIUS* nie przedstawiono wartości w analizowanych grupach, tylko różnicę pomiędzy tymi grupami wraz z poziomem istotności statystycznej, na podstawie której obliczono przedział ufności dla tej różnicy. Uzyskane dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Zmiana wartości FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, badania *MENSA* oraz *SIRIUS*.

Badanie	Interwencja			Kontrola			MD (95% CI)
	N	wyjściowa średnia (SD) [ml]	średnia zmiana (SD) [ml]	N	wyjściowa średnia (SD) [ml]	średnia zmiana (SD) [ml]	
<i>MENSA</i> (Mepo sc + SoC)	194	bd.	167,00 (459,64*)	191	bd.	30,00 (469,89*)	138,00 (43,00; 232,00); p = 0,004
<i>MENSA</i> (Mepo iv + SoC)	191	bd.	176,00 (469,89*)	191	bd.	30,00 (469,89*)	146,00 (50,00; 242,00); p = 0,003
<i>SIRIUS</i> (Mepo sc + SoC)	69	bd.	bd.	66	bd.	bd.	128,00 (-5,39; 261,39) [^] ; p = 0,06

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] przedział ufności obliczony z wartości p podanej w badaniu.

W obu badaniach odnotowano wzrost wartości parametru FEV₁, który był większy podczas stosowania mepolizumabu – istotne statystycznie różnice wobec grupy kontrolnej wykazano jednak tylko w próbie *MENSA*, zarówno dla mepolizumabu podawanego podskórnym, MD = 138,00 (95% CI: 43,00; 232,00), p = 0,004, jak i dożylnym: MD = 146,00 (95% CI: 50,00; 242,00), p = 0,003. W przypadku badania *SIRIUS* różnice nie osiągnęły progu znamienności: MD = 128,00 (95% CI: -5,39; 261,39), p = 0,06.

W badaniu *MENSA* podano również wyniki dla podgrupy chorych z liczbą eozynofili > 500 komórek/μl (n = 177). Na końcu okresu obserwacji w tej grupie chorych średnia zmiana wartości FEV₁ mierzonej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela wyniosła 313 ml u chorych otrzymujących Mepo sc, 409 ml u chorych otrzymujących Mepo iv + SoC, oraz 91 ml u chorych otrzymujących placebo – różnica wobec kontroli dla grupy Mepo sc + SoC wyniosła 222 ml, natomiast dla grupy Mepo iv + SoC 318 ml.

1.5.4.3. Zmiana wartości szczytowego przepływu wydechowego – PEF

Ten punkt końcowy przedstawiono w badaniu *MENSA*, a wyniki podane przez autorów próby zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Zmiana wartości PEF w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, badanie MENSA.

Badanie	Interwencja			Kontrola			MD (95% CI)
	N	wyjściowa średnia (SD) [l/min]	średnia zmiana (SD) [l/min]	N	wyjściowa średnia (SD) [l/min]	średnia zmiana (SD) [l/min]	
MENSA (Mepo sc + SoC)	194	255 (108)	29,5 (bd.)	191	277 (106)	1,8 (bd.)	bd.
MENSA (Mepo iv + SoC)	191	269 (112)	22,9 (bd.)	191	277 (106)	1,8 (bd.)	bd.

Wartość parametru PEF uległa zwiększeniu o 29,5 l/min u chorych otrzymujących mepolizumab podskórnie oraz o 22,9 l/min w grupie chorych otrzymujących ten lek dożylnie, podczas gdy w grupie placebo wzrost ten był wielokrotnie niższy – 1,8 l/min. Autorzy nie przedstawili jednak informacji, czy zmiana była znamienna statystycznie, a brak odchyłeń standardowych dla poszczególnych zmian nie pozwolił na obliczenia własne.

1.5.4.4. Ocena kontroli objawów astmy

Stopień kontroli objawów astmy oceniany był w każdym z analizowanych badań i oceniano ją za pomocą kwestionariusza ACQ. W badaniach SIRIUS oraz MENSA zastosowano wersję ACQ-5 tego kwestionariusza (zawierającą 5 pytań), natomiast w badaniu DREAM wersję ACQ-6 (6 pytań). Obie wersje są skróconą wersją pełnego kwestionariusza ACQ zawierającego 7 pytań wszystkie trzy instrumenty dają jednak podobne wyniki (Juniper 2005). Szczegółowy opis powyższego kwestionariusza przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu. Zaznaczyć należy, że niższy wynik uzyskany w oparciu o kwestionariusz ACQ oznacza lepszą kontrolę objawów choroby, natomiast zmiana o 0,5 punktu jest uznawana za klinicznie istotną. Ogółem, wartości powyżej 1,5 punktu wskazują na brak kontroli (Juniper 2006). Dane odnośnie oceny kontroli objawów choroby w analizowanych badaniach zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Zmiana wyniku kwestionariusza ACQ w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, badania DREAM, MENSA oraz SIRIUS.

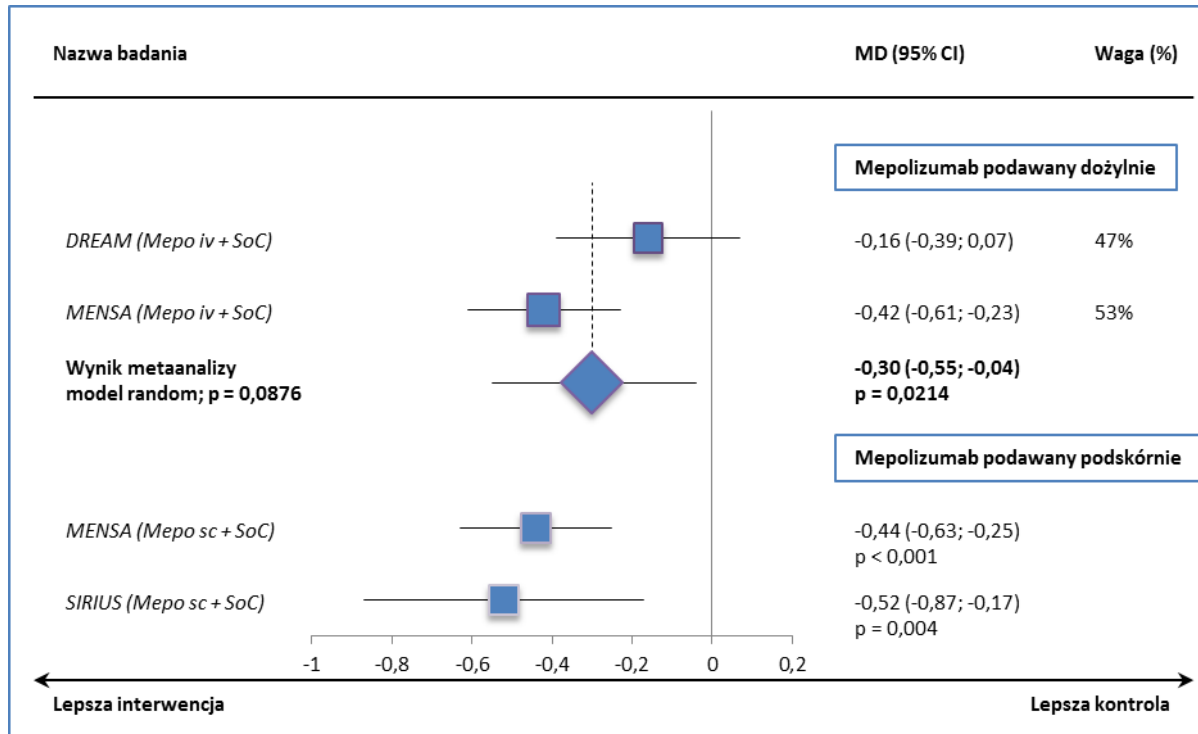
Badanie	Interwencja			Kontrola			MD (95% CI)
	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	
DREAM (Mepo iv + SoC)	153	2,2 (1,1)	-0,75 (1,11)	155	2,5 (1,1)	-0,59 (1,12)	-0,16 (-0,39; 0,07); NS
MENSA (Mepo sc + SoC)	194	2,26 (1,27)	-0,94 (0,97)	191	2,28 (1,19)	-0,50 (0,97)	-0,44 (-0,63; -0,25) p < 0,001
MENSA (Mepo iv + SoC)	191	2,12 (1,13)	-0,92 (0,97)	191	2,28 (1,19)	-0,50 (0,97)	-0,42 (-0,61; -0,23) p < 0,001

Badanie	Interwencja			Kontrola			MD (95% CI) p = 0,004
	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	
<i>SIRIUS</i> (Mepo sc + SoC)	69	2,2 (1,3)	bd.	66	2,0 (1,2)	bd.	

We wszystkich analizowanych próbach odnotowano poprawę kontroli objawów astmy, przejawiającą się zmniejszeniem wyniku punktowego kwestionariusza ACQ. Zmiana ta była liczbowo większa w grupach otrzymujących mepolizumab we wszystkich trzech próbach. Dane dotyczące średnich zmian liczby punktów w kwestionariuszu ACQ w odniesieniu do wartości wyjściowych wskazują, iż w każdej z analizowanych grup badania *MENSA* i *DREAM* uzyskano klinicznie istotną poprawę kontroli objawów choroby. Znamienne różnice wobec grupy kontrolnej stwierdzono w badaniach *MENSA* ($p < 0,001$ dla porównania obu grup mepolizumabu z placebo) oraz *SIRIUS* ($p = 0,004$).

Wykorzystując różnice średnich podane przez autorów badań *DREAM* oraz *MENSA*, przeprowadzono metaanalizę różnicy zmian wyniku kwestionariusza ACQ. Jej wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 8. Metaanaliza średniej ważonej różnicy zmian wyniku kwestionariusza ACQ w grupie mepolizumabu w porównaniu do kontroli, badania *DREAM* oraz *MENSA*.



Kontrola objawów choroby podczas terapii mepolizumabem była istotnie lepsza niż w przypadku leczenia kontrolnego, o czym świadczyła zmiana wyniku kwestionariusza ACQ – uległ on zmniejszeniu o 0,30 punktu więcej niż w grupie kontrolnej, WMD = -0,30 (95% CI: -0,55; -0,04), $p = 0,0214$. W obli-

czeniach wykorzystano model efektów losowych (*random*), z uwagi na stwierdzoną heterogeniczność ($p = 0,0876$) analizowanych danych. Wyniki dla oceny mepolizumabu podawanego **podskórnie** wskazywały na nieco wyższy, istotny efekt w zakresie kontroli objawów choroby w porównaniu do leczenia kontrolnego: MD = -0,44 (95% CI: -0,63; -0,25), $p < 0,001$ w badaniu *MENSA* oraz -0,52 (95% CI: -0,87; -0,17), $p = 0,004$ w badaniu *SIRIUS*. W badaniu *SIRIUS* obserwowana różnica osiągnęła także próg istotności klinicznej, w przypadku grupy dawkowania podskórnego w *MENSA* była natomiast zbliżona do progu.

W badaniu *MENSA* podano również wyniki dla podgrupy chorych z liczbą eozynofili > 500 komórek/ μ l. Na końcu okresu obserwacji w tej grupie chorych średnia zmiana wyniku kwestionariusza ACQ wyniosła -1,19 u chorych otrzymujących Mepo sc + SoC, -1,23 u chorych otrzymujących Mepo iv + SoC, oraz -0,45 u chorych otrzymujących placebo- różnica wobec kontroli dla grupy Mepo sc + SoC wyniosła -0,75 punktów, natomiast dla grupy Mepo iv + SoC -0,78 punktów.

1.5.4.5. Ocena jakości życia

Ocenę jakości życia przeprowadzono we wszystkich trzech analizowanych badaniach, jednak wykorzystano w nich różne kwestionariusze oceny jakości życia. W próbie *DREAM* ocenę przeprowadzono za pomocą instrumentu AQLQ, natomiast w próbach *MENSA* oraz *SIRIUS* – za pomocą narzędzia SGRQ. W rozdziałach poniżej przedstawiono wyniki tych badań w podziale na zastosowany kwestionariusz.

1.5.4.5.1. Ocena jakości życia według kwestionariusza SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire)

Szczegółowy opis kwestionariusza SGRQ przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Zaznaczyć należy, że zmniejszenie wyniku oceny według tego kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia, natomiast zmiana o przynajmniej 4 punkty jest uznawana za istotną klinicznie. Dane na temat zmian wyniku oceny jakości życia u chorych z badań *MENSA* oraz *SIRIUS* zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Zmiana wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, badania *MENSA* oraz *SIRIUS*.

Badanie	Interwencja			Kontrola			MD (95% CI) p < 0,0001
	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	
<i>MENSA</i> (Mepo sc + SoC)	194	47,9 (19,4)	-16,00 (15,32*)	191	46,9 (19,8)	-9,00 (16,58*)	-7,00 (-10,20; -3,80) p < 0,0001
<i>MENSA</i> (Mepo iv + SoC)	191	44,4 (19,4)	-15,40 (16,58*)	191	46,9 (19,8)	-9,00 (16,58*)	-6,40 (-9,70; -3,20) p = 0,0002

Badanie	Interwencja			Kontrola			MD (95% CI) p = 0,02
	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	
<i>SIRIUS</i> (Mepo sc + SoC)	69	50 (18)	bd.	66	45 (18)	bd.	-5,80 (-10,60; -1,00) p = 0,02

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

W obu badaniach odnotowano poprawę jakości życia pacjentów i była ona znamienne wyższa wśród chorych otrzymujących mepolizumab, w porównaniu do placebo ($p < 0,0001$ i $p = 0,0002$ dla porównań w ramach badania *MENSA* oraz $p = 0,02$ w badaniu *SIRIUS*). Wynik kwestionariusza uległ poprawie (zmniejszeniu) o 7 punktów w porównaniu do standardowego leczenia podczas terapii mepolizumabem podawanym podskórnie w ramach badania *MENSA*, MD = -7,00 (95% CI: -10,20; -3,80), oraz o 5,80 punktów w badaniu *SIRIUS*: MD = -5,80 (95% CI: -10,60; -1,00). W przypadku porównania mepolizumabu podawanego dożylnie z leczeniem standardowym, wynik kwestionariusza uległ poprawie o 6,40 punktu więcej w przypadku zastosowania mepolizumabu: MD = -6,40 (95% CI: -9,70; -3,20); $p = 0,0002$. W każdym przypadku obserwowane różnice osiągnęły także próg istotności klinicznej.

W badaniu *MENSA* podano również wyniki dla podgrupy chorych z liczbą eozynofili > 500 komórek/ μ l. Na końcu okresu obserwacji w tej grupie chorych średnia zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ wyniosła -17,5 u chorych otrzymujących Mepo sc, -20,9 u chorych otrzymujących Mepo iv, oraz -8,6 u chorych otrzymujących placebo – różnica wobec kontroli dla grupy Mepo sc wyniosła -8,9 punktów, natomiast dla grupy Mepo iv – 12,3 punktów.

1.5.4.5.2. Ocena jakości życia według kwestionariusza AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire)

W badaniu *DREAM* do oceny jakości życia wybrano kwestionariusz AQLQ (szczegóły tego narzędzia przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy). Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, natomiast zmiana o 0,5 punktu jest uznawana za istotną klinicznie (*Pavord 2012*). Dane odnośnie wyników tego kwestionariusza uzyskanych w badaniu *DREAM* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zmiana wyniku kwestionariusza AQLQ w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, badanie *DREAM*.

Badanie	Interwencja			Kontrola			MD (95% CI)
	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	N	wyjściowa średnia (SD) [pkt]	średnia zmiana (SD) [pkt]	
<i>DREAM</i> (Mepo iv + SoC)	153	4,2 (1,2)	0,80 (1,11)	155	4,1 (1,2)	0,71 (1,12)	0,08 (-0,16; 0,32); NS

W badaniu *DREAM* w obu grupach odnotowano poprawę jakości życia pacjentów, przy czym poprawa w grupie otrzymującej mepolizumab była liczbowo większa (zmiana 0,80 vs 0,71 punktów). Nie stwierdzono jednak, by obserwowane różnice były znamienne statystycznie, MD = 0,08 (95% CI: -0,16; 0,32). W każdej z grup natomiast uzyskano poprawę jakości życia istotną klinicznie.

1.5.4.6. Ocena korzyści z leczenia

W badaniu *MENSA* przedstawiono subiektywną ocenę korzyści z leczenia, zarówno w ocenie pacjenta, jak i badacza. Badane osoby określały uzyskaną w ich odczuciu korzyść z leczenia w 7-stopniowej skali, gdzie 1 oznaczało znaczącą poprawę, a 7 – znaczące pogorszenie. Autorzy badania oszacowali następnie iloraz szansy przyznania kategorii wskazującej na poprawę (odpowiedź 1, 2 lub 3 – znaczna, umiarkowana lub łagodna poprawa) w grupie mepolizumabu, w porównaniu do kontroli. W tabeli poniżej zebrano informacje o odsetku chorych uzyskujących korzyść z leczenia zarówno w ocenie własnej, jak i w ocenie lekarzy.

Tabela 32. Uzyskanie korzyści z leczenia, badania *DREAM* oraz *MENSA*.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
W ocenie pacjenta						
<i>MENSA</i> (<i>Mepo sc + SoC</i>)	194	156 (80,4%)	191	108 (56,5%)	1,42 (1,23; 1,64) NNT = 5 (4; 7) p < 0,0001	0,24 (0,15; 0,33) p < 0,0001
<i>MENSA</i> (<i>Mepo iv + SoC</i>)	191	134 (70,2%)	191	108 (56,5%)	1,24 (1,06; 1,45) NNT = 8 (5; 25) p = 0,0064	0,14 (0,04; 0,23) p = 0,0053
W ocenie lekarzy						
<i>MENSA</i> (<i>Mepo sc + SoC</i>)	194	151 (77,8%)	191	101 (52,9%)	1,47 (1,26; 1,72) NNT = 5 (3; 7) p < 0,0001	0,25 (0,16; 0,34) p < 0,0001
<i>MENSA</i> (<i>Mepo iv + SoC</i>)	191	136 (71,2%)	191	101 (52,9%)	1,35 (1,15; 1,58) NNT = 6 (4; 12) p = 0,0003	0,18 (0,09; 0,28) p = 0,0002

W grupie mepolizumabu oceniając korzyść z leczenia znamienne częściej stwierdzano poprawę w stosunku do grupy kontrolnej: 1,42 (95% CI: 1,23; 1,64), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001 w ocenie pacjentów oraz 1,47 (95% CI: 1,26; 1,72), NNT = 5 (95% CI: 3; 7), p < 0,0001 w ocenie lekarzy.

Także w ocenie statystycznej autorów publikacji, szansa przyznania dobrej oceny odpowiedzi na leczenie była znamienne wyższa w grupie mepolizumabu podawanego podskórnie, w porównaniu do grupy placebo zarówno w ocenie pacjentów, OR = 2,98 (95% CI: 2,06; 4,32) p < 0,001, jak i lekarzy, OR = 3,29 (95% CI: 2,28; 4,76). Podobne wyniki uzyskano dla mepolizumabu podawanego dożylnie,

odpowiednio OR = 1,74 (95% CI: 1,21; 2,50), p = 0,003 i OR = 2,10 (95% CI: 1,46; 3,02), p < 0,001. Analizę wykonano *post hoc*, modelem proporcjonalnych szans, z uwzględnieniem następujących czynników: grupa leczenia, region pochodzenia, wyjściowe użycie przewlekle doustnych glikokortykosteroidów (tak vs nie), zaostrzenia w roku poprzedzającym badanie oraz wyjściowy procent należytą wartości FEV₁.

1.5.5. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono we wszystkich badaniach dotyczących mepolizumabu włączonych do niniejszego raportu. W próbach *DREAM* i *MENSA* w tej analizie uwzględniono pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę stosowanych leków, a w badaniu *SIRIUS* populację chorych poddanych randomizacji. Przeprowadzając metaanalizy w pierwszej kolejności korzystano ze wszystkich dostępnych danych, bez względu na sposób podawania mepolizumabu, łącząc przy tym grupy dawkowania dożylnego i podskórnego z badania *MENSA* celem zwiększenia populacji poddanej ocenie. Ponadto w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono metaanalizę dla mepolizumabu podawanego podskórnym w dawce 100 mg w próbach *MENSA* i *SIRIUS*.

1.5.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Informacje na temat zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs, z ang. *adverse event*) podano w badaniach *MENSA* i *SIRIUS*. Szczegółowe dane na temat liczby i odsetka chorych z co najmniej jednym AEs zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane; mepolizumab vs kontrola.

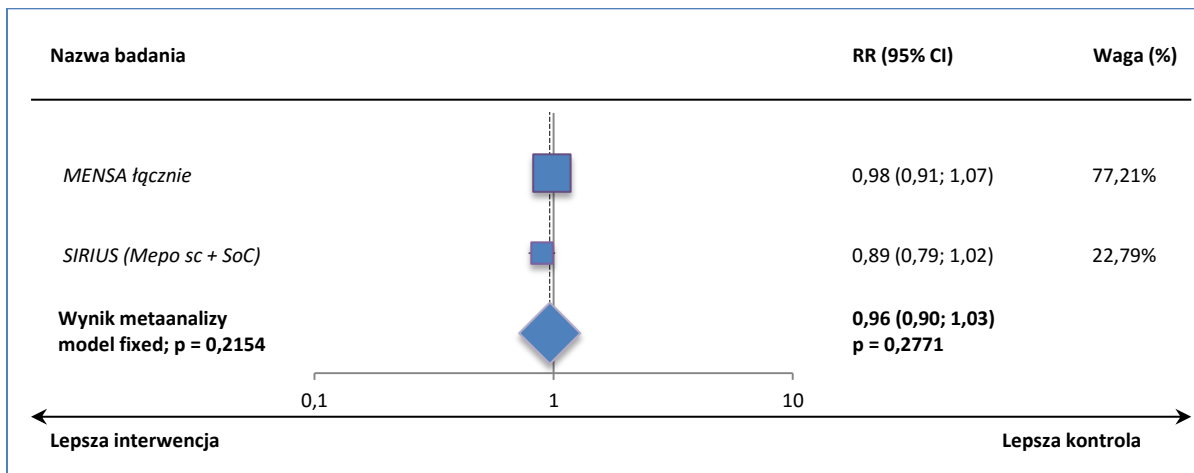
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>MENSA</i> (<i>Mepo sc</i> + <i>SoC</i>)	194	152 (78,4%)	191	158 (82,7%)	0,95 (0,86; 1,05) p = 0,2792	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,2778
<i>MENSA</i> (<i>Mepo iv</i> + <i>SoC</i>)	191	161 (84,3%)	191	158 (82,7%)	1,02 (0,93; 1,11) p = 0,6792	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6791
<i>SIRIUS</i> (<i>Mepo sc</i> + <i>SoC</i>)	69	57 (82,6%)	66	61 (92,4%)	0,89 (0,79; 1,02) p = 0,0866	-0,10 (-0,21; 0,01) p = 0,0800

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

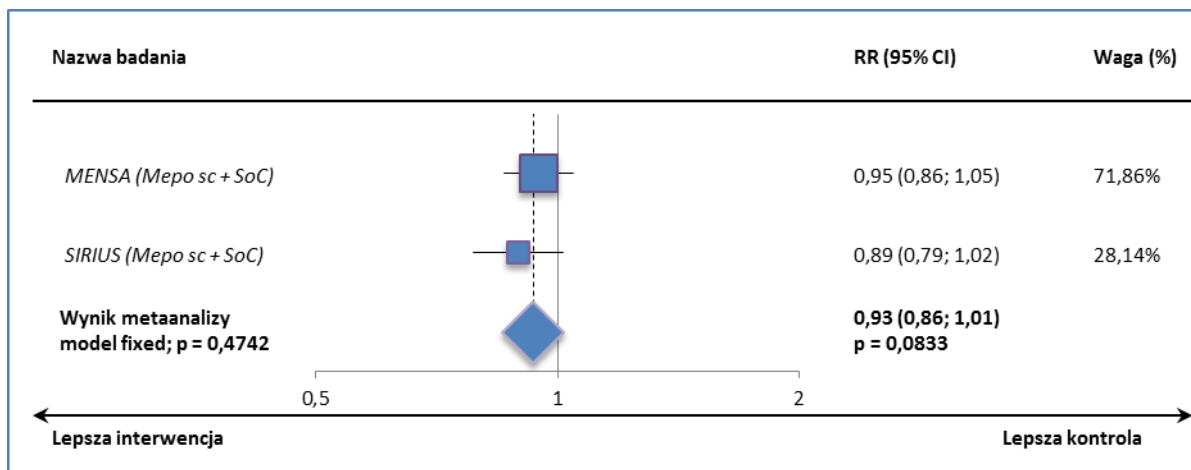
W obu analizowanych badaniach nie stwierdzono istotnych różnic między grupami z interwencją a placebo w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Także wyniki przeprowadzonych metaanaliz potwierdziły wnioskowanie o braku znamienych różnic w ryzyku wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego podczas terapii mepolizumabem bez względu na sposób podawania z danymi łącznie dla grup próby *MENSA*, jak i mepolizumabem stosowanym podskórnym w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio RR = 0,96 (95% CI: 0,90; 1,03), p = 0,2771

i RR = 0,93 (95% CI: 0,86; 1,01), p = 0,0833. W obu przypadkach obliczenia wykonano modelem efektów stałych, z uwagi na nieznamienne heterogeniczność danych (odpowiednio p = 0,2154 i p = 0,4742).

Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.



Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.2. Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane

Częstość występowania ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych oceniono we wszystkich badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa mepolizumabu – dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
DREAM (Mepo iv + SoC)	153	20 (13,1%)	155	25 (16,1%)	0,81 (0,47; 1,40) p = 0,4489	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4469
MENSA	194	16^ (8,2%)	191	27^ (14,1%)	0,58 (0,32; 1,05)	-0,06 (-0,12; 0,00)

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>(Mepo sc + SoC)</i>					p = 0,0711	p = 0,0659
<i>MENSA</i> <i>(Mepo iv + SoC)</i>	191	14 (7,3%)	191	27 (14,1%)	0,52 (0,28; 0,96) NNH = 15 (8; 158) p = 0,0359	-0,07 (-0,13; -0,01) p = 0,0306
<i>SIRIUS</i> ^{^^} <i>(Mepo sc + SoC)</i>	69	1 (1,4%)	66	12 (18,2%)	0,08 (0,01; 0,60) NNH = 6 (4; 15) p = 0,0137	-0,17 (-0,26; -0,07) p = 0,0007

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

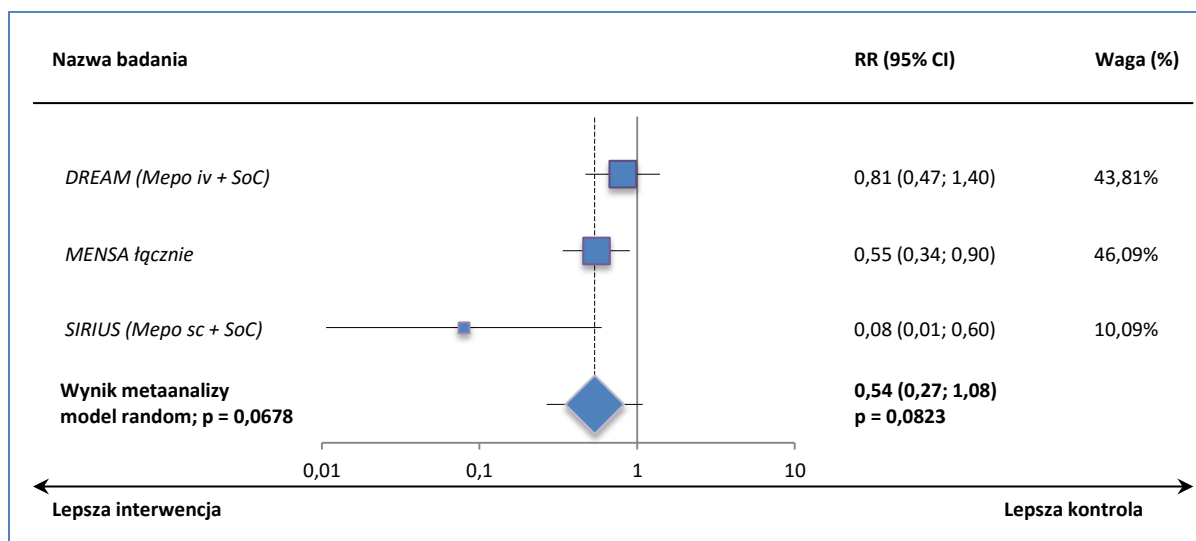
^ u 1 (< 1%) chorego uznane za związane z leczeniem;

^^ do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały hospitalizacje z powodu zaostrzeń astmy (7 chorych w grupie placebo) i zapalenie płuc (3 chorych w grupie placebo); nie stwierdzono żadnych sercowych, naczyniowych, zakrzepowo-zatorowych i niedokrwiennej ciężkich AEs.

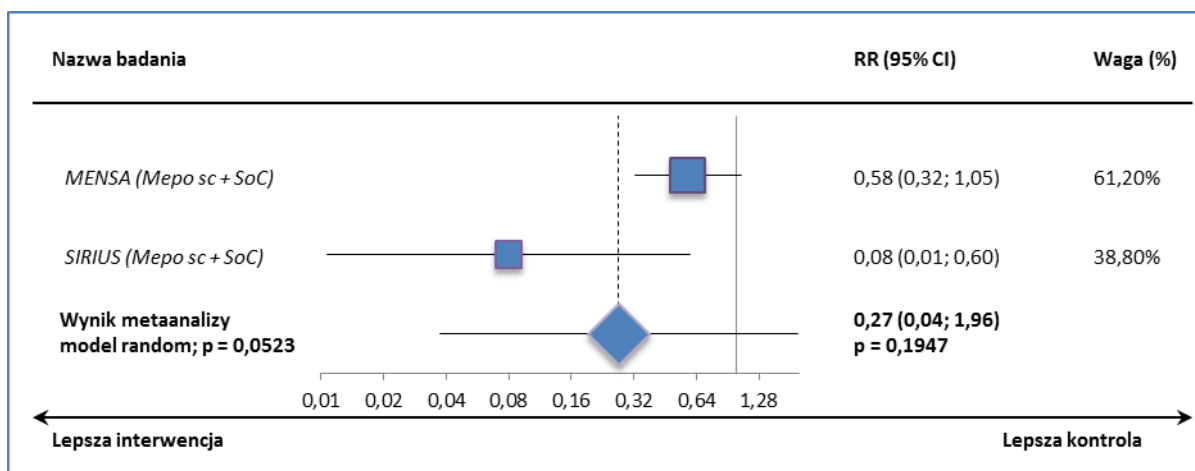
Odsetek chorych z co najmniej jednym ciężkim AEs był we wszystkich badaniach mniejszy w grupie mepolizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej (1,4-13,1% vs 14,1-18,2%). Tylko dla grupy mepolizumabu podawanego dożylnie w próbie *MENSA* oraz podawanego podskórnie w badaniu *SIRIUS* obserwowane różnice były istotnie statystycznie, odpowiednio RR = 0,52 (95%CI: 0,28; 0,96), p = 0,0359 i RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,60), p = 0,0137.

W ramach dwóch przeprowadzonych metaanaliz (mepolizumab bez względu na sposób podawania, z danymi łącznie dla grup z próby *MENSA* oraz mepolizumab podskórnie) nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy mepolizumabem a leczeniem kontrolnym w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, odpowiednio RR = 0,54 (95% CI: 0,27; 1,08), p = 0,0823 i RR = 0,27 (95% CI: 0,04; 1,96), p = 0,1947. W obu przypadkach obliczenia przeprowadzono modelem efektów losowych z uwagi na istotną heterogeniczność wyjściowych danych.

Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; mepolizumab (*DREAM*, *MENSA* łącznie i *SIRIUS*) vs kontrola.



Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.3. Chorzy wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania chorych z badania były punktem końcowym ocenianym we wszystkich analizowanych próbach – odnalezione dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Liczba i odsetek chorych wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
DREAM (Mepo iv + SoC)	153	5 (3,3%)	155	6 (3,9%)	0,84 (0,26; 2,71) p = 0,7758	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7754
MENSA (Mepo sc + SoC)	194	1 (0,5%)	191	4 (2,1%)	0,25 (0,03; 2,18) p = 0,2080	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1723
MENSA (Mepo iv + SoC)	191	0 (0,0%)	191	4 (2,1%)	0,11 (0,01; 2,05) p = 0,1396	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0433
SIRIUS (Mepo sc + SoC)	69	3 (4,3%)	66	3 (4,5%)	0,96 (0,20; 4,57) p = 0,9556	0,00 (-0,07; 0,07) p = 0,9556

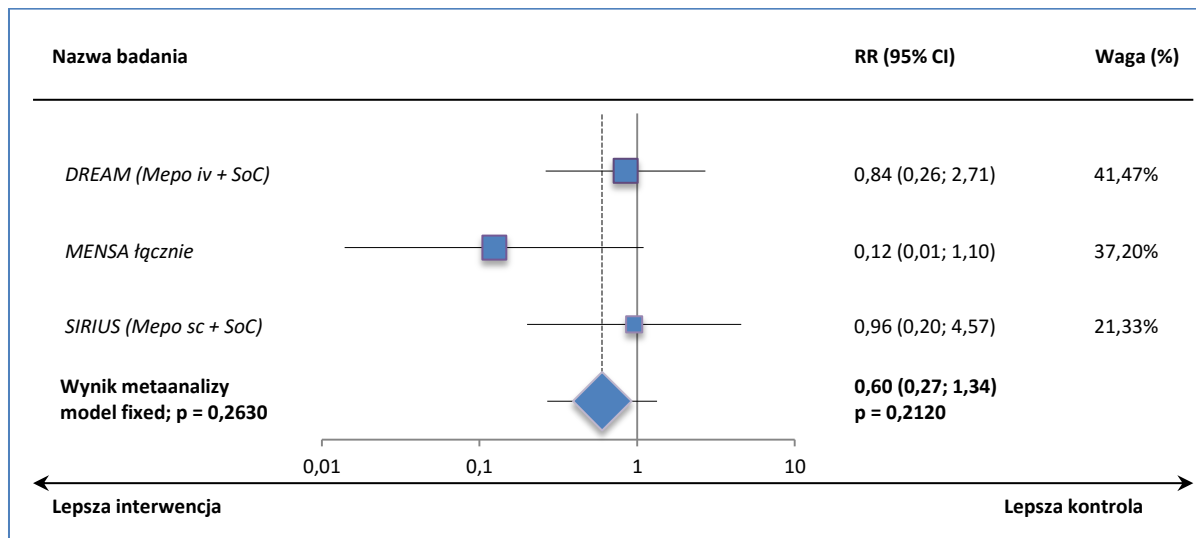
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniach DREAM i SIRIUS odsetki chorych, którzy przerwali udział w badaniu z powodu AEs były porównywalne między mepolizumabem a grupą kontrolną i nie przekraczały 5%. W badaniu MENSA, u chorych stosujących mepolizumab dożylnie nie stwierdzono żadnego przypadku wycofania z badania na skutek zdarzeń niepożądanych, a w grupie mepolizumabu podawanego podskórnie takie AE odnotowano tylko u jednego chorego. W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic między mepolizumabem, a terapią kontrolną.

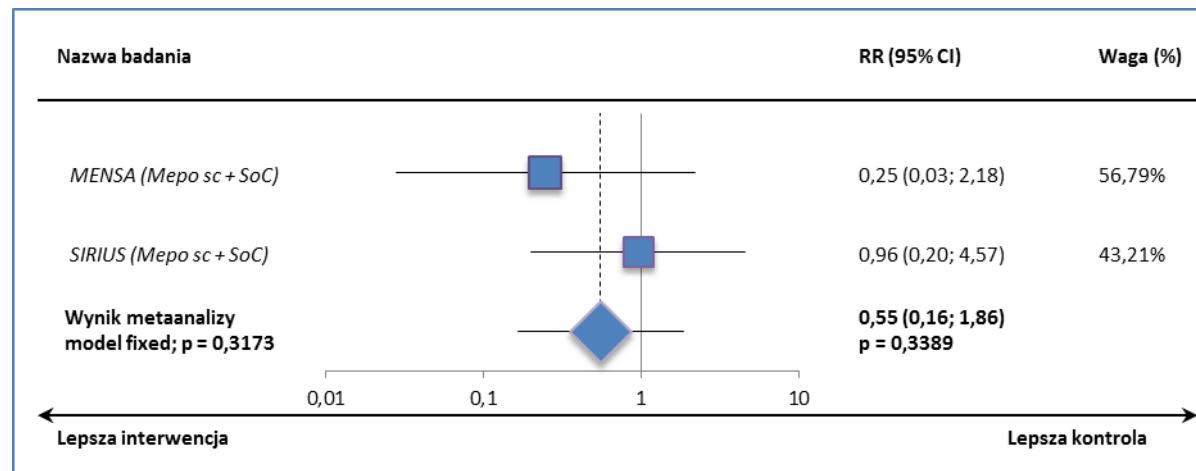
Powyższe wnioskowanie potwierdziły metaanalizy włączonych badań zamieszczone poniżej – ryzyko względne wyniosło odpowiednio: RR = 0,60 (95% CI: 0,27; 1,34), p = 0,2120 i RR = 0,55 (95% CI: 0,16;

1,86), $p = 0,3389$, odpowiednio dla mepolizumabu podawanego podskórnie lub dożylnie albo tylko podskórnie w porównaniu do placebo. Nie odnotowano znamienych różnic między grupami.

Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.



Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.4. Chorzy wycofani z badania ogółem

Informacje o odsetku chorych ogółem wycofanych z badań przedstawiono we wszystkich analizowanych próbach. Dane te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 36. Liczba i odsetek chorych wycofanych z badania ogółem; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
DREAM (Mepo iv + SoC)	153	24 (15,7%)	155	28 (18,1%)	0,87 (0,53; 1,43) $p = 0,5780$	-0,02 (-0,11; 0,06) $p = 0,5771$

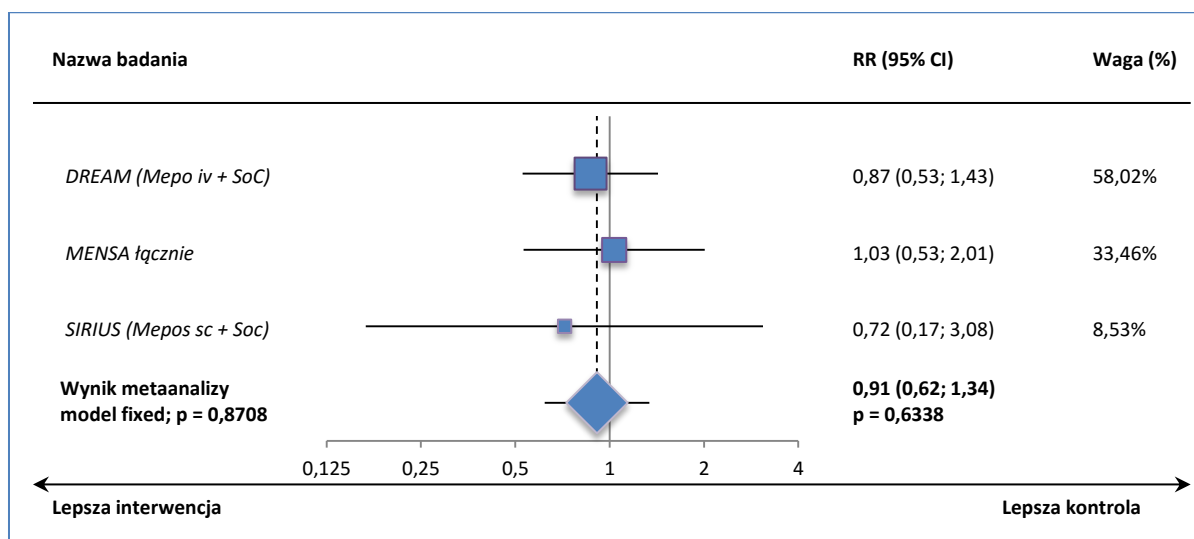
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>MENSA (Mepo sc + SoC)</i>	194	9 (4,6%)	191	12 (6,3%)	0,74 (0,32; 1,71) p = 0,4796	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4779
<i>MENSA (Mepo iv + SoC)</i>	191	16 (8,4%)	191	12 (6,3%)	1,33 (0,65; 2,74) p = 0,4343	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4319
<i>SIRIUS (Mepo sc + SoC)</i>	69	3 (4,3%)	66	4 (6,1%)	0,72 (0,17; 3,08) p = 0,6553	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6546

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

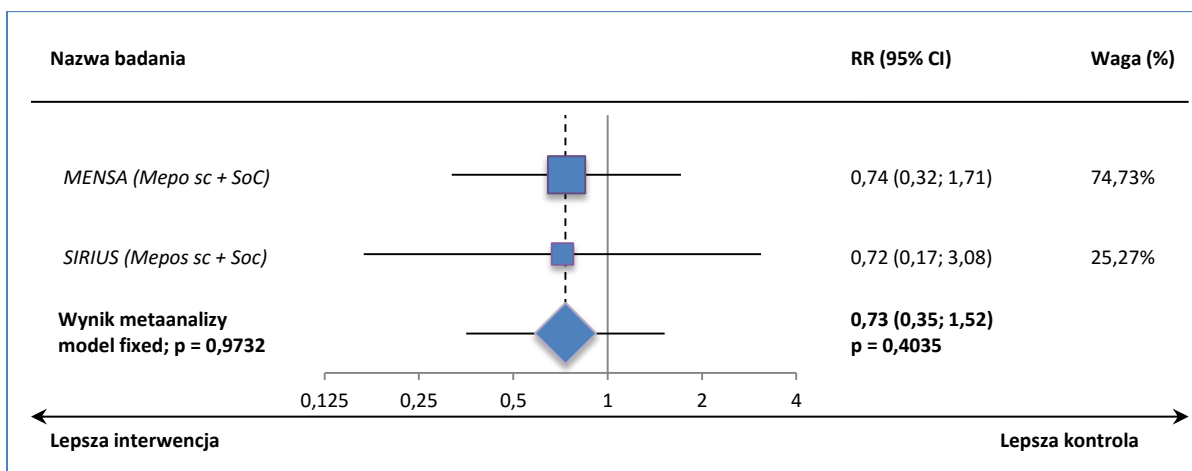
W żadnej z analizowanych prób nie odnotowano istotnych różnic między grupą mepolizumabu a grupą kontrolną w częstości wycofywania pacjentów z badania ogółem.

Powyższe wnioskowanie potwierdziły metaanalizy włączonych badań przedstawione poniżej. Ryzyko względne wyniosło odpowiednio: RR = 0,91 (95% CI: 0,62; 1,34), p = 0,6338 i RR = 0,73 (95% CI: 0,35; 1,52), p = 0,4035, odpowiednio dla mepolizumabu podawanego podskórnie lub dożylnie albo tylko podskórnie w porównaniu do placebo. Nie stwierdzono znamienych różnic między wyróżnionymi grupami.

Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wycofania chorego z badania ogółem; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.



Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wycofania chorego z badania ogółem; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.5. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Ocenę częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przeprowadzono w próbach MENSA i SIRIUS. Dane na ten temat przedstawia poniższa tabela.

Tabela 37. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
MENSA (Mepo sc + SoC)	194	39 (20,1%)	191	30 (15,7%)	1,28 (0,83; 1,97) p = 0,2629	0,04 (-0,03; 0,12) p = 0,2597
MENSA (Mepo iv + SoC)	191	33 (17,3%)	191	30 (15,7%)	1,10 (0,70; 1,73) p = 0,6793	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6791
SIRIUS (Mepo sc + SoC)	69	21 (30,4%)	66	12 (18,2%)	1,67 (0,90; 3,12) p = 0,1055	0,12 (-0,02; 0,27) p = 0,0930

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

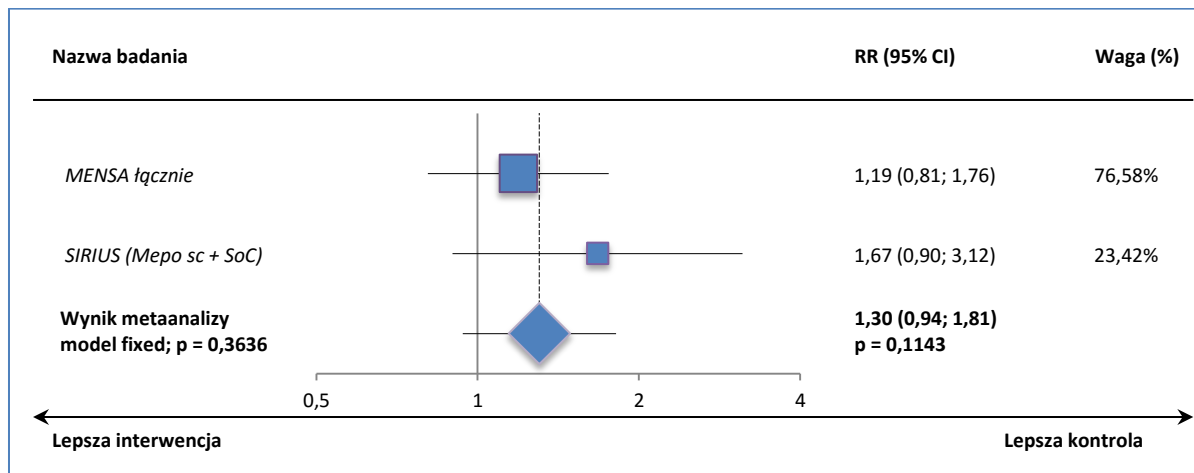
W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem między stosowanymi interwencjami. W grupach mepolizumabu odsetki pacjentów z powyższymi AEs mieściły się w zakresie około 17-30%, a w grupie kontrolnej w zakresie około 16-18%.

W badaniu DREAM podano jedynie, że nadwrażliwość prawdopodobnie związana z leczeniem wystąpiła jedynie u 3 (2%) chorych z grupy kontrolnej – nie odnotowano jej u pacjentów otrzymujących mepolizumab.

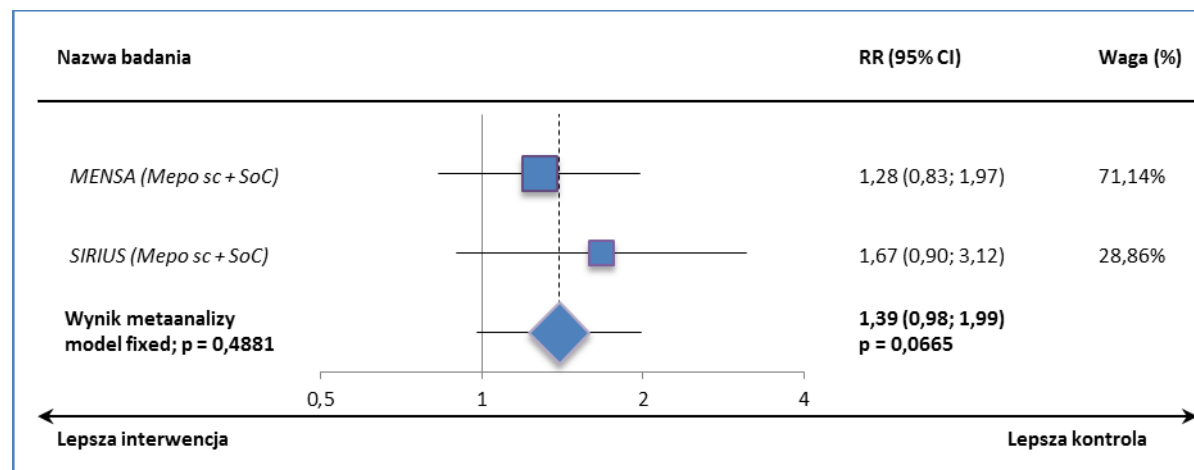
Ryzyko względne wystąpienia AEs związanych z leczeniem uzyskane w wyniku metaanaliz bez względu na sposób podawania mepolizumabu (w tym dane łącznie dla grup z próby MENSA) oraz mepolizumabu podawanego podskórnie nie było znamienne statystycznie, odpowiednio RR = 1,30 (95% CI:

0,94; 1,81), $p = 0,1143$ i $RR = 1,39$ (95% CI: 0,98; 1,99), $p = 0,0665$. Wynik przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano na poniższych wykresach.

Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.



Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.6. Reakcje w miejscu podania leku

Powyższy punkt końcowy oceniono we wszystkich uwzględnionych badaniach – pozyskane dane przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 38. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły reakcje w miejscu podania leku; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
DREAM [^] (Mepo iv + SoC)	153	8 (5,2%)	155	10 (6,5%)	0,81 (0,33; 2,00) p = 0,6481	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,6470
MENSA (Mepo sc + SoC)	194	17 (8,8%)	191	6 (3,1%)	2,79 (1,12; 6,92) NNH = 18 (10; 107) p = 0,0270	0,06 (0,01; 0,10) p = 0,0187

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>MENSA</i> (Mepo iv + SoC)	191	5 (2,6%)	191	6 (3,1%)	0,83 (0,26; 2,68) p = 0,7600	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7596
<i>SIRIUS</i> (Mepo sc + SoC)	69	4 (5,8%)	66	2 (3,0%)	1,91 (0,36; 10,10) p = 0,4447	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4314

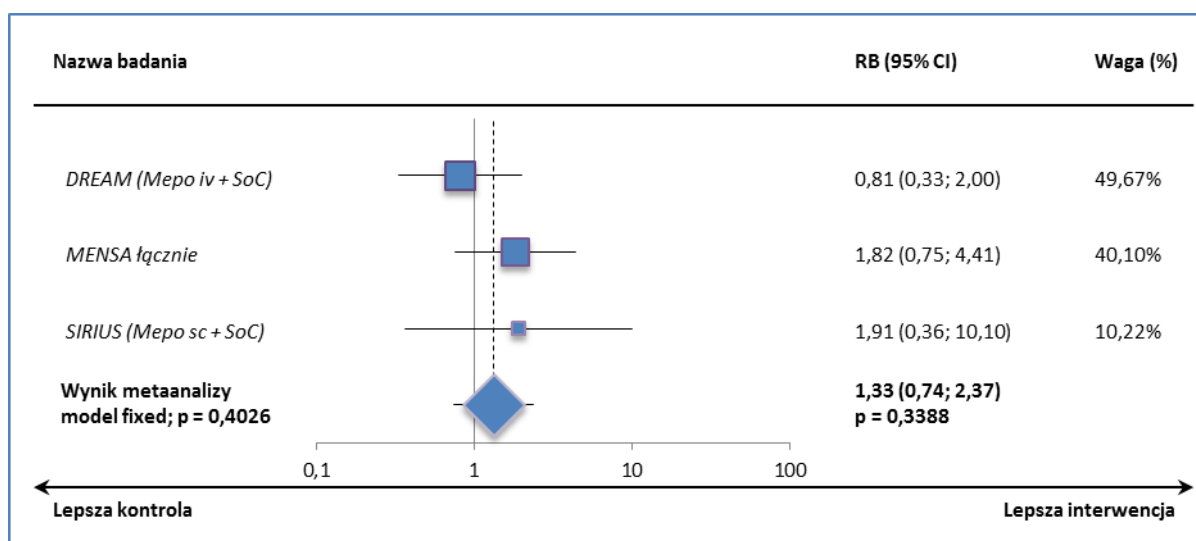
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ były to najczęstsze AEs związane z leczeniem.

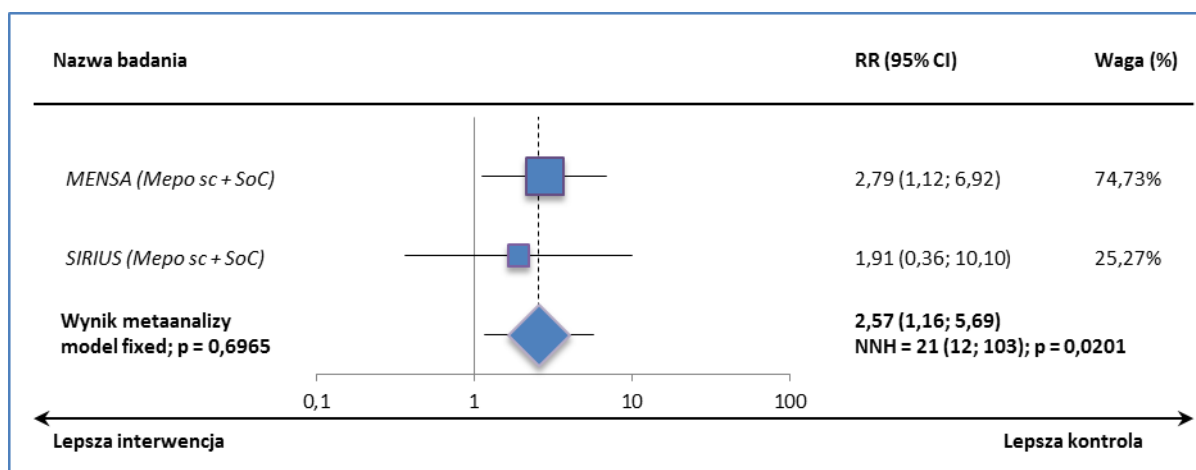
W badaniach *DREAM* i *SIRIUS* nie stwierdzono znamienych różnic między interwencjami w częstotliwości występowania reakcji w miejscu podania leku. Podobnie było w zestawieniu grupy mepolizumabu podawanego dożylnie i grupy kontrolnej w próbie *MENSA*. W badaniu tym dla mepolizumabu w iniekcji podskórnej odnotowano natomiast prawie 3-krotnie wyższe ryzyko analizowanych AEs względem leczenia kontrolnego, RR = 2,79 (95%CI : 1,12; 6,92), p = 0,0270.

Metaanaliza wszystkich prób (przy danych łącznie dla grup badania *MENSA*) wskazała na brak znamienych różnic między interwencjami w ryzyku występowania reakcji w miejscu podania leku: RR = 1,33 (95% CI: 0,74; 2,37), p = 0,3388. Z kolei metaanaliza danych odnośnie mepolizumabu podawanego podskórnie z badań *MENSA* i *SIRIUS* dowodzi, że ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania leku jest około 2,5-krotnie wyższe podczas terapii mepolizumabem w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 2,57 (95% CI: 1,16; 5,69), p = 0,0201. Wartość NNH = 21 (95% CI: 12; 103) wskazuje, że zastosowanie mepolizumabu u 21 pacjentów zamiast placebo, dodanych do terapii standardowej, prowadzić będzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku reakcji w miejscu podania leku. Z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych obliczenia przeprowadzono modelem efektów stałych.

Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania leku; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.



Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania leku; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.7. Zgony

Ocenę częstości zgonów wykonano we wszystkich analizowanych badaniach – odsetki z poszczególnych prób zamieszczono poniżej.

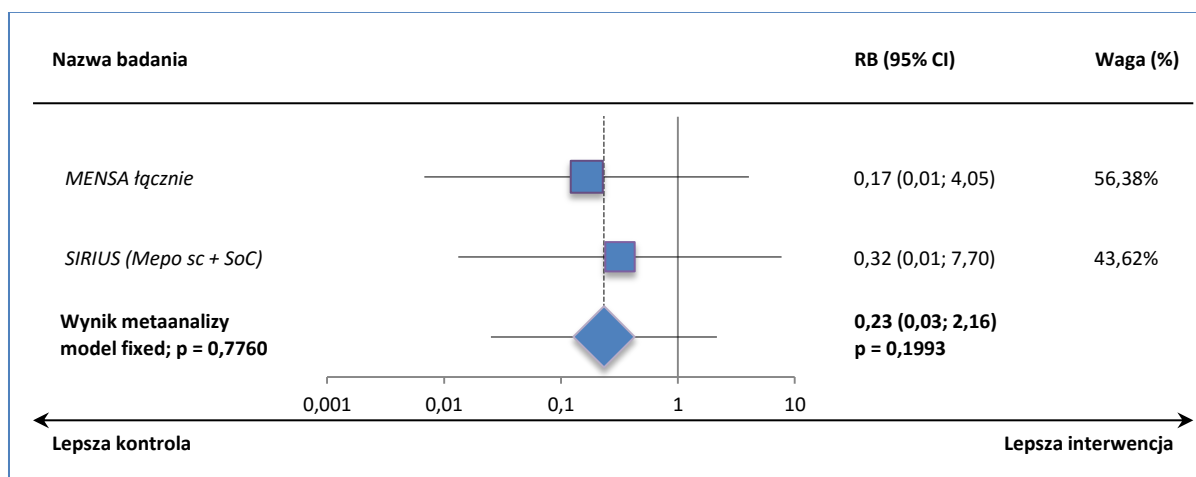
Tabela 39. Liczba i odsetek zgonów; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
DREAM** (Mepo iv + SoC)	153	0 (0,0%)	155	0 (0,0%)	-	-
MENSA (Mepo sc + SoC)	194	0 (0,0%)	191	1 [^] (0,5%)	0,33 (0,01; 8,01) p = 0,4942	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,3160
MENSA (Mepo iv + SoC)	191	0 (0,0%)	191	1 [^] (0,5%)	0,33 (0,01; 8,13) p = 0,5003	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,3160
SIRIUS (Mepo sc + SoC)	69	0 (0,0%)	66	1 [#] (1,5%)	0,32 (0,01; 7,70) p = 0,4818	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,3136

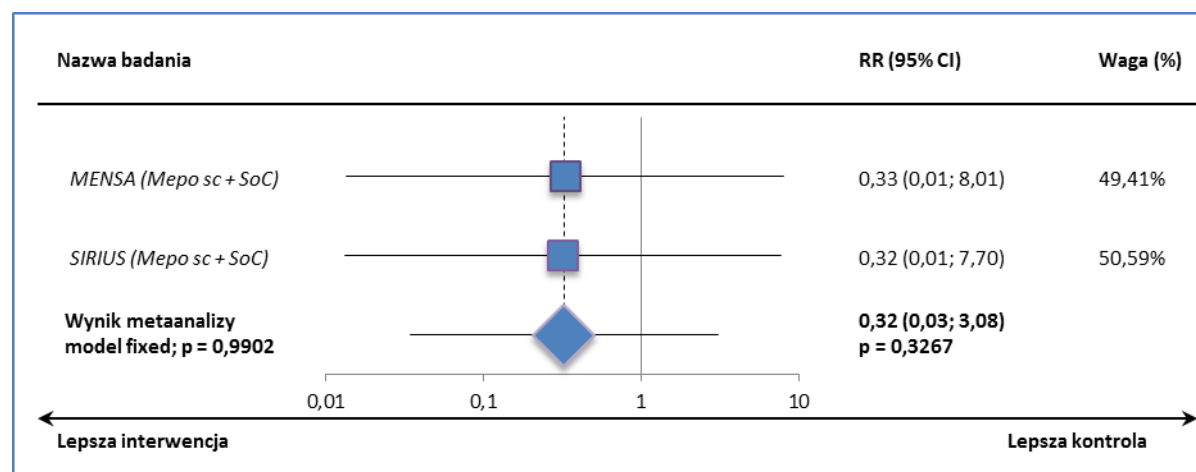
- * obliczono na podstawie dostępnych danych;
- ** nie odnotowano reakcji anafilaktycznych zagrażających życiu;
- ^ zgon w wypadku samochodowym;
- # zgon z powodu krwotoku żołądkowo-jelitowego i przydechu.

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono zgonu pacjenta leczonego mepolizumabem, natomiast w grupie kontrolnej z prób *MENSA* i *SIRIUS* zgon odnotowano u 1 chorego. Różnice między analizowanymi interwencjami nie były istotne w żadnym z badań. Potwierdziła to także przeprowadzona metaanaliza danych bez względu na sposób podawania mepolizumabu: RR = 0,23 (95% CI: 0,03; 2,16), p = 0,1993. Także ryzyko względne wystąpienia zgonów podczas podawania mepolizumabu podskórnie nie było znamienne statystycznie: RR = 0,32 (95% CI: 0,03; 3,08), p = 0,3267. Szczegóły przedstawiają poniższe wykresy.

Wykres 21. Metaanaliza ryzyka zgonu; mepolizumab (*MENSA* łącznie i *SIRIUS*) vs kontrola.



Wykres 22. Metaanaliza ryzyka zgonu; mepolizumab podskórnie (*MENSA* i *SIRIUS*) vs kontrola.



1.5.5.8. Zdarzenia nieastmatyczne

Liczby i odsetek pacjentów ze zdarzeniami nieastmatycznymi w poszczególnych badaniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia nieastmatyczne; mepolizumab vs kontrola.

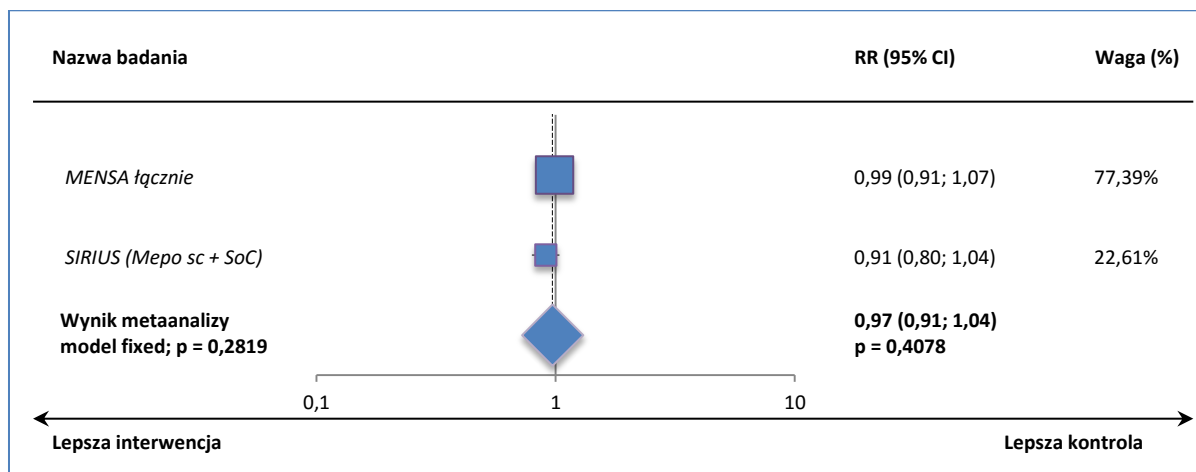
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>MENSA</i> (Mepo sc + SoC)	194	152 (78,4%)	191	157 (82,2%)	0,95 (0,86; 1,05) p = 0,3431	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3420
<i>MENSA</i> (Mepo iv + SoC)	191	161 (84,3%)	191	157 (82,2%)	1,03 (0,94; 1,12) p = 0,5838	0,02 (-0,05; 0,10) p = 0,5835
<i>SIRIUS</i> (Mepo sc + SoC)	69	57 (82,6%)	66	60 (90,9%)	0,91 (0,80; 1,04) p = 0,1565	-0,08 (-0,20; 0,03) p = 0,1506

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

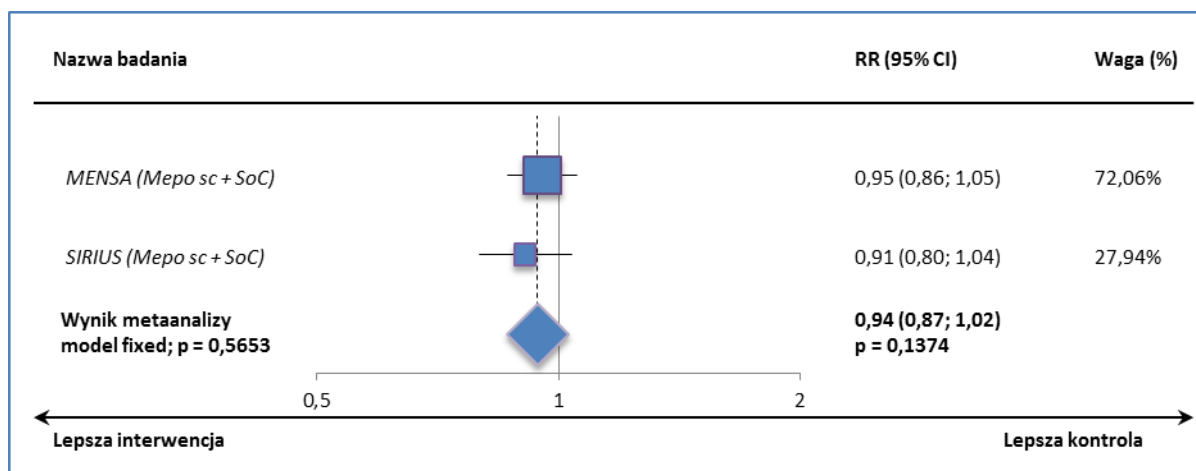
W próbie *MENSA* w grupie mepolizumabu podawanego podskórnie częstość zdarzeń nieastmatycznych wynosiła 78,4%, w grupie mepolizumabu stosowanego dożylnie 84,3%, a w grupie kontrolnej 82,2%. W badaniu *SIRIUS* częstość tych zdarzeń w grupie mepolizumabu wynosiła 82,6%, a w grupie kontrolnej 90,9%. W żadnym z badań nie stwierdzono znamiennych różnic między interwencjami.

Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń nieastmatycznych uzyskane w wyniku metaanalizy danych dla mepolizumabu bez względu na sposób podawania, jak i mepolizumabu podawanego podskórnie, względem grup kontrolnych badań nie było istotne statystycznie, odpowiednio: RR = 0,97 (95% CI: 0,91; 1,04), p = 0,4078 i RR = 0,94 (95% CI: 0,87; 1,02), p = 0,1374. Wyniki metaanaliz prezentują poniższe wykresy.

Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń nieastmatycznych; mepolizumab (*MENSA* łącznie i *SIRIUS*) vs kontrola.



Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń nieastmatycznych; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.9. Pogorszenie astmy

W badaniach MENSA i SIRIUS podano także informacje na temat częstości pogorszenia astmy (ang. *worsening of asthma*). W próbie MENSA pogorszenie astmy oznaczało: obniżenie porannego PEF $\geq 30\%$ podczas co najmniej 2 z 3 kolejnych dni w porównaniu do wartości wyjściowych (ostatnich 7 dni okresu wstępnego), 50% wzrost użycia w leku ratunkowym podczas co najmniej 2 z 3 kolejnych dni w porównaniu do średniego użycia z tygodnia poprzedzającego, przebudzenia spowodowane objawami astmy, wymagające użycia leku ratunkowego podczas 2 z 3 kolejnych dni lub suma oceny objawów równa 5 podczas co najmniej 2 z 3 kolejnych dni. W drugim z badań nie podano szczegółowej definicji pogorszenia astmy. Szczegółowe informacje odnośnie analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie astmy; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
MENSA (Mepo sc + SoC)	194	13 (6,7%)	191	29 (15,2%)	0,44 (0,24; 0,82) NNH = 12 (7; 44) p = 0,0101	-0,08 (-0,15; -0,02) p = 0,0072
MENSA (Mepo iv + SoC)	191	18 (9,4%)	191	29 (15,2%)	0,62 (0,36; 1,08) p = 0,0909	-0,06 (-0,12; 0,01) p = 0,0854
SIRIUS (Mepo sc + SoC)	69	2 (2,9%)	66	8 [^] (12,1%)	0,24 (0,05; 1,08) p = 0,0637	-0,09 (-0,18; 0,00) p = 0,0403

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

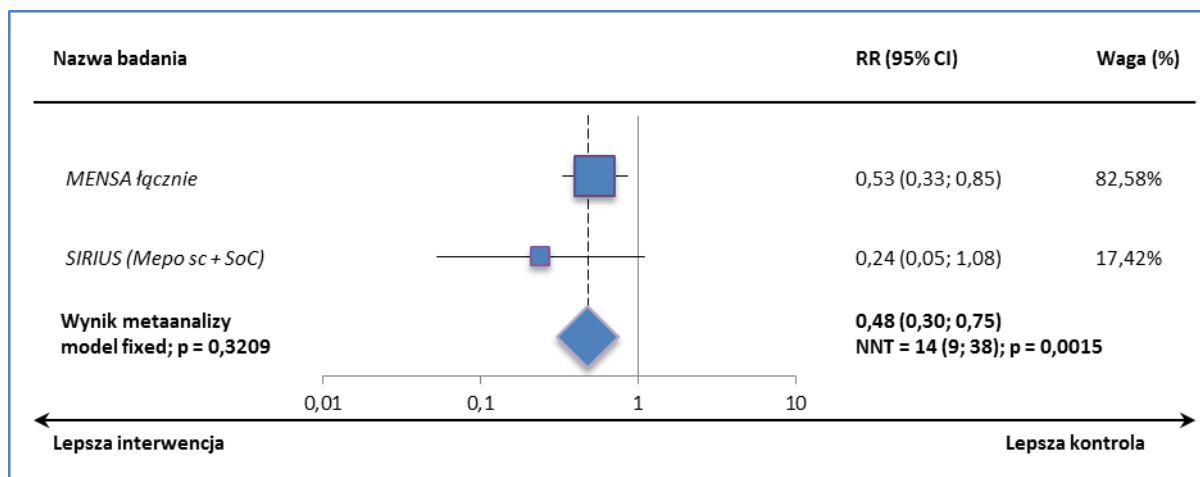
[^] u 7 chorych wymagały hospitalizacji.

W badaniu MENSA istotnie mniejszą częstość pogorszeń astmy stwierdzono w grupie mepolizumabu podawanego podskórnie w porównaniu do terapii kontrolnej: RR = 0,44 (95% CI: 0,24; 0,82), p = 0,0101. Rzadziej te zdarzenia niepożądane obserwowano także w grupie mepolizumabu podawanego dożylnie w próbie MENSA, jak i mepolizumabu stosowanego podskórnie w badaniu SIRIUS (od-

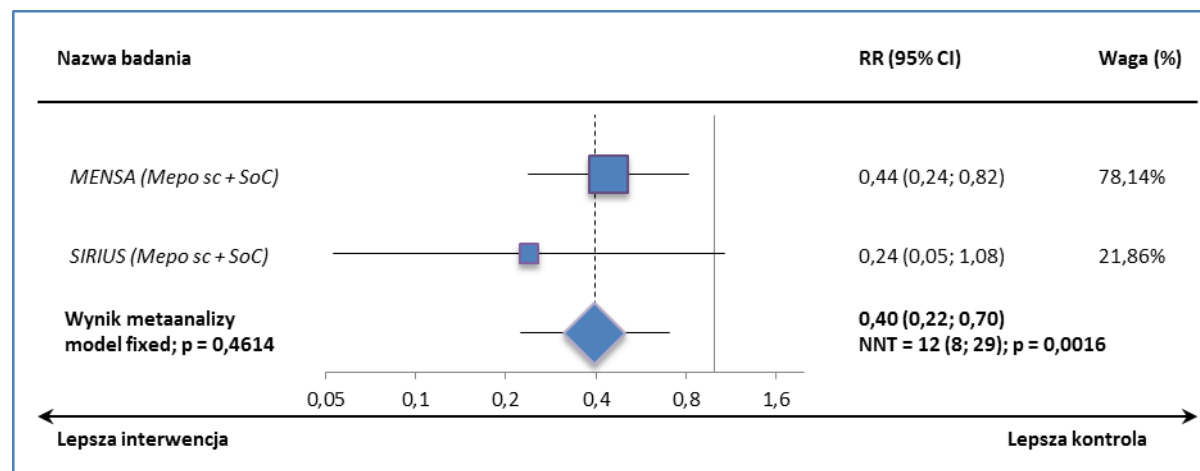
powiednio 9,4% i 2,9%), jednak różnice względem grup kontrolnych w tych próbach nie były istotne (odpowiednio 15,2% i 12,1%).

Wynik metaanalizy danych bez względu na sposób podawania mepolizumabu wskazuje na istotnie, o około 50% mniejsze ryzyko wystąpienia pogorszenia astmy u chorych otrzymujących mepolizumab podskórnie niż u pacjentów nie stosujących tego leku: RR = 0,48 (95% CI: 0,30; 0,75), NNT = 14 (95% CI: 9; 38), p = 0,0015 (Wykres 25). Podobny wynik otrzymano dla porównania mepolizumabu podawanego podskórnie i grupy kontrolnej: RR = 0,40 (95% CI: 0,22; 0,70), NNT = 12 (95% CI: 8; 29), p = 0,0016 (Wykres 26).

Wykres 25. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pogorszenia astmy; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.



Wykres 26. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pogorszenia astmy; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.10. Ból głowy

We wszystkich analizowanych badaniach odnaleziono informację na temat liczby i odsetka chorych, u których wystąpił ból głowy – szczegółowe dane prezentuje poniższa tabela.

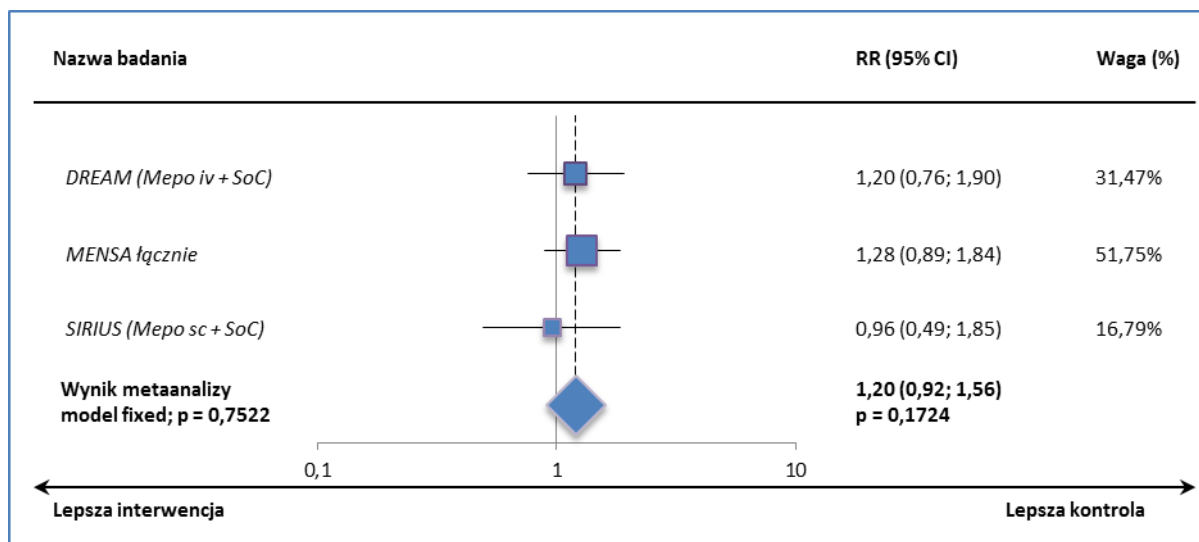
Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>DREAM</i> (Mepo iv + SoC)	153	32 (20,9%)	155	27 (17,4%)	1,20 (0,76; 1,90) p = 0,4367	0,03 (-0,05; 0,12) p = 0,4355
<i>MENSA</i> (Mepo sc + SoC)	194	39 (20,1%)	191	33 (17,3%)	1,16 (0,77; 1,77) p = 0,4779	0,03 (-0,05; 0,11) p = 0,4766
<i>MENSA</i> (Mepo iv + SoC)	191	46 (24,1%)	191	33 (17,3%)	1,39 (0,93; 2,08) p = 0,1033	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0993
<i>SIRIUS</i> (Mepo sc + SoC)	69	14 (20,3%)	66	14 (21,2%)	0,96 (0,49; 1,85) p = 0,8949	-0,01 (-0,15; 0,13) p = 0,8949

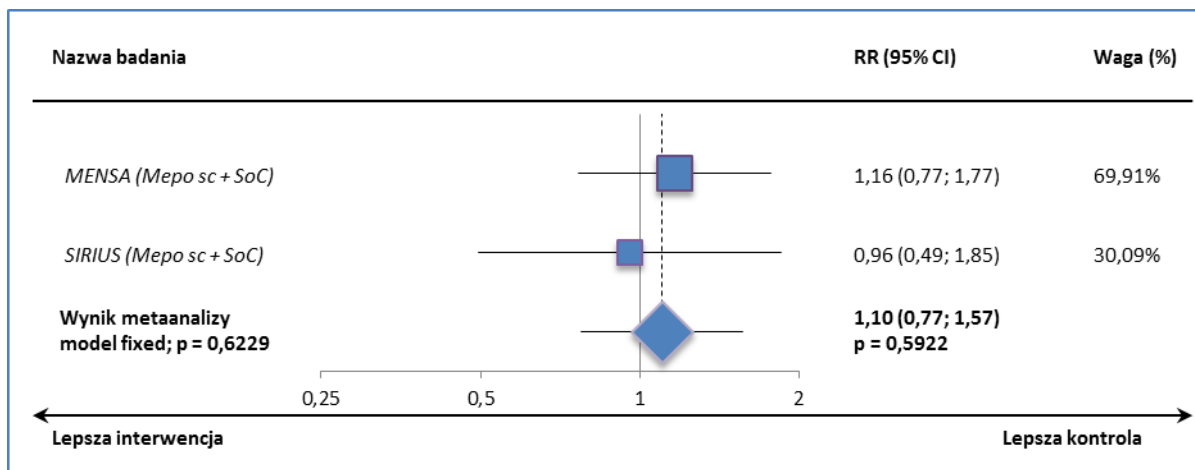
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich analizowanych badaniach częstość występowania bólu głowy była podobna w grupach mepolizumabu i kontroli – mieściła się odpowiednio w zakresie 20,1%-24,1% i 17,3%-21,2%. Wnioskowanie to potwierdziły wyniki metaanaliz danych z poszczególnych prób (bez względu na sposób podawania mepolizumabu z połączonymi grupami próby *MENSA* oraz dla mepolizumabu podawanego podskórnie), odpowiednio: RR = 1,20 (95% CI: 0,92; 1,56), p = 0,1724 i RR = 1,10 (95% CI: 0,77; 1,57), p = 0,5922, które graficznie zaprezentowano poniżej.

Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; mepolizumab (*DREAM*, *MENSA* łącznie i *SIRIUS*) vs kontrola.



Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.11. Ból gardła

Ocenę częstości występowania bólu gardła przeprowadzono w dwóch próbach, MENSEA i SIRIUS. Liczby i odsetek chorych, u których wystąpiło analizowane zdarzenie przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

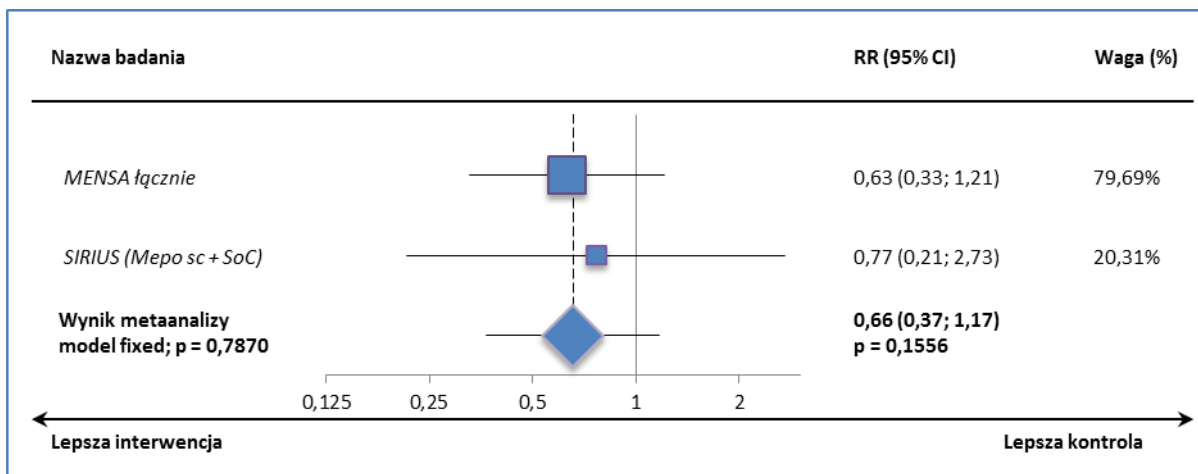
Tabela 43. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból gardła; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
MENSEA (Mepo sc + SoC)	194	7 (3,6%)	191	15 (7,9%)	0,46 (0,19; 1,10) p = 0,0814	-0,04 (-0,09; 0,00) p = 0,0724
MENSEA (Mepo iv + SoC)	191	12 (6,3%)	191	15 (7,9%)	0,80 (0,38; 1,66) p = 0,5503	-0,02 (-0,07; 0,04) p = 0,5490
SIRIUS (Mepo sc + SoC)	69	4 (5,8%)	66	5 (7,6%)	0,77 (0,21; 2,73) p = 0,6798	-0,02 (-0,10; 0,07) p = 0,6794

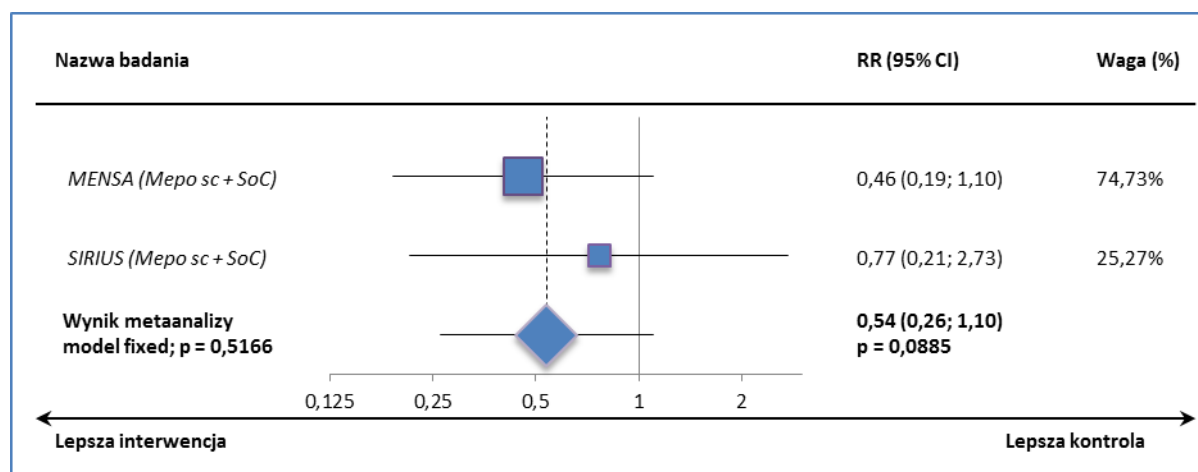
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych z bólem gardła we wszystkich grupach z badań był niewielki (dla mepolizumabu nie przekroczył 6,3%, a dla grupy kontrolnej 7,9%) oraz nie różnił się znacząco między analizowanymi interwencjami. Podobne spostrzeżenia poczyniono w oparciu o nieistotną statystycznie wartość ryzyka względnego wystąpienia bólu gardła otrzymanego w ramach wykonanych metaanaliz: RR = 0,66 (95% CI: 0,37; 1,17), p = 0,1556 oraz RR = 0,54 (95% CI: 0,26; 1,10), p = 0,0885 – odpowiednio bez względu na sposób podawania i dla mepolizumabu podawanego podskórnie.

Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu gardła; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.



Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu gardła; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.12. Ból stawów

Dane na temat chorych, u których wystąpił ból stawów przedstawiono w próbach MENSA i SIRIUS. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawia Tabela 44.

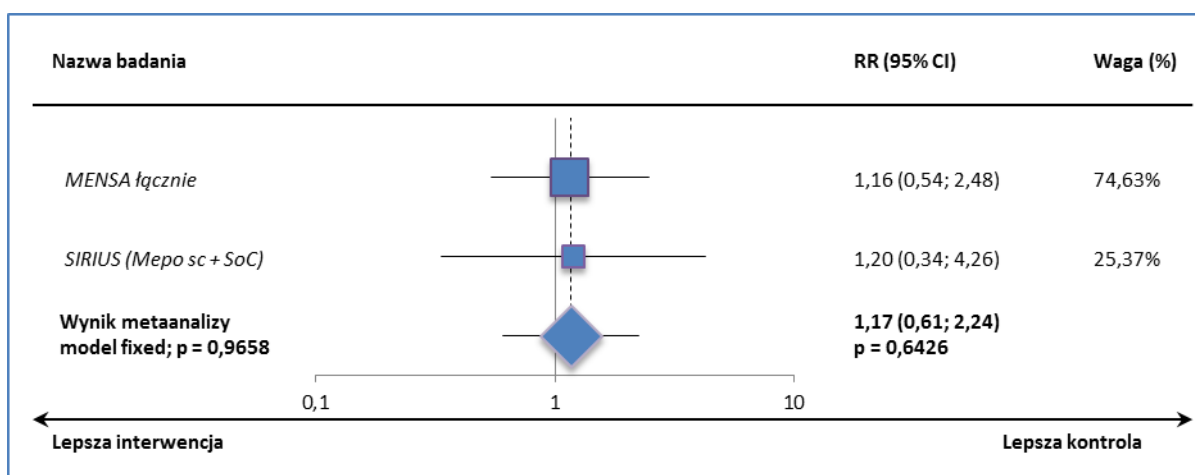
Tabela 44. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
MENSA (Mepo sc + SoC)	194	11 (5,7%)	191	9 (4,7%)	1,20 (0,51; 2,84) p = 0,6724	0,01 (-0,03; 0,05) p = 0,6716
MENSA (Mepo iv + SoC)	191	10 (5,2%)	191	9 (4,7%)	1,11 (0,46; 2,67) p = 0,8140	0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,8139
SIRIUS (Mepo sc + SoC)	69	5 (7,2%)	66	4 (6,1%)	1,20 (0,34; 4,26) p = 0,7828	0,01 (-0,07; 0,10) p = 0,7820

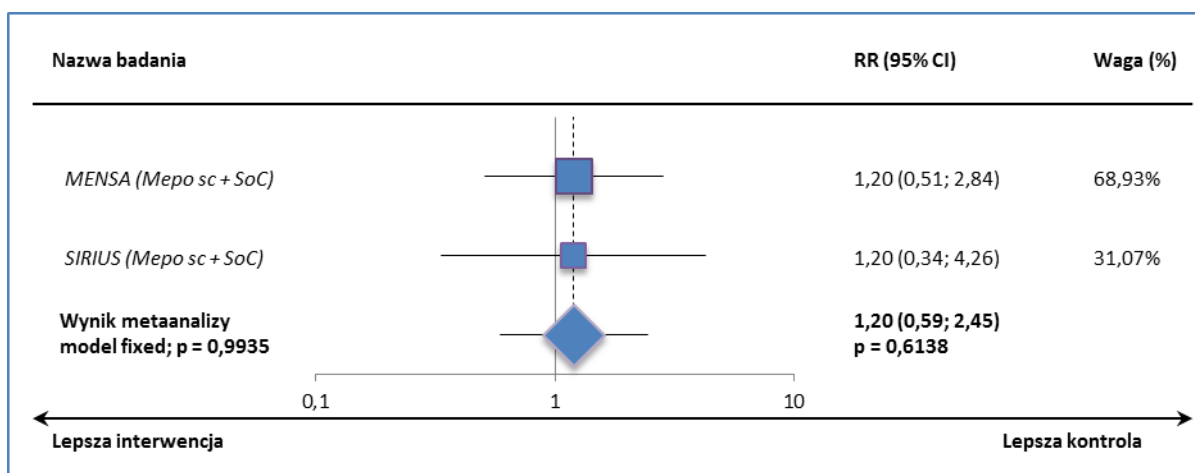
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *MENSA* ból stawów wystąpił u 5,7% chorych w grupie mepolizumabu podawanego podskórnie, u 5,2% pacjentów leczonych mepolizumabem dożylnie i u 4,7% chorych z grupy kontrolnej, natomiast w badaniu *SIRIUS* częstość występowania analizowanego zdarzenia niepożądanego wynosiła 7,2% dla mepolizumabu i 6,1% dla leczenia kontrolnego. W żadnym z badań ryzyko wystąpienia opisywanego punktu końcowego nie różniło się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami. Wnioskowanie płynące z pojedynczych prób klinicznych potwierdziły wyniki metaanaliz z uwzględnieniem połączonych danych grup z próby *MENSA*: RR = 1,17 (95% CI: 0,61; 2,24), p = 0,6426, oraz dla mepolizumabu podawanego tylko podskórnie: RR = 1,20 [95% CI: 0,59; 2,45), p = 0,6138). Wyniki zaprezentowano graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; mepolizumab (*MENSA* łącznie i *SIRIUS*) vs kontrola.



Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; mepolizumab podskórnie (*MENSA* i *SIRIUS*) vs kontrola.



1.5.5.13. Zakażenia górnych dróg oddechowych

Ocenę częstości zakażeń górnych dróg oddechowych z prób *MENSA* i *SIRIUS* przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 45. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; mepolizumab vs kontrola.

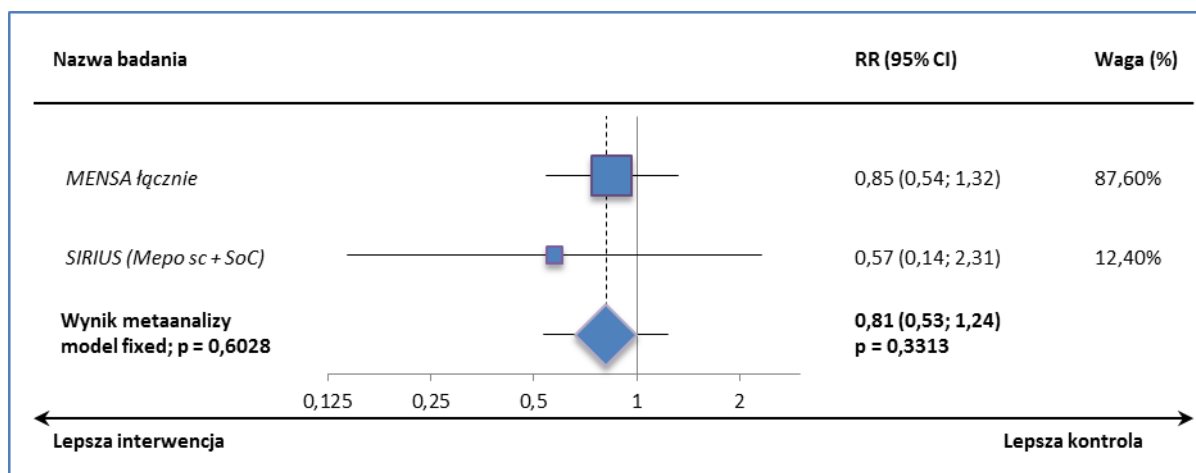
Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>MENSA</i> (Mepo sc + SoC)	194	24 (12,4%)	191	27 (14,1%)	0,88 (0,52; 1,46) p = 0,6099	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,6095
<i>MENSA</i> (Mepo iv + SoC)	191	22 (11,5%)	191	27 (14,1%)	0,81 (0,48; 1,38) p = 0,4454	-0,03 (-0,09; 0,04) p = 0,4439
<i>SIRIUS</i> (Mepo sc + SoC)	69	3 (4,3%)	66	5 (7,6%)	0,57 (0,14; 2,31) p = 0,4340	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4287

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

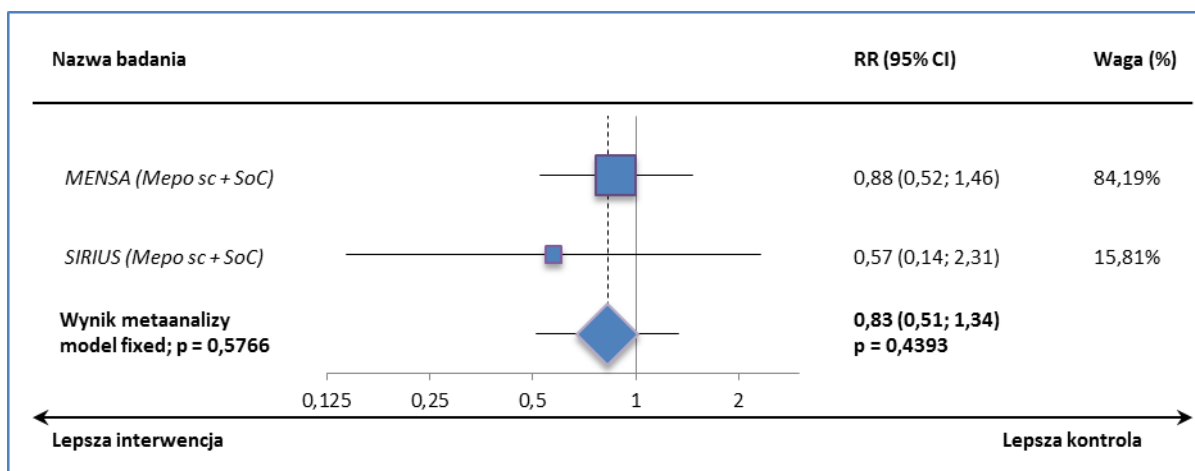
W żadnym z badań (*MENSA* i *SIRIUS*) nie zaobserwowano znamiennej różnicy w częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych pomiędzy grupami. W próbie *MENSA* częstość występowania tych AEs w zależności od grupy wynosiła 11,5-14,1% i była nieco wyższa niż w badaniu *SIRIUS* (4,3% dla mepolizumabu i 7,6% dla grupy kontrolnej).

Brak znamiennej różnicy w zakresie analizowanego punktu końcowego pomiędzy terapią mepolizumabem a terapią kontrolną potwierdzono także w wyniku metaanalizy: danych łącznie dla grup z badania *MENSA* oraz informacji z próby *SIRIUS*: RR = 0,81 (95% CI: 0,53; 1,24), p = 0,3313 oraz danych dotyczących tylko podskórnego podawania tego leku: RR = 0,83 [95% CI: 0,51; 1,34], p = 0,4393. Wyniki obliczeń prezentuje odpowiednio Wykres 33 i Wykres 34.

Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; mepolizumab (*MENSA* łącznie i *SIRIUS*) vs kontrola.



Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; mepolizumab podskórnie (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.14. Zapalenie oskrzeli

Powyższy punkt końcowy przeanalizowano w próbie MENZA i SIRIUS. Szczegółowe dane liczbowe z badań przedstawiono poniżej.

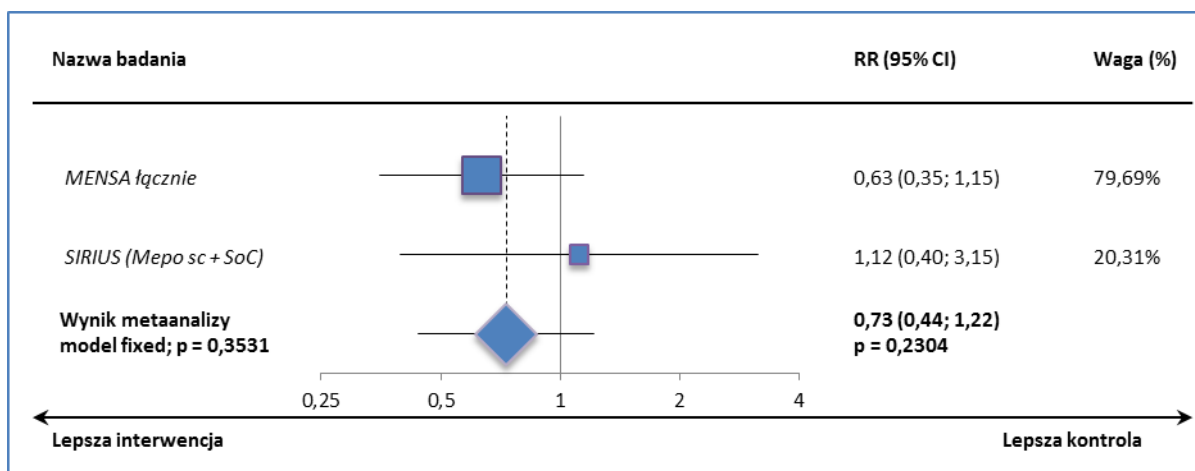
Tabela 46. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie oskrzeli; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
MENZA (Mepo sc + SoC)	194	9 (4,6%)	191	18 (9,4%)	0,49 (0,23; 1,07) p = 0,0730	-0,05 (-0,10; 0,00) p = 0,0655
MENZA (Mepo iv + SoC)	191	14 (7,3%)	191	18 (9,4%)	0,78 (0,40; 1,52) p = 0,4616	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4598
SIRIUS (Mepo sc + SoC)	69	7 (10,1%)	66	6 (9,1%)	1,12 (0,40; 3,15) p = 0,8357	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8354

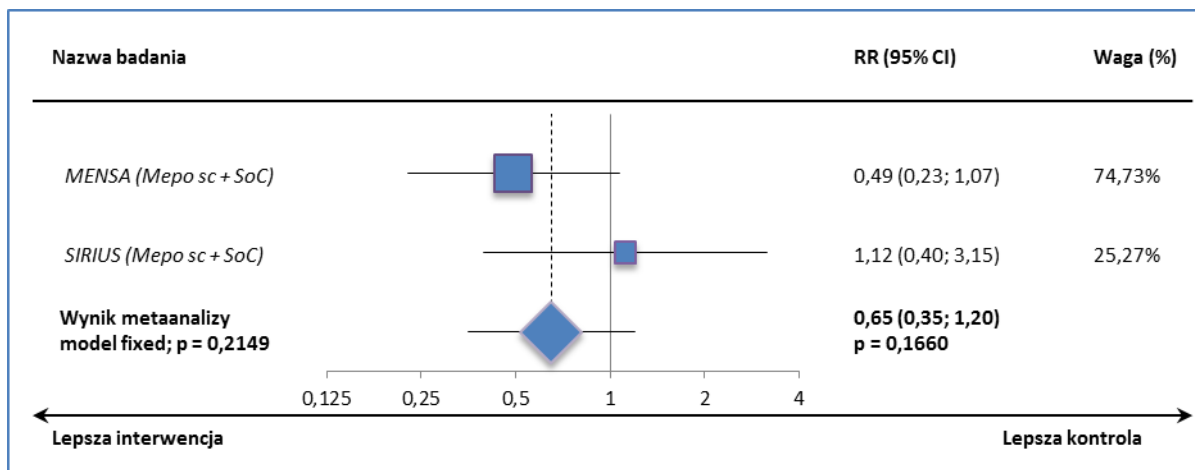
* obliczone na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania zapalenia oskrzeli. Brak znamienych różnic między mepolizumabem a kontrolą w częstości występowania zapalenia oskrzeli potwierdziły wyniki przeprowadzonych metaanaliz: RR = 0,73 (95% CI: 0,44; 1,22), p = 0,2304 – dla mepolizumabu bez względu na sposób podawania oraz: RR = 0,65 (95% CI: 0,35; 1,20), p = 0,1660 – dla mepolizumabu podawanego podskórnie. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, z uwagi na nieznamienną heterogeniczność danych (odpowiednio p = 0,3531 i p = 0,2149).

Wykres 35. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.



Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.15. Zapalenie śluzówki nosa i gardła

Liczby i odsetek pacjentów z zapaleniem śluzówki nosa i gardła z badań DREAM, MENSA i SIRIUS przedstawia Tabela 47.

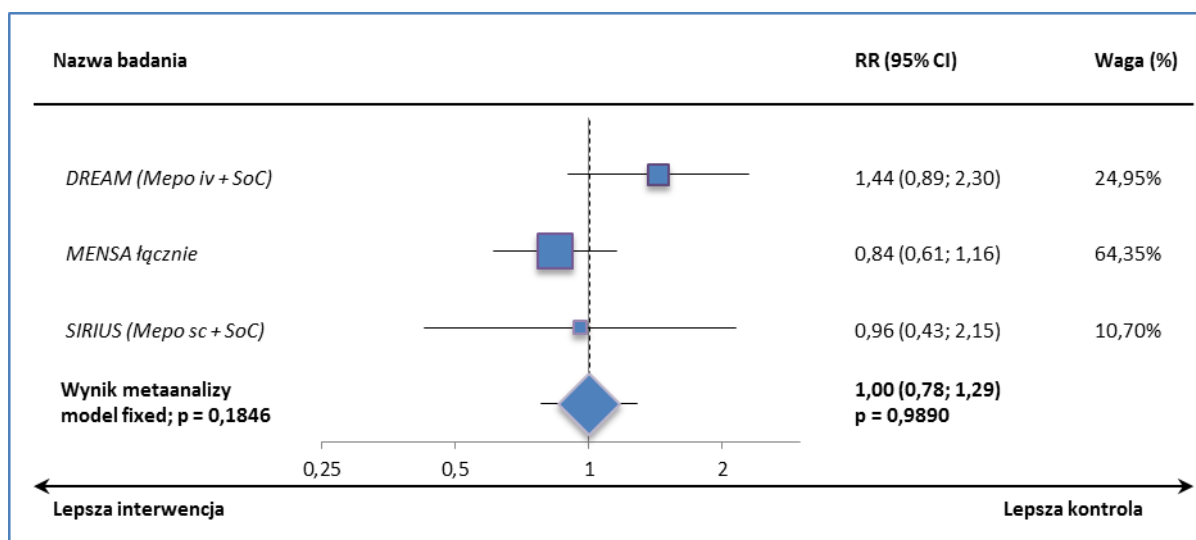
Tabela 47. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
DREAM (Mepo iv + SoC)	153	34 (22,2%)	155	24 (15,5%)	1,44 (0,89; 2,30) p = 0,1339	0,07 (-0,02; 0,15) p = 0,1294
MENSA (Mepo sc + SoC)	194	33 (17,0%)	191	46 (24,1%)	0,71 (0,47; 1,05) p = 0,0884	-0,07 (-0,15; 0,01) p = 0,0848
MENSA (Mepo iv + SoC)	191	45 (23,6%)	191	46 (24,1%)	0,98 (0,68; 1,40) p = 0,9044	-0,01 (-0,09; 0,08) p = 0,9044
SIRIUS (Mepo sc + SoC)	69	10 (14,5%)	66	10 (15,2%)	0,96 (0,43; 2,15) p = 0,9142	-0,01 (-0,13; 0,11) p = 0,9143

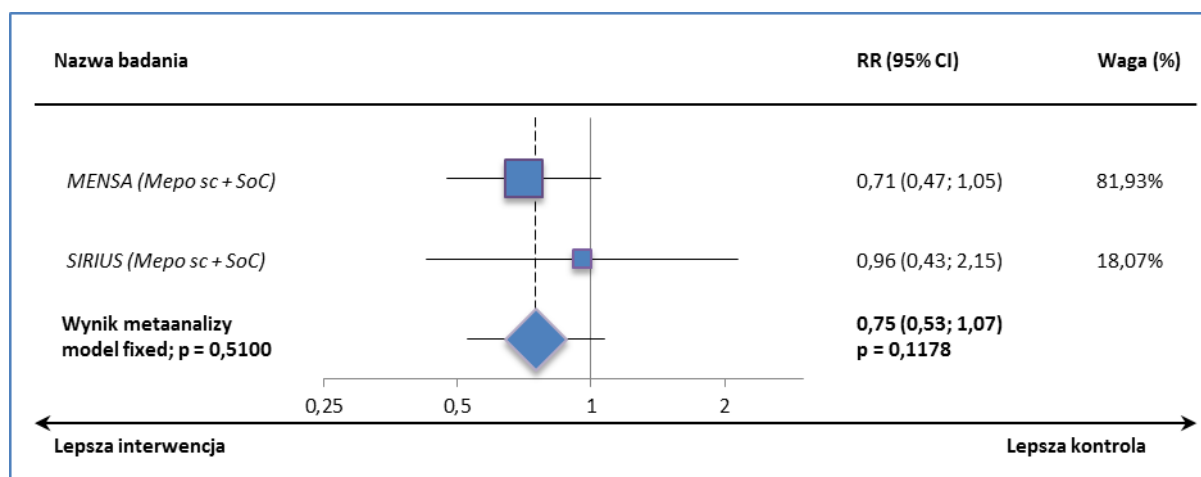
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizowanych próbach częstość występowania zapalenia śluzówki nosa i gardła podczas terapii mepolizumabem mieściła się w zakresie około 15%-24% i była podobna do częstości obserwowanej w grupie kontrolnej (około 15%-24%). Także wyniki metaanaliz (bez względu na sposób podawania mepolizumabu oraz dla mepolizumabu podawanego podskórnie) potwierdziły, że oceniana terapia w porównaniu do leczenia kontrolnego nie zwiększała w sposób istotny statystycznie ryzyka wystąpienia tego AE, odpowiednio: RR = 1,00 (95% CI: 0,78; 1,29), p = 0,9890 i RR = 0,75 (95% CI: 0,53; 1,07), p = 0,1148.

Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.



Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.16. Zapalenie zatok

Powyższy punkt końcowy raportowano w badaniach *MENSA* i *SIRIUS*. Informacje zamieszczono w tabeli poniżej.

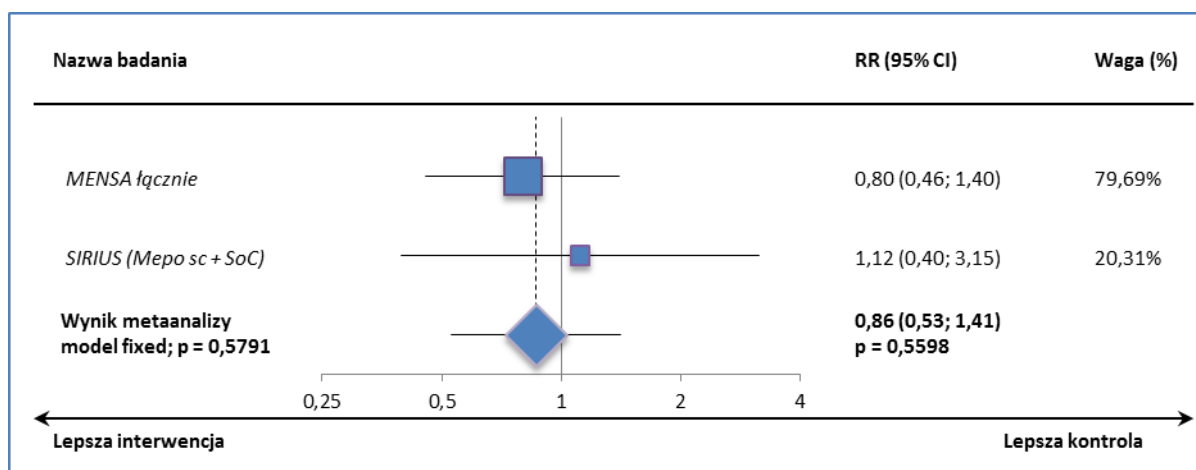
Tabela 48. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie zatok; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>MENSA</i> (Mepo sc + SoC)	194	18 (9,3%)	191	18 (9,4%)	0,98 (0,53; 1,83) p = 0,9608	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9608
<i>MENSA</i> (Mepo iv + SoC)	191	11 (5,8%)	191	18 (9,4%)	0,61 (0,30; 1,26) p = 0,1817	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1753
<i>SIRIUS</i> (Mepo sc + SoC)	69	7 (10,1%)	66	6 (9,1%)	1,12 (0,40; 3,15) p = 0,8357	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8354

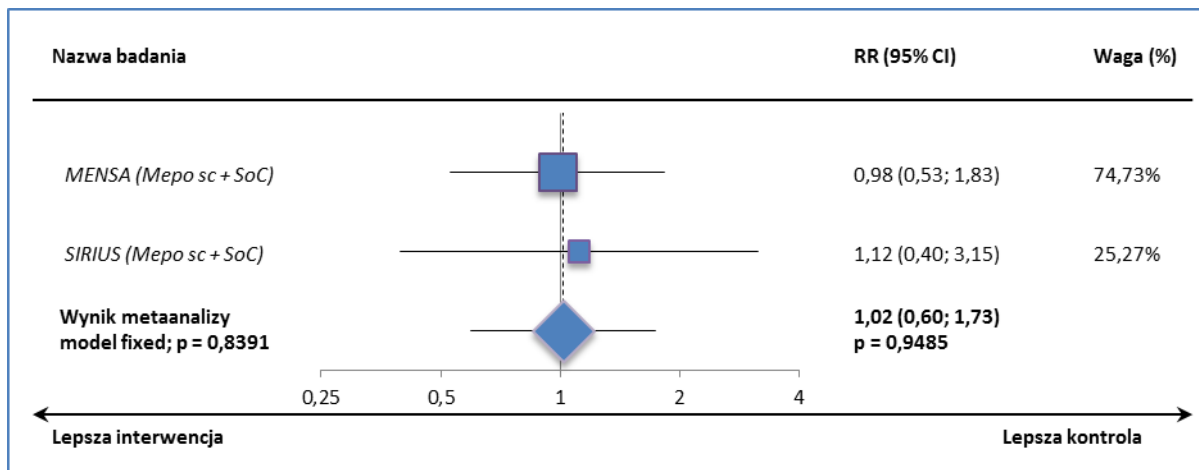
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko względne występowania zapalenia zatok w żadnym z przedstawionych porównań nie było statystycznie istotne. W większości wyróżnionych grup częstość analizowanego AE mieściła się w zakresie około 9%-10% – jedynie w grupie mepolizumabu podawanego dożylnie z próby *MENSA* była ona mniejsza i wyniosła około 6%. Ryzyko względne wystąpienia zapalenia zatok uzyskane w wyniku metaanaliz nie było statystycznie istotne zarówno dla danych bez względu na sposób podawania mepolizumabu: RR = 0,86 (95% CI: 0,53; 1,41), p = 0,5598, jak i rezultatów dla mepolizumabu podawanego tylko podskórnie: RR = 1,02 [95% CI: 0,60; 1,73), p = 0,9485. Wyniki obliczeń zaprezentowano na poniższych wykresach.

Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; mepolizumab (*MENSA* łącznie i *SIRIUS*) vs kontrola.



Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.17. Zmęczenie

Zmęczenie jako punkt końcowy oceniano w badaniach *MENSA* i *SIRIUS* – szczegółowe dane zawiera poniższa tabela.

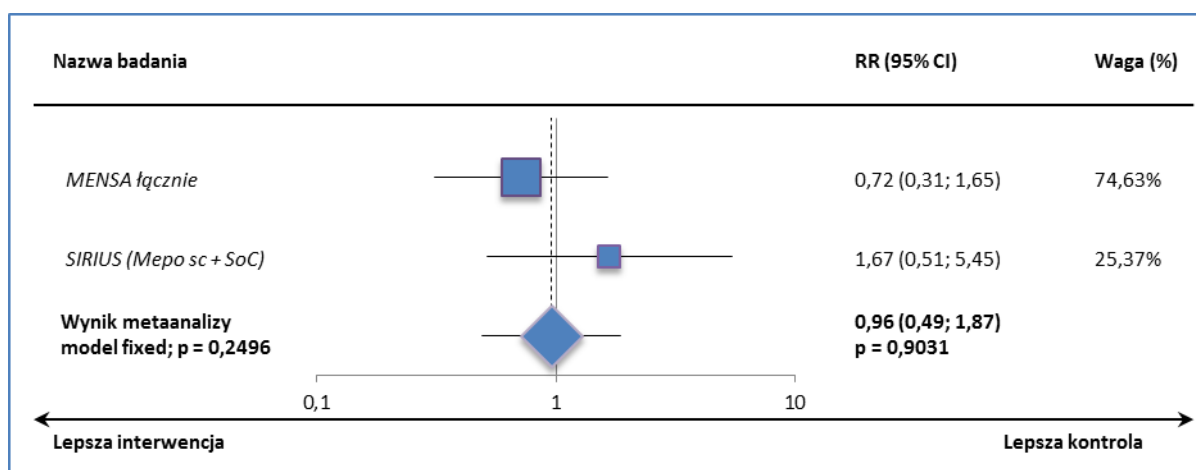
Tabela 49. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%*)	N	n (%*)		
<i>MENSA</i> (Mepo sc + SoC)	194	5 (2,6%)	191	9 (4,7%)	0,55 (0,19; 1,60) p = 0,2712	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2635
<i>MENSA</i> (Mepo iv + SoC)	191	8 (4,2%)	191	9 (4,7%)	0,89 (0,35; 2,26) p = 0,8042	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,8040
<i>SIRIUS</i> (Mepo sc + SoC)	69	7 (10,1%)	66	4 (6,1%)	1,67 (0,51; 5,45) p = 0,3927	0,04 (-0,05; 0,13) p = 0,3821

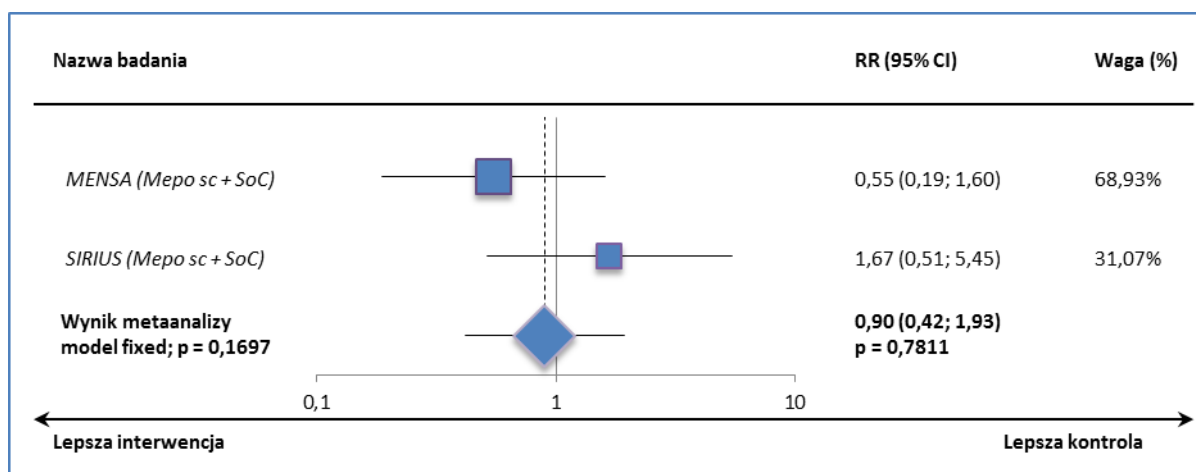
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zmęczenie stanowiło zdarzenie niepożądane, które występowało w podobnym stopniu u pacjentów leczonych mepolizumabem, jak i chorych stosujących terapię kontrolną, odpowiednio 2,6%-10,1% vs 4,7%-6,1%. W żadnym z badań ryzyko wystąpienia zmęczenia nie różniło się statystycznie między stosowanymi interwencjami. Również wynik metaanalizy danych, zestawiającej mepolizumab podawany podskórnie i grupę kontrolną, wskazywał na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy nimi pod względem częstości występowania zmęczenia: RR = 0,90 (95% CI: 0,42; 1,93), p = 0,7811 (Wykres 41). Podobne rezultaty dała metaanaliza danych bez względu na sposób podawania mepolizumabu (po połączeniu grup badania *MENSA*): RR = 0,96 (95% CI: 0,49; 1,87), p = 0,9031 (Wykres 42).

Wykres 41. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia; mepolizumab podskórnie (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.



Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



1.5.5.18. Pozostałe AEs występujące w pojedynczych próbach

W poniższej tabeli przedstawiono AEs, które wystąpiły tylko w próbie MENSA albo SIRIUS.

Tabela 50. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane w pojedynczych próbach; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	AEs	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%*)	N	n (%*)		
MENSA (Mepo sc + SoC)	ból pleców	194	14 (7,2%)	191	7 (3,7%)	1,97 (0,81; 4,77) p = 0,1335	0,04 (-0,01; 0,08) p = 0,1229
MENSA (Mepo iv + SoC)		191	11 (5,8%)	191	7 (3,7%)	1,57 (0,62; 3,97) p = 0,3388	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3335
MENSA (Mepo sc + SoC)	kaszel	194	5 (2,6%)	191	9 (4,7%)	0,55 (0,19; 1,60) p = 0,2712	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2635
MENSA (Mepo iv + SoC)		191	8 (4,2%)	191	9 (4,7%)	0,89 (0,35; 2,26) p = 0,8042	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,8040
MENSA (Mepo sc + SoC)	nieżyt żołądka	194	5 (2,6%)	191	6 (3,1%)	0,82 (0,25; 2,64) p = 0,7402	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,7399

Badanie	AEs	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)*	N	n (%)*		
<i>MENSA</i> (<i>Mepo iv + SoC</i>)	i jelit	191	10 (5,2%)	191	6 (3,1%)	1,67 (0,62; 4,49) p = 0,3129	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3063
<i>MENSA</i> (<i>Mepo sc + SoC</i>)	ból koń- czyn	194	8 (4,1%)	191	10 (5,2%)	0,79 (0,32; 1,95) p = 0,6063	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6056
<i>MENSA</i> (<i>Mepo iv + SoC</i>)		191	3 (1,6%)	191	10 (5,2%)	0,30 (0,08; 1,07) p = 0,0641	-0,04 (-0,07; 0,00) p = 0,0471
<i>MENSA</i> (<i>Mepo sc + SoC</i>)	biegunka	194	5 (2,6%)	191	11 (5,8%)	0,45 (0,16; 1,26) p = 0,1290	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1177
<i>MENSA</i> (<i>Mepo iv + SoC</i>)		191	4 (2,1%)	191	11 (5,8%)	0,36 (0,12; 1,12) p = 0,0784	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0640
<i>MENSA</i> (<i>Mepo sc + SoC</i>)	grypa	194	4 (2,1%)	191	6 (3,1%)	0,66 (0,19; 2,29) p = 0,5089	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5060
<i>MENSA</i> (<i>Mepo iv + SoC</i>)		191	10 (5,2%)	191	6 (3,1%)	1,67 (0,62; 4,49) p = 0,3129	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3063
<i>SIRIUS</i> (<i>Mepo sc + SoC</i>)	nudności	69	4 (5,8%)	66	6 (9,1%)	0,64 (0,19; 2,16) p = 0,4696	-0,03 (-0,12; 0,06) p = 0,4662
	niewydol- ność nad- nerczy	69	3 (4,3%)	66	4 (6,1%)	0,72 (0,17; 3,08) p = 0,6553	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6546
	gorączka	69	3 (4,3%)	66	4 (6,1%)	0,72 (0,17; 3,08) p = 0,6553	-0,02 (-0,09; 0,06) p = 0,6546
	obrzęk obwodowy	69	4 (5,8%)	66	2 (3,0%)	1,91 (0,36; 10,10) p = 0,4447	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4314
	nieżyt nosa	69	5 (7,2%)	66	1 (1,5%)	4,78 (0,57; 39,86) p = 0,1480	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0981
	ogólnou- strojowe reakcje nadwrażli- wości	69	4 (5,8%)	66	3 (4,5%)	1,28 (0,30; 5,48) p = 0,7438	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7423

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dla żadnego ze zdarzeń niepożądanych obserwowanych tylko w próbach *MENSA* lub *SIRIUS* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości wystąpienia pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Ze względu na sposób prezentacji danych w badaniu *DREAM* (podział na zdarzenia dotyczące poszczególnych układów/narządów) zdecydowano o ich odrębnym przedstawieniu w niniejszym dokumencie.

Tabela 51. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z poszczególnymi układami narządów; mepolizumab vs kontrola.

Badanie	AEs	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>DREAM</i> (<i>Mepo iv +</i>	zaburzenia układu odde-	153	11 (7%)	155	17 (11%)	0,66 (0,32; 1,35)	-0,04 (-0,10; 0,03)

Badanie	AEs	Interwencja		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
SoC)	chowego, klatki piersiowej i śródpiersia					p = 0,2534	p = 0,2472
	zakażenia		7 (5%)		5 (3%)	1,42 (0,46; 4,37) p = 0,5429	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,5408
	zaburzenia sercowe		2 (1%)		1 (< 1%)	2,03 (0,19; 22,11) p = 0,5625	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5548
	urazy, zatrucia, powikłania procedur medycznych		1 (< 1%)		2 (1%)	0,51 (0,05; 5,53) p = 0,5770	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5684
	zaburzenia żołądkowo-jelitowe		0 (0%)		1 (< 1%)	0,34 (0,01; 8,22) p = 0,5051	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4763
	zaburzenia układu nerwowego		0 (0%)		3 (2%)	0,14 (0,01; 2,78) p = 0,1998	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1279
	zaburzenia nerek i dróg moczowych		0 (0%)		2 (1%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3014	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2429
	zaburzenia naczyniowe		2 (1%)		0 (0%)	5,06 (0,25; 104,64) p = 0,2937	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2408

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *DREAM* częstość występowania żadnego ze zdarzeń niepożądanych zaklasyfikowanych do wymienionych powyżej kategorii nie różniła się istotnie między mepolizumabem a leczeniem kontrolnym. Najczęściej obserwowanymi AEs były z zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (odpowiednio 7% vs 11%) oraz zakażenia (5% vs 3%).

Ponadto w badaniu *SIRIUS* podano, że podczas stosowania interwencji nie odnotowano żadnych ciężkich sercowych, naczyniowych, zakrzepowo-zatorowych oraz niedokrwiennych zdarzeń niepożądanych.

1.5.5.19. Immunogenność

Informacje na temat liczby chorych, u których stwierdzono przeciwciała przeciwko mepolizumabowi podano w badaniach *MENSA* i *SIRIUS*. W próbie *MENSA* przeciwciała takie pojawiły się u 19 chorych – 4% pacjentów przyjmujących mepolizumab dożylnie, 5% chorych otrzymujących ten lek podskórnie oraz 2% pacjentów z grupy placebo. U żadnego chorego nie stwierdzono neutralizującego miana tych przeciwciał. Z kolei w całej populacji badania *SIRIUS* przeciwciała przeciwko mepolizumabowi stwierdzono u 6 (4%) chorych. U 5 chorych stwierdzono niskie miano tych przeciwciał (< 32), więc nie miały efekty neutralizującego, zaś u jednego taki efekt wystąpił po pierwszej dawce mepolizumabu (miano:

160) i w 32. tygodniu (miano: 640). W próbie tej nie odnotowano żadnych ciężkich AEs związanych z immunogennością.

1.6. Ocena długoterminowego stosowania mepolizumabu

W wyniku przeszukiwania materiałów konferencyjnych odnaleziono dwa abstrakty *Albers 2016* i *Prazma 2016*, w których przedstawiono wyniki dodatkowej, otwartej fazy badań *MENSA* i *SIRIUS* – próby *COSMOS*. Częściowe wyniki z tego badania odnaleziono również na stronie producenta leku (*MEA115661 GSK*). Ponadto ze strony www.clinicaltrials.gov (NCT01842607) podano także istotne uzupełniające dane dotyczące metodyki i głównych punktów końcowych opisanych w wyżej wymienionych publikacjach.

Badanie *COSMOS* miało na celu długookresową ocenę bezpieczeństwa i immunogenności u chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, którzy stosowali mepolizumab podawany podskórnie w dawce 100 mg przez okres 52 tygodni. Ponadto w ramach badania oceniono parametry kliniczne oceny kontroli choroby: roczną częstość zaostrzeń astmy, wartość FEV₁, kontrolę objawów astmy według kwestionariusza ACQ-5, odsetek chorych wycofanych z badania z powodu AEs lub braku skuteczności, liczby hospitalizacji z powodu AEs, w tym zaostrzeń astmy oraz parametry EKG, życiowe i laboratoryjne.

Badanie przeprowadzono w 139 ośrodkach (w tym 2 ośrodki z Polski). Do badania włączono pacjentów, którzy ukończyli próby *MENSA* i *SIRIUS* (zarówno z grup mepolizumabu, jak i placebo) oraz spełnili kryteria włączenia (w żadnym z uwzględnionych źródeł danych nie przedstawiono szczegółowych informacji na ten temat). Podczas pierwszej wizyty kontrolnej pacjentom podawano pierwszą dawkę mepolizumabu – leczenie kontynuowano w podaniu podskórnym w górną część ramienia lub uda, co 4 tygodnie przez 48 tygodni. Chorzy pozostawali na standardowej terapii przeciwastmatycznej, która była modyfikowana przez lekarza prowadzącego na podstawie oceny stanu pacjenta.

W ocenie wszystkich punktów końcowych uwzględniono populację AT (*As Treated*) obejmującą wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę mepolizumabu w dodatkowej fazie wydłużonej *COSMOS*. Do badania włączono 651 pacjentów – fazę ukończyło 585 (90%) chorych. Badanie było finansowane przez GlaxoSmithKline.

Szczegółowe informacje na temat metodyki, kryteriów włączenia/wykluczenia, stosowanej interwencji, charakterystyk demograficznych oraz przepływu chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 52. Opis metodyki wydłużonej fazy badań MENSA i SIRIUS – próba COSMOS.

Faza wydłużona do badań MENSA i SIRIUS – próba COSMOS	Grupa			
	Chorzy leczeni wcześniej mepolizumabem (N = 414 [#])	Chorzy z grup placebo (N = 237 [#])	łącznie (N = 651 [#])	
Okres obserwacji	52 tygodnie [^]			
Liczba ośrodków	139 (w tym 2 z Polski)			
Ocena jakości	wg skali NICE: 6/8; wg ATOMiT: IVB			
Kryteria selekcji chorych	do badania włączano pacjentów, którzy ukończyli próby MENSA i SIRIUS; w odnalezionych źródłach danych nie sprecyzowano informacji na temat wspomnianych kryteriów włączenia/wykluczenia			
Interwencja	mepolizumab podawany podskórnie w dawce 100 mg co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna ^{^^}			
Liczba mężczyzn (%)	179 (43,2%*)	112 (47,3%*)	291 (44,7%*)	
Średni wiek (SD) [lata]	51,6 (14,13)	50,4 (13,42)	51,1 (13,87)	
Rasa biała (%)	338 (82%)	192 (81%)	530 (81%)	
Chorzy, którzy ukończyli całą próbę (%)	368 (89% [#])	217 (92% [#])	585 (90%)	
Chorzy wycofani z próby (%)	łącznie	46 (11%)	20 (8%)	66 (10%)
	AEs	10 (2%)	1 (< 1%)	11 (2%)
	Brak skuteczności	13 (3%)	6 (3%)	19 (3%)
	Inny powód	23 (6%)	13 (5%)	36 (6%) ^{^^^}

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] z próby SIRIUS do fazy wydłużonej włączono 126 chorych – 65 leczonych wcześniej mepolizumabem i 61 z grupy placebo; fazę wydłużoną ukończyło odpowiednio 57 i 58 pacjentów;

[^] po zakończeniu wydłużonej fazy chorym z astmą zagrażającą życiu lub ciężko wyniszczającą postacią choroby, u których obserwowano poprawę kontroli choroby podczas stosowania mepolizumabu, zaoferowano przedłużoną terapię w ramach badania 201312 (nie odnaleziono wyników tej próby – informacje o nim zamieszczono w rozdziale o badaniach w toku);

^{^^} modyfikowana przez lekarza prowadzącego na podstawie stanu pacjentów;

^{^^^} na stronie www.clinicaltrials.gov podano bardziej szczegółowe informacje: złamanie protokołu – 8 chorych, spełnienie zakładanych w protokole kryteriów przerwania udziału w badaniu – 2 chorych, utrata z obserwacji (*lost to follow-up*) – 3 chorych, decyzja badacza – 9 chorych, rezygnacja chorego – 14 chorych.

Skuteczność kliniczna

Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej mepolizumabu była drugorzędowym punktem końcowym badania COSMOS. W ocenie skuteczności uwzględniono populację AT, czyli chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku w dodatkowej fazie wydłużonej.

Szczegółowe wyniki dotyczące długookresowej oceny skuteczności mepolizumabu zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 53. Ocena skuteczności mepolizumabu w wydłużonej fazie do badań MENSA i SIRIUS – próba COSMOS.

Punkt końcowy oceny skuteczności	Chorzy leczeni wcześniej mepolizumabem (N = 414)	Chorzy otrzymujący wcześniej placebo (N = 237)	Ogółem (N = 651)
Dane z dokumentu MEA115661 GSK			
Zaostrzenia astmy* ogółem, n (%) [liczba zdarzeń]	191 (46%) [408]	120 (51%) [246]	311 (48%) [654]
Częstość zaostrzeń astmy na rok (95% CI)	0,90 (0,78; 1,04)	0,99 (0,83; 1,18)	0,93 (0,83; 1,04)
Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji, n (%) [liczba zdarzeń]	33 (8%) [57]	26 (11%) [38]	59 (9%) [95]
Zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji, n (%) [liczba zdarzeń]	23 (6%) [40]	16 (7%) [25]	39 (6%) [65]
Średnia wyjściowa wartość FEV ₁ (SD; mediana; zakres) [ml]	2010 (733,1; 1920; 480-4780) (n = 412)	1957 (667,8; 1880; 450-4650) (n = 237)	1991 (709,9; 1910; 450-4780) (n = 649)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej FEV ₁ po 52 tygodniach (SD; mediana; zakres) [ml]	-13 (374,1; -10; -1580 do 1400) (n = 379)	100 (447,5; 50; -1210 do 2460) (n = 223)	29 (406,2; 20; -1580 do 2460) (n = 602)
Średnia wyjściowa punktacja kwestionariusza ACQ-5 (SD; mediana; zakres) [pkt]	1,25 (1,102; 1,00; 0,0-6,0) (n = 390)	1,76 (1,127; 1,60; 0,0-5,2) (n = 220)	1,44 (1,136; 1,20; 0,0-6,0) (n = 610)
Średnia zmiana od wartości wyjściowej punktacja kwestionariusza ACQ-5 po 52 tygodniach (SD; mediana; zakres) [pkt]	0,04 (0,965; 0,00; -4,0 do 4,0) (n = 350)	-0,30 (0,996; -0,20; -3,8 do 2,6) (n = 206)	-0,09 (0,990; 0,00; -4,0 do 4,0) (n = 556)
Dane z doniesień Albers 2016 i Prazma 2016			
Mediana dawki OCS na końcu próby SIRIUS	2,5 mg/dzień	10 mg/dzień	bd.
Mediana dawki OCS na końcu fazy wydłużonej	2,5 mg/dzień	5 mg/dzień	bd.
Ocena objawów astmy wg kwestionariusza ACQ-5	Wartości ACQ-5 utrzymały się na tym samym poziomie, co w fazie z podwójnym zaślepieniem	Wartości ACQ-5 uległy poprawie w 4. tyg. fazy wydłużonej, co utrzymało się do 52. tyg. (średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniosła -0,28 pkt)	bd.
Liczba zaostrzeń/rok	Tydzień 0-32: 0,91 Tydzień 32-52: 0,92 Tydzień 52-84: 0,92	Rozpoczęcie fazy wydłużonej: 1,94 Zakończenie fazy wydłużonej: 1,04	bd.

* według danych zamieszczonych na stronie www.clinicaltrials.gov zaostrzenia astmy definiowano jako pogorszenie astmy, które wymagało użycia dożylnych lub doustnych steroidów (takich jak prednizon) przez co najmniej 3 dni lub pojedynczej, domięśniowej dawki kortykosteroidów, a w przypadku chorych przewlekle leczonych OCS – jako pogorszenie wymagające co najmniej dwukrotnego zwiększenia dawki stosowanego OCS przez co najmniej 3 dni lub prowadzące do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym.

W badaniu COSMOS zaobserwowano, że poprawa parametrów klinicznych oceniających kontrolę astmy (częstość zaostrzeń, FEV₁ oraz ocena objawów choroby wg kwestionariusza ACQ-5), odnotowana w grupach mepolizumabu w fazie z podwójnym zaślepieniem prób MENSA i SIRIUS, utrzymała

się do końca fazy wydłużonej. U chorych rozpoczynających leczenie mepolizumabem dopiero w fazie dodatkowej stwierdzono podobną poprawę, co u pacjentów, którzy otrzymywali ten lek wcześniej. Po 52 tygodniach terapii w grupie chorych kontynuujących mepolizumab częstość zaostrzeń wyniosła 0,90 (95% CI: 0,78; 1,04) na rok, zaś u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali placebo 0,99 (95% CI: 0,83; 1,18) na rok. W doniesieniu *Prazma 2016* podano, że u chorych z badania *SIRIUS*, kontynuujących terapię mepolizumabem, mediana dawki OCS utrzymała się (2,5 mg/dzień), zaś u chorych, którzy przeszli na mepolizumab z placebo, na końcu fazy wydłużonej odnotowano jej spadek – z 10 mg/dzień do 5 mg/dzień.

Bezpieczeństwo

W badaniu *COSMOS* przedstawiono wyniki długotrwałej oceny bezpieczeństwa dla chorych, którzy ukończyli badania *MENSA* i *SIRIUS* – zarówno pacjenci z grup mepolizumabu, jak i placebo tych prób otrzymywali w nim przez 52 tygodni mepolizumab podskórnie w dawce 100 mg.

Informacje na temat zdarzeń niepożądanych zbierano od momentu rozpoczęcia badania do wizyty kończącej udział chorego w badaniu (*Exit Visit*) lub wizyty kończącej okres obserwacji (*Follow-up Visit*) tzn. 12 tygodni po ostatniej iniekcji leku. W badaniu podano informacje na temat zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia (*on-treatment AEs*), czyli zdarzeń odnotowanych w dniu rozpoczęcia terapii lub po nim, do 28 dni po podaniu ostatniej dawki mepolizumabu.

Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania poszczególnych AEs (występujących u $\geq 3\%$ chorych) zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 54. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w ramach długotrwałej oceny bezpieczeństwa mepolizumabu.

AEs	Chorzy leczeni wcześniej mepolizumabem		Chorzy otrzymujący wcześniej placebo		Ogółem	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Jakiegokolwiek AEs		358 (86%)		200 (84%)		558 (86%)*
Prowadzące do wycofania chorego z badania		10 (2%)		1 (< 1%)		11 (2%)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła		114 (28%)		82 (35%)		196 (30%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	414	61 (15%)	237	40 (17%)	651	101 (16%)
Pogorszenie lub zaostrzenie astmy		54 (13%)		36 (15%)		90 (14%)
Ból głowy		60 (14%)		28 (12%)		88 (14%)
Zapalenie oskrzeli		46 (11%)		34 (14%)		80 (12%)

AEs	Chorzy leczeni wcześniej mepolizumabem		Chorzy otrzymujący wcześniej placebo		Ogółem	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Zapalenie zatok		43 (10%)		23 (10%)		66 (10%)
Ból pleców		28 (7%)		18 (8%)		46 (7%)
Ból stawów		27 (7%)		17 (7%)		44 (7%)
Ból gardła		23 (6%)		11 (5%)		34 (5%)
Reakcje w miejscu iniekcji		14 (3%)		15 (6%)		29 (4%)
Grypa		16 (4%)		12 (5%)		28 (4%)
Nudności		16 (4%)		11 (5%)		27 (4%)
Kaszel		18 (4%)		8 (3%)		26 (4%)
Zakażenie dolnych dróg oddechowych		15 (4%)		11 (5%)		26 (4%)
Zmęczenie		17 (4%)		7 (3%)		24 (4%)
Katar		15 (4%)		8 (3%)		23 (4%)
Biegunka		10 (2%)		12 (5%)		22 (3%)
Zakażenie dróg moczowych		14 (3%)		8 (3%)		22 (3%)
Ból mięśniowo-szkieletowy		10 (2%)		11 (5%)		21 (3%)
Ból kończyn		15 (4%)		6 (3%)		21 (3%)
Zawroty głowy		11 (3%)		8 (3%)		19 (3%)
Ból mięśni		11 (3%)		8 (3%)		19 (3%)
Nieżyt żołądka i jelit		9 (2%)		8 (3%)		17 (3%)
Gorączka		8 (2%)		9 (4%)		17 (3%)

* w danych ze strony www.clinicaltrials.gov stwierdzono nieznaczące różnice w liczbie pacjentów z poszczególnymi zdarzeniami niepożądanymi w porównaniu z dokumentem ze strony producenta leku (MEA115661 GSK), z którego dane zamieszczono w powyższej tabeli;

** u 119 (18%) chorych związane ze stosowanym leczeniem (www.clinicaltrials.gov).

Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stwierdzono u 86% chorych – u 18% pacjentów były one związane ze stosowanym leczeniem. Do najczęstszych AEs podczas okresu leczenia należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (30%), infekcje górnych dróg oddechowych (16%), pogorszenie lub zaostrzenie astmy oraz ból głowy (w obu przypadkach 14%). W abstrakcie *Albers 2016* podano, że częstość AEs była zbliżona do obserwowanej w grupach placebo badań *MENSA* i *SIRIUS*. Na stronie www.clinicaltrials.gov odnaleziono dodatkowo informację, że hospitalizacji z powodu AEs wymagało 91 (14%) chorych.

W badaniu COSMOS oceniano także częstość występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych – dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 55. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane w ramach długotrwałej oceny bezpieczeństwa mepolizumabu; badanie COSMOS.

Ciężkie AE	Chorzy leczeni wcześniej mepolizumabem		Chorzy otrzymujący wcześniej placebo		Ogółem
	N	n (%) [związane z leczeniem w ocenie badacza]	N	n (%) [związane z leczeniem w ocenie badacza]	N n (%) [związane z leczeniem w ocenie badacza]
Jakiegokolwiek, nieprowadzące do zgonu		58 (14%) [1]		36 (15%) [0]	94 (14%) [1]
Jakiegokolwiek śmiertelne		0		0	0
Pogorszenie lub zaostrzenie astmy		22 (5%) [0]		16 (7%) [0]	38 (6%) [0]
Zapalenie płuc		2 (< 1%) [0]		2 (< 1%) [0]	4 (< 1%) [0]
Migotanie przedsionków		0		3 (1%) [0]	3 (< 1%) [0]
Zapalenie wyrostka robaczkowego		1 (< 1%) [0]		1 (< 1%) [0]	2 (< 1%) [0]
Zapalenie oskrzeli		0		2 (< 1%) [0]	2 (< 1%) [0]
Zapalenie uchyłków		2 (< 1%) [0]		0	2 (< 1%) [0]
Zakażenie górnych dróg oddechowych		1 (< 1%) [0]		1 (< 1%) [0]	2 (< 1%) [0]
Ból w nadbrzuszu		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Złamanie panewki		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Reakcja anafilaktyczna	414	0	237	1 (< 1%) [0]	651 1 (< 1%) [0]
Szok anafilaktyczny		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Dusznicza bolesna		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Obrzęk naczynioruchowy		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Zakażenie Aspergillus		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Niedodma		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Łagodny nowotwór gruczołów ślinowych		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Rak pęcherza moczowego		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Uraz mózgu		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Rak piersi		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Nagłe zatrzymanie serca		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Zapalenie tkanki łącznej		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]

Ciężkie AE	Chorzy leczeni wcześniej mepolizumabem		Chorzy otrzymujący wcześniej placebo		Ogółem
	N	n (%) [związane z leczeniem w ocenie badacza]	N	n (%) [związane z leczeniem w ocenie badacza]	N n (%) [związane z leczeniem w ocenie badacza]
Krwotok czaszkowy		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Kamica żółciowa		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Przewlekłe zapalenie zatok		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Zakrzepica żył głębokich		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Depresja		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Biegunka		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Dyskineza przełyku		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Niestrawność		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Obniżenie frakcji wyrzutowej		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Rak śluzówki macicy		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Zakaźne zapalenie jelit		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Złamanie kości strzałkowej		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Zaburzenie pęcherzyka żółciowego		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Rak żołądka		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Nieżyt żołądka i jelit		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Grypa H1N1		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Hemoroidy		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Ból głowy		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Nadciśnieniowa choroba serca		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Niedociśnienie		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Porażenie jelita		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Grypa		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Przepuklina pachwinowa		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Wysunięcie krążków międzykręgowych		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Żółtaczka cholestatyczna		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Zapalenie błędnika		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Skaleczenie		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]

Ciężkie AE	Chorzy leczeni wcześniej mepolizumabem		Chorzy otrzymujący wcześniej placebo		Ogółem	
	N	n (%) [związane z leczeniem w ocenie badacza]	N	n (%) [związane z leczeniem w ocenie badacza]	N	n (%) [związane z leczeniem w ocenie badacza]
Krwawienie dolnych części układu żołądkowo-jelitowego		0		1 (< 1%) [0]		1 (< 1%) [0]
Niewydolność zastawki mitralnej		0		1 (< 1%) [0]		1 (< 1%) [0]
Mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Zawał mięśnia sercowego		0		1 (< 1%) [0]		1 (< 1%) [0]
Polipy nosowe		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Nefrokalcynoza		0		1 (< 1%) [0]		1 (< 1%) [0]
Niesercowy ból klatki piersiowej		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Zapalenie kości i stawów		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Torbiel jajnika		0		1 (< 1%) [0]		1 (< 1%) [0]
Atak paniki		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Ropień gardła		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Zatorowość płucna		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Obrzęk płuc		0		1 (< 1%) [0]		1 (< 1%) [0]
Ciężkie odmiedniczkowe zapalenie nerek		0		1 (< 1%) [0]		1 (< 1%) [0]
Złamanie kości promieniowej		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Zaburzenia oddechowe (<i>respiratory distress</i>)		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Niewydolność oddechowa (<i>respiratory failure</i>)		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Zakażenie dróg oddechowych		0		1 (< 1%) [0]		1 (< 1%) [0]
Zespół niespokojnych nóg		0		1 (< 1%) [0]		1 (< 1%) [0]
Odwarstwienie siatkówki		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Złamanie żebra		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Zapalenie zatok		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Pęknięcie czaszki (<i>skull fracture</i>)		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Zespół bezdechu sennego		1 (< 1%) [0]		0		1 (< 1%) [0]
Złamanie kompresyjne kręgosłupa		0		1 (< 1%) [0]		1 (< 1%) [0]

Ciężkie AE	Chorzy leczeni wcześniej mepolizumabem		Chorzy otrzymujący wcześniej placebo		Ogółem
	N	n (%) [związane z leczeniem w ocenie badacza]	N	n (%) [związane z leczeniem w ocenie badacza]	N n (%) [związane z leczeniem w ocenie badacza]
Zwyrodnienie kręgosłupa (kręgozmyk)		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Zakażenie krwi gronkowcem (<i>staphylococcal bacteraemia</i>)		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Oparzenie termiczne		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Złamanie kości piszczelowej		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Reakcja nadwrażliwości typu IV		1 (< 1%) [1]		0	1 (< 1%) [1]
Zakażenie dróg moczowych		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Ból dróg moczowych		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]
Zwężenie kanału kręgowego		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Paraliż VII nerwu czaszkowego		1 (< 1%) [0]		0	1 (< 1%) [0]
Gronkowcowe zakażenie rany		0		1 (< 1%) [0]	1 (< 1%) [0]

Najczęstszym ciężkim AE było zaostrzenie lub pogorszenie astmy, które zaobserwowano u 6% chorych. U więcej niż jednego chorego wystąpiły tylko zapalenie płuc, migotanie przedsionków, zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie oskrzeli, zapalenie uchyłków oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego, które doprowadziłoby do zgonu chorego. Jedynym zdarzeniem niepożądanym związanym z prowadzonym leczeniem była u jednego chorego reakcja nadwrażliwości typu IV.

Ponadto długotrwała ocena bezpieczeństwa stosowania podskórnego mepolizumabu w dawce 100 mg uwzględniła dane o częstości występowania poszczególnych rodzajów reakcji na podanie leku, które zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne rodzaje reakcji na podanie leku w ramach długotrwałej oceny bezpieczeństwa mepolizumabu; badanie COSMOS.

Reakcje na podanie leku	Chorzy leczeni wcześniej mepolizumabem		Chorzy otrzymujący wcześniej placebo		Ogółem	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
ogólnoustrojowe (w ocenie badacza)						
Jakiegokolwiek		6 (1%)		7 (3%)		13 (2%)
Związane z podaniem/niealergiczne	414	2 (< 1%)	237	5 (2%)	651	7 (1%)
Nadwrażliwość/alergiczne		3 (< 1%)		1 (< 1%)		4 (< 1%)
Reakcja nadwrażliwości typu IV		2 (< 1%)		1 (< 1%)		3 (< 1%)
miejscowe (w ocenie badacza)						
Jakiegokolwiek	414	14 (3%)	237	15 (6%)	651	29 (4%)
Reakcje w miejscu podania		14 (3%)		15 (6%)		29 (4%)

U 13 (2%) chorych odnotowano ogólnoustrojowe reakcje na podanie leku – u 1% chorych miały one charakter niealergiczny, zaś u 4 i 3 pacjentów odpowiednio alergiczny i w postaci reakcji opóźnionych definiowanych jako reakcje nadwrażliwości typu IV. Nie odnotowano żadnego przypadku anafilaksji związanej ze stosowaniem mepolizumabu. Z kolei lokalne reakcje w miejscu podania leku stwierdzono u 4% chorych, żadna z nich nie była ciężka.

W próbie COSMOS nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w ocenie EKG i parametrów życiowych w trakcie okresu obserwacji. Wartości lub zmiany w jakichkolwiek biochemicznych parametrach laboratoryjnych w którymkolwiek punkcie czasowym badania, mogące mieć potencjalne kliniczne znaczenie, odnotowano u mniej niż 1% chorych. Przeciwciała przeciwko mepolizumabowi zaobserwowano u 31/646 (5%) chorych (11/411 stosujących wcześniej mepolizumab i 20/235 z grup placebo) – u żadnego pacjenta nie stwierdzono neutralizującego miana tych przeciwciał.

1.7. Mepolizumab versus omalizumab – porównanie pośrednie

W wyniku strategii wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących mepolizumab z omalizumabem w populacji chorych z ciężką astmą, dlatego zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego obu tych leków przez wspólny komparator. Dzięki uwzględnieniu w strategii wyszukiwania odpowiednich słów kluczowych odnaleziono 9 badań klinicznych z randomizacją, które umożliwiły wykonanie takiego porównania, w tym: 3 badania dotyczące mepolizumabu: *DREAM (Pavord 2012)*, *MENSA (Ortega 2014)* i *SIRIUS (Bel 2014)* i 6 badań dotyczących omalizumabu: *Chanaz 2010*, *ETOPA (Niven 2008)*, *EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011)*, *Hanania 2011*, *INNOVATE (Humbert 2005)* i *QUALITX (Rubin 2012)*. Obydwa leki stanowiły leczenie dodane do standardowej terapii przeciwastmatycznej (SoC, z ang. *standard of care*). Wspólnym ramieniem porównania pośredniego była standardowa terapia przeciwastmatyczna, obecna jako grupa kontrolna we wszystkich rozpatrywanych badaniach.

Populację porównania pośredniego stanowili chorzy z astmą ciężką, kwalifikujący się do leczenia z udziałem leków biologicznych (mepolizumab lub omalizumab), a więc pacjenci stosujący wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*) wraz z innymi lekami kontrolującymi przebieg choroby, u których pomimo zastosowanego leczenia występuje brak kontroli choroby – zaostrzenia (wymagające podawania doustnych kortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki w sytuacji przewlekłego ich stosowania, wizyt na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji) lub konieczność przewlekłego stosowania OCS. Tak zdefiniowana populacja była oceniana w badaniach po obu stronach porównania pośredniego i odpowiada przyjętej w niniejszym raporcie definicji ciężkiej astmy odpornej na leczenie, przy czym w przypadku omalizumabu używano określenia „brak kontroli choroby”. Istotnym elementem różnicującym badania były kryteria włączenia dotyczące fenotypu astmy (eozynofilowa w przypadku mepolizumabu vs alergiczna IgE-zależna w badaniach dla omalizumabu). W sytuacji refundacji mepolizumabu ze środków publicznych w programie leczenia astmy ciężkiej, w praktyce obydwie leki będą w sposób bezpośredni konkurowałyby pomiędzy sobą w podgrupie pacjentów z eozynofilią i z jednocześnie objawami alergii i zwiększonym stężeniem przeciwciał IgE. Wskazana podgrupa fenotypowa nie została jednak wyróżniona w żadnym z badań, dlatego porównanie pośrednie wykonano w populacji ogółem poszczególnych badań.

Po stronie mepolizumabu uwzględniano ramiona z dwoma możliwymi drogami podania leku – zalecane 100 mg w iniekcji podskórnej (sc, z ang. *subcutaneously*), oraz w odpowiadająca jej dawka 75 mg w iniekcji dożylniej (iv, z ang. *intravenously*). Po stronie omalizumabu we wszystkich badaniach lek podawano w iniekcji podskórnej, w schemacie odpowiadającym *ChPL Xolair 2015*.

Porównanie pośrednie poprzedzono oceną homogeniczności badań pod kątem metodyki, populacji chorych, zastosowanych interwencji medycznych i ocenianych punktów końcowych. W wyniku tej oceny rozpatrywane badania uznano za homogenne, a zidentyfikowane różnice nie stanowiły istotnych przesłanek do odstąpienia od wykonania porównania pośredniego, choć należy je uwzględnić w ograniczeniach wiarygodności wyników. Podsumowanie różnic pomiędzy badaniami, wraz z oceną ich wpływu na ocenę homogeniczności, zawiera Tabela 57. Szczegółową analizę porównawczą w zakresie rozpatrywanych elementów porównania pośredniego zawierają kolejne rozdziały poniżej.

Tabela 57. Podsumowanie oceny homogeniczności badań rozpatrywanych w porównaniu pośrednim mepolizumabu z omalizumabem.

Element oceny	Ocena homogeniczności	Uzasadnienie
Metodyka badania	umiarkowana homogeniczność	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania homogenne w odniesieniu do weryfikowanej hipotezy badawczej (<i>superiority</i>) i metody analizy danych (ITT lub mITT); różnice w liczbie chorych poddanych randomizacji wynikały z definicji głównego punktu końcowego⁵ i przeprowadzenia oszacowania wielkości populacji – we wszystkich badaniach po stronie mepolizumabu i w połowie badań po stronie omalizumabu, nie stanowiły zatem istotnego źródła heterogeniczności ▪ ograniczenie stanowi zróżnicowana jakość badań po stronie omalizumabu (1-5 pkt. wg Jadad), w porównaniu do wysokiej jakości badań po stronie mepolizumabu (5 pkt.); ponadto badania dotyczące omalizumabu odznaczały się większym zakresem odsetków wykluczeń (ryzyko błędu systematycznego z utraty), które w większości prób były zbliżone pomiędzy grupami (OMA vs kontrola), z wyjątkiem istotnej statystycznie różnicy w badaniu EXALT (8,0% vs 19,1%); brak możliwości oceny przepływu chorych w badaniu ETOPA ▪ homogenność badań zwiększono w analizie wrażliwości, wykluczając dane z badania o najniższej jakości ETOPA (1/5 pkt. wg Jadad); dodatkowym ograniczeniem związanym z rozpatrywanym badaniem jest fakt, iż włączało chorych z umiarkowaną do ciężkiej astmą, w niniejszym raporcie uwzględniono dane wyłącznie dla podgrupy pacjentów z ciężką astmą, opisanych <i>post-hoc</i> w publikacji Niven 2008
Kryteria selekcji chorych	umiarkowana homogeniczność	<ul style="list-style-type: none"> ▪ homogeniczność badań ograniczona z powodu różnic w ciężkości astmy, w badaniach po stronie mepolizumabu wymagano większej liczby zaostrzeń astmy ($\geq 2/\text{rok}$, DREAM, MENSA), w porównaniu do badań dotyczących omalizumabu, w których zastosowano mniejsze wymagania w tym zakresie, mogące świadczyć o mniejszym obciążeniu astmą w niektórych próbach ▪ większość badań homogenna pod względem stosowanego leczenia (4. lub 5. stopień według GINA), w badaniach po stronie mepolizumabu określano jednostkę chorobową jako astma ciężka oporna na leczenie, natomiast w badaniach dla omalizumabu jako astma ciężka (na podstawie wymaganego stopnia leczenia) niekontrolowana (występujące zaostrzenia); po stronie mepolizumabu w badaniu SIRIUS w od różnieniu od pozostałych, u wszystkich chorych wymagano przewlekłej terapii OCS (co spełnia kryteria astmy odpornej na leczenie), nie wymagano natomiast w kryteriach włączenia konieczności występowania zaostrzeń (choć <i>de facto</i> populacja włączona spełniała również kryterium braku kontroli choroby); po stronie omalizumabu ograniczenie stanowi badanie QUALITX, w którym nie przedstawiono definicji braku kontroli choroby ▪ badania homogenne co do większości pozostałych kryteriów selekcji chorych, z wyjątkiem fenotypu astmy (eozynofilowa, alergiczna IgE-zależna), wynikającej ze wskazań do stosowania mepolizumabu i omalizumabu, przez co nie stanowiącej źródła heterogeniczności
Interwencja medyczna	wysoka heterogeniczność	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania heterogenne w przypadku wspólnego ramienia porównania pośredniego – podwójne zaślepienie we wszystkich badaniach oceniających mepolizumab vs brak zaślepienia w 3 z 6 badań dotyczących omalizumabu (większe ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji i błędu związanego z oceną

Element oceny	Ocena homogeniczności	Uzasadnienie
		<p>punktów końcowych, w szczególności subiektywnych, takich jak ocena jakości życia wg AQLQ lub ocena kontroli objawów wg ACQ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ badania częściowo homogenne w zakresie schematu leczenia (optymalna terapia przeciwastmatyczna), jednak zwiększona heterogeniczność z powodu zastosowania OCS u wszystkich chorych w badaniu <i>SIRIUS</i>, oraz założonej w protokole redukcji w trakcie etapu z randomizacją
Punkty końcowe[^]	brak heterogeniczności	<ul style="list-style-type: none"> ▪ definicja punktów końcowych podobna w badaniach dotyczących mepolizumabu i omalizumabu; zidentyfikowano niewielkie różnice pod względem definicji klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, które nie stanowiły źródła heterogeniczności

§ w badaniach dotyczących mepolizumabu głównym punktem końcowym była ocena częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (*DREAM*, *MENSA*) lub ocena wpływu mepolizumabu na zmniejszenie dawki stosowanych OCS (*SIRIUS*); badania dotyczące omalizumabu odznaczały się większym zróżnicowaniem, gdyż oceniano w nich częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (*Hanania 2011*, *INNOVATE*), trwałość odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (*EXALT*), roczną częstość występowania zdarzeń związanych z astmą (*ETOPA*), jakość życia związaną z astmą (*QUALITX*) i wpływ omalizumabu na ekspresję receptorów FcεRI na bazo-falach;

[^] których ocena była możliwa w ramach porównania pośredniego.

1.7.1. Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Badania dotyczące mepolizumabu, jako próby RCT, odznaczały się najwyższą możliwą jakością, uzyskując 5 punktów na 5 możliwych w skali Jadad, co wynikało z poprawnego opisu metody randomizacji (poszerzonego dodatkowo o opis sposobu utajenia alokacji), a także zastosowania podwójnego zaślepienia i klarownej prezentacji przepływu chorych. We wszystkich badaniach przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji, zapewniające moc do wykazania istotnej statystycznie wyższości (hipoteza *superiority*) mepolizumabu nad placebo w ocenie głównego punktu końcowego – jakim w badaniach *DREAM* i *MENSA* była ocena częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, a w badaniu *SIRIUS* ocena wpływu mepolizumabu na wielkość redukcji dawki doustnych kortykosteroidów i możliwości zastosowania protokołu zmian dawkowania tych leków pod kontrolą zaostrzeń choroby i czynności kory nadnerczy (stąd różnice w wielkości populacji podanej ocenie i odmienne kryteria włączenia w badaniu *SIRIUS* w stosunku do pozostałych badań, co przedyskutowano w rozdziale 1.7.2.). Analizy wykonywano zgodnie z podejściem ITT (*SIRIUS*) lub mITT (*DREAM*, *MENSA*).

Z kolei w przypadku badań oceniających omalizumab wskazać można na próby z randomizacją i podwójnym zaślepieniem wysokiej jakości (4-5 punktów w skali Jadad, *Chanez 2010*, *Hanania 2011*, *INNOVATE*), oraz na takie, które miały obniżoną ocenę do 2-3 punktów w tej skali (z powodu braku informacji o metodzie randomizacji, braku podwójnego zaślepienia, *EXALT* i *QUALITX*). Jedno badanie, *ETOPA*, otrzymało najniższą możliwą ocenę – 1/5 punktów w skali Jadad, w którym oprócz powyższych nie podano żadnych informacji o przepływie chorych (dodatkowym ograniczeniem związanym ze wspomnianym badaniem jest fakt, iż do badania włączano chorych z astmą umiarkowaną do ciężkiej, podczas gdy w niniejszym raporcie wykorzystano dane wyłącznie dla podgrupy pacjentów z ciężką astmą, opisanych *post-hoc* w publikacji *Niven 2008*, co w sytuacji braku stratyfikacji pacjen-

tów ze względu na stopień ciężkości astmy, stanowi zaburzenie istoty randomizacji). Analizowane badania, w porównaniu do badań oceniających mepolizumab, odznaczały się również większym zróżnicowaniem pod względem oszacowania wielkości populacji, które wykonano w badaniach *Hanania 2011* i *INNOVATE* pod kątem oceny częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, oraz w badaniu *Chanez 2010*, której głównym punktem końcowym była ocena wpływu omalizumabu na ekspresję receptorów FcεRI na bazofilach. Pozostałe próby klinicznie przeprowadzono bez oszacowania mocy statystycznej, a oceniano w nich roczną częstość występowania zdarzeń związanych z astmą (*ETOPA*), utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza (*EXALT*), jakość życia związaną z astmą (*QUALITX*). W efekcie liczba chorych poddanych randomizacji wynosiła od 31 w badaniu *Chanez 2010* do 850 w badaniu *Hanania 2011*. Poszczególne badania były homogenne co do weryfikowanej hipotezy badawczej (*superiority*) i rodzaju przeprowadzonych analiz (ITT lub mITT).

Większość badań stanowiły wieloośrodkowe próby kliniczne, finansowane ze środków firm farmaceutycznych. Jedynie badanie *ETOPA* przeprowadzono w jednym ośrodku, nie podano również informacji o sposobie finansowania tego badania.

Charakterystykę metodyki badań rozpatrywanych w porównaniu pośrednim zawiera poniższa tabela.

Tabela 58. Charakterystyka metodyki badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim; mepolizumab + SoC vs omalizumab + SoC.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/ocena Jadad	Zaślepienie	Okres obserwacji	Ocena mocy statystycznej/liczebność grup	Rodzaj analizy	Liczba ośrodków/sponsor
Mepolizumab[^] + SoC vs PBO + SoC						
<i>DREAM (Pavord 2012)</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	tak, podwójne	52 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji	tak/153 vs 155	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – mITT [§]	81 (13 krajów)/GlaxoSmithKline
<i>MENSA (Ortega 2014)</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	tak, podwójne	32 tyg. leczenia + 8 tyg. obserwacji	tak/194 vs 191	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – mITT [§]	270 (16 krajów)/GlaxoSmithKline
<i>SIRIUS (Bel 2014)</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	tak, podwójne	24 tyg. leczenia + 8 tyg. obserwacji	tak/69 vs 66	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – ITT ^{§§}	38 (10 krajów)/GlaxoSmithKline
Omalizumab + SoC vs SoC ± PBO						
<i>Chanez 2010</i>	IIA/5 (R2; B2; W1)	tak, podwójne	16 tyg. leczenia	tak/20 vs 11	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – mITT [§]	6 (Francja)/Novartis
<i>ETOPA (Niven 2008)</i>	IIA/1 (R1; B0; W0)	brak	52 tyg. leczenia	bd./155 vs 49	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – ITT ^{§§}	49 (5 krajów)/Novartis

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/ocena Jadad	Zaślepienie	Okres obserwacji	Ocena mocy statystycznej/liczebność grup	Rodzaj analizy	Liczba ośrodków/sponsor
<i>EXALT</i> (Bousquet 2011, Siergiejko 2011)	IIA/ 3 (R2; B0; W1)	brak	32 tyg. leczenia	tak/ 272 vs 128	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – mITT (wg otrzymywanego leczenia)	106 (14 krajów)/Novartis
<i>Hanania 2011</i>	IIA/ 4 (R2; B1; W1)	tak, podwójne	48 tyg. leczenia	tak/ 427 vs 423	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – mITT (wg otrzymywanego leczenia)	197 (2 kraje)/Genentech i Novartis
<i>INNOVATE</i> (Humbert 2005)	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	tak, podwójne	28 tyg. leczenia + 16 tyg. obserwacji	bd./ 209 vs 210	ocena skuteczności – pITT; ocena bezpieczeństwa – mITT	108 (14 krajów)/Novartis
<i>QUALITX</i> (Rubin 2012)	IIA/ 2 (R1; B0; W1)	brak	20 tyg. leczenia	bd./ 78 vs 38	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – ITT ^{§§}	wieloośrodkowe (Brazylia)/Novartis

- [^] podawany podskórnie (sc) w badaniach *MENSA* i *SIRIUS* lub dożylnie (iv) w badaniu *DREAM*;
[§] chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanej interwencji (ang. *modified intention to treat*) (z dostępnymi danymi po rozpoczęciu leczenia dodatkowo w badaniach *EXALT* i *Hanania 2011*);
^{§§} chorzy poddani randomizacji (ang. *intention to treat*);
[#] chorzy poddani randomizacji po zmianie protokołu badania (ang. *primary intention to treat*);
 SoC najlepsza standardowa terapia przeciwastmatyczna (ang. *standard of care*).

Nie zidentyfikowano znaczącej heterogeniczności badań w przypadku zastosowanego okresu terapii, który wynosił od 16 do 52 tygodni i był wystarczający do oceny efektu klinicznego związanego z podawanymi lekami. W próbach oceniających mepolizumab po zakończeniu leczenia kontynuowano obserwację chorych pod kątem oceny bezpieczeństwa, podczas gdy w próbach dotyczących omalizumabu obserwację po zakończeniu terapii zastosowano tylko w badaniu *INNOVATE* (miała ona na celu ocenę zmian parametrów klinicznych astmy po zakończeniu leczenia, dane na ten temat przedstawiono w osobnej publikacji, nieuwzględnionej w niniejszym raporcie).

W większości badań opisano przepływ chorych i dane na ten temat umożliwiły określenie odsetka pacjentów kończących zaplanowany okres terapii (lub badanie) oraz odsetka przerwanych terapii (w tym przypadki utraty chorych z obserwacji). Wyjątek stanowi badanie *ETOPA* po stronie omalizumabu, której autorzy nie podali szczegółowych informacji tego typu. W innym badaniu dotyczącym tego leku, *EXALT*, zidentyfikowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w odsetku wycofanych pacjentów. Szczegółowe dane dotyczące przepływu chorych zawiera poniższa tabela.

Tabela 59. Przeptyw chorych w badaniach klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim; mepolizumab + SoC vs omalizumab + SoC.

Badanie	Grupa	Ran- do- mi- zacja	Rozpoczę- cie lecze- nia	Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończenie badania
				ogółem	AEs	utrata z obserw- acji	brak sku- teczności leczenia	inne	
Mepolizumab + SoC vs PBO + SoC									
DREAM	Mepo iv	154	153 (99%)	24 (16%)	5 (3%)	1 (1%)	6 (4%)	12 (8%)	129 (84%)
	SoC	159	155 (98%)	28 (18%)	6 (4%)	1 (1%)	8 (5%)	13 (8%)	127 (82%)
MENSA [^]	Mepo sc	bd.	194	9 (5%)	1 (1%)	2 (1%)	2 (1%)	4 (2%)	185 (95%)
	SoC	bd.	191	12 (6%)	4 (2%)	0 (0%)	1 (1%)	7 (4%)	179 (94%)
SIRIUS	Mepo sc	69	69 (100%)	3 (4%)	3 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	66 (96%)
	SoC	66	66 (100%)	4 (6%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	62 (94%)
Omalizumab + SoC vs SoC ± PBO									
Chanez 2010	OMA	20	20 (100%)	3 (15%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (10%)	17 (85%)
	SoC	11	11 (100%)	3 (27%)	2 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9%)	9 (82%)
ETOPA	OMA	115	w badaniu nie przedstawiono danych dotyczących przeptywu chorych						
	SoC	49							
EXALT [^]	OMA	271	275	22 (8%)	7 (3%)	0 (0%)	1 (< 1%)	14 (5%)	253 (92%)
	SoC	133	131	25 (19%)	2 (2%)	2 (2%)	6 (5%)	15 (11%)	106 (81%)
Hanania 2011	OMA	427	427 (100%)	83 (19%)	16 (4%)	25 (6%)	0 (0%)	42 (10%)	344 (81%)
	SoC	421	421 (100%)	94 (22%)	11 (3%)	19 (5%)	0 (0%)	64 (15%)	327 (78%)
INNOVA- TE ^{^^}	OMA	245	bd.	30 (12%)	11 (5%)	bd.	bd.	bd.	215 (88%)
	SoC	237	bd.	22 (10%)	4 (2%)	bd.	bd.	bd.	215 (10%)
QUALITX ^{^^}	OMA	78	bd.	8 (10%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (8%)	59 (76%)
	SoC	38	bd.	4 (11%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	3 (8%)	29 (76%)

[^] odsetki przeliczono na liczbę chorych rozpoczynających leczenie;

^{^^} odsetki przeliczono na liczbę chorych poddanych randomizacji.

1.7.2. Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

W badaniach oceniających mepolizumab (*DREAM*, *MENSA*, *SIRIUS*) włączano chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, potwierdzoną na podstawie badań czynności płuc (m.in. utrwalona obturacja płuc $FEV_1 < 80\%$, odwracalność obturacji $> 12\%$). Eozynofilię definiowano jako liczbę eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu l$ w okresie ostatnich 12 miesięcy lub $\geq 150/\mu l$ w momencie skryningu (*MENSA*), lub w fazie optymalizacji dawkowania OCS (*SIRIUS*). Szersze kryteria zastosowano we wcześniejszym badaniu *DREAM*, w którym eozynofilię stwierdzano w przypadku wystąpienia co najmniej 1 kryterium spośród: liczba eozynofili $\geq 300/\mu l$ w okresie ostatnich 12 miesięcy lub w momencie skryningu, zawartość eozynofili w plwocinie $\geq 3\%$, stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu ≥ 50 ppb lub gwałtowne pogorszenie kontroli objawów astmy po $\leq 25\%$ redukcji dawki stosowanych wziewnych lub doustnych kortykosteroidów.

Ponadto we wszystkich badaniach o ciężkiej astmie świadczył wymóg stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS) i innego leku kontrolującego przebieg choroby (w tym LABA, antyleukotrieny, teofilina) (leczenie 4. lub 5. stopnia według GINA), pomimo którego w próbach *DREAM* i *MENSA* u chorych musiały występować co najmniej 2 zaostrzenia wymagające ratunkowego podania systemowych lub doustnych kortykosteroidów w ostatnim roku lub dwukrotnego zwiększenia dawki w przypadku przewlekłego ich stosowania, wskazujące na astmę oporną na leczenie (*refractory*). Odmienne w badaniu *SIRIUS* – nie zastosowano kryteriów włączenia odnośnie częstości zaostrzeń, włączano natomiast chorych otrzymujących przewlekłą terapię doustnymi kortykosteroidami (OCS), co wynikało z głównego celu badania, czyli oceny wpływu mepolizumabu na wielkość redukcji dawki OCS i zastosowanie protokołu redukcji dawki tych leków w oparciu o kontrolę objawów i czynność kory nadnerczy (pomimo tego populacja badania *SIRIUS* była zbliżona pod względem średniej liczby zaostrzeń astmy w ostatnim roku, do populacji chorych w pozostałych próbach, których głównym punktem końcowym była ocena zmian częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy). Z drugiej strony w badaniach *DREAM* i *MENSA* również uczestniczyli chorzy przewlekłe stosujący OCS (wyjściowo u 23%-48% chorych, w zależności od grupy) (w *DREAM* wynikało to z kryteriów włączenia określających możliwość udziału pacjentów leczonych w ten sposób).

Podobnie w badaniach dotyczących omalizumabu – włączano chorych z ciężką astmą, co przejawiało się w konieczności stosowania wysokich dawek ICS w skojarzeniu z LABA (leczenie stosowane w podgrupie pacjentów z ciężką astmą w badaniu *ETOPA*). Chorzy musieli wykazywać brak kontroli choroby, który definiowano, podobnie jak astmę oporną na leczenie w badaniach dotyczących mepolizumabu, na podstawie częstości występowania zaostrzeń w wywiadzie, przy czym wymagania w tym zakresie były zróżnicowane i w niektórych przypadkach mogły stanowić o mniejszym obciążeniu astmą: co najmniej 1 zaostrzenia astmy wymagającego podania systemowych (*Hanania 2011*) lub doustnych (*ETOPA*) kortykosteroidów, co najmniej 2 zaostrzeń wymagających systemowych kortykosteroidów (*INNOVATE*), lub częstych ciężkich zaostrzeń wymagających podania systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym (*Chanez 2010*). W badaniu *EXALT* u chorych wymagano co najmniej 2 zaostrzeń występujących w okresie 3 lat przed skryningiem (lub ≥ 1 ciężkiego w ostatnim roku). Dodatkowo w badaniach *Chanez 2010* i *Hanania 2011* brak kontroli objawów rozumiano szerzej jako występowanie częstych objawów dziennych i wybudzeń nocnych (kryteria nieobecne w badaniach po stronie mepolizumabu). Wyjątek stanowi badanie *QUALITX*, w którym podano jedynie, że uwzględniano chorych z brakiem kontroli astmy, bez podania jego definicji. Zaznaczyć również należy, że w dwóch badaniach (*EXALT*, *Hanania 2011*) sprecyzowano, że chorzy, oprócz terapii wysokimi dawkami ICS i LABA, mogli otrzymywać przewlekłą terapię OCS.

Ponadto u chorych kwalifikujących się do omalizumabu wymagano utrwalonej obturacji płuc $FEV_1 < 80\%$ (*Chanaz 2010*) lub w zakresie 40%-80% (*EXALT, Hanania 2011, INNOVATE*) i/lub odwracalności obturacji $> 12\%$ (*ETOPA, EXALT, INNOVATE*), zaznaczyć przy tym należy, że w badaniu *ETOPA* uwzględniano również chorych z umiarkowaną astmą (których nie uwzględniono w niniejszej analizie). Różnicę w stosunku do badań dotyczących mepolizumabu stanowił jednak fenotyp astmy, gdyż u chorych wymagano obecności astmy alergicznej IgE-zależnej, stwierdzonej na podstawie stężenia przeciwciał w zakresie 30-700 IU/ml, oraz dodatniego wyniku testu skórniego dla co najmniej 1 lub co najmniej 2 alergenów (co wynika z odmiennych wskazań do stosowania omalizumabu, dlatego nie stanowi o heterogeniczności badań w porównaniu pośrednim).

Zaznaczyć należy, że zarówno badania dotyczące mepolizumabu, jak i próby opisujące omalizumab uwzględniały populacje chorych, które były zbliżone zarówno do populacji definiowanych w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych, jak również do populacji uwzględnianej w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem, leczonej obecnie w Polsce (szczegółową dyskusję na ten temat przeprowadzono w rozdziałach poświęconych ocenie wiarygodności zewnętrznej mepolizumabu oraz omalizumabu).

Szczegółową charakterystykę kryteriów selekcji chorych w badaniach rozpatrywanych w porównaniu pośrednim zawiera poniższa tabela.

Tabela 60. Kryteria selekcji chorych w badaniach klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim; mepolizumab + SoC vs omalizumab + SoC.

Badanie	Jednostka chorobowa	Kryteria dotyczące braku kontroli astmy	Kryteria dotyczące leczenia astmy	Pozostałe kryteria selekcji
Kryteria włączenia				
<u>Mepolizumab</u>				
<i>DREAM</i>	<ul style="list-style-type: none"> kliniczna diagnoza astmy potwierdzona badaniami czynnościowymi płuc utrwalona obturacja oskrzeli – %FEV₁ < 80% przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela podczas wizyt przed randomizacją lub dobową zmienność PEF > 20% w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej potwierdzenie rozpoznania – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> próba rozkurczowa - odwracalność FEV₁ ≥ 12% i 200 ml po podaniu 200 µg salbutamolu, podczas wizyt przed randomizacją, lub w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV₁ o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) lub histaminy (< 7,8 µmol), w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją zmienność FEV₁ > 20% pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy dobową zmienność PEF > 20% w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej objawy zapalenia eozynofilowego^s 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych lub systemowych kortykosteroidów (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie u chorych otrzymujących przewlekle kortykosteroide), pomimo stosowania wysokich dawek ICS i dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby 	<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania wysokich dawek ICS (≥ 880 µg ekwiwalentu flutykazonu [dawka dostarczona]) z innymi lekami kontrolującymi przebieg choroby (LABA, antyleukotrieny, teofilina) w okresie ostatnich 12 miesięcy, z lub bez przewlekłej terapii OCS 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat^{ss} masa ciała ≥ 45 kg prawidłowa czynność serca i wątroby (na podstawie badania EKG oraz wyników testów laboratoryjnych wątroby) brak możliwości zajścia w ciążę (w przypadku kobiet) lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji możliwość prowadzenia elektronicznego dzienniczka choroby
<i>MENSA</i>	<ul style="list-style-type: none"> kliniczna diagnoza astmy potwierdzona badaniami czynnościowymi płuc astma eozynofilowa (definiowana według kryteriów wymaganych do randomizacji) – liczba eozynofili w krwi obwodowej ≥ 300/µl w okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub ≥ 150/µl w fazie wstępnej* utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość FEV₁ < 80% przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (dorośli), < 90% lub współczynnik FEV₁/FVC < 0,8 (chorzy 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych lub systemowych kortykosteroidów (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie u chorych otrzymujących przewlekle kortykosteroide), pomimo stosowania wysokich dawek ICS i dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby 	<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania wysokich dawek ICS (≥ 880 µg/dzień ekwiwalentu flutykazonu [dawka dostarczona] – chorzy w wieku > 18 lat, Japończycy: 800 lub ≥ 440 µg/dzień – chorzy w wieku 12-17 lat, Japończycy: 400, w przypadku preparatów skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS) 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat masa ciała ≥ 45 kg brak możliwości zajścia w ciążę (w przypadku kobiet) lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji współpraca w zakresie prowadzenia elektronicznego dzienniczka*

Badanie	Jednostka chorobowa	Kryteria dotyczące braku kontroli astmy	Kryteria dotyczące leczenia astmy	Pozostałe kryteria selekcji
SIRIUS	<p>w wieku < 18 lat)</p> <ul style="list-style-type: none"> potwierdzenie rozpoznania* – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> próba rozkurczowa – odwracalność FEV₁ $\geq 12\%$ i 200 ml, wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV₁ o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) lub histaminy ($< 7,8$ μmol), lub mannitolu (zmniejszenie FEV₁ w zakresie wskazanym przez producenta testu), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją zmienność FEV₁ $> 20\%$ pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy dobowa zmienność PEF $> 20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej 			<ul style="list-style-type: none"> prawidłowy wynik badań laboratoryjnych, EKG, brak zakażenia HBV, prawidłowe wyniki badań czynności wątroby* stałe dawki i schematy wyjściowego leczenia SoC* (ICS + dodatkowe leczenie kontrolujące), z wyjątkiem leczenia zaostrzeń, w czasie fazy wstępnej badania
	<ul style="list-style-type: none"> diagnoza astmy potwierdzona badaniami czynnościowymi płuc astma eozynofilowa (definiowana według kryteriów wymaganych do randomizacji) – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu$l w okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub $\geq 150/\mu$l w fazie wstępnej* utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość FEV₁ $< 80\%$ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (dorośli), $< 90\%$ lub współczynnik FEV₁/FVC $< 0,8$ (chorzy w wieku < 18 lat) wykazana podczas wizyt przed randomizacją* potwierdzenie rozpoznania* – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> próba rozkurczowa – odwracalność FEV₁ $\geq 12\%$ i 200 ml, wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV₁ o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania wysokich dawek ICS (≥ 880 μg/dzień ekwiwalentu flutykazonu [dawka dostarczona] – chorzy w wieku > 18 lat lub ≥ 440 μg/dzień – chorzy w wieku 12-17 lat, w przypadku preparatów skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS) i dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby (LABA, antyleukotrieny, teofilina) przez ≥ 3 miesiące, lub udokumentowane niepowodzenie 3-miesięcznej terapii lekiem kontrolującym objawy astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy przewlekłe stosowanie OCS (5-35 mg prednizonu lub innego OCS w równoważnej dawce) w okresie ostatnich 6 miesięcy; ustabilizowana dawka 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat^{SS} masa ciała ≥ 45 kg brak możliwości zajścia w ciążę (w przypadku kobiet) lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji współpraca w zakresie prowadzenia elektronicznego dzienniczka prawidłowy wynik badań laboratoryjnych, EKG, brak infekcji HBV, prawidłowe wyniki testów wątroby przestrzeganie stosowania przepisanej dawki OCS, ustalonej w fazie optymalizacji dawki przez przynajmniej 10 z 14 ostatnich dni

Badanie	Jednostka chorobowa	Kryteria dotyczące braku kontroli astmy	Kryteria dotyczące leczenia astmy	Pozostałe kryteria selekcji
	<p>lub histaminy (< 7,8 μmol), lub mannitolu (zmniejszenie FEV₁ w zakresie wskazanym przez producenta testu), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją</p> <ul style="list-style-type: none"> – zmienność FEV₁ > 20% pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy – dobowa zmienność PEF > 20% w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej 		<p>OCS w okresie 4 miesięcy przed skryningiem</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ uzyskanie stabilnej dawki OCS w fazie optymalizacji, na 2 tygodnie przed randomizacją; ustabilizowana dawka powinna mieścić się w zakresie 5-35 mg/dzień (prednizonu lub równoważnego leku)* 	
Omalizumab				
<i>Chanez 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna ▪ dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml ▪ %FEV₁ < 80% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ częste dzienne objawy astmy (≥ 4 dni/tydz.) lub wybudzenia nocne (średnio ≥ 1/tydz.) ▪ częste ciężkie zaostrzenia astmy (≥ 2) ▪ ciężkie zaostrzenia astmy wymagające SCS lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym w okresie ostatniego roku 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wysokie dawki ICS (BDP > 1000 μg/dzień lub dawka równoważna) i LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ odpowiedni poziom IgE w surowicy i masa ciała wg tabel dawkowania omalizumabu
<i>ETOPA</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła (> 2 lata), umiarkowana do ciężkiej[^], alergiczna astma (wg wytycznych NHLBI) ▪ dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 2 klinicznie istotnych alergenów ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml ▪ odwracalność obturacji[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ słaba kontrola choroby (≥ 1 nagła wizyta na oddziale ratunkowym/hospitalizacja, oraz ≥ 1 przypadek konieczności użycia dodatkowych OCS w okresie ostatniego roku) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie BDP (lub odpowiednika) w dawce ≥ 400 μg/dzień (wiek < 18 lat) lub ≥ 800 μg/dzień (wiek ≥ 18 lat), z lub bez LABA^{^^} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała odpowiednia dla optymalnego stosowania omalizumabu
<i>EXALT</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna ▪ dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml ▪ %FEV₁ 40-80% ▪ odwracalność obturacji[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niewystarczająca kontrola astmy wg wytycznych GINA z 2004 r. ▪ ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające SCS, pomimo wysokich dawek ICS i LABA w okresie 3 lat przed skryningiem ▪ ≥ 1 ciężkie zaostrzenie w okresie ostatniego roku 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie BDP w dawce ≥ 800 μg/dzień (> 1000 μg/dzień w fazie wstępnej badania) i LABA ▪ dodatkowe leki (w tym OCS, teofilina, kromony, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania > 4 tygodnie przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat
<i>Hanania 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła (≥ 1 rok), ciężka, niekontrolowana astma alergiczna (wg wytycznych NAEPP) ▪ dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 istotnego całorocznego wziewnego alergenu (psa, kota, karalucha lub roztozca kurzu) w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ trwałe objawy astmy (użycie leków ratunkowych ≥ 2 dni/tydz. i ≥ 1 wybudzenie nocne/tydz. w okresie 4 tygodni przed skryningiem i 2-4 tygodni przed randomizacją) ▪ ≥ 1 udokumentowane zaostrzenie astmy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie wysokich dawek ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 500 μg/2 × dzień) i LABA (salmeterol 50 μg/2 × dzień lub formoterol 12 μg/2 × dzień) i/lub inne leki kontrolujące przebieg choroby (w tym OCS) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała 30-150 kg

Badanie	Jednostka chorobowa	Kryteria dotyczące braku kontroli astmy	Kryteria dotyczące leczenia astmy	Pozostałe kryteria selekcji
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ %FEV₁ 40-80% 	<ul style="list-style-type: none"> wymagające SCS w okresie ostatniego roku 		
<i>INNOVATE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężka, niekontrolowana astma alergiczna ▪ dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu (na który ekspozycja możliwa była w trakcie badania) ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml ▪ FEV₁ 40-80% ▪ odwracalność obturacji[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ utrzymujące się objawy astmy ▪ ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające SCS, pomimo wysokich dawek ICS i LABA, lub 1 ciężkie zaostrzenie astmy (PEF/FEV₁ < 60% najwyższej wartości wymagającej SCS) prowadzące do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym w okresie ostatniego roku 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ konieczność regularnego stosowania BDP w dawce > 1000 µg/dzień i LABA (4. stopień leczenia wg GINA) ▪ dodatkowe leki (teofilina, doustne β₂-mimetyki, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania > 4 tygodnie przed randomizacją ▪ dopuszczano przewlekłą terapię OCS (w dawce ≤ 20 mg/dzień), pod warunkiem wystąpienia ≥ 1 zaostrzenia w okresie 12 miesięcy jej stosowania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat
<i>QUALITX</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma ▪ dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak kontroli choroby pomimo terapii przeciwastmatycznej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przynajmniej terapia ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 500 µg/dzień) i LABA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała 20-150 kg ▪ zdolność do wypełnienia kwestionariusza AQLQ
Kryteria wykluczenia				
<u>Mepolizumab</u>				
<i>DREAM</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zakażenie pasożytnicze w okresie 6 miesięcy przed włączeniem, lub schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofili (np. zespół Churg-Straussa) ▪ niekontrolowana znacząca choroba współwystępująca (w tym choroby nowotworowe, inne istotne choroby układu oddechowego, upośledzenie układu odpornościowego nie wynikające ze stosowania OCS), lub niewyrównane upośledzenie funkcji istotnych narządów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie omalizumabu lub innego leku biologicznego w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym w ciągu 130 dni od randomizacji ▪ stosowanie OCS w leczeniu chorób innych niż astma w ciągu ostatnich 12 miesięcy, lub systemowych kortykosteroidów w innej postaci w ciągu ostatnich 3 miesięcy ▪ otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem, lub na 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ czynne palenie tytoniu lub historia palenia > 10 paczko-lat ▪ możliwość zajścia w ciążę ▪ słabe stosowanie się do zaleceń lekarskich w wywiadzie ▪ stosowanie metotreksatu, troleandomycyny, doustnego złota, cyklosporyny, azatiopryny, lub eksperymentalnych leków przeciwzapalnych w ciągu 3 miesięcy skryningu ▪ brak możliwości przestrzeżenia wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia

Badanie	Jednostka chorobowa	Kryteria dotyczące braku kontroli astmy	Kryteria dotyczące leczenia astmy	Pozostałe kryteria selekcji
MENSA	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie pasożytnicze w okresie 6 miesięcy przed włączeniem, lub schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofili (np. zespół Churg-Straussa) niekontrolowana znacząca choroba współwystępująca (w tym choroby nowotworowe, inne istotne choroby układu oddechowego, upośledzenie układu odpornościowego nie wynikające ze stosowania OCS), lub niewyrównane upośledzenie funkcji istotnych narządów 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie omalizumabu w ciągu 130 dni od randomizacji otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem, lub na 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe), lub leku biologicznego w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym na 5 okresów połowicznej eliminacji leku 	<p>elektronicznego dziennika choroby)</p> <ul style="list-style-type: none"> alergia na przeciwciała monoklonalne lub leki biologiczne czynne palenie tytoniu lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym mepolizumabu (również jeśli był to udział w grupie placebo) choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania brak możliwości przestrzegania wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia elektronicznego dziennika choroby)
SIRIUS	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie pasożytnicze w okresie 6 miesięcy przed włączeniem, lub schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofili (np. zespół Churg-Straussa) niekontrolowana znacząca choroba współwystępująca (w tym choroby nowotworowe, inne istotne choroby układu oddechowego, upośledzenie układu odpornościowego nie wynikające ze stosowania OCS), lub niewyrównane upośledzenie funkcji istotnych narządów 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie omalizumabu w ciągu 130 dni od randomizacji otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem, lub na 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe), lub leku biologicznego w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym na 5 okresów połowicznej eliminacji leku 	<ul style="list-style-type: none"> czynne palenie tytoniu lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie alergia na przeciwciała monoklonalne lub leki biologiczne udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym mepolizumabu (również jeśli był to udział w grupie placebo) choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania brak możliwości przestrzegania wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia elektronicznego dziennika choroby)

Badanie	Jednostka chorobowa	Kryteria dotyczące braku kontroli astmy	Kryteria dotyczące leczenia astmy	Pozostałe kryteria selekcji
<u>Omalizumab</u>				
<i>Chanaz 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane choroby przewlekłe (w tym rak) 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> terapia zaostrzeń astmy w okresie 4 tygodni przed randomizacją leczenie omalizumabem 	<ul style="list-style-type: none"> historia palenia > 20 paczko-lat podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki
<i>ETOPA</i>	<ul style="list-style-type: none"> aktywne choroby płuc inne niż astma alergiczna lub poważne schorzenia ogólnoustrojowe upośledzenie odporności 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> terapia odczulająca 	<ul style="list-style-type: none"> historia palenia ≥ 10 paczko-lat podwyższony poziom IgE w surowicy z powodów innych niż atopia ciąża lub karmienie piersią brak stosowania powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych (kobiety w wieku rozrodczym)
<i>EXALT</i>	<ul style="list-style-type: none"> astma wywołana aspiryną lub NLPZ aktywna choroba płuc inna niż astma alergiczna (np. przewlekłe zapalenie oskrzeli, POChP) istotne choroby towarzyszące 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie SCS z powodów innych niż astma stosowanie antagonistów β-adrenergicznych, immunosupresantów, leków przeciwwcholinergicznych lub terapia odczulająca w stabilnej podtrzymującej dawce przez < 3 miesiące przed pierwszą wizytą leczenie omalizumabem 	<ul style="list-style-type: none"> historia palenia > 10 paczko-lat reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki (w tym antybiotyki) masa ciała 20-150 kg nieprawidłowe EKG lub wartości parametrów laboratoryjnych ciąża, podejrzenie ciąży lub karmienie piersią podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia
<i>Hanania 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> zaostrzenia astmy wymagające intubacji w okresie 12 mies. przed randomizacją lub zaostrzenia wymagające zastosowania OCS (lub zwiększenia dawki wyjściowych OCS) w okresie 30 dni przed skryningiem aktywna choroba płuc inna niż astma 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie omalizumabem w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> historia palenia ≥ 10 paczko-lat podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia

Badanie	Jednostka chorobowa	Kryteria dotyczące braku kontroli astmy	Kryteria dotyczące leczenia astmy	Pozostałe kryteria selekcji
<i>INNOVATE</i>	▪ nie sprecyzowano	▪ nie sprecyzowano	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie zaostrzeń astmy w okresie 4 tygodni przed randomizacją ▪ leczenie omalizumabem, metotrekساتem, solami złota, troleandomycyną, cyklosporyną w trakcie ostatnich 3 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywne palenie lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat
<i>QUALITX</i>	▪ zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie	▪ nie sprecyzowano	<ul style="list-style-type: none"> ▪ terapia SCS z przyczyn innych niż astma ▪ leczenie metotrekساتem, solami złota, cyklosporyną lub innymi immunosupresantami, $\beta 2$-agonistami w okresie ostatnich 3 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężkie reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie ▪ nadwrażliwość na omalizumab

- * w badaniach *MENSA* i *SIRIUS* wyróżniono kryteria ogólne (włączenie do fazy wstępnej) oraz kryteria do randomizacji, które powinny zostać spełnione w trakcie fazy wstępnej, aby umożliwić randomizację pacjenta – zaznaczone gwiazdką (*)
- \$ wystąpienie w momencie włączenia lub w okresie ostatnich 12 miesięcy ≥ 1 kryterium spośród: zawartość eozynofili w płwocinie $\geq 3\%$, stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu ≥ 50 ppb, związana z astmą liczba neutrofilów we krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$, gwałtowne pogorszenie kontroli objawów astmy po $\leq 25\%$ redukcji dawki stosowanych wziewnych lub doustnych kortykosteroidów;
- \$\$ lub > 18 lat w krajach dopuszczających włączenie wyłącznie pełnoletnich chorych;
- \$\$\$ np. LABA, lek antyleukotrienowy, teofilina;
- ^ w niniejszym raporcie uwzględniono podgrupę chorych z ciężką postacią astmy (*Niven 2008*);
- ^^ chorzy z ciężką astmą stosowali $> 1000 \mu\text{g}/\text{dzień}$ BDP w skojarzeniu z LABA (*Niven 2008*);
- # poprawa $\text{FEV}_1 \geq 12\%$ w ciągu 30 minut od inhalacji salbutamolem (w dawce 200-400 μg podawanej za pomocą inhalatora lub w dawce 5 mg podawanej za pomocą nebulizatora, w zależności od badania).

W badaniach oceniających mepolizumab uczestniczyli chorzy średnio w wieku około 46-50 lat, w większości płci żeńskiej (55%-68%), wyjątek stanowi grupa kontrolna badania *SIRIUS*, w której odsetek kobiet wynosił 45%, u których średnia należąca wartość FEV₁ wynosiła około 58%-62%, a średnia odwracalność obturacji – około 25%-28%. Średni czas trwania astmy wynosił u chorych od 18 do 21 lat. Wszyscy chorzy wyjściowo otrzymywali wysokie dawki ICS wraz z innymi lekami kontrolującymi przebieg choroby, które w badaniu *SIRIUS* były stosowane równolegle z przewlekłą terapią OCS (co wynikało z celu badania i zastosowanych kryteriów włączenia). Natomiast w badaniach *DREAM* i *MENSA*, przewlekłe stosowanie OCS dotyczyło 23%-48% pacjentów. Pomimo terapii u chorych występowały zaostrzenia astmy, średnio od około 3 do 4 w ostatnim roku. U 14% do 26% chorych występowały zaostrzenia prowadzące do hospitalizacji.

W przypadku badań dotyczących omalizumabu brakujące dane dotyczące poszczególnych charakterystyk utrudniły wiarygodne porównanie cech pacjentów otrzymujących ten lek w stosunku do chorych leczonych mepolizumabem. Niemniej w analizowanej grupie badań uczestniczyli młodszy pacjenci, średnio w wieku około 39-46 lat, w większości płci żeńskiej (jedynie w grupie kontrolnej badania *Chanez 2010* średnia wieku wynosiła około 51 lat, a rozkład płci wskazywał na większy udział mężczyzn; zaznaczyć należy, że było to małe badanie uwzględniające w grupie kontrolnej tylko 11 osób). W większości badań średnie wartości FEV₁ były liczbowo na ogół większe niż w przypadku mepolizumabu, gdyż zawierały się w zakresie około 60%-67%. Średnią wyjściową odwracalność obturacji przedstawiono jedynie dla chorych w badaniach *EXALT* i *INNOVATE*, u których wynosiła ona 21%-29%. W badaniach *Hanania 2011* i *INNOVATE* średni czas trwania astmy był zbliżony i wynosił około 23-25 lat, natomiast w badaniu *QUALITX* był dłuższy – średnia ponad 31 lat w obu grupach. W większości badań, w których podano dane na ten temat (*Chanez 2010*, *Hanania 2011*, *INNOVATE*), średnia liczba zaostrzeń astmy w ciągu roku wynosiła 2 lub więcej, przy czym największą wartość odnotowano u chorych w badaniu *Chanez 2010* – średnia ponad 4 zaostrzenia/rok; jedynie w grupie kontrolnej badania *Hanania 2011* odnotowano nieco mniejszą częstość zaostrzeń (1,9/rok). Odsetek pacjentów z zaostrzeniami wymagającymi hospitalizacji wynosił około 47% i 38%, odpowiednio w próbach *ETOPA* i *INNOVATE* (był zatem większy w porównaniu do odsetków po stronie mepolizumabu). Podobnie jak w przypadku badań oceniających mepolizumab, chorzy oceniani w badaniach po stronie omalizumabu otrzymywali wysokie dawki ICS, które stosowano w skojarzeniu z LABA. Odsetek chorych wymagających przewlekłej terapii OCS wynosił 15% i około 36% w grupach badania *Chanez 2010* (odpowiednio omalizumab i kontrola), oraz około 7%-23% w badaniach *EXALT*, *Hanania 2011* i *INNOVATE*.

Tabela 61. Wybrane charakterystyki wyjściowe chorych w badaniach klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim; mepolizumab + SoC vs omalizumab + SoC.

Badanie	Grupa ^s	N	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość %FEV ₁ (SD) [%]	Średnia odwracalność FEV ₁ (SD) [%]	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Średnia liczba zaostrzeń astmy (SD) [pacjenta/rok]	Średnie stężenie IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji, n (%)	Dotychczasowe leczenie astmy, n (%) ^{ss}	
Mepolizumab + SoC vs PBO + SoC												
<i>DREAM</i>	Mepo iv	153	104 (68%)	50,2 (10,8)	60 (16)	bd.	19,0 (14,1)	3,7 (3,1) [†]	bd.	35 (23%)	ICS: inne leki [^] : przewl. OCS:	153 (100%) 143 (93%) 46 (30%) ^{^^}
	SoC	155	97 (63%)	46,4 (11,3)	59 (15)	bd.	17,9 (13,7)	3,7 (3,8) [†]	bd.	40 (26%)	ICS: inne leki [^] : przewl. OCS:	150 (100%) 150 (97%) 45 (29%) ^{^^}
<i>MENSA</i>	Mepo _{sc}	194	116 (60%)	51 (12-81) [#]	59,3 (17,5)	27,9 (24,0)	20,5 (12,9)	3,8 (2,7) ^{††}	150 (1,5) ^{†††}	33 (17%)	ICS: inne leki [^] : przewl. OCS:	194 (100%) 194 (100%) ^{^^^} 52 (27%) ^{^^}
	Mepo iv	191	106 (55%)	50 (13-82) [#]	61,4 (18,3)	25,4 (19,6)	19,8 (14,0)	3,5 (2,2) ^{††}	180 (1,5) ^{†††}	41 (21%)	ICS: inne leki [^] : przewl. OCS:	191 (100%) 191 (100%) ^{^^^} 91 (48%) ^{^^}
	SoC	191	107 (56%)	49 (12-76) [#]	62,4 (18,1)	27,4 (20,8)	19,5 (14,6)	3,6 (2,8) ^{††}	150 (1,5) ^{†††}	35 (18%)	ICS: inne leki [^] : przewl. OCS:	191 (100%) 191 (100%) ^{^^^} 44 (23%) ^{^^}
<i>SIRIUS</i>	Mepo _{sc}	69	44 (64%)	50 (16-74) [#]	59,6 (17,0)	27,3 (17,4)	17,4 (11,8)	3,3 (3,39) ^{††}	117 (1) ^{†††}	14 (20%)	ICS: inne leki [^] : przewl. OCS:	69 (100%) bd. 69 (100%) ^{&}
	SoC	66	30 (45%)	50 (28-70) [#]	57,8 (18,5)	24,8 (18,1)	20,1 (14,4)	2,9 (2,76) ^{††}	114 (1) ^{†††}	9 (14%)	ICS: inne leki [^] : przewl. OCS:	66 (100%) bd. 66 (100%) ^{&}

Badanie	Grupa [§]	N	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość %FEV ₁ (SD) [%]	Średnia odwracalność FEV ₁ (SD) [%]	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Średnia liczba zaostrzeń astmy (SD) [pacjenta/rok]	Średnie stężenie IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji, n (%)	Dotychczasowe leczenie astmy, n (%) ^{§§}
Omalizumab + SoC vs SoC ± PBO											
Chanez 2010	OMA	20	14 (70,0%)	45,7 (13,30)	61,3 (14,83)	bd.	bd.	4,7 (3,33) [§]	202,0 (129,12)	0,9 (2,03) ^{§§}	ICS: LABA: przewl. OCS: inne: 20 (100%) 20 (100%) 3 (15%) 1 (5%)-6 (30%)
	SoC	11	5 (45,5%)	50,6 (16,31)	66,6 (11,38)	bd.	bd.	4,0 (2,90) [§]	253,3 (189,03)	0,3 (0,65) ^{§§}	ICS: LABA: przewl. OCS: inne: 11 (100%) 11 (100%) 4 (36,4%) 1 (9,1%)- 6 (54,5%)
ETOPA (Niven 2008)	OMA	115	86 (74,8%)	38,7 (15,52)	65,6 (20,45)	bd.	bd.	bd.	bd.	54 (47,0%)	ICS: LABA: inne: 115 (100%) 112 (97,4%) 4 (3,5%)- 113 (98,7%)
	SoC	49	34 (69,4%)	39,3 (13,39)	64,1 (19,17)	bd.	bd.	bd.	bd.	23 (46,9%)	ICS: LABA: inne: 49 (100%) 49 (100%) 3 (6,1%)- 46 (93,9%)
EXALT	OMA	272	183 (67,3%)	45,6 (13,04)	63,0 (12,41)	24,7 (13,75)	bd.	bd.	233,3 (153,43)	bd.	ICS: LABA: przewl. OCS: SABA: 271 (99,6%) 271 (99,6%) 61 (22,4%) [†] 254 (93,4%)
	SoC	128	76 (59,4%)	45,7 (12,57)	61,1 (13,37)	21,3 (12,44)	bd.	bd.	231,4 (149,86)	bd.	ICS: LABA: przewl. OCS: SABA: 128 (100,0%) 128 (100,0%) 27 (21,1%) [†] 117 (91,4%)
Hanania 2011	OMA	427	262 (61,4%)	43,7 (14,3)	65,4 (15,2)	bd.	22,8 (15,4)	2,0 (2,2) [§]	178,7 (134,5)	bd.	ICS: LABA: M2: 427 (100%) 427 (100%) 203 (47,5%)

Badanie	Grupa [§]	N	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość %FEV ₁ (SD) [%]	Średnia odwracalność FEV ₁ (SD) [%]	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Średnia liczba zaostrzeń astmy (SD) [pacjenta/rok]	Średnie stężenie IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji, n (%)	Dotychczasowe leczenie astmy, n (%) ^{§§}	
INNOVATE	SoC	421	295 (70,1%)	45,3 (13,9)	64,4 (13,9)	bd.	24,7 (15,8)	1,9 (1,5) [§]	175,1 (133,7)	bd.	przewl. OCS:	bd. ^{††}
	OMA	209	141 (67,5%)	43,4 (13,29)	61,0 (14,42)	28,9 (23,27)	23,3 (15,23)	2,64 (1,56)	197,6 (145,2)	83 (39,7%)	ICS: LABA: M2: przewl. OCS:	421 (100%) 421 (100%) 191 (45,4%) bd. ^{††}
	SoC	210	138 (65,7%)	43,3 (13,49)	61,6 (13,83)	24,5 (23,27)	22,7 (14,72)	2,41 (1,09)	189,6 (153,1)	79 (37,6%)	ICS/LABA: przewl. OCS: inne:	209 (100%) 49 (23,4%) 1 (0,5%)- 74 (35,4%)
	OMA	78	60 (76,9%)	43,8 (13,1)	bd.	bd.	31,7 (16,3)	bd.	218,8 (165)	bd.	ICS: LABA:	78 (100%) 78 (100%)
QUALITX	SoC	38	29 (76,3%)	45,2 (12,28)	bd.	bd.	33,1 (16,9)	bd.	249,2 (197)	bd.	ICS: LABA:	38 (100%) 38 (100%)

§ w grupach mepolizumabu i omalizumabu chorzy otrzymywali dodatkowo standardowe leczenie przeciwastmatyczne (SoC); w badaniach przeprowadzonych z podwójnym zaślepieniem (wszystkie dotyczące mepolizumabu; *Chanex 2010, Hanania 2011, INNOVATE* w przypadku omalizumabu) chorzy w grupach kontrolnych otrzymywali placebo;

§§ we wszystkich badaniach dotyczących mepolizumabu i w 2 badaniach dotyczących omalizumabu (*Hanania 2011, QUALITX*) liczbę (%) chorych stosujących ICS i LABA przyjęto na podstawie kryteriów włączenia (ICS i LABA wymagane jako wcześniejsza terapia przeciwastmatyczna);

zakres;

† dane dotyczą zaostrzeń astmy wymagających przyjęcia ogółem do ośrodków służby zdrowia (ang. *exacerbations requiring admissions*);

†† dane dotyczą ciężkich zaostrzeń astmy;

††† średnia geometryczna stężenia IgE wyrażonego w postaci logarytmów naturalnych (inaczej średnia arytmetyczna logarytmów naturalnych wartości IgE);

^ kontrolujące przebieg choroby (w tym LABA, antyleukotrieny, teofilina);

^^ średnia (zakres) dawka OCS [mg/dzień]: *DREAM* (Mepo iv vs PBO): 10 (10-20) vs 10 (10-20) (ekwiwalentu prednizonu); *MENSA* (Mepo iv vs Mepo sc vs PBO): 12,0 (1-40) vs 12,6 (2-50) vs 15,1 (5-80);

^^^ przyjęto na podstawie kryteriów włączenia;

& mediana dawki (Mepo sc vs PBO) [mg ekwiwalentu prednizonu/dzień]: 12,5 vs 15,0 (skryning); 10,0 vs 12,5 (w trakcie fazy wstępnej);

§ wymagające zastosowania OCS;

§§ dane dotyczą średniej liczby zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji w ostatnim roku przed badaniem;

- ‡ średnia (SD) dawka stosowanych OCS (OMA vs SoC) [mg ekwiwalentu prednizonu/dzień]: 13,0 (9,06) vs 13,3 (11,33);
- ‡‡ łącznie w obu grupach przewlekłą terapię OCS stosowało 60/848 (7,1%) chorych;
- M2 terapia ICS i LABA w skojarzeniu z ≥ 1 innym lekiem kontrolującym objawy astmy (z wyjątkiem OCS);
- ICS wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*); OCS doustne kortykosteroidy (ang. *oral corticosteroids*); LABA długodziałające β 2-mimetyki (ang. *long acting beta agonists*); SABA krótkodziałające β 2-mimetyki (ang. *short acting beta agonists*).

1.7.3. Porównanie interwencji zastosowanej w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Dawkowanie i schemat stosowania leków ocenianych w porównaniu pośrednim, mepolizumabu i omalizumabu, były zgodne z zapisami właściwych dla nich charakterystyk produktów leczniczych.

Mepolizumab podawano w iniekcji podskórnej w dawce 100 mg (*MENSA*, *SIRIUS*), która stanowi zalecany schemat podawania tego leku, oraz w odpowiadającej jej dawce 75 mg w iniekcji dożylniej (*DREAM*, druga grupa mepolizumabu z badania *MENSA*) (pozostałe dawki leku oceniane w badaniu *DREAM*, 250 mg i 750 mg w podaniu dożylnym, nie odpowiadały zaleceniom ChPL i nie zostały uwzględnione w analizie).

Omalizumab podawano w iniekcji podskórnej w dawce ustalonej na podstawie masy ciała chorego i całkowitego poziomu przeciwciał IgE w surowicy (*Chanez 2010*, *ETOPA*, *Hanania 2011*, *INNOVATE*, *QUALITX*), jedynie w badaniu *EXALT* podano, że lek stosowano w dawce 75-300 mg co 2 tygodnie lub w dawce 225mg-375 mg co 4 tygodnie. Obydwa leki stosowano jako terapię uzupełniającą standardowe leczenie przeciwastmatyczne (SoC).

Wspólne ramię porównania pośredniego stanowiła standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC), stosowana z placebo we wszystkich badaniach dotyczących mepolizumabu i w 3 z 6 dotyczących omalizumabu (*Chanez 2010*, *Hanania 2011*, *INNOVATE*; pozostałe próby dotyczące przeprowadzono bez zaślepienia). Zaznaczyć przy tym należy, że w badaniu *SIRIUS* u wszystkich chorych elementem SoC była przewlekła terapia doustnymi kortykosteroidami, co wynikało z zastosowanych kryteriów włączenia, a w pozostałych próbach (po stronie mepolizumabu, jak i omalizumabu) leki z tej grupy były stosowane przez 7%-30% pacjentów. Ponadto we wskazanym badaniu (*SIRIUS*) w fazie wstępnej poprzedzającej randomizację dokonano optymalizacji dawkowania OCS, a następnie pomiędzy 4. a 20. tygodniem etapu z randomizacją stopniowo zmniejszono dawkowanie tych leków w oparciu o kontrolę objawów choroby i czynność kory nadnerczy, co mogło wpłynąć na częstość zaostrzeń astmy.

W zależności od badania okres leczenia w ramach fazy z randomizacją wynosił od 16 do 52 tygodni i obydwie grupy badań (po obu stronach porównania pośredniego) odznaczały się podobnym zróżnicowaniem pod tym względem. W kilku badaniach faza z randomizacją była poprzedzona okresem wstępnym w celu optymalizacji dotychczasowej terapii astmy i/lub obserwacji chorych pod kątem kryteriów włączenia (*MENSA*, *SIRIUS*, *EXALT*, *Hanania 2011*, *INNOVATE*).

W badaniach dotyczących omalizumabu znacznie częściej precyzowano możliwość stosowania dodatkowych leków przeciwastmatycznych (np. podawanych doraźnie w sytuacji zaostrzenia choroby),

podczas gdy w badaniach oceniających efektywność mepolizumabu informacje takie nie były prezentowane.

Charakterystykę interwencji medycznych w opisywanych badaniach w sposób szczegółowy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62. Opis interwencji medycznych stosowanych u chorych w badaniach klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim: mepolizumab + SoC vs omalizumab + SoC.

Badanie	Właściwy okres obserwacji	Interwencja	Komparator	Dodatkowe leczenie
Mepolizumab + SoC vs PBO + SoC				
DREAM	52 tyg. + 4 tyg. obserwacji	<u>mepolizumab</u> , 75 mg dożylnie (iv), co 4 tygodnie w obu grupach kontynuowano <u>standardową terapię przeciwastmatyczną (SoC)</u> (brak możliwości zmian w trakcie badania)	<u>placebo</u> , 100 mg 0,9% roztworu NaCl dożylnie (iv), co 4 tygodnie	▪ nie sprecyzowano
MENSA	32 tyg. + 8 tyg. obserwacji	<u>mepolizumab</u> , 75 mg dożylnie (iv)^, co 4 tygodnie <u>mepolizumab</u> , 100 mg podskórnie (sc)^, co 4 tygodnie we wszystkich grupach kontynuowano standardową terapię przeciwastmatyczną (SoC)	<u>placebo</u> dopasowane do mepolizumabu^, co 4 tygodnie	▪ nie sprecyzowano
SIRIUS	20 tyg. + 8 tyg. obserwacji	<u>mepolizumab</u> , 100 mg podskórnie (sc), co 4 tygodnie w obu grupach kontynuowano <u>standardową terapię przeciwastmatyczną (SoC)</u> : wysokie dawki ICS + lek modyfikujący przebieg choroby + przewlekłe leczenie OCS (u wszystkich chorych); • w fazie wstępnej (3-8 tyg. przed randomizacją) poddano optymalizacji dawkowanie OCS w celu określenia najmniejszej dawki zapewniającej akceptowalną kontrolę choroby; • w trakcie etapu z randomizacją (4-20. tydz.) stopniowo zmniejszano dawkę OCS według określonego schematu, w oparciu o kontrolę choroby i objawy niewydolności nerek	<u>placebo</u> , podskórnie (sc), co 4 tygodnie	▪ nie sprecyzowano
Omalizumab + SoC vs SoC ± PBO				
Chanex 2010	16 tyg.	<u>omalizumab</u> , w dawce dopasowanej do poziomu IgE w surowicy i m.c., co 2 lub 4 tygodnie w obu grupach kontynuowano <u>standardową terapię przeciwastmatyczną (SoC)</u> (brak możliwości zmian w trakcie badania)	<u>placebo</u> (sól fizjologiczna), co 2 lub 4 tygodnie	▪ dozwolone leczenie towarzyszące
ETOPA	52 tyg.	<u>omalizumab</u> , co 2 [#] lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych NHLBI)	<u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych NHLBI)	▪ salbutamol jako lek ratunkowy
EXALT	32 tyg.	<u>omalizumab</u> , 75-300 mg co 4 tygodnie lub 225-375 mg co 2 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	▪ SABA jako leki ratunkowe ▪ OCS, teofilina, kromony, leki

Badanie	Właściwy okres obserwacji	Interwencja	Komparator	Dodatkowe leczenie
				przeciwleukotrienowe ^{##}
Hanania 2011	48 tyg.	<u>omalizumab</u> , co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> : wysokie dawki ICS (≥ 500 mg/2 × dzień [flutykazon]) + LABA)	<u>placebo</u> + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> : wysokie dawki ICS (≥ 500 mg/2 × dzień [flutykazon]) + LABA)	<ul style="list-style-type: none"> albuterol jako lek ratunkowy OCS w przypadku zaostrzeń astmy leki przeciwleukotrienowe; zileuton; doustne, wziewne lub donosowe leki przeciwcholinergiczne; stabilizatory komórek tucznych; immunoterapia swoista; teofilina; leczenie podtrzymujące OCS stosowane przewlekłe⁵
INNOVATE	28 tyg. + 16 tyg. obserwacji	<u>omalizumab</u> , co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (wg wytycznych GINA z 2002 r.)	<u>placebo</u> (dopasowane do omalizumabu) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (wg wytycznych GINA z 2002 r., stała dawka leków)	<ul style="list-style-type: none"> SABA jako leki ratunkowe dodatkowe leki przeciwastmatyczne (o ile stosowane > 4 tyg. przed randomizacją) kontynuowanie przewlekłej terapii OCS w dawce ≤ 20 mg/dzień⁵⁵
QUALITX	20 tyg.	<u>omalizumab</u> , co 2 lub 4 tygodnie, w dawce 150-375 mg dopasowanej na podstawie IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE i m.c. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (LABA + ICS)	<u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (LABA + ICS)	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano

[^] dodatkowo w grupach mepolizumabu podawano placebo dopasowane do drugiej z ocenianych form podawania tego leku; analogicznie w grupie kontrolnej stosowano placebo dopasowane do obu form podawania omalizumabu (iniekcja dożylna lub podskórna);

^{^^} celem optymalizacji było zidentyfikowanie najmniejszej dawki stosowanych OCS zapewniającej akceptowalną kontrolę objawów astmy;

[#] u chorych wymagający omalizumabu w dawce ≥ 300 mg;

^{##} jeśli stosowane w stabilnej dawce na > 4 tygodnie przed randomizacją;

^{\$} w tym: prednizon w dawce 2-40 mg/dzień lub 5-80 mg co drugi dzień przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą skryningową (lub równoważna dawka innego kortykosteroidu); chorzy zaklasyfikowani byli jako grupa M3 terapii astmy jeśli wyjściowo stosowali OCS przewlekłe lub mieli ≥ 4 zaostrzenia astmy w trakcie poprzedniego roku wymagające leczenia OCS;

^{\$\$} pod warunkiem wystąpienia ≥ 1 zaostrzenia astmy podczas stosowania OCS w trakcie ostatniego roku.

1.7.4. Zakres analiz

W ramach porównania pośredniego rozpatrywano ocenę punktów końcowych występujących zarówno w badaniach dotyczących mepolizumabu, jak i w badaniach oceniających omalizumab, czyli ocenę:

- częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy;
- zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji;
- kontroli objawów astmy w oparciu o ACQ (ang. *asthma control questionnaire*);
- jakości życia związanej z astmą w oparciu o kwestionariusz AQLQ (ang. *asthma quality of life questionnaire*);
- średnich zmian natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁, z ang. *forced expiratory volume in one second*);
- liczby i odsetka chorych, u których możliwe było zakończenie przewlekłej terapii OCS
- rozpatrywano również ocenę zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń ciężkich (ang. *serious*) i związanych z leczeniem, zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, oraz poszczególnych zdarzeń.

W ramach oceny skuteczności klinicznej porównanie pośrednie przeprowadzono w dwóch wariantach, uwzględniających dwie możliwe drogi podania mepolizumabu – zalecane 100 mg w iniekcji podskórnej (dawka obecna w badaniach *MENSA*, *SIRIUS*) i 75 mg w iniekcji dożylniej (*DREAM*, *MENSA*). Ponieważ populacja chorych oceniana w badaniu *SIRIUS* różniła się w stosunku do populacji badania *MENSA* pod względem konieczności stosowania OCS, dane z tych badań poddano osobnej analizie w porównaniu pośrednim. Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości, w której po stronie omalizumabu wykluczono dane z badania *ETOPA*, charakteryzującego się wyraźnie niższą jakością (1/5 punktów wg Jadad) względem pozostałych prób; dodatkowym ograniczeniem jest fakt, iż dane pochodzące z tego badania dotyczyły podgrupy pacjentów z ciężką astmą, analizowanej *post-hoc* w publikacji *Niven 2008*, a nie populacji ogółem objętej randomizacją. Natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa po stronie mepolizumabu uwzględniano dane łącznie dla wszystkich grup z badań *DREAM*, *MENSA* (zagregowane grupy z dożylnym i podskórnym podaniem leku) i *SIRIUS*.

W obliczeniach posłużono się metodą Buchera, wykorzystując wyniki metaanaliz danych, a w przypadku braku metaanalizy – wyniki pojedynczych prób klinicznych.

1.7.5. Wyniki porównania pośredniego

1.7.5.1. Skuteczność kliniczna

1.7.5.1.1. Klinicznie istotne zaostrzenia astmy

We wszystkich badaniach dotyczących mepolizumabu przedstawiono ocenę częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, przy czym stanowiła ona główny punkt końcowy badań *DREAM* i *MENSA*, w których klinicznie istotne zaostrzenia astmy definiowano jako zaostrzenia wymagające podania doustnych lub systemowych kortykosteroidów przez co najmniej 3 dni (lub dwukrotnego zwiększenia ich dawki u pacjentów stosujących przewlekle doustne kortykosteroidy w *DREAM*), wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji. Dodatkowo musiały być potwierdzone danymi z elektronicznych dzienniczków prowadzonych przez chorych. W badaniu *SIRIUS*, w którym wyjściowo wszyscy chorzy stosowali przewlekle doustne kortykosteroidy, klinicznie istotne zaostrzenia astmy rozumiano jako konieczność co najmniej dwukrotnego zwiększenia ich dawki przez przynajmniej 3 dni, lub jako zaostrzenia wymagające hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym.

W przypadku omalizumabu ocenę klinicznie istotnych zaostrzeń astmy przedstawiono w badaniach *ETOPA*, *EXALT*, *Hanania 2011* i *INNOVATE* (główny punkt końcowy w dwóch ostatnich próbach). Podobnie jak w badaniach oceniających efektywność kliniczną mepolizumabu, klinicznie istotne zaostrzenia astmy definiowano jako zaostrzenia wymagające podania systemowych kortykosteroidów (przez ≥ 3 dni w *Hanania 2011*), a przypadku chorych wyjściowo stosujących – jako zaostrzenia wymagające zwiększenia o 20 mg średniej dawki prednizonu (lub innego kortykosteroidu systemowego) (w *Hanania 2011*). W żadnym z badań nie sprecyzowano jednak, czy zaostrzenia potwierdzano dodatkowo danymi gromadzonymi przez chorych, nie podano także, czy mogły prowadzić do wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji.

Dane dotyczące częstości występowania analizowanego punktu końcowego przedstawiano jako liczba zdarzeń w przeliczeniu na pacjenta w danym okresie obserwacji, natomiast dla porównań pomiędzy grupami prezentowano częstość względną (ang. *rate ratio*), czyli stosunek częstości w grupach ocenianych interwencji do częstości w grupach kontrolnych.

W poniższej tabeli zamieszczono dane źródłowe wykorzystane w porównaniu pośrednim mepolizumab z omalizumabem, a także wyniki tego porównania.

Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy.

Mepo + SoC vs PBO + SoC	OMA + SoC vs SoC ± PBO	Wynik porównania pośredniego – częstość względna (95% CI)
Mepolizumab (75 mg iv): metaanaliza DREAM, MENSA		
Omalizumab (sc^{^^}): metaanaliza ETOPA, EXALT, Hanania 2011, INNOVATE		
	0,61 (0,47; 0,79)	<u>0,85 (0,61; 1,18); NS</u>
0,52 (0,43; 0,64)	<i>Analiza wrażliwości[§]</i>	
	0,70 (0,61; 0,81)	0,74 (0,58; 0,95); IS
Mepolizumab (100 mg sc): MENSA		
Omalizumab (sc^{^^}): metaanaliza ETOPA, EXALT, Hanania 2011, INNOVATE		
	0,61 (0,47; 0,79)	<u>0,77 (0,52; 1,15); NS</u>
0,47 (0,35; 0,64)	<i>Analiza wrażliwości[§]</i>	
	0,70 (0,61; 0,81)	0,67 (0,48; 0,94); IS
Mepolizumab (100 mg sc) – populacja chorych wymagających przewlekłej terapii OCS: SIRIUS		
Omalizumab (sc^{^^}): metaanaliza ETOPA, EXALT, Hanania 2011, INNOVATE		
	0,61 (0,47; 0,79)	<u>1,11 (0,71; 1,76); NS</u>
0,68 (0,47; 0,99)	<i>Analiza wrażliwości[§]</i>	
	0,70 (0,61; 0,81)	<u>0,97 (0,65; 1,45); NS</u>

[^] określona jako *rate ratio*, czyli stosunek średniej liczby zdarzeń w grupie mepolizumabu/omalizumabu do średniej liczby zdarzeń w grupie kontrolnej (w przeliczeniu na pacjenta w danym okresie obserwacji);
^{^^} w dawce dopasowanej do masy ciała chorego i całkowitego poziomu przeciwciał IgE w surowicy;
[§] z wykluczeniem danych z badania ETOPA;
 IS istotne statystycznie;
 NS nieistotne statystycznie.

Terapia mepolizumabem wiązała się z podobną częstością występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w porównaniu do leczenia z udziałem omalizumabu, różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami nie były istotne statystycznie zarówno dla podskórnego, jak i dożylnego podania mepolizumabu, odpowiednio częstość względna 0,85 (95% CI: 0,61; 1,18) i 0,77 (95% CI: 0,52; 1,15).

W przypadku obu porównań uzyskano istotność statystyczną, na korzyść mepolizumabu, w analizie wrażliwości po wykluczeniu danych z badania ETOPA (po stronie omalizumabu) – względna częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy wyniosła odpowiednio 0,74 (95% CI: 0,58; 0,95) i 0,67 (95% CI: 0,48; 0,94).

W wariancie porównania pośredniego, dotyczącego populacji chorych wymagających przewlekłej terapii OCS po stronie mepolizumabu, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy podskórnym podaniem tego leku a omalizumabem we wpływie na częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy. Wynik potwierdzono analizą wrażliwości, z wykluczeniem danych z badania ETOPA.

1.7.5.1.2. Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy

Analizę czasu do wystąpienia pierwszego klinicznie istotnego zaostrzenia astmy przedstawiono w badaniach *DREAM*, *MENSA* i *Hanania 2011*. Dane dotyczące tego punktu końcowego dla porównania pośredniego mepolizumabu z omalizumabem zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Wyniki porównania pośredniego dla oceny czasu do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy.

Mepo + SoC vs PBO + SoC	OMA + SoC vs PBO + SoC	Wynik porównania pośredniego – HR (95% CI)
HR (95% CI)		
Mepolizumab (75 mg iv): metaanaliza DREAM, MENSA Omalizumab (sc^{^^}): Hanania 2011		
0,49 (0,40; 0,61)	0,74 (0,60; 0,93)	0,66 (0,49; 0,90); IS
Mepolizumab (100 mg sc): MENSA Omalizumab (sc^{^^}): Hanania 2011		
0,44 (0,32; 0,60)	0,74 (0,60; 0,93)	0,59 (0,41; 0,87); IS

[^] określona jako *rate ratio*, czyli stosunek średniej liczby zdarzeń w grupie mepolizumabu/omalizumabu do średniej liczby zdarzeń w grupie kontrolnej (w przeliczeniu na pacjenta w danym okresie obserwacji);

^{^^} w dawce dopasowanej do masy ciała chorego i całkowitego poziomu przeciwciał IgE w surowicy;

IS istotne statystycznie.

Oszacowany w porównaniu pośrednim współczynnik hazardu względnego wyniósł 0,66 (95% CI: 0,49; 0,90), co oznacza, że mepolizumab w porównaniu do omalizumabu (obydwa stosowane jako terapia dodana do SoC), zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy w danym okresie obserwacji (w trakcie trwania badania: 32-52 tyg.) i efekt ten jest istotny statystycznie.

Podobny wynik uzyskano w przypadku mepolizumabu podawanego w iniekcji podskórnej w dawce 100 mg – HR = 0,59 (95% CI: 0,41; 0,87) dla porównania pośredniego tej drogi podawania leku vs omalizumab.

1.7.5.1.3. Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji

Dane dotyczące powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniu *MENSA* oraz w próbach *EXALT* i *INNOVATE*. W poniższej tabeli zamieszczono wyniki porównania pośredniego dotyczące częstości występowania zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji w przypadku stosowania mepolizumabu w porównaniu z omalizumabem.

Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji.

Mepo + SoC vs PBO + SoC	OMA + SoC vs SoC ± PBO	Wynik porównania pośredniego – częstość względna (95% CI)
Częstość względna [^] (95% CI)		
Mepolizumab (75 mg iv): metaanaliza DREAM, MENSA Omalizumab (sc^{^^}): metaanaliza EXALT, INNOVATE		
0,61 (0,33; 1,12)	0,42 (0,12; 0,73)	<u>1,45 (0,49; 4,32); NS</u>
Mepolizumab (100 mg sc): MENSA Omalizumab (sc^{^^}): metaanaliza EXALT, INNOVATE		
0,31 (0,11; 0,91)	0,42 (0,12; 0,73)	<u>0,74 (0,18; 2,96); NS</u>

[^] określona jako *rate ratio*, czyli stosunek średniej liczby zdarzeń w grupie mepolizumabu/omalizumabu do średniej liczby zdarzeń w grupie kontrolnej (w przeliczeniu na pacjenta w danym okresie obserwacji);

^{^^} w dawce dopasowanej do masy ciała chorego i całkowitego poziomu przeciwciał IgE w surowicy;

NS nieistotne statystycznie.

Mepolizumab (w iniekcji dożylniej lub podskórnej) oraz omalizumab, dodane do standardowej terapii przeciwastmatycznej, charakteryzowały się podobnym wpływem na częstość występowania zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji – nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi schematami leczenia w ocenie rozpatrywanego punktu końcowego.

1.7.5.1.4. Ocena kontroli objawów astmy

W 3 badaniach przedstawiono ocenę kontroli objawów astmy z użyciem kwestionariusza ACQ, w tym *DREAM*, *MENSA* i *EXALT*. W poniższej tabeli zamieszczono dane uwzględnione w porównaniu pośrednim mepolizumabu z omalizumabem, a także wyniki tego porównania.

Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średnich zmian wyniku kwestionariusza ACQ.

Mepo + SoC vs PBO + SoC	OMA + SoC vs SoC	Wynik porównania pośredniego – MD (95% CI)
MD (95% CI)		
Mepolizumab (75 mg iv): metaanaliza DREAM, MENSA Omalizumab (sc[^]): EXALT		
-0,30 (-0,55; -0,04)	-0,87 (-1,09; -0,65)	<u>0,57 (0,23; 0,91); IS</u>
Mepolizumab (100 mg sc): MENSA Omalizumab (sc[^]): EXALT		
-0,44 (-0,63; -0,25)	-0,87 (-1,09; -0,65)	<u>0,43 (0,14; 0,72); IS</u>
Mepolizumab (100 mg sc) – populacja chorych wymagających przewlekłej terapii OCS: SIRIUS Omalizumab (sc[^]): EXALT		
-0,52 (-0,87; -0,17)	-0,87 (-1,09; -0,65)	<u>0,35 (-0,06; 0,76); NS</u>

[^] w dawce dopasowanej do masy ciała chorego i całkowitego poziomu przeciwciał IgE w surowicy;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

Mepolizumab podawany zarówno dożylnie, jak i podskórnie, wiązał się z istotnie statystycznie większą poprawą kontroli objawów astmy w oparciu o wynik kwestionariusza ACQ, w porównaniu do

omalizumabu, odpowiednio MD = 0,57 (95% CI: 0,23; 0,91) i MD = 0,43 (95% CI: 0,14; 0,72). Podkreślić jednak należy, że większy efekt omalizumabu mógł wynikać z braku podwójnego zaślepienia w próbie *EXALT*, co w przypadku oceny subiektywnego punktu końcowego, jakim była ocena kontroli objawów astmy za pomocą kwestionariusza, mogło powodować przeszacowanie skuteczności klinicznej tego leku.

Natomiast mepolizumab stosowany podskórnie u chorych wymagających przewlekłej terapii OCS wykazywał porównywalny do omalizumabu wpływ na średnią zmianę kwestionariusza ACQ, MD = 0,35 (95% CI: -0,06; 0,76).

1.7.5.1.5. Ocena jakości życia związanej z astmą

W ramach oceny jakości życia związanej z astmą wykonano porównanie pośrednie średnich zmian ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ, wykorzystując dane z badania *DREAM* po stronie mepolizumabu (75 mg w iniekcji dożylniej), oraz wynik metaanalizy badań *ETOPA*, *Hanania 2011*, *INNOVATE* i *QUALITX* po stronie omalizumabu.

Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średnich zmian wyniku kwestionariusza AQLQ.

Mepo + SoC vs PBO + SoC	OMA + SoC vs SoC ± PBO	Wynik porównania pośredniego – MD (95% CI)
MD (95% CI)		
Mepolizumab (75 mg iv): DREAM		
Omalizumab (sc[^]): metaanaliza ETOPA, Hanania 2011, INNOVATE, QUALITX		
	0,78 (0,21; 1,34)	-0,70 (-1,31; -0,09); IS
0,08 (-0,16; 0,32)	<i>Analiza wrażliwości</i> [§]	
	0,68 (0,04; 1,32)	-0,60 (-1,28; 0,08); NS

[^] w dawce dopasowanej do masy ciała chorego i całkowitego poziomu przeciwciał IgE w surowicy;

[§] z wykluczeniem danych z badania *ETOPA*;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich zmian wyniku kwestionariusza AQLQ, która wskazywała na istotnie mniejszą poprawę jakości życia związanej z astmą w przypadku mepolizumabu w iniekcji dożylniej w porównaniu do omalizumabu, MD = -0,70 (95% CI: -1,31; -0,09). Wynik zbliżał się jednak do granicy istotności statystycznej. Uwagi wymaga przy tym fakt, iż próbę *ETOPA* i badanie *QUALITX*, którego głównym celem była ocena jakości życia związanej z astmą, przeprowadzono bez zaślepienia chorych i personelu medycznego, co mogło wpłynąć na przeszacowanie efektu działania omalizumabu.

Po wykluczeniu danych z badania *ETOPA* po stronie omalizumabu różnica średnich zmian kwestionariusza AQLQ pomiędzy lekami nie była znamienne statystycznie, MD = -0,60 (95% CI: -1,28; 0,08).

1.7.5.1.6. Ocena zmian wartości FEV₁

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki porównania pośredniego dla oceny średnich zmian wartości FEV₁, wykonanego na podstawie metaanaliz badań dotyczących mepolizumabu (*DREAM, MENSA*) i omalizumabu (*EXALT, QUALITX*). Po stronie mepolizumabu w obliczeniach uwzględniono dane dotyczące zmian FEV₁ przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (w badaniach dotyczących omalizumabu nie podano szczegółów na temat sposobów pomiaru FEV₁, uwzględniono zatem dane dla populacji ogółem).

 Tabela 68. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średnich zmian wartości FEV₁.

Mepo + SoC vs PBO + SoC	OMA + SoC vs SoC	Wynik porównania pośredniego – MD (95% CI)
MD (95% CI)		
Przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela		
<i>Mepolizumab (75 mg iv): metaanaliza DREAM, MENSA</i> <i>Omalizumab (sc[^]): metaanaliza EXALT, QUALITX</i>		
83,20 (17,56; 148,83)	130 (50; 210)	<u>-46,80 (-150,28; 56,68), NS</u>
<i>Mepolizumab (100 mg sc): MENSA</i> <i>Omalizumab (sc[^]): metaanaliza EXALT, QUALITX</i>		
98,00 (11,00; 184,00)	130 (50; 210)	<u>-32,00 (-149,82; 85,82), NS</u>
<i>Mepolizumab (100 mg sc) – populacja chorych wymagających przewlekłej terapii OCS: SIRIUS</i> <i>Omalizumab (sc[^]): metaanaliza EXALT, QUALITX</i>		
114,00 (-41,60; 269,60)	130 (50; 210)	<u>-16,00 (-190,96; 158,96), NS</u>
Po podaniu leku rozszerzającego oskrzela		
<i>Mepolizumab (75 mg iv): MENSA</i> <i>Omalizumab (sc[^]): metaanaliza EXALT, QUALITX</i>		
146,00 (50,00; 242,00)	130 (50; 210)	<u>16,00 (-108,96; 140,96), NS</u>
<i>Mepolizumab (100 mg sc): MENSA</i> <i>Omalizumab (sc[^]): metaanaliza EXALT, QUALITX</i>		
138,00 (43,00; 232,00)	130 (50; 210)	<u>8,00 (-115,82; 131,82), NS</u>
<i>Mepolizumab (100 mg sc) – chorzy wymagający przewlekłej terapii OCS: SIRIUS</i> <i>Omalizumab (sc[^]): metaanaliza EXALT, QUALITX</i>		
128,00 (-5,39; 261,39)	130 (50; 210)	<u>-2,00 (-157,54; 153,54), NS</u>

^ w dawce dopasowanej do masy ciała chorego i całkowitego poziomu przeciwciał IgE w surowicy.

We wszystkich przeprowadzonych porównaniach mepolizumab odznaczał się porównywalnym do omalizumabu wpływem na poprawę wartości FEV₁. Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami odnotowywano bez względu na formę podania mepolizumabu (podskórnie lub dożylnie), oraz niezależnie od premedykacji lekiem rozszerzającym oskrzela.

1.7.5.1.7. Zakończenie stosowania OCS

W analizie pośredniej dla oceny prawdopodobieństwa zakończenia terapii doustnymi kortykosteroidami (OCS) po stronie mepolizumabu (w dawce 100 mg podawanej podskórnie) wykorzystano dane z badania *SIRIUS*, a w przypadku omalizumabu dane z badania *EXALT*, dotyczące podgrupy chorych stosujących wyjściowo OCS (publikacja *Siergiejko 2011*). Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego dla oceny prawdopodobieństwa zakończenia stosowania OCS.

Mepo + SoC vs PBO + SoC	OMA + SoC vs SoC	Wynik porównania pośredniego – RB (95% CI)
RB (95% CI)		
Mepolizumab (100 mg sc): SIRIUS Omalizumab (sc[^]): EXALT		
1,91 (0,69; 5,30)	2,47 (0,81; 7,55)	0,77 (0,17; 3,51)

[^] w dawce dopasowanej do masy ciała chorego i całkowitego poziomu przeciwciał IgE w surowicy.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim terapia z udziałem mepolizumabu podawanym w iniekcji podskórnej odznaczała się podobnym prawdopodobieństwem możliwości zakończenia stosowania OCS, jak leczenie oparte na omalizumabie, RB = 0,77 (95% CI: 0,17; 3,51), p = 0,7730.

1.7.5.2. Bezpieczeństwo

1.7.5.2.1. Zdarzenia niepożądane

Dane przedstawione w badaniach dotyczących mepolizumabu i omalizumabu umożliwiły porównanie pośrednie tych leków pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*) ogółem, ciężkich (ang. *serious*) i związanych z leczeniem, a także pod względem odsetka zgony. Wyniki porównania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych (według kategorii ogólnych).

Punkt końcowy	Mepo + SoC vs SoC	OMA + SoC vs SoC ± PBO	Wynik porównania pośredniego: RR (95% CI)
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	
Mepolizumab (100 mg sc + 75 mg iv): metaanaliza DREAM, MENSA[§], SIRIUS Omalizumab (sc[^]): metaanaliza Chanez 2010, EXALT, Hanania 2011, INNOVATE			
AEs ogółem	0,96 (0,90; 1,07)	1,03 (0,93; 1,14)	<u>0,93 (0,82; 1,07); NS</u>
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	0,54 (0,27; 1,08)	0,85 (0,64; 1,11)	<u>0,64 (0,30; 1,34); NS</u>
AEs związane z leczeniem	1,30 (0,94; 1,81)	1,28 (0,75; 2,15)	<u>1,02 (0,55; 1,89); NS</u>
Zgony	0,23 (0,03; 2,16)	0,15 (0,02; 1,32)	<u>1,53 (0,08; 30,60); NS</u>

Punkt końcowy	Mepo + SoC vs SoC	OMA + SoC vs SoC ± PBO	Wynik porównania pośrednie-
Mepolizumab (100 mg sc): metaanaliza MENSA, SIRIUS			
Omalizumab (sc[^]): metaanaliza Chanez 2010, EXALT, Hanania 2011, INNOVATE			
AEs ogółem	0,93 (0,86; 1,01)	1,03 (0,93; 1,14)	<u>0,90 (0,79; 1,03); NS</u>
Ciężkie (serious) AEs	0,27 (0,04; 1,96)	0,85 (0,64; 1,11)	<u>0,32 (0,04; 2,27); NS</u>
AEs związane z leczeniem	1,39 (0,98; 1,99)	1,28 (0,75; 2,15)	<u>1,09 (0,58; 2,05); NS</u>
Zgony	0,32 (0,03; 3,08)	0,15 (0,02; 1,32)	<u>2,13 (0,09; 48,44); NS</u>

[^] w dawce dopasowanej do masy ciała chorego i całkowitego poziomu przeciwciał IgE w surowicy;
[§] w obliczeniach wykorzystano dane łącznie dla dwóch grup mepolizumabu (100 mg sc + 75 mg iv);
 NS nieistotne statystycznie.

W żadnej z rozpatrywanych w porównaniu pośrednim kategorii zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapią z udziałem mepolizumabu a leczeniem z udziałem omalizumabu, co oznacza że analizowane terapie odznaczały się podobnym profilem bezpieczeństwa pod względem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich AEs i AEs związanych z leczeniem, a także ryzyka zgonu.

1.7.5.2.2. Chorzy wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, wykorzystując po stronie mepolizumabu wyniki metaanaliz danych z badań DREAM, MENSA i SIRIUS (dla dawek 100 mg podskórnie + 75 mg dożylnie) i badań MENSA, SIRIUS (dawka 100 mg podskórnie), a po stronie omalizumabu – wynik metaanalizy danych z badań Chanez 2010, EXALT, Hanania 2011, INNOVATE i QUALITX (w zależności od próby prezentowano dane na temat chorych wycofanych z badania lub przerywających leczenie – w niniejszej analizie rozpatrywane w ramach jednego punktu końcowego).

Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Mepo + SoC vs SoC	OMA + SoC vs SoC/PBO + SoC ± PBO	Wynik porównania pośredniego:
RR (95% CI)		RR (95% CI)
Mepolizumab (100 mg sc + 75 mg iv): metaanaliza DREAM, MENSA[§], SIRIUS		
Omalizumab (sc[^]): metaanaliza Chanez 2010, EXALT, Hanania 2011, INNOVATE, QUALITX		
0,60 (0,27; 1,34)	1,68 (0,99; 2,85)	<u>0,36 (0,14; 0,93); IS</u>
Mepolizumab (100 mg sc): metaanaliza MENSA, SIRIUS		
Omalizumab (sc[^]): metaanaliza Chanez 2010, EXALT, Hanania 2011, INNOVATE, QUALITX		
0,55 (0,16; 1,86)	1,68 (0,99; 2,85)	<u>0,33 (0,09; 1,24); NS</u>

[^] w dawce dopasowanej do masy ciała chorego i całkowitego poziomu przeciwciał IgE w surowicy;
[§] w obliczeniach wykorzystano dane łącznie dla dwóch grup mepolizumabu (100 mg sc + 75 mg iv);
 IS istotne statystycznie;
 NS nieistotne statystycznie.

Mepolizumab podawany podskórnie w dawce 100 mg lub dożylnie w dawce 75 mg, w porównaniu z omalizumabem podawanym podskórnie, odznaczał się istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, RR = 0,36 (95% CI: 0,14; 0,93).

W przypadku podskórnego podania mepolizumabu nie odnotowano istotne statystycznie różnicy pod względem częstości występowania analizowanego punktu końcowego, w porównaniu pośrednim z omalizumabem, RR = 0,33 (95% CI: 0,09; 1,24).

1.7.5.2.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Większość rozpatrywanych zdarzeń niepożądanych występowała z podobną częstością w przypadku stosowania mepolizumabu w porównaniu do terapii omalizumabem. Jedyne istotne statystycznie różnice pomiędzy schematami leczenia dotyczyły istotnie mniejszego ryzyka wystąpienia bólu gardła i zostały wykazane dla porównania mepolizumabu podawanego podskórnie lub dożylnie vs omalizumab, RR = 0,10 (95% CI: 0,01; 0,82), oraz ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła w przypadku porównania mepolizumabu podawanego podskórnie vs omalizumab, przy czym wynik był na granicy istotności statystycznej, RR = 0,57 (95% CI: 0,33; 0,99).

Zaznaczyć należy, że w analizie pośredniej nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy mepolizumabem (podawanym podskórnie lub dożylnie) i omalizumabem podawanym podskórnie w ocenie częstości występowania reakcji w miejscu podania leku, które jak zaznaczono w badaniu *Hanania 2011*, są jednymi ze zdarzeń niepożądanych specyficznych dla omalizumabu (ang. *adverse events of special interest*). Pośród zdarzeń tego typu wymieniono również reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, raka, trombocytopenię i zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem (*Hanania 2011*) – żadnego z nich nie raportowano w badaniach dotyczących mepolizumabu.

Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Mepo + SoC vs SoC	OMA + SoC vs SoC ± PBO	Wynik porównania pośredniego:
	RR (95% CI)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
Mepolizumab (100 mg sc + 75 mg iv): wyniki metaanaliz lub pojedynczych badań			
Omalizumab (sc^A): wyniki metaanaliz lub pojedynczych badań			
Zdarzenia niepożądane według układów narządów			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0,34 (0,01; 8,22)	1,18 (0,89; 1,57)	<u>0,29 (0,01; 8,36); NS</u>
Zaburzenia układu nerwowego	0,14 (0,01; 2,78)	1,31 (0,96; 1,79)	<u>0,11 (0,01; 1,81); NS</u>
Zaburzenia sercowe	2,03 (0,19; 22,11)	0,49 (0,17; 1,42)	<u>4,14 (0,31; 56,03); NS</u>
Urazy, zatrucia i powikłania	0,51 (0,05; 5,53)	1,04 (0,72; 1,49)	<u>0,49 (0,05; 5,30); NS</u>

Zdarzenie niepożądane procedur medycznych	Mepo + SoC vs SoC	OMA + SoC vs SoC ± PBO	Wynik porównania pośrednie-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0,20 (0,01; 4,19)	0,98 (0,37; 2,59)	<u>0,20 (0,01; 4,87); NS</u>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0,66 (0,32; 1,35)	0,75 (0,59; 0,95)	<u>0,88 (0,41; 1,88); NS</u>
Zaburzenia naczyniowe	5,06 (0,25; 104,64)	1,50 (0,80; 2,84)	<u>3,37 (0,15; 73,70); NS</u>
Poszczególne zdarzenia niepożądane			
Ból głowy	1,20 (0,92; 1,56)	1,13 (0,73; 1,75)	<u>1,06 (0,64; 1,77); NS</u>
Ból gardła	0,66 (0,37; 1,17)	6,54 (0,87; 49,20)	0,10 (0,01; 0,82); IS
Ból stawów	1,17 (0,61; 2,24)	1,75 (0,02; 143,91)	<u>0,67 (0,01; 59,46); NS</u>
Zakażenia górnych dróg oddechowych	0,81 (0,53; 1,24)	1,01 (0,56; 1,82)	<u>0,80 (0,39; 1,66); NS</u>
Zapalenie oskrzeli	0,73 (0,44; 1,22)	0,66 (0,30; 1,46)	<u>1,11 (0,43; 2,84); NS</u>
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	1,00 (0,78; 1,29)	1,31 (0,86; 2,00)	<u>0,76 (0,47; 1,25); NS</u>
Zapalenie zatok	0,86 (0,53; 1,41)	0,75 (0,44; 1,28)	<u>1,15 (0,56; 2,37); NS</u>
Zmęczenie	0,96 (0,49; 1,87)	2,86 (0,15; 54,72)	<u>0,34 (0,02; 6,91); NS</u>
Reakcje w miejscu iniekcji	1,33 (0,74; 2,37)	1,22 (0,11; 13,05)	<u>1,09 (0,09; 12,73); NS</u>
Mepolizumab (100 mg sc): wyniki metaanaliz lub pojedynczych badań Omalizumab (sc^A): wyniki metaanaliz lub pojedynczych badań			
Poszczególne zdarzenia niepożądane			
Ból głowy	1,10 (0,77; 1,57)	1,13 (0,73; 1,75)	<u>0,97 (0,55; 1,71); NS</u>
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	0,75 (0,53; 1,07)	1,31 (0,86; 2,00)	0,57 (0,33; 0,99); NS
Reakcje w miejscu iniekcji	2,57 (1,16; 5,69)	1,22 (0,11; 13,05)	<u>2,11 (0,17; 26,10); NS</u>
Nieżyt nosa	4,78 (0,57; 39,86)	1,65 (0,19; 14,03)	<u>2,90 (0,14; 59,53); NS</u>
Kaszel	0,55 (0,19; 1,60)	1,00 (0,53; 1,90)	<u>0,55 (0,16; 1,90); NS</u>
Grypa	0,66 (0,19; 2,29)	1,21 (0,66; 2,22)	<u>0,55 (0,14; 2,18); NS</u>
Nudności	0,64 (0,19; 2,16)	2,86 (0,15; 54,72)	<u>0,22 (0,01; 5,44); NS</u>
Gorączka	0,72 (0,17; 3,08)	2,34 (0,52; 10,51)	<u>0,31 (0,04; 2,48); NS</u>

^A w dawce dopasowanej do masy ciała chorego i całkowitego poziomu przeciwciał IgE w surowicy;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie.

1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i ból pleców.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ogółem 915 pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, otrzymywało dawkę mepolizumabu podskórnym lub dożylnie podczas badań klinicznych trwających od 24 do 52 tygodni. Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z dwóch badań kontrolowanych placebo, u pacjentów otrzymujących mepolizumab podskórnym w dawce 100 mg (n = 263).

Częstości występowania działań niepożądanych są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 73. Działania niepożądane występujące u chorych otrzymujących mepolizumab w badaniach klinicznych (ChPL Nucala® 2016).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zapalenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie gardła	często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości (alergiczne ogólnoustrojowe)*	często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	przekrwienie błony śluzowej nosa	często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból w nadbrzuszu	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wyprysk	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból pleców	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje związane z podawaniem leków (niealergiczne ogólnoustrojowe)**; reakcje w miejscu wstrzyknięcia, gorączka	często

* reakcje układowe, w tym nadwrażliwość, były zgłaszane z całościową częstością porównywalną do placebo;

** najczęstszymi objawami opisywanymi w raportach dotyczących niealergicznym układowym reakcji związanych z podawaniem leków były: wysypka, zaczerwienienie skóry i ból mięśni; objawy te były zgłaszane rzadko i u <1% pacjentów otrzymujących podskórnie mepolizumabu w dawce 100 mg.

Opis wybranych działań niepożądanych

Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo, częstość występowania miejscowych reakcji w miejscu podskórnego wstrzyknięcia mepolizumabu w dawce 100 mg i placebo wynosiła odpowiednio 8% i 3%. Reakcje te nie były ciężkie, łagodne do umiarkowanych i w większości ustępowały w ciągu kilku dni. Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały głównie na początku leczenia oraz w ciągu pierwszych 3 wstrzyknięć ze zmniejszającą się ilością doniesień przy kolejnych wstrzyknięciach. Najczęściej zgłaszane objawy obejmowały ból, rumień, obrzęk, świąd i pieczenie.

Dzieci i młodzież

Obecnie dostępne dane z badań klinicznych u dzieci i młodzieży są zbyt ograniczone, aby scharakteryzować profil bezpieczeństwa mepolizumabu w tej populacji. Jednakże przewiduje się, że częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych w populacji dzieci i młodzieży będą podobne jak u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego.

1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu u pacjentów z ciężką astmą, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: 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*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania mepolizumabu.

Na stronach *European Medicines Agency* (EMA) podano jedynie, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi podczas terapii mepolizumabem były: ból głowy, reakcje w miejscu podania oraz ból pleców (EMA 2015). W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, do marca 2016 roku odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas terapii mepolizumabem łącznie u 10 pacjentów. Najczęściej obserwowano zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania leku (u 3 chorych, 30%) oraz zaburzenia ze strony układu nerwowego (3 chorych, 30%). W dalszej kolejności stwierdzano zaburzenia ze strony układu pokarmowego, układu immunologicznego, układu oddechowego oraz skóry i tkanki podskórnej (zdarzenia te odnotowano każde u 2 chorych, 20%). Zaburzenia kardiologiczne, zaburzenia naczyniowe, konieczność zabiegów chirurgicznych, zakażenia, zatrucia oraz zaburzenia tkanki łącznej i układu mięśniowego stwierdzano u pojedynczych pacjentów (*EudraVigilance 2016*).

Według danych odnalezionych na stronach *Food and Drug Administration* (FDA) najczęstsze ($\geq 5\%$ chorych) zdarzenia niepożądane podczas leczenia mepolizumabem obejmowały ból głowy, reakcje w miejscu podania, ból pleców oraz zmęczenie. Wskazano na możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości, tj. obrzęku naczynioruchowego, skurczu oskrzeli, niedociśnienia, pokrzywki i wysypki – zalecono zakończenie leczenia mepolizumabem w razie ich stwierdzenia. Ponadto podano informację o przypadkach zakażenia półpaścem i zarekomendowano szczepienie przeciwko ospie wietrznej przed rozpoczęciem terapii analizowanym lekiem. Wskazano także na konieczność podjęcia terapii u chorych z pasożytami jelitowymi przed rozpoczęciem leczenia mepolizumabem, a w przypadku odnotowania takiego zakażenia już podczas terapii analizowanym lekiem i braku odpowiedzi na wdrożone leczenie przeciwpasożytnicze, zalecono przerwanie podawania mepolizumabu do momen-

tu ustąpienia objawów infekcji pasożytniczych. Nie rekomendowano stosowania mepolizumabu w leczeniu ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego, a także natychmiastowego przerywania terapii systemowej czy podawania kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu terapii mepolizumabem – zalecono ich stopniowe wycofywanie (*FDA 2015*). Odnaleziona dodatkowo notatka w materiałach podsumowujących nowości na stronach FDA (*FDA 2015a*) również zawierała niektóre z powyższych informacji oraz wskazywała na możliwość wystąpienia reakcji nadwrażliwości występujących podczas pierwszych godzin lub dni od rozpoczęcia leczenia mepolizumabem – obrzęku twarzy, ust i języka, omdleń, oszołomień, zawrotów głowy, pokrzywki, problemów z oddychaniem i wysypki (*FDA 2015a*). W ramach wyszukiwania znaleziono również prezentację oraz dokument na temat efektywności mepolizumabu w leczeniu ciężkiej astmy, przygotowane przez firmę GlaxoSmithKline, których nie opisano w niniejszym rozdziale, gdyż przedstawiały szczegółowo dane z prób klinicznych odnośnie mepolizumabu, nie zawierając dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa (*FDA 2015b, FDA 2015c*). Komunikatów takich na temat produktu Nucala nie odnaleziono także w systemie FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*), prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem.

Data ostatniego wyszukiwania: do 6 kwietnia 2016 roku.

1.10. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie mepolizumabu, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*, wpisując w wyszukiwarce kwerendę „mepolizumab AND asthma”. Wyszukiwanie przeprowadzono 5 kwietnia 2016 roku i otrzymano 23 trafienia. Włączono zarówno badania z randomizacją, jak i próby obserwacyjne. Populację tych badań klinicznych musieli stanowić pacjenci z ciężką astmą. Opisano tylko te próby, w których określono aktualny status badań – nie przedstawiono natomiast rekordów, dla których podano informacje o dostępnych publikacjach (lub wynikach). Ostatecznie uwzględniono 7 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria, których charakterystykę zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 74. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT02654145	A Multi-centre, Open Label, Single Arm, 32-week Treatment Study in Subjects With Severe Eosinophilic Asthma Not Optimally Controlled With Current Omalizumab Treatment Who Are Switched From Omalizumab to Mepolizumab 100mg Subcutaneous (Study Number 204471- the OSMO Study)	Metodyka: wieloośrodkowe, jednoramiennie, otwarte badanie IV fazy. Cel: ocena czy chorzy na astmę bez odpowiedniej kontroli uzyskują poprawę kontroli objawów choroby po przejściu na terapię mepolizumabem w dawce 100 mg podawanej podskórnie.	Rozpoczęcie: marzec 2016. Zakończenie: październik 2017 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 120. Badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji pacjentów.
NCT02555371	A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study to Compare Cessation Versus Continuation of Long-term Mepolizumab Treatment in Patients With Severe Eosinophilic Asthma (201810)	Metodyka: wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, z grupami równoległymi, podwójnym zaślepieniem, z kontrolą placebo. Cel: ocena konieczności kontynuowania terapii mepolizumabem u pacjentów z ciężką astmą w celu utrzymania korzyści klinicznych odnotowanych podczas długotrwałego (co najmniej 3 lata) stosowania tego leku.	Rozpoczęcie: styczeń 2016. Zakończenie: listopad 2018 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 300. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT02594332	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Mono-center Study to Evaluate the Effects of Mepolizumab on Airway Physiology in Patients With Eosinophilic Asthma: the MEMORY Study	Metodyka: jednoośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, z grupami równoległymi, podwójnym zaślepieniem, z kontrolą placebo. Cel: ocena wpływu mepolizumabu na parametry oddechowe u pacjentów z ciężką astmą.	Rozpoczęcie: listopad 2015. Zakończenie: marzec 2017 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego: grudzień 2016). Liczba uczestników: 90. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT02281318	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Eosinophilic Asthma	Metodyka: wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, z grupami równoległymi, podwójnym zaślepieniem, z kontrolą placebo. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Rozpoczęcie: grudzień 2014. Zakończenie: czerwiec 2016 (data zakończenia zbierania danych dla

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	on Markers of Asthma Control	mepolizumabu jako terapii dodanej do standardowej opieki medycznej u chorych z ciężką astmą eozynofilową.	głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 544. Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
NCT02135692*	Study 201312: A Multi-Centre, Open-Label, Study of Mepolizumab in a Subset of Subjects With a History of Life Threatening/Seriously Debilitating Asthma Who Participated in the MEA115661 Trial	Metodyka: otwarte badanie III fazy bez randomizacji i bez grupy kontrolnej. Cel: długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa mepolizumabu stosowanego podskórnie jako terapii dodanej do standardowej opieki medycznej u chorych z ciężką astmą, którzy uczestniczyli w badaniu <i>MEA115661</i> .	Rozpoczęcie: maj 2014. Zakończenie: październik 2017 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 375. Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
NCT02543112	A Long-term Access Programme for Subjects With Severe Asthma Who Participated in a GSK-sponsored Mepolizumab Clinical Study	Metodyka: otwarte badanie III fazy bez randomizacji i bez grupy kontrolnej. Cel: zapewnienie w ramach programu długoterminowego dostępu do mepolizumabu pacjentom z ciężką astmą, uczestniczącym w badaniach sponsorowanych przez GlaxoSmithKline (200862 i 200363).	Rozpoczęcie: sierpień 2015. Zakończenie: styczeń 2019 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 500. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01691859	MEA115666: A Multi-centre, Open-label, Long Term Safety Study of Mepolizumab in Asthmatic Subjects Who Participated in the MEA112997 Trial	Metodyka: otwarte badanie III fazy bez randomizacji i bez grupy kontrolnej. Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa mepolizumabu stosowanego podskórnie u chorych z ciężką, nawracającą astmą, którzy uczestniczyli w badaniu <i>MEA112997</i> .	Rozpoczęcie: wrzesień 2012. Zakończenie: kwiecień 2018 (data zakończenia zbierania danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 150. Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.

* kontynuacja do badania *COSMOS*.

1.11. Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mepolizumabu u chorych z ciężką astmą eozynofilową: *Liu 2013*, *Mclvor 2015* i *Powell 2015*.

Powyższe opracowania wtórne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w niniejszym raporcie – w zależności od daty publikacji i zakresu tematycznego przeglądy przedstawiały wyniki z prób *DREAM*, *MENSA* i/lub *SIRIUS*. Wyniki i wnioski prezentowane w tych opracowaniach były zgodne z wynikami i wnioskami niniejszego raportu.

Mepolizumab + SoC vs placebo + SoC

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy próby kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem dotyczące porównawczej oceny efektywności klinicznej mepolizumabu w populacji chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, opisane w trzech publikacjach:

- *DREAM – Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab in severe asthma (Pavord 2012)* oraz *MENSA – Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma (Ortega 2014, doniesienie Albers 2015)*, gdzie włączano pacjentów z co najmniej 2 zaostrzeniami astmy w poprzedzającym roku, wymagającymi zastosowania doustnych glikokortykosteroidów (OCS) lub co najmniej 2-krotnego zwiększenia ich dawki, przy czym wśród włączonej populacji 23-30% otrzymywało przewlekle OCS;
- *SIRIUS – Steroid Reduction with Mepolizumab Study (Bel 2014, doniesienia Prazma 2015, Bel 2014a)*, gdzie wszyscy chorzy przewlekle stosowali OCS, przy czym w poprzedzającym roku wśród włączonej populacji ciężkie zaostrzenia astmy występowały średnio w liczbie 3,3 (SD: 3,4) oraz 2,9 (SD: 2,8) na pacjenta.

We włączonych badaniach oceniano hipotezę wyższości (*superiority*) mepolizumabu nad placebo, w kontekście wpływu na częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (*DREAM* oraz *MENSA*) oraz redukcję dawki przewlekle stosowanych doustnych glikokortykosteroidów (*SIRIUS*).

Uwzględniono zarejestrowaną dawkę mepolizumabu 100 mg podskórnie (sc), celem poszerzenia oceny efektywności uwzględniono także odpowiadającą jej dawkę 75 mg dożylnie (iv) występującą we wcześniejszym badaniu *DREAM* oraz w jednym z ramion badania *MENSA*.

Włączone próby kliniczne charakteryzowały się wysoką jakością, uzyskując w każdym przypadku 5 punktów w skali Jadad, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Skuteczność kliniczna

Klinicznie istotne zaostrzenia astmy definiowano jako pogorszenie objawów astmy, które wymagało zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni (lub podwojenia dawki), hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym. W każdym z badań średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń przypadająca na 1 pacjenta na rok była znamienne niższa u chorych otrzymujących mepolizumab w porównaniu do placebo. W badaniu *MENSA* mepolizumab podawany podskórnie znamienne zmniejszał o 53% częstość zaostrzeń w porównaniu do kontroli: RR = 0,47 (95% CI: 0,35; 0,64), $p < 0,001$. Również w badaniu *SIRIUS* pomimo określonej w protokole redukcji dawek doustnych glikokortykosteroidów wykazano znamienne zmniejszenie częstości zaostrzeń: RR = 0,68 (95% CI: 0,47; 0,99), $p = 0,04$. Skuteczność mepolizumabu potwierdziła metaanaliza badań *DREAM* oraz *MENSA* (mepolizumab iv): RR = 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64); $p < 0,0001$.

Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji oceniano w badaniach *DREAM* oraz *MENSA*. Wyniki badania *MENSA* (mepolizumab sc) wskazywały na znamienne redukcję częstości zaostrzeń o 61%: RR = 0,39 (95% CI: 0,18; 0,83), $p = 0,02$. Metaanaliza danych dla mepolizumabu podawanego dożylnie wykazała około 48% istotne statystycznie zmniejszenie częstości takich zaostrzeń w porównaniu do kontroli: RR = 0,52 (95% CI: 0,31; 0,87), $p = 0,0128$.

Zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji. W badaniu *MENSA* mepolizumab podawany podskórnie istotnie zmniejszał częstość występowania zaostrzeń wymagających hospitalizacji o 69% w porównaniu z grupą kontrolną: RR = 0,31 (95% CI: 0,11; 0,91), $p = 0,03$. Wynik metaanalizy badań *DREAM* oraz *MENSA* (mepolizumab iv) nie osiągnął progu istotności statystycznej: RR = 0,61 (95% CI: 0,33; 1,12), $p = 0,1133$.

Czas do pierwszego zaostrzenia astmy. Mepolizumab sc (*MENSA*) znamienne wydłużał czas do zaostrzenia astmy, zmniejszając o 56% ryzyko zaostrzenia w danym czasie: HR = 0,44 (95% CI: 0,32; 0,60), $p < 0,001$. Wyniki te potwierdzono w metaanalizie mepolizumabu iv (*DREAM*, *MENSA*): HR = 0,49 (95% CI: 0,40; 0,61), $p < 0,0001$.

Zmniejszenie zużycia OCS. W badaniu *SIRIUS* wszyscy włączeni pacjenci wyjściowo wymagali przewlekłego stosowania OCS, ich dawkę redukowano następnie w sposób określony protokołem uwzględniając kontrolę objawów i wydolność kory nadnerczy. Odsetek chorych uzyskujących jakiegokolwiek zmniejszenie zużycia OCS był istotnie większy u chorych otrzymujących mepolizumab, niż w grupie kontrolnej – 63,8% vs 43,9%: RB = 1,45 (95% CI: 1,05; 2,01), $p = 0,0249$; NNT = 6 (95% CI: 3; 30). Mediana procentowego zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów wyniosła -50% (95% CI:

-75,0%; -20,05%) w grupie mepolizumabu oraz 0,0% (95% CI: -33,3%; 20,0%), co było znamiennej statystycznie różnicą ($p = 0,007$).

Badania czynnościowe płuc. W badaniu *MENSA* zaobserwowano istotnie większy wzrost **wartości FEV₁** w grupie mepolizumabu sc w porównaniu do kontroli, zarówno przed, jak i po podaniu leku rozkurczającego oskrzela, odpowiednio: MD = 98,0 ml (95% CI: 11,0; 184,0), $p = 0,03$ i 138,0 ml (95% CI: 43,0; 232,0), $p = 0,004$. W badaniu *SIRIUS* wspomniane różnice nie osiągnęły progu znamiennej statystycznej, odpowiednio: MD = 114,0 ml (95% CI: -41,6; 269,6), $p = 0,151$ i 128,0 ml (95% CI: -5,39; 261,39), $p = 0,06$. W przypadku mepolizumabu iv wyniki potwierdziła metaanaliza badań *DREAM* oraz *MENSA* dla wartości przed podaniem bronchodilatatora: WMD = 83,2 ml (95% CI: 17,56; 148,83), $p = 0,0130$; oraz po jego podaniu: MD = 146,0 ml (95% CI: 50,0; 242,0), $p = 0,003$ (*MENSA*).

Zmianę **wartości PEF** oceniono w badaniu *MENSA*, podczas terapii mepolizumabem sc wzrosła ona o 29,5 l/min, natomiast podczas terapii mepolizumabem iv o 22,9 l/min, w porównaniu do 1,8 l/min w grupie placebo (nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej obserwowanych różnic).

Kontrola objawów astmy (ACQ). We wszystkich analizowanych próbach odnotowano poprawę kontroli objawów astmy, przejawiającą się zmniejszeniem wyniku punktowego kwestionariusza ACQ. W przypadku mepolizumabu sc odnotowano istotną statystycznie poprawę w porównaniu do leczenia kontrolnego w badaniu *MENSA*: MD = -0,44 (95% CI: -0,63; -0,25), $p < 0,001$ oraz w badaniu *SIRIUS*: -0,52 (95% CI: -0,87; -0,17), $p = 0,004$, gdzie efekt ten był również istotny klinicznie. Metaanalizie badań *DREAM* oraz *MENSA* (mepolizumab iv) potwierdziła znamienne działanie mepolizumabu: WMD = -0,30 (95% CI: -0,55; -0,04), $p = 0,0214$.

Jakość życia oceniano przy pomocy kwestionariusza SGRQ w badaniach *MENSA* oraz *SIRIUS*, oraz przy pomocy kwestionariusza AQLQ w badaniu *DREAM*.

Podczas terapii mepolizumabem sc jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SGRQ uległa statystycznie i klinicznie istotnie większej poprawie w porównaniu do standardowego leczenia w ramach badania *MENSA*: MD = -7,00 (95% CI: -10,20; -3,80), $p < 0,0001$, oraz *SIRIUS*: MD = -5,80 (95% CI: -10,60; -1,00), $p = 0,02$. W przypadku porównania mepolizumabu iv z leczeniem standardowym odnotowano podobne wyniki: MD = -6,40 (95% CI: -9,70; -3,20); $p = 0,0002$. W badaniu *DREAM* w obu grupach odnotowano poprawę (na podstawie wzrostu liczby punktów w kwestionariuszu AQLQ) jakości życia pacjentów, nie stwierdzono jednak, by obserwowane różnice były znamienne statystycznie, MD = 0,08 (95% CI: -0,16; 0,32).

Ocena korzyści z leczenia. W badaniu *MENSA* prawdopodobieństwo oceny korzyści z leczenia w kategoriach poprawy było znamienne wyższe w grupie mepolizumabu sc w porównaniu do grupy kontrolnej zarówno w ocenie pacjentów: RR = 1,42 (95% CI: 1,23; 1,64), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), $p < 0,0001$, jak i lekarzy: RR = 1,47 (95% CI: 1,26; 1,72), NNT = 5 (95% CI: 3; 7), $p < 0,0001$. Podobne wyniki uzyskano dla mepolizumabu iv, odpowiednio RR = 1,24 (95% CI: 1,06; 1,45), NNT = 8 (95% CI: 5; 25) $p = 0,0064$ i RR = 1,35 (95% CI: 1,15; 1,58), NNT = 6 (95% CI: 4; 12), $p = 0,0003$.

Bezpieczeństwo

W metaanalizach z uwzględnieniem wszystkich dostępnych danych, bez względu na drogę podawania mepolizumabu, nie stwierdzono istotnych różnic między mepolizumabem a placebo dla większości obserwowanych zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich, prowadzących do wycofania chorych z badania oraz związanych z prowadzoną terapią. Podobne wyniki otrzymano w przypadku metaanaliz z uwzględnieniem tylko mepolizumabu podawanego podskórnie. W przypadku obu analiz odnotowano, że stosowanie mepolizumabu (bez względu na drogę podania lub podskórnie) znamienne, o odpowiednio około 50% i 60% zmniejszało ryzyko wystąpienia pogorszenia astmy w porównaniu do chorych nieotrzymujących tego leku, odpowiednio: RR = 0,48 (95% CI: 0,30; 0,75), NNT = 14 (95% CI: 9; 38), $p = 0,0015$ i RR = 0,40 (95% CI: 0,22; 0,70), NNT = 12 (95% CI: 8; 29), $p = 0,0016$. Ponadto wykazano, że podawanie mepolizumabu podskórnie wiąże się z około 2,5 razy wyższym ryzykiem wystąpienia reakcji w miejscu podania leku niż placebo: RR = 2,57 (95% CI: 1,16; 5,69), NNH = 21 (95% CI: 12; 103), $p = 0,0201$. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w częstości występowania AEs odnotowanych w pojedynczych próbach (*MENSA* i *SIRIUS*), a także AEs związanych z poszczególnymi układami narządów (*DREAM*). Dodatkowo w badaniu *SIRIUS* podano, że podczas stosowania interwencji nie odnotowano żadnych sercowych, naczyniowych, zakrzepowo-zatorowych oraz niedokrwiennych zdarzeń niepożądanych.

Ocena długoterminowego stosowania mepolizumabu

W ramach wyszukiwania doniesień konferencyjnych odnaleziono dwa streszczenia prezentujące częściowe wyniki wydłużonej fazy badań *MENSA* i *SIRIUS* – badania *COSMOS: Albers 2016* i *Prazma 2016*. Dodatkowe informacje zidentyfikowano w dokumencie odnalezionym na stronie producenta leku: *MEA115661 GSK*. Ponadto ze strony www.clinicaltrials.gov (NCT01842607) podano także istotne uzupełniające dane dotyczące metodyki i głównych punktów końcowych opisanych w wyżej wymienionych publikacjach.

Okres leczenia w badaniu *COSMOS* wynosił 52 tygodnie, próba prezentuje długoterminową ocenę terapii mepolizumabem – do 52 tygodni u chorych stosujących placebo w ramach wcześniejszych

prób RCT i do 84 tygodni w grupach uprzednio stosujących mepolizumab (uwzględniając okres leczenia w badaniu *MENSA*).

W badaniu *COSMOS* potwierdzono skuteczność długoterminowego stosowania mepolizumabu. Częstość zaostrzeń astmy utrzymała się na podobnym poziomie – począwszy od 0,91/rok w okresie 0.-32. tygodnia do 0,92/rok w okresie 52.-84. tygodnia. Również mediana dawki OCS pod koniec fazy wydłużonej była podobna do tej osiągniętej pod koniec próby RCT (2,5 mg/dzień; dla chorych z próby *SIRIUS*). U chorych otrzymujących wcześniej placebo nastąpiła redukcja częstości zaostrzeń (1,94/rok i 1,04/rok, odpowiednio na początku i końcu fazy wydłużonej) oraz mediany dawki OCS (z 10 mg/dzień do 5 mg/dzień; dla chorych z próby *SIRIUS*). Wyniki uzyskiwane przez pacjentów, którzy rozpoczęli terapię mepolizumabem były podobne do tych, którzy kontynuowali to leczenie – po 52 tygodniach leczenia w fazie wydłużonej częstość zaostrzeń wyniosła odpowiednio 0,99 (95% CI: 0,83; 1,18) na rok i 0,90 (95% CI: 0,78; 1,04) na rok.

W wydłużonej fazie badań *MENSA* i *SIRIUS* jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stwierdzono u 86% chorych – u 18% pacjentów były one związane ze stosowanym leczeniem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (30% chorych), infekcje górnych dróg oddechowych (16%), pogorszenie lub zaostrzenie astmy (14%) oraz ból głowy (14%). Najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym było zaostrzenie lub pogorszenie astmy (6%). Ogólnoustrojowe i miejscowe reakcje na podanie leku odnotowano odpowiednio u 2% i 4% pacjentów. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego, które doprowadziłoby do zgonu chorego, ani anafilaksji związanej ze stosowaniem mepolizumabu.

Mepolizumab + SoC vs Omalizumab + SoC – porównanie pośrednie

Ponieważ w wyniku strategii wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących mepolizumab z omalizumabem, zdecydowano się wykonać porównanie pośrednie obu leków przez wspólny komparator, które poprzedzono oceną homogeniczności rozpatrywanych w nim badań. W wyniku tej oceny w porównaniu pośrednim uwzględniono 3 badania po stronie mepolizumabu: *DREAM* (Pavord 2012), *MENSA* (Ortega 2014) i *SIRIUS* (Bel 2014), oraz 6 badań po stronie omalizumabu: *Chanaz* 2010, *ETOPA* (Niven 2008), *EXALT* (Bousquet 2011, Siergiejko 2011), *Hanania* 2011, *INNOVATE* (Humbert 2005) i *QUALITX* (Rubin 2012), które charakteryzowały się homogenicznością, a zidentyfikowane różnice nie stanowiły podstawy do odstąpienia od przeprowadzenia tego porównania, choć należy uwzględnić je jako ograniczenia prezentowanych wniosków. We wszystkich badaniach leki biologiczne stosowano jako terapię dodaną do standardowego leczenia przeciwastmatycz-

nego (SoC). Wspólnym ramieniem porównania pośredniego była standardowa terapia przeciwastmatyczna.

W porównaniu pośrednim rozpatrywano punkty końcowe oceniane w obu grupach badań. Ocena skuteczności klinicznej przeprowadzono w dwóch wariantach, uwzględniających dwie drogi podania mepolizumabu – podskórnie w dawce 100 mg (*MENSA*), oraz dożylnie w dawce 75 mg (*DREAM*, *MENSA*). Ponieważ badanie *SIRIUS* różniło się w zakresie kryteriów włączenia odnośnie przewlekłej terapii doustnymi kortykosteroidami (OCS) i protokołu redukcji ich dawek w trakcie badania pod kontrolą objawów astmy, analizowano je oddzielnie. Ponadto celem zwiększenia wiarygodności porównania pośredniego, wykonano analizę wrażliwości, z wykluczeniem badania *ETOPA* po stronie omalizumabu (badanie uznane za potencjalne źródło heterogeniczności). W przypadku oceny bezpieczeństwa po stronie mepolizumabu uwzględniano dane łącznie dla wszystkich badań, bez względu na formę podania leku (w przypadku próby *MENSA*, połączono grupy mepolizumabu w iniekcji podskórnej i dożylniej).

Skuteczność kliniczna

Mepolizumab podawany podskórnie w dawce 100 mg w porównaniu do omalizumabu podawanego podskórnie charakteryzował się:

- porównywalnym wpływem na częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, częstość względna (*rate ratio*) = 0,77 (95% CI: 0,52; 1,15); istotnie statystycznie większy efekt mepolizumabu wykazano w analizie wrażliwości, częstość względna = 0,67 (95% CI: 0,48; 0,94);
- istotnym statystycznie większym wpływem na zmniejszenie ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy w danym okresie obserwacji, HR = 0,59 (95% CI: 0,41; 0,87);
- zbliżoną częstością występowania zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, częstość względna = 0,74 (95% CI: 0,18; 2,96);
- istotnie statystycznie mniejszą poprawą kontroli objawów astmy w oparciu o wynik kwestionariusza ACQ, MD = 0,43 (95% CI: 0,14; 0,72);
- podobnymi średnimi zmianami wartości FEV₁.

Mepolizumab stosowany podskórnie w dawce 100 mg u chorych przewlekłe stosujących OCS, w porównaniu do omalizumabu w iniekcji podskórnej, wiązał się z:

- zbliżonym wpływem na częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, częstość względna = 1,11 (95% CI: 0,71; 1,76); wnioskowanie potwierdzono analizą wrażliwości, częstość względna = 0,97 (95% CI: 0,65; 1,45);
- porównywalnym wpływem na kontrolę objawów choroby, w oparciu o wynik kwestionariusza ACQ, MD = 0,35 (95% CI: -0,06; 0,76);
- zbliżonym prawdopodobieństwem zakończenia przewlekłej terapii OCS, RB = 0,77 (95% CI: 0,17; 3,51);
- podobnymi średnimi zmianami wartości FEV₁.

Terapia z udziałem mepolizumabu w iniekcji dożylniej (w dawce 75 mg) względem leczenia opartego na omalizumabie, skutkowało:

- brakiem istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami w zakresie częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, częstość względna = 0,85 (95% CI: 0,61; 1,18); istotny statystycznie efekt mepolizumabu wykazano w analizie wrażliwości, częstość względna = 0,74 (95% CI: 0,58; 0,95);
- istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy w danym okresie obserwacji, HR = 0,66 (95% CI: 0,49; 0,90);
- porównywalnym wpływem na częstość występowania zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, częstość względna = 1,45 (95% CI: 0,49; 4,32);
- istotnie statystycznie mniejszą poprawą kontroli objawów choroby w oparciu o kwestionariusz ACQ, MD = 0,57 (95% CI: 0,23; 0,91), a także istotnie mniejszą poprawą jakości życia związanej z astmą według kwestionariusza AQLQ, MD = -0,70 (95% CI: -1,31; -0,09) (w analizie wrażliwości różnica pomiędzy lekami nie była znamienne, MD = -0,60 [95% CI: -1,28; 0,08]);
- podobnymi średnimi zmianami wartości %FEV₁.

Bezpieczeństwo

Terapia z udziałem mepolizumabu charakteryzowała się podobnym profilem bezpieczeństwa, w porównaniu do schematu leczenia zawierającego omalizumab (obydwa dodane do SoC). Obydwa leki odznaczały się podobnym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, jaki i AEs związanych z leczeniem, oraz porównywalnym ryzykiem zgonów. Jedyne istotne statystycznie różnice jakie wykazano dotyczyły ryzyka wycofania chorego z badania z powodu AEs, które było znamienne niższe w przypadku stosowania mepolizumabu, bez względu na formę podania: RR = 0,36 (95% CI: 0,14; 0,93), a także ryzyka wystąpienia bólu gardła: RR = 0,10 (95% CI:

0,01; 0,82) (bez względu na drogę podania) oraz ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła:
RR = 0,57 (95% CI: 0,33; 0,99) (dla iniekcji podskórnej mepolizumabu).

Tabela 75. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: mepolizumab + SoC vs placebo + SoC; badania DREAM, MENSA oraz SIRIUS.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						Mepo + SoC	PBO + SoC	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy/rok (metaanaliza badań DREAM oraz MENSA, mepolizumab podawany dożylnie)											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 344	N = 346	częst. względna = 0,52 (0,43; 0,64); p < 0,0001	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy/rok (badanie MENSA, mepolizumab podawany podskórnie)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 194	N = 191	częst. względna = 0,47 (0,35; 0,64); p < 0,0001	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy/rok (badanie SIRIUS, mepolizumab podawany podskórnie)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 69	N = 66	częst. względna = 0,68 (0,47; 0,99); p = 0,04	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy (metaanaliza badań DREAM oraz MENSA, mepolizumab podawany dożylnie)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 344	N = 346	HR = 0,49 (0,40; 0,61) p < 0,0001	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy (badanie MENSA, mepolizumab podawany podskórnie)											
4	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 194	N = 191	HR = 0,44 (0,32; 0,60) p < 0,001	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
Odsetek chorych uzyskujących zmniejszenie dawki OCS (badanie SIRIUS)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	44/69 (63,8%)†	29/66 (43,9%)†	RB = 1,45 (1,05; 2,01) p = 0,0249	NNT = 6 (3; 30)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Średnia zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza ACQ (metaanaliza badań DREAM oraz MENSA, mepolizumab podawany dożylnie)											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 344	N = 346	ND	MD = -0,30 (-0,55; -0,04) p = 0,0214	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Średnia zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza ACQ (badanie MENSA, mepolizumab podawany podskórnie)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 194	N = 191	ND	MD = -0,44 (-0,63; -0,25) p < 0,001	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Średnia zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza ACQ (badanie SIRIUS, mepolizumab podawany podskórnie)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 69	N = 66	ND	MD = -0,52 (-0,87; -0,17) p = 0,004	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Średnia zmiana wyniku kwestionariusza AQLQ (badanie DREAM, mepolizumab podawany dożylnie)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 153	N = 155	ND	MD = 0,08 (-0,16; 0,32) NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Średnia zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ (badanie MENSA, mepolizumab podawany podskórnie)											
3	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 194	N = 191	ND	MD = -7,00 (-10,20; -3,80) p < 0,0001	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Średnia zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ (badanie SIRIUS, mepolizumab podawany podskórnie)											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 69	N = 66	ND	MD = -5,80 (-10,60; -1,00)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych							Podsumowanie wyników				
							p = 0,02				
Zdarzenia niepożądane ogółem (metaanaliza badań <i>MENSA</i> oraz <i>SIRIUS</i>, mepolizumab podawany podskórnie)											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 269	N = 257	RR = 0,93 (0,86; 1,01) p = 0,0833	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (metaanaliza badań <i>MENSA</i> oraz <i>SIRIUS</i>, mepolizumab podawany podskórnie)											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 269	N = 257	RR = 0,27 (0,04; 1,96) p = 0,1947	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania chorego z badania (metaanaliza badań <i>MENSA</i> oraz <i>SIRIUS</i>, mepolizumab podawany podskórnie)											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 269	N = 257	RR = 0,55 (0,16; 1,86) p = 0,3389	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Reakcje w miejscu podania leku (metaanaliza badań <i>MENSA</i> oraz <i>SIRIUS</i>, mepolizumab podawany podskórnie)											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 269	N = 257	RR = 2,57 (1,16; 5,69) p = 0,0201	NNH = 21 (12; 103)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Pogorszenie astmy (metaanaliza badań <i>MENSA</i> oraz <i>SIRIUS</i>, mepolizumab podawany podskórnie)											
2	RCT	brak	brak	brak	brak	N = 269	N = 257	RR = 0,40 (0,22; 0,70) p = 0,0016	NNT = 12 (8; 29)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależność efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

+ n/N (%);

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

ND nie dotyczy.

1.12. Dyskusja

W celu oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu (Nucala®) w leczeniu chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, przeprowadzono systematyczny przegląd badań klinicznych w bazach danych Pubmed, Embase oraz Cochrane. Analizę przeprowadzono w związku z wnioskowanym wprowadzeniem mepolizumabu do leczenia chorych w Polsce w ramach programu lekowego.

Przez ciężką astmę, oporną na leczenie rozumie się chorobę, w której wymagane jest zastosowanie wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów w połączeniu z dodatkowym lekiem (np. LABA, lekami przeciwleukotrienowymi lub teofiliną), czy też przewlekłego stosowania systemowych glikokortykosteroidów, lub gdy pomimo takiego leczenia astma pozostaje niekontrolowana (*Chung 2014, Niżankowska-Mogilnicka 2015*). W powyższej sytuacji astmę uznaje się za niekontrolowaną, gdy występuje:

- słaba kontrola objawów podmiotowych: wynik kwestionariusza ACQ > 1,5 lub testu ACT < 20 lub astma niekontrolowana (*not well controlled*) wg wytycznych GINA;
- częste zaostrzenia: ≥ 2 wymagające leczenia systemowymi glikokortykosteroidami w ostatnim roku (za każdym razem trwające > 3 dni);
- ciężkie zaostrzenia (wymagające ≥ 1 hospitalizacji, pobytu na oddziale intensywnej terapii lub stosowania wentylacji mechanicznej) w ostatnim roku;
- $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej w obecności FEV_1/FVC poniżej dolnej granicy normy w pomiarze po odstawieniu leków rozkurczających oskrzela;
- astma kontrolowana, która ulega pogorszeniu po zmniejszeniu dużych dawek glikokortykosteroidów wziewnych lub systemowych (*Chung 2014, Niżankowska-Mogilnicka 2015*).

Powyższe kryteria odpowiadają definicji astmy odpornej na leczenie i pokrywają się z definicjami określonymi w charakterystykach produktów leczniczych zarówno mepolizumabu, jak i omalizumabu, a także z zapisami programu lekowego leczenia astmy ciężkiej omalizumabem. Również w odnalezionych badaniach klinicznych podobnie definiowano ciężką, oporną na leczenie astmę.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano trzy próby kliniczne z randomizacją: *DREAM*, *MENSA*, oraz *SIRIUS*, które oceniały mepolizumab w populacji chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Dwa pierwsze badania miały głównie na celu ocenę wpływu mepolizumabu na częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, natomiast w trzecim badaniu celem była ocena wpływu mepolizumabu na stosowane doustne glikokortykosteroidy (zmniejszenie dawki, możliwość zaprzestania stosowania). Wszystkie trzy próby były badaniami bardzo dobrej jakości.

Zidentyfikowano również trzy opracowania wtórne, które potwierdziły czułość zastosowanej strategii wyszukiwania – nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy, a nie były w niej uwzględnione.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że mepolizumab dodany do standardowej terapii stosowanej w astmie istotnie statystycznie zmniejszał roczną częstość zaostrzeń choroby w porównaniu do samej standardowej terapii, również zaostrzeń które wymagały hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym. Ponadto stosowanie mepolizumabu zmniejszało również prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego klinicznie istotnego zaostrzenia astmy w danym czasie. Wśród chorych, którzy stosowali przewlekłe systemowe glikokortykosteroidy, podanie mepolizumabu pozwalało na zmniejszenie ich dawki (mediana zmniejszenia wyniosła 50%), a u około 15% – na całkowite zaprzestanie ich stosowania (prawdopodobieństwo całkowitego zakończenia stosowania doustnych glikokortykosteroidów nie różniło się jednak znamienne wobec grupy kontrolnej). Analizowane dane wskazują również na poprawę jakości życia pacjentów otrzymujących mepolizumab, w porównaniu do chorych leczonych jedynie przy pomocy standardowej terapii. Lek charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa, który nie odbiegał od tego obserwowanego w standardowej terapii. W analizowanych badaniach klinicznych odnotowano również niewielki odsetek chorych (4%-5%), u których pojawiły się przeciwciała skierowane przeciwko mepolizumabowi – stężenie tych przeciwciał w znacznej większości przypadków było na tyle niskie, że nie wpływały one na efektywność terapeutyczną leku (przeciwciała nie-neutralizujące).

W populacji chorych z astmą eozynofilową, która nie ma podłoża alergicznego nie ma obecnie alternatywnej terapii dla mepolizumabu. Wśród chorych z astmą eozynofilową o podłożu alergicznym, lekiem stosowanym obecnie w praktyce klinicznej, który może stanowić komparator dla mepolizumabu, jest omalizumab, mający zastosowanie u chorych z ciężką, niekontrolowaną, alergiczną astmą IgE zależną. Lek ten jest obecnie stosowany w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej astmy w Polsce. Pomimo, iż populację chorych leczonych tym lekiem stanowią pacjenci z ciężką astmą w wieku 12 lat lub więcej, u których stwierdza się stężenie IgE w zakresie 30-1500 IU/ml, wśród nich można wyróżnić dorosłych chorych z eozynofilią na poziomie > 150 komórek na mikrolitr, którzy potencjalnie mogliby również otrzymać mepolizumab. Oba leki mogą być stosowane u chorych z astmą, gdzie leczenie w 5. kroku według wytycznych GINA nie przynosi zadowalających rezultatów – wprowadzenie więc mepolizumabu zwiększyłoby dostępną liczbę środków do leczenia pacjentów obecnie niekontrolowanych pomimo najlepszej dostępnej terapii standardowej. Należy przy tym zaznaczyć, iż istnieją ograniczone dane wskazujące na skuteczność kliniczną mepolizumabu w porównaniu do placebo pod względem redukcji zaostrzeń astmy u pacjentów, którzy byli wcześniej nieskutecznie leczeni

omalizumabem, jak i u chorych niestosujących wcześniej tego leku (doniesienie *Albers 2015* dotyczące badania *MENSA*). Istnieje zatem przesłanka, iż w praktyce mepolizumab mogłoby być stosowany z powodzeniem również u pacjentów, u których inne leczenie biologiczne (omalizumab) okazało się nieskuteczne, wymaga to jednak dalszych analiz o wysokiej wiarygodności.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym nie udało się zidentyfikować prób klinicznych, które bezpośrednio porównywałyby ze sobą mepolizumab oraz omalizumab. Dlatego zdecydowano się na porównanie pośrednie obu terapii, gdyż dla obu tych leków dostępne są duże badania kliniczne z randomizacją porównujące je ze standardową terapią stosowaną w astmie, która w tym przypadku stanowi element pośredni łączący obie terapie. Przeprowadzone wyszukiwanie pozwoliło na identyfikację 6 badań RCT, które oceniały omalizumab i umożliwiały pośrednie porównanie mepolizumabu z tym lekiem. W wyniku tego porównania nie stwierdzono, by skuteczność obu leków biologicznych znamienne odbiegała od siebie – leki podobnie zmniejszały częstość zaostrzeń astmy, przy czym w przypadku wariantu analizy uwzględniającej tylko badania o wyższej wiarygodności po stronie omalizumabu – mepolizumab charakteryzował się znamienne niższym ryzykiem wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy. Podobnie w przypadku mepolizumabu stwierdzono, że znamienne zmniejsza on czas do pierwszego istotnego klinicznie zaostrzenia astmy. Natomiast oba leki biologiczne wykazywały podobny wpływ na możliwość zakończenia przewlekłego stosowania doustnych kortykosteroidów. Wykazano co prawda, iż mepolizumab odznaczał się znamienne mniejszym wpływem na poprawę kontroli objawów astmy (według kwestionariusza ACQ), jednak wynik ten mógł wynikać z wysokiego ryzyka błędu związanego z oceną punktu końcowego, czyli przeszacowania efektu omalizumabu wobec standardowej terapii przeciwastmatycznej związanego z wiedzą chorych i badaczy o tym, jaka interwencja jest stosowana (w porównaniu pośrednim po stronie omalizumabu wykorzystano dane z badania *EXALT*, przeprowadzonego bez podwójnego zaślepienia). W podobnym kontekście (brak zaślepienia w badaniach oceniających omalizumab) z ostrożnością należy interpretować wynik porównania pośredniego dla oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ, wskazującego na mniejszą skuteczność mepolizumabu, jako że ocena jakości życia stanowi subiektywny punkt końcowy szczególnie wrażliwy na jawność stosowanej interwencji (chorzy przez sam fakt wiedzy o przyjmowaniu aktywnej substancji mogli odczuwać poprawę jakości życia). Bezpieczeństwo obu terapii było zbliżone i nie odnotowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, przy czym mepolizumab wpływał znamienne na zmniejszenie ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. W związku z podobnym profilem obu leków, wynikającym z porównania pośredniego należy spodziewać się, że mepolizumab wśród pacjentów kwalifikujących się do takiej terapii będzie równie skuteczny, co obecnie stosowany z powodzeniem omalizumab.

Mepolizumab w terapii chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową stanowił przedmiot oceny brytyjskiej agencji HTA *National Institute for Health and Care Excellence*, która we wstępnej opinii wskazała na wysokie ryzyko niepewności porównania pośredniego tego leku z omalizumabem (*NICE 2016a*). Mając na uwagę, iż jest to treść wstępnej opinii skierowanej do dalszych konsultacji, stanowisko NICE wskazywało na ograniczoną wiarygodność rozpatrywanego porównania implikowaną przez różnice w zakresie ciężkości astmy u pacjentów kwalifikujących się do terapii mepolizumabem (większa liczba zaostrzeń wymagana w historii choroby, w porównaniu do badań dotyczących omalizumabu), jako że większe obciążenie chorobą mogło wpłynąć na łatwiejsze wykazanie efektu klinicznego związanego z prowadzonym leczeniem. W analizach przedłożonych przez Podmiot Odpowiedzialny do NICE wykazano istotną wyższość mepolizumabu nad omalizumabem w ocenie klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, co w przypadku niniejszego raportu potwierdzono w scenariuszu porównania pośredniego uwzględniającego tylko badania o wyższej wiarygodności w przypadku omalizumabu. Różnica w zakresie przeprowadzonych analiz w ramach porównania pośredniego wynikała głównie z doboru publikacji do porównania pośredniego, gdyż przyjęte w niniejszym raporcie kryteria selekcji zakładały włączenie badań RCT bez względu na zastosowanie w nich podwójnego zaślepienia, celem zwiększenia precyzji oszacowania. Zastosowano więc mniej restrykcyjne kryteria, które skutkowały włączeniem po stronie omalizumabu dodatkowo badań *ETOPA* i *EXALT* (obok prób *Hanania 2011* i *INNOVATE*, które w analizach poddanych opiniowaniu NICE stanowiły źródło głównej analizy [*NICE 2016b*]); w efekcie uzyskany wynik porównania pośredniego dla oceny klinicznie istotnych zaostrzeń astmy wskazywał na zbliżoną skuteczność obu leków biologicznych, przy czym po wykluczeniu w ramach analizy wrażliwości danych z badania *ETOPA* uzyskał istotność statystyczną na korzyść mepolizumabu i zbliżył się do tego uzyskanego w analizach zagranicznego wnioskodawcy. Ponadto w niniejszym raporcie porównanie pośrednie uwzględniało otwarte badanie *QUALITX*, a także badanie *Chanez 2010* poszerzające ocenę bezpieczeństwa – obydwa wykluczone z analizy poddanej ocenie NICE. Uwzględniało również dwa warianty analizy – osobno dla obu możliwych dróg podania mepolizumabu, a w obliczeniach posłużono się klasyczną metodą Buchera, będącą mniej zaawansowaną metodą w porównaniu metaanalizy sieciowej zastosowanej w analizie zagranicznego wnioskodawcy.

Efekt związany z terapią mepolizumabem wykazany w kontrolowanych badaniach klinicznych znajduje potwierdzenie w dłuższym okresie leczenia, na co wskazują częściowe wyniki otwartej, wydłużonej fazy badań *MENSA* i *SIRIUS: COSMOS*. Kontynuowanie stosowania leku przez dodatkowe 52 tygodnie w wydłużonej fazie wiązało się z zachowaniem efektu poprawy parametrów kontroli objawów astmy – w porównaniu do fazy z podwójnym zaślepieniem badań klinicznych odnotowano podobną częstość występowania zaostrzeń astmy, jak i podobny wpływ mepolizumabu na wartość FEV_1 i kontrolę choroby w ocenie ACQ-5. Ponadto zaobserwowano utrzymywanie się korzystnego wpływu mepoli-

zumabu na zmniejszenie dawkowania systemowych kortykosteroidów u chorych wymagających przewlekłej terapii lekami z tej grupy, których dawka nie uległa zwiększeniu na końcu fazy wydłużonej w porównaniu do dawki stosowanej w okresie 24 tygodni badania *SIRIUS*. Długoterminowe stosowanie mepolizumabu cechowało się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do odnotowanego we wcześniejszych badaniach z randomizacją. Niski odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko mepolizumabowi, który obserwowano w badaniach *MENSA* oraz *SIRIUS* odnotowano także w fazie wydłużonej i nie stwierdzono, by miano tych przeciwciał było wystarczająco wysokie by wpływać na efektywność mepolizumabu.

1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- analizowane badania dotyczące mepolizumabu były zbliżone pod względem analizowanej populacji chorych na astmę – uwzględniały chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową; w badaniach *DREAM* i *MENSA* dodatkowym kryterium był brak kontroli choroby – co najmniej dwa zaostrzenia astmy w poprzedzającym roku, natomiast w badaniu *SIRIUS*, ze względu na odmienny cel, uwzględniono inne kryterium włączenia – konieczność przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów (niemniej charakterystyki wyjściowe populacji w tym badaniu wskazują, że, także u nich występował brak kontroli choroby – średnia liczba zaostrzeń wyniosła około 3 w poprzedzającym roku, średni wynik kwestionariusza ACQ > 2); ponieważ jednak w badaniu *SIRIUS* założono w protokole redukcję dawek przewlekłe stosowanych OCS pod kontrolą m.in. objawów choroby, wyniki tej próby klinicznej analizowano oddzielnie;
- w próbach klinicznych obecne były różne dawki i różne drogi podania mepolizumabu – lek stosowano dożylnie lub podskórnie w szerokim zakresie dawek; ponieważ obecnie charakterystyka produktu leczniczego zaleca stosowanie tego leku podskórnie w dawce 100 mg, w pierwszej kolejności do opisu wybrano taką dawkę, celem poszerzenia efektywności klinicznej w opisie uwzględniono także dożylną drogę podania mepolizumabu w dawce równoważnej do obecnie zalecanej; na podstawie dostępnych danych (charakterystyka produktu leczniczego, protokoły odnalezionych badań) ustalono, że równoważną dawką podawaną dożylnie jest 75 mg mepolizumabu;
- dane dla wydłużonej fazy badań *MENSA* oraz *SIRIUS* (próba *COSMOS*) pochodzą z doniesień konferencyjnych, materiałów dostępnych na stronie producenta oraz w bazie *clinicaltrials.gov*, gdyż wyniki tego badania nie zostały jeszcze opublikowane w formie publikacji;
- nie odnaleziono badań z randomizacją bezpośrednio porównujących mepolizumabu z omalizumabem, dlatego zdecydowano się na porównanie pośrednie przez wspólny komparator – terapię standardową, które z natury odznacza się ograniczoną wiarygodnością i wymaga ostrożnej interpretacji wyników. Dodatkowo, jako możliwe ograniczenia porównania pośredniego należy uwzględnić:
 - badania włączone do porównania pośredniego charakteryzowały się umiarkowaną homogenicznością, głównie z powodu zróżnicowanej jakości badań po stronie omalizumabu (w tym badanie *ETOPA* otrzymujące 1/5 punkt w skali Jadad, dodatkowo dane na temat podgrupy spełniającej kryteria populacji docelowej w tym badaniu pochodziły z analizy *post hoc*); ponadto w badaniach do mepolizumabu uwzględniono potencjalnie bardziej obciążoną populację, gdyż wymagano > 2 liczby zaostrzeń

(*DREAM, MENSA*), podczas gdy w próbach dla omalizumabu wymagano liczby > 1 zastrzeżeń; zwiększenie homogeniczności badań uzyskano jednak w analizach wrażliwości, uwzględniających zidentyfikowane różnice;

- omalizumab stanowi komparator dla mepolizumabu w szczególnej populacji chorych wykazujących jednocześnie fenotyp astmy alergicznej IgE-zależnej oraz astmy eozynofilowej – z uwagi jednak na brak dostępnych danych dla takiej podgrupy, porównanie pośrednie przeprowadzono w całej populacji analizowanych badań.

1.14. Wnioski końcowe

Mepolizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko ludzkiej interleukinie 5, głównej cytokinie odpowiedzialnej za wzrost, różnicowanie, dojrzewanie, aktywację i przeżywalność eozynofili. Jest nowym lekiem biologicznym dostępnym w leczeniu pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. W porównaniu z leczeniem standardowym mepolizumab istotnie zmniejsza częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, w tym wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji, wydłuża czas do pierwszego zaostrzenia astmy, poprawiając wyniki badań czynności płuc, kontrolę objawów choroby oraz jakość życia, a także zmniejsza zużycie doustnych glikokortykosteroidów, u chorych przewlekłe je stosujących, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Wnioski te płyną z wysokiej jakości prób klinicznych z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Na podstawie porównania pośredniego można stwierdzić, że charakteryzuje się zbliżoną skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem do omalizumabu.

Mepolizumab odpowiada na niezaspokojone potrzeby pacjentów z astmą ciężką, oporną na leczenie o fenotypie astmy eozynofilowej, nie kwalifikujących się do omalizumabu, a wymagających zastosowania leczenia biologicznego ze względu na brak kontroli choroby i częste zaostrzenia pomimo leczenia standardowego i/lub konieczność przewlekłego stosowania doustnych glikokortykosteroidów.

2. Piśmiennictwo

- Aestimo APD 2016** Kaczor M, Homa M, Kwiecień M, Serafin B, Rolka M, Pawlik D, Wójcik R. Nucala® (mepolizumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową. Analiza Problemu Decyzyjnego. Aestimo 2016.
- Albers 2015** Albers FC, Bourdin A, Price R, Yancey SW, et al. Effect of Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients with History of Omalizumab Treatment (abstract L7). *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):AB383.
- Albers 2016** Albers FC, Lugog N, Gilson MJ, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):AB14.
- AOTMiT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- ATS 2009** SE - St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Available at: <http://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/srn/questionnaires/sgrq.php>. Dostępne on-line pod adresem: http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/SGRQ%20Manual%20June%202009.pdf. Data ostatniego dostępu: 17.02.2016 r.
- Ayars 2011** Ayars AG, Altman LC, Potter-Perigo S, Wight TN, Nair P. Sputum hyaluronan as a biomarker of airway remodeling in severe asthma [Abstract]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;127(2_suppl 1):AB8.
- Ayars 2013** Ayars AG, Altman LC, Potter-Perigo S, Radford K, Wight TN, Nair P. Sputum hyaluronan and versican in severe eosinophilic asthma. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2013;161(1):65-73.
- Ayres 2004** Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy.* 2004;59(7):701-708.
- Bel 2014** Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID, SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1189-1197.
- Bel 2014a** Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Late-breaking abstract: Oral corticosteroid-sparing effect of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: The SIRIUS study. *European Respiratory Society Annual Congress. Munich, Germany 6-10, September 2014.*
- Bousquet 2011** Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy.* 2011;66(5):671-678.
- 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.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- Büttner 2003** Büttner C, Spletstoesser T, Kunkel G, Renz H. Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions. *The European respiratory journal.* 2003;21(5):799-803.
- Chanaz 2010** Chanaz P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, Blay F, Lara MT, Blanco P, Moreau JF, Robinson P, Bourdeix I, Trunet P, Gros V, Humbert M, Molimard M. Omalizumab-induced decrease of FcγRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory medicine.* 2010;104(11):1608-1617.

- ChPL Nucala® 2016** Charakterystyka produktu leczniczego Nucala. Dostępne online pod adresem: <http://www.gsk.com.pl/produkty/nucala-100mg-proszek-do-sporzadzania-roztworu-do-wstrzykiwan.html>
Data ostatniego dostępu: 06.04.2016 r.
- ChPL Xolair 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Xolair. 09/07/2015 Xolair -EMA/H/C/000606 - PSUSA/2214. Dostępne online pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Data ostatniego dostępu: 17.02.2016 r.
- ChPL Xolair® 2015** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne pod adresem: http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html#. Data ostatniego dostępu: 05.04.2016 r.
- Chung 2014** Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J. 2014;43(2):343-73.
- 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.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2009;63(6):841-54
- EMA 2015** European Medicines Agency. Summary of opinion. Nucala. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003860/WC500194118.pdf.
Data ostatniego dostępu: 06.04.2016 r.
- EudraVigilance 2016** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne pod adresem: http://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html#.
Data ostatniego dostępu: 06.04.2016 r.
- FDA 2015** Nucala (mepolizumab). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Dostępny on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125526Orig1s000Lbl.pdf.
Data ostatniego dostępu: 06.04.2016 r.
- FDA 2015a** FDA News Release. FDA approves Nucala to treat severe asthma. Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm471031.htm>.
Data ostatniego dostępu: 06.04.2016 r.
- FDA 2015b** NUCALA® Mepolizumab for Injection. Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary-allergydrugsadvisorycommittee/ucm452856.pdf>.
Data ostatniego dostępu: 06.04.2016 r.
- FDA 2015c** NUCALA® (mepolizumab) for Treatment of Patients with Severe Asthma with Eosinophilic Inflammation. Dostępny on-line pod adresem: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary-allergydrugsadvisorycommittee/ucm450248.pdf>.
Data ostatniego dostępu: 06.04.2016 r.

- Flood-Page 2002** Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Phipps S, Compton C, Walls C, Barnes NC, et al. Reduction of tissue eosinophils in mild atopic asthmatics by an anti-IL-5 monoclonal antibody (Mepolizumab) is associated with inhibition of tenascin deposition with the bronchial epithelial basement [Abstract]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002;165(Suppl 8):B42.
- Flood-Page 2003** Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167(2):199-204.
- Flood-Page 2003a** Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. Journal of Clinical Investigation. 2003;112(7):1029-36.
- Flood-Page 2007** Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, Robinson D, Wenzel S, Busse W, Hansel TT, Barnes NC. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(11):1062-1071.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess. 2005; 9(26):1-134.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:1106-1110.
- Gupta 2009** Gupta S, Halder P, Hargadon B, Sousa A, Marshall RP, Wardlaw AJ, et al. Assessment of changes in airways dimensions with mepolizumab treatment in refractory eosinophilic asthma [Abstract]. American Thoracic Society International Conference; 2009 May 15-20 San Diego. 2009:A3641.
- Haldar 2009** Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. New Engl J Med. 2009;360(10):973-984.
- Haldar 2009a** Haldar P, Brightling C, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab (Anti-IL5) and exacerbation frequency in refractory eosinophilic asthma [Abstract]. Proceedings of the American Thoracic Society International Conference; 2009 May 15-20; San Diego. American Journal of Critical Care and Respiratory Medicine. 2009;179:A3638.
- Haldar 2014** Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Ortega H, Pavord ID. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(3):921-923.
- Hanania 2011** Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. Ann Intern Med. 2011;154(9):573-582.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Humbert 2005** Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hubert J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgercock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005;60(3):309-316.

- Humbert 2008** Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy*. 2008;63(5):592-596.
- 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.
- Jahnz-Różyk 2014** *Ekonomia astmy w Polsce – analiza problemu*. Kraków, 15-16.12.2014, 9th International EBHC Symposium HTA for Healthcare Quality Assurance
Dostępne online pod adresem: http://pliki.ceestahc.org/media/file/ebhc2014/jahnz_rozyk.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.02.2016 r.
- Jahnz-Różyk 2015** Jahnz-Różyk K. Jak działają programy lekowe – modelowy program dla Polski. Seminarium naukowe: Innowacje w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc. Warszawa, 18 listopada 2015. Dostępne online pod adresem: <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/4.-karina-jahnz-rozyk.pdf>. Data ostatniego dostępu: 19.02.2016 r.
- Jones 1991** Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991;85:25-31.
- Jones 2005** Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. 2005;2:75-79.
- Juniper 1992** Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992;47(2):76-83.
- Juniper 1999** Juniper E, Guyatt G, Cox F, Ferrie P, King D. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J*. 1999;14(1):32-38.
- Juniper 1999a** Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115:1265-70.
- Juniper 1999b** Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *European Respir J*. 1999;14:902-7.
- Juniper 2005** Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory Medicine*. 2005;99:553-558.
- Juniper 2006** Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006; 100(4):616-21.
- Kay 2004** Kay AB, Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Robinson DS. Effect of anti-IL-5 (mepolizumab) on airway eosinophils in asthmatics. *Allergy and Clinical Immunology International*. 2004;Suppl 1:298-301.
- Kuźniar 2000** Kuźniar T, Patkowski J. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000;104: 401-412.
- Leckie 2000** Leckie MJ, Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, Mathur AK, Cowley HC, Chung KF, Djukanovic R, Hansel TT, Holgate ST, Sterk PJ, Barnes PJ. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9248):2144-2148.
- Liu 2013** Liu Y, Zhang S, Li D-W, Jiang S-J. Efficacy of Anti-Interleukin-5 Therapy with Mepolizumab in Patients with Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *PLoS ONE*. 2013; 8(3).
- Mclvor 2015** Mclvor RA. Emerging therapeutic options for the treatment of patients with symptomatic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015.

- MEA115661 GSK** MEA115661. A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials. Dokument odnaleziony na stronie producenta leku, w wyniku przeszukiwania zasobów sieci Internet.
- Menzies-Gow 2002** Menzies-Gow AN, Flood-Page PT, Compton C, Walls C, Sehmi R, Robinson DS, et al. A double-blind placebocontrolled, parallel group study to assess the effect of mepolizumab (humanised monoclonal anti-il-5-antibody) on bone marrow and peripheral blood eosinophils and eosinophil progenitors in atopic asthmatics [Abstract]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2002;165(8):B50.
- Menzies-Gow 2003** Menzies-Gow AN, Flood-Page PT, Sehmi R, Burman J, Hamid Q, Robinson DS, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2003;111(4):714–9.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
- Nair 2008** Nair P, Pizzichini M, Kjarsgaard M, Inman M, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Prednisone sparing effect of mepolizumab on eosinophilic bronchitis with or without asthma a randomized placebo controlled trial [Abstract]. American Thoracic Society International Conference; 2008 May 16-21; Toronto. 2008:A568[#509].
- Nair 2009** Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O'Byrne PM. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med. 2009;360(10):985-993.
- NCT00292877** The effects of a humanized anti-IL-5 monoclonal antibody (SB-240563) on asthma control, airway eosinophilia and the degree to which corticosteroid treatment can be reduced to maintain control. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00292877> (accessed 16 January 2015).
- NCT01000506** NCT01000506. A multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study to determine the effect of mepolizumab on exacerbation rates in subjects with severe uncontrolled refractory asthma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01000506> (accessed 16 January 2015). [CRS-ID: 490012600001337]
- NCT01691521** MEA115588 A randomised, doubleblind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01691521> (accessed 16 January 2015).
- NICE 2016** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf. Data ostatniego dostępu: 19.02.2016 r.
- NICE 2016a** National Institute for Health and Care Excellence. Asthma (eosinophilic, severe) - mepolizumab [ID798]
Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/appraisal-consultation-document>
Data ostatniego dostępu: 7 kwietnia 2016 r.

- NICE 2016b** National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Mepolizumab for treating severe eosinophilic asthma [ID798].
Dostępne online pod adresem: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/committee-papers>
Data ostatniego dostępu: 7 kwietnia 2016 r.
- Niven 2008** Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med.* 2008;102(10):1371-1378.
- Nizankowska-Mogilnicka 2015** Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Gajewski P. Astma. W: *Interna Szczeklika 2015; Medycyna Praktyczna 2015; 679-694.*
- Ortega 2014** Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(13):1198-1207.
- Ortega 2014a** Ortega H, Li H, Suruki R, Albers F, Gordon D, Yancey S. Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab: A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. *Annals of the American Thoracic Society* 2014;11(7):1011-7.
- Pavord 2012** Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England).* 2012;380(9842):651-659.
- Pavord 2012a** Pavord I, Korn S, Howarth P, Bleecker E, Buhl R, Keene O, et al. Mepolizumab (anti-IL-5) reduces exacerbations in patients with refractory eosinophilic asthma [Abstract]. *Proceedings of the European Respiratory Society 22nd Annual Congress; 2012 Sep 1-5; Vienna. European Respiratory Journal.* 2012;40(56_suppl):36s [349].
- Phipps 2003** Phipps S, Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Wangoo A, Barnes N, Barkans J, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) reduces the expression of tenascin procollagen III and lumican in the reticular basement membrane of human atopic asthmatics [Abstract]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2003;111(2_suppl):S278.
- Powell 2015** Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD010834.
- Prazma 2014** Prazma CM, Wenzel S, Barnes N, Douglass JA, Hartley BF, Ortega H. Characterisation of an OCS-dependent severe asthma population treated with mepolizumab. *Thorax.* 2014;69(12):1141-1142.
- Prazma 2015** Prazma CM, Magan A, Price R, Ortega H, et al. Effect of Mepolizumab in OCS Dependent Severe Eosinophilic Asthma Patients with History of Omalizumab Treatment (abstract L6). *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):AB383.
- Prazma 2016** Prazma CM, Bel EH, Barnes NC, et al. Steroid Sparing Response with Mepolizumab: Durbality of Steroid Reduction in Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(2):AB16.
- Rubin 2012** Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: A Brazilian study (QUALITX). *J Asthma.* 2012;49(3):288-293.
- Siergiejko 2011** Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut R. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Current medical research and opinion.* 2011;27(11):2223-2228.
- Tran 2016** Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, Chipps BE. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):37-42.

Wells 2016

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. Data ostatniego dostępu: 19.02.2016 r.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Omalizumab versus placebo – badania z randomizacją

3.1.1. Opis metodyki włączonych badań

W ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu u chorych z ciężką astmą alergiczną, niekontrolowaną pomimo optymalnego leczenia standardowego (SoC, z ang. *standard of care*), uwzględniono 6 badań klinicznych z randomizacją, opisanych w ośmiu publikacjach: *Chanez 2010*, *ETOPA (Ayres 2004, Niven 2008)*, *EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011)*, *Hanania 2011*, *INNOVATE (Humbert 2005)* oraz *QUALITX (Rubin 2012)*. Odnalezione badania uwzględniały chorych odpowiadających wskazaniu do stosowania omalizumabu, zgodnie z aktualnym programem lekowym, przy czym w badaniu *ETOPA* chorzy ci stanowili 53% populacji ogółem i zostali opisani w publikacji *Niven 2008*; w niniejszej analizie nie uwzględniono danych dla populacji ogółem tego badania, jako że 47% pacjentów odznaczało się umiarkowaną astmą alergiczną. Ponadto w próbie *EXALT* wyróżniono podgrupę pacjentów, którzy wyjściowo wymagali stosowania doustnych kortykosteroidów, dane na ich temat przedstawiono w publikacji *Siergiejko 2011*.

We wszystkich badaniach oceniano porównanie omalizumabu dodanego do standardowego leczenia przeciwastmatycznego z samą terapią przeciwastmatyczną, którą prowadzono zgodnie z uznanymi wytycznymi klinicznymi. Dodatkowo w badaniach *Chanez 2010*, *Hanania 2011* i *INNOVATE* w grupach kontrolnych zastosowano placebo celem podwójnego zaślepienia chorych i badaczy. W poszczególnych próbach weryfikowano hipotezę wyższości (*superiority*) schematu terapii z udziałem omalizumabu nad kontrolnym schematem leczenia we wpływie na ocenę głównego punktu końcowego – częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (*Hanania 2011*, *INNOVATE*), zdarzeń związanych z astmą (*ETOPA*), trwałej odpowiedzi na leczenie (*EXALT*), jakości życia (*QUALITX*) lub ekspresji receptorów FcεRI na komórkach bazofoili i komórek pDC2 we krwi (*Chanez 2010*).

Szczegóły dotyczące metodyki opisywanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu.

Badanie	Rodzaj hipotezy	Klasyfikacja AOTMiT/skala Jadad	Okres obserwacji	Liczebność grup†	Ocena mocy statystycznej	Rodzaj analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Chanez 2010</i>	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	16 tyg. leczenia	20 vs 11	tak	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – pop. MITT	6 (Francja)	Novartis
<i>ETOPA (Ayres 2004, Niven 2008)</i>	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/1 (R1; B0; W0)	52 tyg. leczenia	206 vs 106; ciężka astma: 115 vs 49 [^]	bd.	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – pop. ITT ^{^^}	49 (5 krajów europejskich)	Novartis

Badanie	Rodzaj hipotezy	Klasyfikacja AOTMiT/ skala Jadad	Okres obserwacji	Liczebność grup†	Ocena mocy statystycznej	Rodzaj analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>EXALT</i> (Bousquet 2011, Siergiejko 2011)	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/ 3 (R2; B0; W1)	32 tyg. leczenia	272 vs 128	tak	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – pop. mITT (zgodnie z leczeniem)	106 (14 krajów)	Novartis
<i>Hanania 2011</i>	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	48 tyg. leczenia	427 vs 423	tak	ocena skuteczności i bezpieczeństwa (zgodnie z leczeniem) – pop. mITT	197 (193 w USA, 4 w Kanadzie)	Genentech i Novartis
<i>INNOVATE</i> (Humbert 2005)	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/ 5 (R2; B2; W1)	28 tyg. leczenia + 16 tyg. obserwacji	209 vs 210	bd.	ocena skuteczności – pop. pITT; ocena bezpieczeństwa – pop. mITT	108 (14 krajów)	Novartis
<i>QUALITX</i> (Rubin 2012)	wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/ 2 (R1; B0; W1)	20 tyg. leczenia	78 vs 38	bd.	ocena skuteczności i bezpieczeństwa – pop. ITT	wieloośrodkowe (Brazylia)	Novartis

† omalizumab + SoC vs SoC ± PBO;

^ podgrupa chorych uwzględniona w niniejszej analizie, opisana w publikacji *Niven 2008*;

^^ w badaniu podano jedynie, że wszystkie analizy wykonywano zgodnie z intencją leczenia (ITT, z ang. *intention to treat*), co najczęściej oznacza chorych poddanych randomizacji; wiadomo również, że w ocenie zdarzeń związanych z astmą (główny punkt końcowy) uwzględniono 191 chorych w grupie omalizumabu i 89 w grupie kontrolnej;

mITT zmodyfikowana populacja ITT (ang. *modified intention to treat*) – w badaniach *Chanaz 2010* i *EXALT*: chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę przypisaną interwencji, z dostępnymi danymi po rozpoczęciu leczenia (zgodnie z otrzymywanym leczeniem w *EXALT*), w badaniach *Hanania 2011* i *INNOVATE* (wyłącznie ocena bezpieczeństwa) chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę przypisaną interwencji;

pITT populacja uwzględniona w ocenie skuteczności klinicznej (ang. *primary intention to treat*): chorzy poddani randomizacji po zmianie protokołu uwzględniającej wytyczne GINA z 2004 roku (wprowadzonej na polecenie Europejskiego Komitetu ds. Produktów Leczniczych; w stosunku do zmienionej wersji protokołu, pierwotna wersja pozwalała na rekrutację pacjentów bezpośrednio po hospitalizacji, wprowadzanie zmian w dawkowaniu leków przeciwastmatycznych [w tym ICS i długodziałające β₂-mimetyki], a także wykluczanie konieczność przeprowadzenia wstępnej fazy badania, a wysokie dawki ICS definiowała jako ≥ 800 µg/dzień dipropionianu beklometazonu i ≥ 400 µg/dzień flutykazonu).

Większość badań przeprowadzono w wielu ośrodkach na całym świecie (w badaniu *EXALT* uczestniczyły 3 [3%] ośrodki z Polski). W zależności od badania okres leczenia wynosił od 16 do 52 tygodni (w ramach fazy z randomizacją), w próbie *INNOVATE* po zakończeniu terapii zastosowano 16-tygodniową obserwację chorych (w publikacji *Humbert 2005* nie przedstawiono wyników z tego okresu).

Ponadto w badaniu *INNOVATE* właściwy etap z randomizacją poprzedzono fazą wstępną, w trakcie której optymalizowano dotychczasową terapię celem uzyskania najlepszej kontroli choroby. Z kolei w próbie *EXALT* faza wstępna miała na celu wprowadzenie leczenia 4. stopnia według wytycznych GINA z 2004 roku u wszystkich chorych, przy czym w dalszym ciągu musieli oni wykazywać niewystarczającą kontrolę choroby, pomimo przyjmowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*) i długodziałających β₂-mimetyków (LABA, z ang. *long acting beta agonists*). W próbie *Hanania 2011* w fazie wstępnej nie modyfikowano leczenia wysokimi dawkami ICS i LABA – chorzy pozostawali w niej do czasu stwierdzenia w dwóch kolejnych tygodniach niewystar-

czającej kontroli objawów astmy, co stanowiło kryterium kwalifikacji do procesu randomizacji. Szczegóły dotyczące poszczególnych etapów badań włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu zawiera Tabela 77.

Tabela 77. Opis poszczególnych faz badań włączonych do oceny efektywności omalizumabu.

Badanie	Skryning	Faza wstępna	Główna faza z randomizacją	Dodatkowa obserwacja
<i>Chanez 2010</i>	obecny	-	16 tyg.	-
<i>ETOPA</i>	4 tyg.	-	52 tyg.	-
<i>EXALT</i>	7 dni	8 tyg.	32 tyg.	-
<i>Hanania 2011</i>	obecny	2-4 tyg.	48 tyg.	-
<i>INNOVATE</i>	7 dni	8 tyg.	28 tyg.	16 tyg.
<i>QUALITX</i>	obecny	-	20 tyg.	-

Badania, w których zastosowano podwójne zaślepienie: *Chanez 2010*, *Hanania 2011*, *INNOVATE*, charakteryzowały się dobrą lub bardzo dobrą jakością, odpowiednio 4/5 i 5/5 punktów w skali Jadad (ocenę obniżono o 1 punkt tylko w przypadku próby *Hanania 2011* za brak opisu metody podwójnego zaślepienia). Pozostałe badania, z uwagi na brak zaślepienia, odznaczały się niższą jakością – próba *EXALT* uzyskała 3 punkty, badanie *QUALITX* z powodu braku opisu procesu randomizacji miało dodatkowo obniżoną ocenę do 2 punktów, a *ETOPA* uzyskała 1 punkt, ponieważ nie przedstawiono w niej również opisu przepływu chorych. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 78. Wynik oceny jakości badań porównujących omalizumab dodany do standardowej terapii medycznej ze standardową terapią medyczną według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie chorych z badania
<i>Chanez 2010</i>	tak	centralna, w stosunku 2:1; czynnik stratyfikacji: ośrodek	podwójne	roztwór soli fizjologicznej (placebo), podawany z taką samą częstością i w tej samej objętości jak omalizumab	tak
<i>ETOPA</i>	tak	w stosunku 2:1 do OMA/SoC:SoC; nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji	brak zaślepienia	nd.	nie
<i>EXALT</i>	tak	przy użyciu losowo generowanych liczb (interaktywny system głosowy), czynnik stratyfikacji: stosowanie terapii podtrzymującej OCS (tak vs nie)	brak zaślepienia	nd.	tak

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie chorych z badania
<i>Hanania 2011</i>	tak	hierarchiczna, dynamiczna randomizacja (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacji: wyjściowe charakterystyki chorych, schematy dawkowania interwencji, wyjściowa terapia astmy [^] , ośrodek kliniczny	podwójne	nie przedstawiono szczegółowego opisu metody podwójnego zaślepienia	tak
<i>INNOVATE</i>	tak	w stosunku 1:1; czynniki stratyfikacji: kraj pochodzenia, rodzaj dodatkowej terapii przeciwastmatycznej ^{^^}	podwójne	dopasowane placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	tak
<i>QUALITX</i>	tak	w stosunku 2:1 do OMA/SoC:SoC; nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji	brak zaślepienia	nd.	tak

[^] grupa M1: ICS + LABA, bez dodatkowych leków przeciwastmatycznych; grupa M2: ICS + LABA + ≥ 1 dodatkowy lek przeciwastmatyczny (z wyjątkiem OCS); grupa M3: ICS + LABA + OCS;

^{^^} (I) brak teofiliny, doustnych β_2 -mimetyków, antyleukotrienów lub stałych doustnych steroidów; (II) stosowanie ≥ 1 leku, spośród: teofilina, doustne β_2 -mimetyki, antyleukotrieny i brak stałych doustnych steroidów; (III) stałe doustne steroidy;

OCS doustne kortykosteroidy (ang. *oral corticosteroids*).

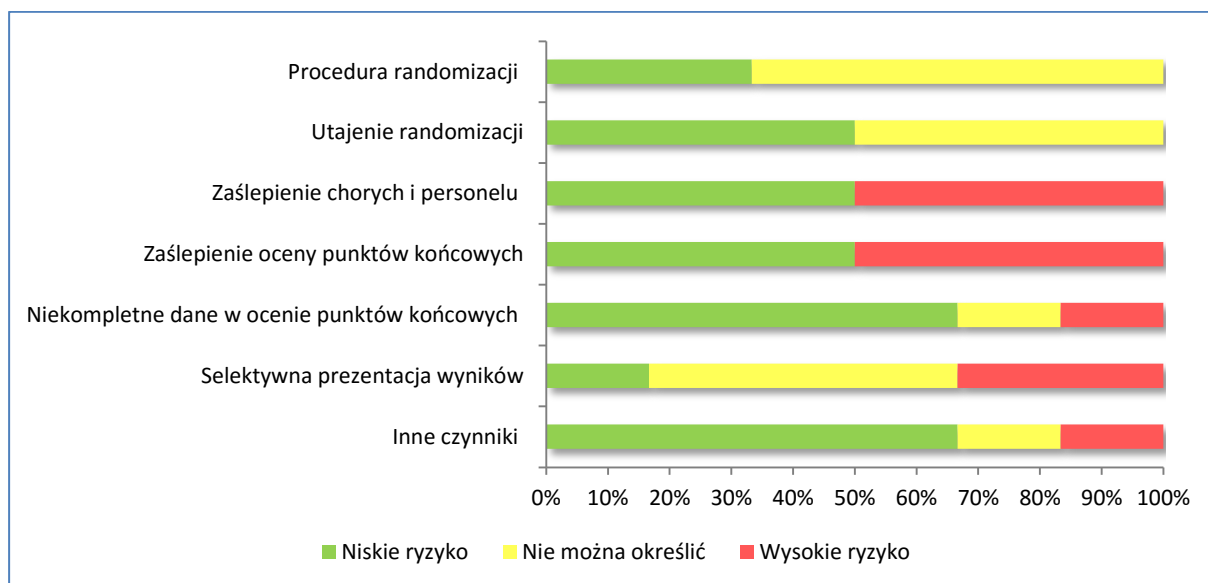
Dodatkowo wykonano ocenę opisywanych badań pod względem ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*risk of bias*) i wyniki tej oceny były zróżnicowane, co wynikało z lepszej lub gorszej jakości metodologicznej poszczególnych prób (według narzędzia *Cochrane Collaboration*). W przypadku większości badań (*Chanez 2010*, *ETOPA*, *INNOVATE*, *QUALITX*) nie było możliwe oszacowanie ryzyka błędu systematycznego doboru próby (*selection bias*), a dwie próby (*EXALT*, *Hanania 2011*) odznaczały się niskim ryzykiem w zakresie tego elementu oceny. Badania *ETOPA*, *EXALT* i *QUALITX* uznano za próby o dużym ryzyku błędu systematycznego z powodu braku zaślepienia chorych i personelu medycznego (*performance bias*), jak i błędu z powodu braku zaślepienia oceny punktów końcowych (*detection bias*), natomiast pozostałe badania, *Chanez 2010*, *Hanania 2011* i *INNOVATE*, przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby – niskie ryzyko błędów *performance bias* i *detection bias*. Z powodu istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odsetku wycofanych chorych (OMA: 8,0% vs kontrola: 19,1%), badanie *EXALT* zostało ocenione jako próba o wysokim ryzyku błędu systematycznego z powodu utraty (wysokie ryzyko braku danych w ocenie wszystkich punktów końcowych), w przypadku badania *ETOPA* nie było możliwości oceny ryzyka wystąpienia powyższego błędu, natomiast pozostałe badania otrzymały ocenę niskiego ryzyka wystąpienia błędu z utraty. Pod względem oceny spójności prezentowanych wyników ze zdefiniowanymi *a priori* punktami końcowymi niskie ryzyko błędu systematycznego zidentyfikowano dla badania *Chanez 2010*, dwa badania (*EXALT*, *QUALITX*) odznaczały się wysokim ryzykiem selektywnej prezentacji wyników, a w przypadku trzech (*ETOPA*, *Hanania 2011*, *INNOVATE*) nie było możliwe oszacowanie takiego ryzyka ze względu na brak protokołu. Wyniki przeprowadzonej oceny zawiera Tabela 9 i Wykres 2.

Tabela 79. Ocena jakości badań włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu według narzędzia „risk of bias” Cochrane Collaboration.

Element oceny	Badanie					
	Chanez 2010	ETOPA	EXALT	Hanania 2011	INNOVATE	QUALITX
Procedura randomizacji (<i>selection bias</i>)	?	?	⊕	⊕	?	?
Utajnienie randomizacji (<i>selection bias</i>)	⊕	?	⊕	⊕	?	?
Zaślepienie chorych i personelu medycznego (<i>performance bias</i>)	⊕	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖
Zaślepienie oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)	⊕	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖
Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych (<i>attrition bias</i>)	⊕	?	⊖	⊕	⊕	⊕
Selektywna prezentacja wyników [^] (<i>reporting bias</i>)	⊕	?	⊖	?	?	⊖
Inny czynnik (<i>other bias</i>)	?	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕

[^] w przypadku badań *Chanez 2010*, *EXALT* i *QUALITX* ocenę wykonano w oparciu o informacje zamieszczone w bazie clinicaltrials.gov; protokoły pozostałych badań nie były dostępne;
 „⊕” niskie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego; „⊖” wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego; „?” brak możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego.

Wykres 43. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu.



łącznie we wszystkich badaniach randomizacji poddano 2047 chorych z ciężką astmą alergiczną, w tym 1156 (56%) w grupach omalizumabu i 891 (44%) w grupach kontrolnych. Największym pod względem włączonej populacji było badanie *Hanania 2011*, w którym ocenie poddano 848 chorych. W próbach *INNOVATE* i *EXALT* oceniano po około 400 chorych, w *ETOPA* i *QUALITX* około 100, a badanie *Chanez 2010* było małą próbą, w której oceniono 31 pacjentów.

W badaniach *ETOPA* i *QUALITX* chorzy poddani randomizacji zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (populacja ITT, z ang. *intention to treat*), podobnie w próbie *INNOVATE*, z tą różnicą, że ocena skuteczności dotyczyła pacjentów uczestniczących w randomizacji po zmianie protokołu (419/482 [87%]; populacja pITT, z ang. *primary intention to treat*) wprowadzającej wytyczne kliniczne GINA z 2004 r., na polecenie Europejskiego Komitetu ds. Produktów Leczniczych, a ocena bezpieczeństwa – wszystkich chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisaną interwencji (mITT, z ang. *modified intention to treat*). W pozostałych badaniach zastosowano podejście mITT (w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa), przy czym w *EXALT* i *Hanania 2011* analizy wykonywano zgodnie z rzeczywiście przyjętym leczeniem (z powodu zastosowania innej interwencji niż przypisana, liczba chorych poddanych randomizacji nie zawsze odpowiadała liczbie pacjentów rozpoczynających terapię i/lub uwzględnionych w poszczególnych analizach, szczegóły na ten temat zawiera poniżej).

W większości badań zaplanowany okres leczenia kończyło od 76% do 92% chorych w poszczególnych grupach. Odsetki chorych, którzy przedwcześnie przerywali leczenie wynosiły 8%-27% i większości porównań nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Wyjątek stanowi badanie *EXALT*, w którym odsetek pacjentów przerywających terapię był istotnie mniejszy w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 8,0% vs 19,1%. Najczęstszą przyczyną zakończenia terapii były zdarzenia niepożądane (AEs, z ang. *adverse events*). Częstość utraty chorych z obserwacji nie przekraczała 6%, przy czym w próbach *Chanez 2010*, oraz w grupach omalizumabu w badaniach *EXALT* i *QUALITX*, nie odnotowano żadnego takiego przypadku. Dane dotyczące przepływu chorych w analizowanych badaniach zamieszczono w poniższej tabeli (wyjątek stanowi próba *ETOPA*, w której nie przedstawiono żadnych informacji o przyczynach zakończenia leczenia lub obserwacji pacjentów).

Tabela 80. Przepływ chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu.

Badanie	Grupa	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia			Utrata z obserwacji	Ukończenie leczenia
					Ogółem	AEs	Pozostałe		
<i>Chanez 2010</i>	OMA + SoC	20	20 (100%)	20 (100%)	3 (15%*)	1 (5%*)	2 (10%*)	0 (0%)	17 (85%*)
	PBO + SoC	11	11 (100%)	11 (100%)	3 (27%*)	2 (18%*)	1 (9%*)	0 (0%)	9 (82%*)
<i>ETOPA</i>	OMA + SoC	115	w badaniu nie przedstawiono danych dotyczących przepływu chorych, ani informacji o przypadkach utraty z obserwacji; wiadomo jedynie, że wszystkie analizy wykonywano w populacji zgodnej z intencją leczenia (ITT), w raporcie przyjęto, że stanowili ją chorzy poddani randomizacji						
	SoC	49							
<i>EXALT</i>	OMA + SoC	271	275 [^]	skuteczność: 272/275 (98,9%*) bezpieczeństwo: 274/275 (99,6%*)	22/275 (8,0%) ^{&}	7/275 (2,5%) ^{&&}	15*/275 (5,5%*)	0/275 (0%)	253/275 (92,0%)

Badanie	Grupa	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie leczenia
					Ogółem	AEs	Pozostałe	Utrata z obserwacji	
	SoC	133	131	skuteczność: 128/131 (97,7%*) bezpieczeństwo: 128/131 (97,7%*)	25/131 (19,1%)* ^{&}	2/275 (1,5%)* ^{&&}	21*/131 (16,0%)*	2/131 (1,5%)	106/131 (80,9%)
Hanania 2011	OMA + SoC	427	427 (100%)	skuteczność: 427 (100%) bezpieczeństwo: 428 [§]	83/427 (19%*)	16/427 (4%*)	42*/427 (10%*)	25/427 (6%*)	344/427 (81%)*
	PBO + SoC	423	421 (100%)	skuteczność: 421 (100%) bezpieczeństwo: 420 [§] (99,8%*)	94/421 (22%*)	11/421 (3%*)	20*/421 (5%*)	19/421 (5%*)	327/421 (78%)*
INNOVATE	OMA + SoC	245	bd.	skuteczność: 209 (85%*) ^{§§} bezpieczeństwo: 245 (100%)	30 (12,2%)	11 (4,5%)	bd.	bd.	215 (88%)*
	PBO + SoC	237	bd.	skuteczność: 210 (89%*) ^{§§} bezpieczeństwo: 237 (100%)	22 (9,3%)	4 (1,7%)	bd.	bd.	215 (91%)*
QUALITX	OMA + SoC	78	bd.	78 (100%)	8 (10,3%)	2 (2,6%)	6 (7,7%)*	0 (0%)	70 [#] (90%)*
	SoC	38	bd.	38 (100%)	4 (10,5%)	0 (0%)	3 (7,9%)*	1 (2,6%)	34 [#] (89%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] tym: 270 chorych otrzymujących ≥ 1 dawkę przypisaną interwencji (1 poddany randomizacji nie rozpoczął leczenia), 2 chorych otrzymujących omalizumab bez randomizacji (wykluczeni z oceny skuteczności, uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa) i 3 chorych przypisanych do grupy kontrolnej, którzy otrzymali omalizumab;

[&] różnica pomiędzy grupami istotna statystycznie;

^{&&} dane dotyczą chorych, u których główną przyczyną przerwania leczenia były zdarzenia niepożądane;

[§] 1 chory włączony do grupy kontrolnej otrzymał ≥ 1 dawkę omalizumabu i w ocenie bezpieczeństwa został uwzględniony w grupie OMA + SoC;

^{§§} chorzy poddani randomizacji po zmianie protokołu – populacja oceny skuteczności klinicznej (ang. *primary intention to treat*);

[#] według informacji zamieszczono w tekście publikacji badanie ukończyło 59 i 29 chorych, odpowiednio w grupach OMA i kontrolnej; podane liczby nie są zgodne z bardziej szczegółowymi danymi na temat przepływu chorych przedstawionymi w tabeli, które uznano za poprawne w niniejszym raporcie.

3.1.2. Charakterystyka populacji włączonej do badań z randomizacją

3.1.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją

W opisywanych badaniach włączano chorych w wieku 12-75 lat (lub ≥ 18 lat w *Chanez 2010*) z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną IgE-zależną, niedostatecznie kontrolowaną za pomocą terapii zgodnej z wytycznymi GINA (*Chanez 2010*, *EXALT*, *INNOVATE*, *QUALITX*), NAEPP (*Hanania 2011*) lub NHLBI (*ETOPA* – w próbie włączano chorych z umiarkowaną do ciężkiej astmą, podgrupę pacjentów z ciężką postacią choroby, dokładnie odpowiadającą populacji pozostałych badań, oceniano *post-hoc* w publikacji *Niven 2008*). Ponadto u chorych wymagano dodatniego wyniku skórno testu punktowego dla przynajmniej 1 całorocznego alergenu (w *ETOPA* dla ≥ 2 klinicznie istotnych alergenów), a także stężenia przeciwciał IgE w zakresie 30-700 IU/ml.

W badaniach *Chanaz 2010* i *INNOVATE* wymagano stosowania dipropionianu beklometazonu (BDP) w dawce > 1000 µg/dzień (lub jego odpowiednika) oraz długodziałających β₂-mimetyków (LABA) (4. stopień leczenia wg wytycznych GINA). Takie samo leczenie stosowano w podgrupie chorych z ciężką astmą w badaniu *ETOPA* (bezpośrednio kryteria włączenia określały konieczność stosowania BDP lub odpowiednika w dawce ≥ 400 µg/dzień u dzieci i ≥ 800 µg/dzień u dorosłych, z lub bez LABA). Do badania *EXALT* włączano chorych stosujących BDP w dawce ≥ 800 µg/dzień wraz z LABA, przy czym w trakcie fazy wstępnej terapia była optymalizowana według 4. stopnia wytycznych GINA z 2004 r. i chorzy musieli wykazywać niewystarczającą kontrolę choroby pomimo stosowania dawki BDP > 1000 µg/dzień. Natomiast w próbach *Hanania 2011* i *QUALITX* wymagano stosowania ICS w dawkach opartych na dawkowaniu flutykazonu (lub jego odpowiednika) – musiały one wynosić odpowiednio ≥ 1000 µg/dzień lub ≥ 500 µg/dzień, w skojarzeniu z LABA. Dodatkowo w badaniach *EXALT* i *Hanania 2011* dopuszczano możliwość stosowania innych leków kontrolujących przebieg choroby, w tym OCS (pod warunkiem, że ich stosowanie rozpoczęto > 4 tygodnie przed randomizacją w *EXALT*). Podobnie w próbie *INNOVATE* oprócz wysokich dawek ICS i LABA chorzy mogli przyjmować inne leki kontrolujące objawy choroby (teofilina, doustne β₂-mimetyki, antyleukotrieny), a przewlekłą terapię OCS dopuszczano, jeśli w okresie co najmniej 12 miesięcy jej stosowania wystąpiło co najmniej 1 zaostrzenie astmy.

Pomimo stosowania optymalnego leczenia przeciwastmatycznego u chorych musiała występować niewystarczająca kontrola astmy, definiowana jako konieczność zastosowania dodatkowej terapii doustnymi (lub systemowymi) kortykosteroidami, wizyta na oddziale ratunkowym lub hospitalizacja (co najmniej 1 wizyta w *ETOPA*, *Hanania 2011*, co najmniej 2 wizyty w *Chanaz 2010*, *INNOVATE*) z powodu zaostrzeń astmy w okresie ostatniego roku; wyjątek stanowi próba *EXALT*, w której wymagano co najmniej 2 zaostrzeń choroby leczonych systemowymi kortykosteroidami, ale w okresie 3 ostatnich lat, natomiast w czasie ostatniego roku wymagano co najmniej 1 ciężkiego zaostrzenia choroby (nie podano jego definicji), a także próba *QUALITX*, w której nie sprecyzowano kryterium braku kontroli astmy. Ponadto w badaniach *Chanaz 2010* i *Hanania 2011* u chorych musiało występować ≥ 1 wybudzenie nocne w tygodniu, oraz odpowiednio obawy dzienne występujące co najmniej 4 dni w tygodniu, lub objawy dzienne wymagające leków ratunkowych przynajmniej 2 dni w tygodniu. Jedynie w badaniu *QUALITX* nie zdefiniowano kryteriów braku kontroli astmy. Szczegóły dotyczące kryteriów selekcji chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu.

Badanie / Kryterium	Chanaz 2010	ETOPA	EXALT	Hanania 2011	INNOVATE†	QUALITX
Kryteria włączenia						
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła (> 2 lata), umiarkowana do ciężkiej[^], astma alergiczna (wg wytycznych NHLBI) 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła (≥ 1 rok), ciężka, niekontrolowana astma alergiczna (wg wytycznych NAEPP) 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna
Wynik testu skórniego	<ul style="list-style-type: none"> dodatni, dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu 	<ul style="list-style-type: none"> dodatni, dla ≥ 2 klinicznie istotnych alergenów 	<ul style="list-style-type: none"> dodatni, dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu 	<ul style="list-style-type: none"> dodatni, dla ≥ 1 istotnego całorocznego wziewnego alergenu (psa, kota, karalucha lub roztocza kurzu) w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> dodatni, dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu (na który ekspozycja możliwa była w trakcie badania) 	<ul style="list-style-type: none"> dodatni, dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu
Całkowite stężenie IgE w surowicy	<ul style="list-style-type: none"> 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> 30-700 IU/ml
Aktualna terapia przeciwastmatyczna	<ul style="list-style-type: none"> wysokie dawki ICS (BDP > 1000 µg/dzień lub dawka równoważna) i LABA 	<ul style="list-style-type: none"> BDP (lub odpowiednik) w dawce ≥ 400 µg/dzień (wiek < 18 lat) lub ≥ 800 µg/dzień (wiek ≥ 18 lat), z lub bez LABA^{^^} 	<ul style="list-style-type: none"> BDP w dawce ≥ 800 µg/dzień (> 1000 µg/dzień w fazie wstępnej badania) i LABA; dodatkowe leki (w tym OCS, teofilina, kromony, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania > 4 tygodnie przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> wysokie dawki ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 500 µg/2 × dzień) i LABA (salmeterol 50 µg/2 × dzień lub formoterol 12 µg/2 × dzień) i/lub inne leki kontrolujące przebieg choroby (w tym OCS) 	<ul style="list-style-type: none"> konieczność regularnego stosowania BDP w dawce > 1000 µg/dzień i LABA (4. stopień leczenia wg GINA) dodatkowe leki (teofilina, doustne β2-mimetyki, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania > 4 tygodnie przed randomizacją dopuszczano przewlekłą terapię OCS (w dawce ≤ 20 mg/dzień), pod warunkiem wystąpienia ≥ 1 zaostrzenia w okresie 12 miesięcy jej stosowania 	<ul style="list-style-type: none"> przynajmniej terapia ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 500 µg/dzień) i LABA
Kryteria braku kontroli choroby	<ul style="list-style-type: none"> częste dzienne objawy (≥ 4 dni/tydz.) lub wy- 	<ul style="list-style-type: none"> słaba kontrola choroby (≥ 1 nagła wizyta na od- 	<ul style="list-style-type: none"> niewystarczająca kontrola astmy wg wytycz- 	<ul style="list-style-type: none"> trwałe objawy astmy (użycie leków ratunko- 	<ul style="list-style-type: none"> utrzymujące się objawy astmy 	<ul style="list-style-type: none"> brak kontroli choroby pomimo terapii prze-

Badanie Kryterium	Chanaz 2010	ETOPA	EXALT	Hanania 2011	INNOVATE†	QUALITX
	<p>budzenia nocne (średnio ≥ 1/tydz.)</p> <ul style="list-style-type: none"> częste ciężkie zaostrzenia astmy (≥ 2) ciężkie zaostrzenia astmy wymagające SCS lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym w okresie ostatniego roku 	<p>dziale ratunkowym/hospitalizacja, oraz ≥ 1 przypadek konieczności użycia dodatkowych OCS w okresie ostatniego roku)</p>	<p>nych GINA z 2004 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające SCS, pomimo wysokich dawek ICS i LABA w okresie 3 lat przed skryningiem ≥ 1 ciężkie zaostrzenie w okresie ostatniego roku 	<p>wych ≥ 2 dni/tydz. i ≥ 1 wybudzenie nocne/tydz. w okresie 4 tygodni przed skryningiem i 2-4 tyg. przed randomizacją)</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 udokumentowane zaostrzenie astmy wymagające SCS w okresie ostatniego roku 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające SCS, pomimo wysokich dawek ICS i LABA, lub 1 ciężkie zaostrzenie astmy (PEF/FEV₁ < 60% najwyższej wartości wymagający SCS) prowadzące do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym w okresie ostatniego roku 	<p>ciawstmatycznej</p>
Czynność płuc	<ul style="list-style-type: none"> %FEV₁ < 80% 	<ul style="list-style-type: none"> odwracalność obturacji[#] 	<ul style="list-style-type: none"> %FEV₁ 40-80% odwracalność obturacji[#] 	<ul style="list-style-type: none"> %FEV₁ 40-80% 	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ 40-80% odwracalność obturacji[#] 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat odpowiedni poziom IgE w surowicy i masa ciała wg tabel dawkowania omalizumabu 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat masa ciała odpowiednia dla optymalnego stosowania omalizumabu 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat masa ciała 30-150 kg 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat masa ciała 20-150 kg zdolność do wypełnienia kwestionariusza AQLQ
Kryteria wykluczenia						
Choroby towarzyszące oraz inne zdarzenia medyczne	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane choroby przewlekłe (w tym rak) 	<ul style="list-style-type: none"> aktywne choroby płuc inne niż astma alergiczna lub poważne schorzenia ogólnoustrojowe upośledzenie odporności 	<ul style="list-style-type: none"> astma wywołana aspiryną lub NLPZ aktywna choroba płuc inna niż astma alergiczna (np. przewlekłe zapalenie oskrzeli, POChP) istotne choroby towarzyszące 	<ul style="list-style-type: none"> zaostrzenia astmy wymagające intubacji w okresie 12 mies. przed randomizacją lub zaostrzenia wymagające OCS (lub zwiększenia dawki wyjściowych OCS) w okresie 30 dni przed skryningiem aktywna choroba płuc inna niż astma 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie
Wcześniejsza terapia astmy	<ul style="list-style-type: none"> terapia zaostrzeń astmy w okresie 4 tygodni przed randomizacją leczenie omalizumabem 	<ul style="list-style-type: none"> terapia odczulająca 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie OCS z powodów innych niż astma stosowanie antagonistów β-adrenergicznych, immunosupresantów, le- 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie omalizumabem w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie zaostrzeń astmy w okresie 4 tygodni przed randomizacją leczenie omalizumabem, metotreksatem, solami złota, troleandomocyną, cyklospory- 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie SCS z przyczyn innych niż astma leczenie metotreksatem, solami złota, cyklosporyną lub innymi immunosupresantami, β_2-agonistami w okresie

Badanie Kryterium	Chanez 2010	ETOPA	EXALT	Hanania 2011	INNOVATE†	QUALITX
Palenie tytoniu	<ul style="list-style-type: none"> historia palenia > 20 paczko-lat 	<ul style="list-style-type: none"> historia palenia ≥ 10 paczko-lat 	<ul style="list-style-type: none"> historia palenia > 10 paczko-lat 	<ul style="list-style-type: none"> historia palenia ≥ 10 paczko-lat 	<ul style="list-style-type: none"> aktywne palenie lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano
Pozostałe kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki 	<ul style="list-style-type: none"> podwyższony poziom IgE w surowicy z powodów innych niż atopia ciąża lub karmienie piersią brak stosowania powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych (kobiety w wieku rozrodczym) 	<ul style="list-style-type: none"> reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki (w tym antybiotyki) masa ciała 20-150 kg nieprawidłowe EKG lub wartości parametrów laboratoryjnych ciąża, podejrzenie ciąży lub karmienie piersią podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia^{##} 	<ul style="list-style-type: none"> podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia^{##} 	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie nadwrażliwość na omalizumab

† kryteria selekcji chorych stosowane po zmianie protokołu badania;

^ w niniejszym raporcie uwzględniono podgrupę chorych z ciężką postacią astmy (opisaną w publikacji *Niven 2008*);

^^ chorzy z ciężką astmą stosowali > 1000 µg/dzień BDP w skojarzeniu z LABA;

poprawa FEV₁ ≥ 12% w ciągu 30 minut od inhalacji salbutamolem (w dawce 200-400 µg podawanej za pomocą inhalatora lub w dawce 5 mg podawanej za pomocą nebulizatora, w zależności od badania);

np. z powodu zakażenia pasożytniczego, zespołu hiper-IgE, zespołu Wiskotta-Aldricha, klinicznej alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej;

BDP dipropionian beklometazonu; LABA długodziałające β₂-mimetyki (ang. *long acting beta agonist*); ICS wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*); OCS doustne kortykosteroidy (ang. *oral corticosteroids*); SCS systemowe kortykosteroidy (ang. *systemic corticosteroids*); NLPZ niesteroidowe leki przeciwzapalne.

3.1.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W większości badań charakterystyki wyjściowe chorych były podobne w wyróżnionych grupach, z wyjątkiem istotnej statystycznie różnicy pod względem wywiadu w kierunku zaostrzeń astmy w próbie *INNOVATE* (różnicę tą uwzględniono w analizie głównego punktu końcowego). Jedynie w badaniu *Chanez 2010* nie podano żadnych informacji dotyczących wyjściowych różnic pomiędzy grupami.

Ponadto wiadomo, że w przypadku badania *ETOPA* wyjściowa charakterystyka chorych z ciężką astmą, otrzymujących leczenie 4. stopnia według GINA (podgrupa uwzględniona w niniejszym raporcie), była zbliżona do charakterystyk populacji ogółem tego badania. Podobnie autorzy próby *EXALT* zaznaczyli, że subpopulacja chorych wyjściowo wymagających stosowania OCS była porównywana pod względem charakterystyk klinicznych i demograficznych z populacją ogółem badania (analiza *post hoc* przedstawiona w publikacji *Siergiejko 2011*).

W opisywanych badaniach oceniano podobne pod względem charakterystyk demograficznych i klinicznych populacje chorych. Średnia wieku chorych wynosiła około 40-50 lat. Odsetek kobiet wynosił około 60%-77%, jedynie w badaniu *Chanez 2010* kobiety stanowiły nieco mniej niż połowę chorych (45,5%) w grupie kontrolnej (była to jednak mała próba, w której grupa kontrolna liczyła 11 pacjentów). Włączeni chorzy charakteryzowali się podobną należną wartością FEV₁, wynoszącą > 60% (zakres: 61%-68,4%), u których średni poziom IgE mierzonych w surowicy wynosił około 200 do 250 IU/ml (z wyjątkiem badania *ETOPA*, w którym nie podano danych dotyczących stężenia IgE w podgrupie chorych z ciężką astmą).

W badaniach *Chanez 2010*, *ETOPA*, *INNOVATE* i *EXALT* chorzy stosowali wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów (dipropionian beklometazonu, BDP). Średnie dawki BDP lub jego równoważnika wynosiły od 2000 do 3000 µg/dzień (*ETOPA*, *INNOVATE*, *EXALT*), a w badaniu *Chanez 2010* w grupie omalizumabu średnia dawka była zbliżona do 4000 µg/dzień (3712 µg/dzień). W pozostałych badaniach, w których stosowano flutykazon (*QUALITX*, *Hanania 2011*), nie podano informacji o średnich dawkach tego leku.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe charakterystyki pacjentów włączonych do poszczególnych badań (w przypadku badania *ETOPA* przedstawiono dane dotyczące podgrupy chorych z ciężką astmą – publikacja *Niven 2008*).

Tabela 82. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu.

Parametr	Grupa [^]	Chanex 2010	ETOPA ^{^^}	EXALT	Hanania 2011	INNOVATE	QUALITX
Liczba chorych	OMA	20	115	272	427	209	78
	SoC	11	49	128	421	210	38
Średnia wieku (SD) [lata]	OMA	45,7 (13,30)	38,7 (15,52)	45,6 (13,04)	43,7 (14,3)	43,4 (13,29)	43,8 (13,1)
	SoC	50,6 (16,31)	39,3 (13,39)	45,7 (12,57)	45,3 (13,9)	43,3 (13,49)	45,2 (12,28)
Średnia masa ciała (SD) [kg]	OMA	74,2 (16,74)	bd.	bd.	87,9 (21,2)	81,2 (19,75)	bd.
	SoC	74,5 (15,35)	bd.	bd.	86,2 (21,2)	79,2 (17,48)	bd.
Liczba kobiet (%)	OMA	14 (70,0%)*	86 (74,8%)	183 (67,3%)	262 (61,4%)	141 (67,5%)	60 (76,9%)
	SoC	5 (45,5%)*	34 (69,4%)	76 (59,4%)	295 (70,1%)	138 (65,7%)	29 (76,3%)
Średni % wartości należnej FEV ₁ (SD)	OMA	61,3% (14,83%)	65,6% (20,45%)	63,0% (12,41%)	65,4% (15,2%)	61,0% (14,42%)	bd.
	SoC	66,6% (11,38%)	64,1% (19,17%)	61,1% (13,37%)	64,4% (13,9%)	61,6% (13,83%)	bd.
Średnia odwracalność obturacji (SD)	OMA	bd.	bd.	24,7% (13,75%)	bd.	28,9% (23,27%)	bd.
	SoC	bd.	bd.	21,3% (12,44%)	bd.	24,5% (23,27%)	bd.
Średni poranny PEF (SD)	OMA	bd.	bd.	bd.	bd.	299 (102,3)	bd.
	SoC	bd.	bd.	bd.	bd.	311 (102,4)	bd.
Średnie stężenie IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	OMA	202,0 (129,12)	bd.	233,3 (153,43)	178,7 (134,5)	197,6 (145,2)	218,8 (165)
	SoC	253,3 (189,03)	bd.	231,4 (149,86)	175,1 (133,7)	189,6 (153,1)	249,2 (197)
Średnia dawka BDP [§]	OMA	3712 (1042,7)	2803,0 (1436,16)	2049 (1005,9)	bd.	2359 (1210)	bd.

Parametr	Grupa [^]	Chanex 2010	ETOPA ^{^^}	EXALT	Hanania 2011	INNOVATE	QUALITX
(SD) [µg/dzień]	SoC	3272 (1348,4)	2969,4 (1433,99)	1894 (953,0)	bd.	2301 (978)	bd.
Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	OMA	bd.	bd.	bd.	22,8 (15,4)	23,3 (15,23)	31,7 (16,3)
	SoC	bd.	bd.	bd.	24,7 (15,8)	22,7 (14,72)	33,1 (16,9)
Wcześniejsze leczenie przeciwastmatyczne, n (%)	OMA	ICS: 20 (100%) LABA: 20 (100%) X: 1 (5%) AL: 8 (40%) AC: 6 (30%)	AC: 14 (12,2%) AH: 4 (3,5%) AL: 40 (34,8%) ICS: 115 (100%) LABA: 112 (97,4%) SABA: 113 (98,7%) X: 33 (28,7%)	LABA: 271 (99,6%) SABA: 254 (93,4%) ICS: 271 (99,6%)	M1: 151 (35,4%) M2: 203 (47,5%) M3: 73 (17,1%)	ICS/LABA: 209 (100%) AL: 74 (35,4%) X: 64 (30,6%) OBA: 1 (0,5%)	bd.
	SoC	ICS: 11 (100%) LABA: 11 (100%) X: 1 (9,1%) AL: 4 (36,4%) AC: 6 (54,5%)	AC: 10 (20,4%) AH: 3 (6,1%) AL: 20 (40,8%) ICS: 49 (100%) LABA: 49 (100%) SABA: 46 (93,9%) X: 11 (22,4%)	LABA: 128 (100,0%) SABA: 117 (91,4%) ICS: 128 (100,0%)	M1: 159 (37,8%) M2: 191 (45,4%) M3: 71 (16,9%)	ICS/LABA: 210 (100%) AL: 72 (34,3%) X: 51 (24,3%) OBA: 3 (1,4%)	bd.
Przewlekła terapia OCS lub SCS, n (%)	OMA	3 (15%)	bd.	61 (22,4%)	60 ^{###} (7,1%*)	49 (23,4%)	bd.
	SoC	4 (36,4%)	bd.	27 (21,1%)		42 (20,0%)	bd.
Średnia dawka systemowych kortykosteroidów (SD) [mg ekwiwalentu prednizonu]	OMA	bd.	bd.	13,0 (9,06)	bd.	bd.	bd.
	SoC	bd.	bd.	13,3 (11,33)	bd.	bd.	bd.
Średni wynik AQLQ (SD) [pkt.]	OMA	bd.	bd.	bd.	4,0 (1,1)	3,9 (1,05)	3,1 (1,0)
	SoC	bd.	bd.	bd.	3,9 (1,1)	3,9 (1,12)	3,1 (1,1)

Parametr	Grupa [^]	Chanex 2010	ETOPA ^{^^}	EXALT	Hanania 2011	INNOVATE	QUALITX
Profil kontroli choroby							
Wizyta na oddziale ratunkowym, n (%)	OMA	średnia liczba wizyt/rok: 0,9 (SD: 1,42)	105 (91,3%)	bd.	bd.	118 (56,5%)	bd.
	SoC	średnia liczba wizyt/rok: 0,3 (SD: 0,65)	46 (93,9%)	bd.	bd.	116 (55,2%)	bd.
Hospitalizacja, n (%)	OMA	średnia liczba hospitalizacji/rok: 0,9 (SD: 2,03)	54 (47,0%) [#]	bd.	bd.	83 (39,7%)	bd.
	SoC	średnia liczba hospitalizacji/rok: 0,3 (SD: 0,65)	23 (46,9%) [#]	bd.	bd.	79 (37,6%)	bd.
Konieczność zastosowania OCS z powodu zaostrzeń astmy, n (%)	OMA	bd.	115 (100%)	bd.	84 ^{&} (9,9%*)	bd.	bd.
	SoC	bd.	48 (98%*)	bd.		bd.	bd.
Średnia liczba zaostrzeń astmy (SD)	OMA	4,7 (3,33) (zaostrzenia wymagające SCS)	bd.	bd.	2,0 (2,2) (zaostrzenia wymagające SCS)	2,64 (1,56) ^{&&}	bd.
	SoC	4,0 (2,90) (zaostrzenia wymagające SCS)	bd.	bd.	1,9 (1,5) (zaostrzenia wymagające SCS)	2,41 (1,09)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w grupach OMA stosowano dodatkowo terapię standardową (SoC), a w grupach kontrolnych – dodatkowo placebo (w badaniach z podwójnym zaślepieniem);

^{^^} dane dotyczą podgrupy chorych z ciężką astmą, otrzymujących leczenie 4. stopnia według wytycznych GINA;

[§] lub równoważnik;

[#] dane dotyczą chorych stosujących OCS codziennie lub co drugi dzień (uwzględnieni w podgrupie leczenia M3);

^{##} chorzy otrzymujący OCS codziennie lub co drugi dzień;

[&] dane dotyczą chorych z ≥ 4 zaostrzeniami astmy/rok wymagającymi zastosowania OCS;

^{&&} u 2 chorych nie odnotowano żadnego przypadku zaostrzenia astmy w ostatnim roku;

M1 ICS + LABA (bez dodatkowych leków stosowanych w celu uzyskania kontroli astmy);

M2 ICS + LABA + ≥ 1 dodatkowy lek przeciwastmatyczny (omalizumab vs kontrola), np.: lek przeciwleukotrienowy (86,7% vs 85,9%), kromoglikan (0% vs 2,6%), nedokromil (0,5% vs 0%), bromek tiotropium (5,9% vs 6,8%), bromek ipratropium (3% vs 5,2%), teofilina (5,9% vs 7,2%), aminofilina (0,5% vs 0,5%);

M3 ICS + LABA + OCS – n = 144 wśród nich 60 chorych stosujących wyjściowo OCS codziennie lub co drugi dzień i 84 chorych, którzy mieli ≥ 4 zaostrzenia astmy w poprzednim roku wymagające zastosowania OCS; średnia dawka stosowanego prednizonu (lub równoważnika) wynosiła 11,6 mg (SD: 9,2);

BDP dipropionian beklometazonu (lub odpowiednik); AC leki przeciwcholinergiczne (ang. *anti-cholinergics*); AH leki przeciwhistaminowe (ang. *anti-histamines*); AL leki przeciwleukotrienowe (ang. *anti-leukotrienes*), np. montelukast; ICS wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*); OCS doustne kortykosteroidy (ang. *oral corticosteroids*); SCS systemowe kortykosteroidy (ang. *systemic corticosteroids*); OBA doustne leki z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych (ang. *oral beta agonist*); LABA długodziałające β_2 -mimetyki (ang. *long acting beta agonist*); SABA krótko działające β_2 -mimetyki (ang. *short acting beta agonist*); X ksantyny i ich pochodne (ang. *xanthines and xanthine derivatives*), np. teofilina.

3.1.2.3. Wiarygodność zewnętrzna

Obecnie, według charakterystyki produktu leczniczego leku Xolair® (*ChPL Xolair® 2015*), omalizumab może być stosowany u dorosłych (12 lat i więcej) lub dzieci (6 lat lub więcej), z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, wywołaną za pośrednictwem IgE, która nie jest kontrolowana (częste zaostrzenia, częste objawy w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy) za pomocą dużych dobowych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2 adrenergicznych. W przypadku dorosłych chorych wymagane jest również zmniejszenie czynności płuc (wartość $FEV_1 < 80\%$ należnej). Zarówno u dzieci, jak i dorosłych kryterium jest także dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne. W charakterystyce produktu leczniczego zawarte są również informacje na temat dawkowania, wskazujące, że omalizumab można stosować u pacjentów z masą ciała od 20 do 150 kg i stężeniem IgE w przedziale 30-1500 IU/ml.

Biorąc pod uwagę powyższe kryteria można stwierdzić, że populacja badań klinicznych uwzględnionych w ocenie omalizumabu jest podobna. Do prób włączono bowiem chorych z ciężką, przewlekłą astmą IgE-zależną. Ponadto u chorych wymagano dodatniego wyniku skórniego testu punktowego dla przynajmniej 1 całorocznego alergenu (w *ETOPA* dla ≥ 2). We wszystkich analizowanych badaniach chorzy musieli stosować BDP lub LABA (*Chanez 2010*, *INNOVATE*, *ETOPA* i *EXALT*) lub ICS (*Hanania 2011* i *QUALITX*). W każdej z prób u chorych musiała występować niewystarczająca kontrola astmy, definiowana przeważnie jako konieczność zastosowania dodatkowej terapii doustnymi (lub systemowymi) kortykosteroidami, wizyta na oddziale ratunkowym lub hospitalizacja. Jedyne odstępstwo od aktualnych wskazań rejestracyjnych to wiek pacjentów – do prób nie rekrutowano chorych poniżej 12. roku życia – oraz zakres stężenia IgE, gdyż w próbach zakres tego parametru musiał wynosić 30-700 IU/ml, a więc był dużo niższy niż ten przyjęty obecnie w charakterystyce leku.

W poniższej tabeli zestawiono wybrane charakterystyki wyjściowe chorych z analizowanych badań z charakterystykami pacjentów uczestniczących obecnie w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem (dane z prezentacji *Jahnz-Różyk 2014* i *Jahnz-Różyk 2015*). Średni wiek pacjentów z programu wynosił 44,92-45,5 lat, zaś odsetek kobiet wynosił około 61% – pod tym względem populacja pacjentów włączonych do badań była podobna; w większości prób średni wiek chorych mieścił się w zakresie 43,35-47,44 lat (nieco niższy był w próbie *ETOPA* – 38,88 lat), zaś odsetek płci żeńskiej wynosił 61,3%-66,6% (wyższy w badaniach *ETOPA* i *QUALITX* – odpowiednio 73,2% i 76,7%). Średnie stężenie IgE w programie wyniosło 338,96 IU/ml, co jest wartością wyższą niż średnie stężenie IgE w badaniach uwzględnionych w analizie (176,91-232,69 IU/ml). Tylko w badaniu *QUALITX* średni czas trwania astmy odstawał od wartości charakterystycznych dla członków programu (32 lata vs 24 lata)

– w pozostałych badaniach prezentujących dane na ten temat astma występowała u chorych od 23-24 lat (*Hanania 2011* i *INNOVATE*). Średnia wartość % naleźnej FEV₁ w badaniach (61,30%-65,15%) była podobna do średniej dla pacjentów z astmą przyjmujących omalizumab w ramach programu lekowego – 61,77%. Średnia liczba zaostrzeń była zbliżona dla chorych uczestniczących w programie oraz próbie *Chanex 2010* (4,84 vs 4,4) – mniejszą liczbę zaostrzeń stwierdzono natomiast w próbie *Hanania 2011* (1,95). Jakość życia chorych uczestniczących w programie była nieco gorsza niż pacjentów włączonych do badań, odpowiednio 3,01 vs 3,90-3,95 punktu w skali AQLQ. Informacje o średniej dawce systemowych glikokortykosteroidów podano jedynie w próbie *EXALT* – wyniosła ona 13,1 mg i była podobna do tej uzyskanej przez chorych z programu (12,58 mg). Dane z prób nie pozwoliły na porównanie pacjentów z badań i programu pod względem oceny kontroli astmy wg kwestionariusza ACQ.

Tabela 83. Porównanie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych włączonych do badań dotyczących omalizumabu oraz aktualnie uczestniczących w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem.

Parametr	<i>Chanex 2010</i> (N = 31)	<i>ETOPA</i> (N = 279)	<i>EXALT</i> (N = 400)	<i>Hanania 2011</i> (N = 848)	<i>INNOVATE</i> (N = 419)	<i>QUALITX</i> (N = 116)	Chorzy w programie lekowym (<i>Jahnz-Różyk 2015</i>) (N = 85)	Chorzy w programie lekowym (<i>Jahnz-Różyk 2014</i>) (N = 252)
Średni wiek (SD) [lata]	47,4 (14,37)	38,88 (14,88)*	45,63 (15,25)*	44,49 (14,12)*	43,35 (13,37)*	44,26 (13,30)*	44,92 (14,09)	45,5 (bd.)*
Odsetek kobiet, n (%)	19 (61,3%)*	120 (73,2%)*	259 (64,8%)*	557 (65,7%)*	279 (66,6%)*	89 (76,7%)*	52* (61,17%)	156 (61,90%)*
Średnia masa ciała, (SD) [kg]	74,3 (16,00)	bd.	bd.	87,06 (21,16)*	80,20 (18,65)*	bd.	77,36 (18,21)	76,09 (bd.)*
Średnie stężenie IgE, (SD) [IU/ml]	220,20 (151,96)	bd.	232,69 (152,11)*	176,91 (134,04)*	193,59 (149,09)*	228,76 (175,84)*	338,96 (260,49)	316,13 (bd.)*
Średni czas trwania astmy, (SD) [lata]	bd.	bd.	bd.	23,74 (15,62)*	23,00 (14,96)*	32,16 (16,44)*	23,97 (13,3)	bd.
Średnia wartość % naleźnej FEV ₁ , (SD) [%]	63,2 (13,75)	65,15 (20,03)*	62,39 (12,74)*	64,90 (14,57)*	61,30 (14,11)*	bd.	61,77 (23,33)	63,03 (bd.)*
Średni wynik ACQ, (SD) [punkty]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	3,60 (bd.)*
Średni wynik AQLQ, (SD) [punkty]	bd.	bd.	bd.	3,95 (1,10)*	3,90 (1,08)*	bd.	bd.	3,01 (bd.)*
Średnia dawka systemowych glikokortykosteroidów [mg]	bd.	bd.	13,1 (11,33)	bd.	bd.	bd.	bd.	12,58 (bd.)*
Średnia liczba zaostrzeń (SD)	4,4 (3,15)^	bd.	bd.	1,95 (1,88)*^	bd.	bd.	bd.	4,84 (bd.)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ wymagających SCS.

Podsumowując, zastosowane w analizowanych badaniach kryteria selekcji chorych, oraz wybrane wyjściowe charakterystyki pacjentów poddanych ocenie, były zbliżone do populacji aktualnie objętej programem lekowym leczenia ciężkiej astmy lekami biologicznymi. Przedstawione wyniki odznaczają się zatem wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

3.1.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich opisywanych badaniach interwencją stanowiło podskórne podanie omalizumabu, w dawce dopasowanej pod względem masy ciała chorego oraz całkowitego stężenia przeciwciał IgE, które było mierzone na początku badania. Dawka leku została dobrana w taki sposób, by zapewnić przynajmniej 0,016 mg leku na kilogram masy ciała dla każdej IU/ml przeciwciał IgE; w próbie *Chanez 2010* podano jedynie, że omalizumab podawano w dawce dopasowanej do stężenia przeciwciał IgE i masy ciała chorego, zgodnie z tablicami dawkowania leku. Lek podawano co 2 lub 4 tygodnie. W badaniu *ETOPA* wyjaśniono, że pacjenci wymagający miesięcznej dawki poniżej 300 mg (a w próbie *EXALT* 75mg-300 mg) otrzymywali iniekcję raz na 4 tygodnie, natomiast w przypadku pacjentów wymagających większych ilości leku (225mg-375 mg w próbie *EXALT*), dawka została podzielona i była podawana co 2 tygodnie, co miało zmniejszyć objętość pojedynczej iniekcji, a także zmniejszyć ich liczbę przy każdej wizycie. W tabeli poniżej zestawiono informacje odnośnie charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w każdym z ramion ocenianych badań.

Pacjenci zostali objęci najlepszą standardową opieką medyczną (SoC), i we wszystkich badaniach zostali podzieleni na dwie grupy, z których jedna otrzymywała omalizumab jako dodatkowy lek do już stosowanej terapii, a druga grupa nie otrzymywała omalizumabu. W badaniach przeprowadzonych z podwójnym zaślepieniem (*INNOVATE*, *Chanez 2010*, *Hanania 2011*), w grupie kontrolnej chorym podawano placebo w celu utrzymania tego zaślepienia.

Tabela 84. Charakterystyka procedur medycznych, którym zostały poddane osoby badane w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu – opis interwencji.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
<i>Chanez 2010</i>	<u>Omalizumab (OMA)</u> [#] , co 2 lub 4 tygodnie, w dawce dopasowanej do poziomu IgE w surowicy i m.c. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (nie zmieniana w trakcie badania)	<u>Placebo (PBO)</u> (sól fizjologiczna; podawane w takiej samej częstotliwości i objętości jak omalizumab) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (nie zmieniana w trakcie badania)	<ul style="list-style-type: none"> • dozwolone: leczenie towarzyszące
<i>ETOPA</i>	<u>Omalizumab (OMA)</u> , co 2 ^{##} lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + <u>standardowa</u>	<u>Standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych NHLBI)	<ul style="list-style-type: none"> • salbutamol jako lek ratunkowy

Badanie	Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
	<u>terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych NHLBI)		
EXALT	<u>Omalizumab (OMA)</u> , 75-300 mg co 4 tygodnie lub 225-375 mg co 2 tygodnie, zgodnie z tabelą dawkowania, opartej na m.c. i całkowitej ilości przeciwciał IgE + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (ICS + LABA [§])	<ul style="list-style-type: none"> • krótko działające β_2-mimetyki jako leki ratunkowe • OCS, teofilina, kromony, leki przeciwleukotrienowe (jeśli stosowane w stabilnej dawce na > 4 tygodnie przed randomizacją)
Hanania 2011	<u>Omalizumab (OMA)</u> , co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg/2 \times dzień [flutykazon] + LABA)	<u>Placebo (PBO) + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg/2 \times dzień [flutykazon] + LABA)	<ul style="list-style-type: none"> • albuterol jako lek ratunkowy • OCS w celu leczenia zaostrzeń astmy[^] • leki przeciwleukotrienowe (w tym montelukast i zafirlukast); zileuton; doustne, wziewne lub donosowe leki przeciwcholinergiczne; stabilizatory komórek tucznych (w tym kromoglikan i nedokromil); immunoterapia swoista; teofilina; leczenie podtrzymujące OCS stosowane przewlekłe^{^^} • w trakcie fazy wstępnej chorym nie wolno było stosować lewalbuterolu, soli złota, antybiotyków makrolidowych, metotreksatu, cyklosporyny, dożylnych immunoglobulin lub immunosupresantów
INNOVATE	<u>Omalizumab (OMA)</u> , co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych GINA z 2002 r.)	<u>Placebo (PBO)</u> (dopasowane do omalizumabu) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (opieka medyczna oraz leczenie wg wytycznych GINA z 2002 r., stała dawka leków)	<ul style="list-style-type: none"> • krótko działające β_2-mimetyki jako leki ratunkowe • dodatkowe leki przeciwastmatyczne: przyjmowane regularnie od ≥ 4 tygodni przed randomizacją (teofilina, doustne β_2-mimetyki i antyleukotrieny) oraz utrzymywanie terapii OCS (do 20 mg/dzień), pod warunkiem wystąpienia ≥ 1 pogorszenia astmy podczas 12 miesięcy ich stosowania
QUALITX	<u>Omalizumab (OMA)</u> , co 2 lub 4 tygodnie, w dawce 150-375 mg dopasowanej na podstawie IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE i m.c.+ <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (LABA + ICS)	<u>Standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (ICS + LABA)	<ul style="list-style-type: none"> • nie sprecyzowano

dostarczony w postaci sterylnego, suchego proszku do sporządzenia roztworu;

u chorych wymagający dawki leku ≥ 300 mg;

§ przyjęto na podstawie kryteriów selekcji chorych;

^ dozwolone dostosowywanie dawkowania; w przypadku pozostałych leków stosowanych w badaniu (omalizumab, ICS, LABA i inne leki przeciwastmatyczne) zabroniona była zmiana dawkowania;

^^ w tym: prednizon w dawce 2-40 mg/dzień lub 5-80 mg co drugi dzień przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą skryningową (lub równoważna dawka innego kortykosteroidu); chorzy zaklasyfikowani byli jako grupa M3 terapii astmy jeśli wyjściowo stosowali OCS przewlekłe lub mieli ≥ 4 zaostrzenia astmy w trakcie poprzedniego roku wymagające leczenia OCS;

ICS wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*);

OCS doustne kortykosteroidy (ang. *oral corticosteroids*);

LABA długodziałające β_2 -mimetyki (ang. *long acting beta agonists*).

We wszystkich badaniach chorzy podczas okresu obserwacji kontynuowali dotychczasową terapię przeciwastmatyczną, która odpowiadała rekomendacjom GINA odnośnie leczenia stopnia 4. i wymagała podawania wysokich dawek ICS i długodziałających β_2 -mimetyków (LABA) (co wynikało z kryteriów włączenia dotyczących wcześniejszej terapii lub było bezpośrednio zaznaczone w próbie *INNOVATE*). W badaniach *INNOVATE* i *EXALT* zaznaczono, że w fazie wstępnej możliwa była zmiana dawki podawanych leków w celu zoptymalizowania terapii (jednak nie później niż do 4. tygodnia przed fazą główną), po rozpoczęciu fazy głównej takie dostosowywanie dawki nie było już dozwolone (stała dawka leków). Natomiast w badaniu *Hanania 2011* w trakcie fazy wstępnej nie wprowadzono dostosowywania dawki leków na astmę i zabronione było wprowadzanie nowych leków. Chorzy pozostawali w tej fazie aż do stwierdzenia w 2 kolejnych tygodniach niewystarczającej kontroli objawów choroby, pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA.

W badaniach *ETOPA*, *INNOVATE*, *Hanania 2011* i *EXALT* podano, że pacjenci mogli korzystać z leków ratunkowych (podawanych w nagłej potrzebie) z grupy krótko działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych (SABA, z ang. *short acting beta agonists*) (wyłącznie salbutamol w *ETOPA* i *Hanania 2011*); chorzy odnotowywali konieczność użycia takich leków w codziennie prowadzonych dzienniczkach. W większości badań dopuszczono stosowanie dodatkowych leków przeciwastmatycznych, jeśli były stosowane regularnie przed rozpoczęciem badania albo w przypadku występowania zaostrzeń choroby (szczegóły na ten temat zawiera Tabela 84).

3.1.4. Skuteczność kliniczna

W ocenie skuteczności klinicznej omalizumabu uwzględniono 5 badań klinicznych z randomizacją, w których stosowanie tego leku w skojarzeniu ze standardową terapią przeciwastmatyczną (SoC) porównywano z samą terapią standardową (SoC): *ETOPA*, *EXALT*, *INNOVATE*, *Hanania 2011* i *QUALITX*. W badaniach *Hanania 2011* i *INNOVATE* w grupach kontrolnych chorym podawano placebo w celu podwójnego zaślepienia, a pozostałe próby przeprowadzono bez zaślepienia. Jedynie w badaniu *Chanaz 2010* nie przedstawiono oceny skuteczności klinicznej, którego celem była analiza wpływu omalizumabu na ekspresję receptora FcεRI na komórkach bazofili i komórek pDC2 we krwi.

W niniejszym raporcie w przypadku badania *ETOPA* uwzględniono jedynie dane dla podgrupy chorych z ciężką astmą otrzymujących leczenie przeciwastmatyczne 4. stopnia według wytycznych GINA (publikacja *Niven 2008*), którzy odpowiadali populacji innych prób.

Gdy było to możliwe wykonywano metaanalizę danych z poszczególnych badań, wykorzystując najdłuższy okres obserwacji zastosowany w poszczególnych próbach. Istotne statystycznie różnice po-

między grupami wyróżniano pogrubioną czcionką. Przedstawiono ocenę tylko punktów końcowych, dla których było możliwe wykonanie porównania pośredniego mepolizumabu z omalizumabem.

3.1.4.1. Zaostrzenia astmy

W badaniach *ETOPA*, *EXALT*, *Hanania 2011* i *INNOVATE* przeprowadzono ocenę częstości występowania zaostrzeń astmy, wyróżniając klinicznie istotne oraz ciężkie (*severe*) zaostrzenia choroby. Dane prezentowano w postaci średniej liczby zdarzeń (w przeliczeniu na pacjenta) w danym okresie obserwacji – od 28 do 52 tygodni, w zależności od badania; dla porównań międzygrupowych prezentowano częstość względną (*rate ratio*), zdefiniowaną jako stosunek częstości w grupie omalizumabu do częstości w grupie kontrolnej. W pozostałych próbach nie przedstawiono danych tego typu (w próbie *QUALITX* wykonano co prawda ocenę zaostrzeń astmy ogółem, ale dane przedstawiono w postaci liczby i odsetka chorych, dlatego nie było możliwości ich wykorzystania w metaanalizie).

3.1.4.1.1. Klinicznie istotne zaostrzenia astmy

Powyższy punkt końcowy zdefiniowano jako pogorszenie objawów astmy wymagające zastosowania leczenia systemowego kortykosteroidami (*ETOPA*, *EXALT*, *Hanania 2011*, *INNOVATE*; przez co najmniej 3 dni dodatkowo w *Hanania 2011*). W badaniu *Hanania 2011* podano przy tym, że w przypadku chorych już stosujących systemowe kortykosteroidy zaostrzenia astmy wymagały zwiększenia dziennej dawki prednizonu o przynajmniej 20 mg (lub równoważnej dawki innego OCS) (bezpośrednio w badaniu tym oceniano zaostrzenia astmy zdefiniowane protokołem, bez określenia ich jako klinicznie istotne, niemniej przytoczona definicja odpowiada tej, którą przedstawiono jako klinicznie istotne zaostrzenie choroby w pozostałych badaniach).

Dane dotyczące częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy zamieszczono w poniższej tabeli. W próbie klinicznej *INNOVATE* wyniki dla rozpatrywanego punktu końcowego (który stanowił główną miarę skuteczności klinicznej) przedstawiono po korekcie uwzględniającej wyjściową różnicę pomiędzy grupami w częstości występowania zaostrzeń astmy w ciągu 1 roku poprzedzającego skryning i fazę wstępną.

Tabela 85. Częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

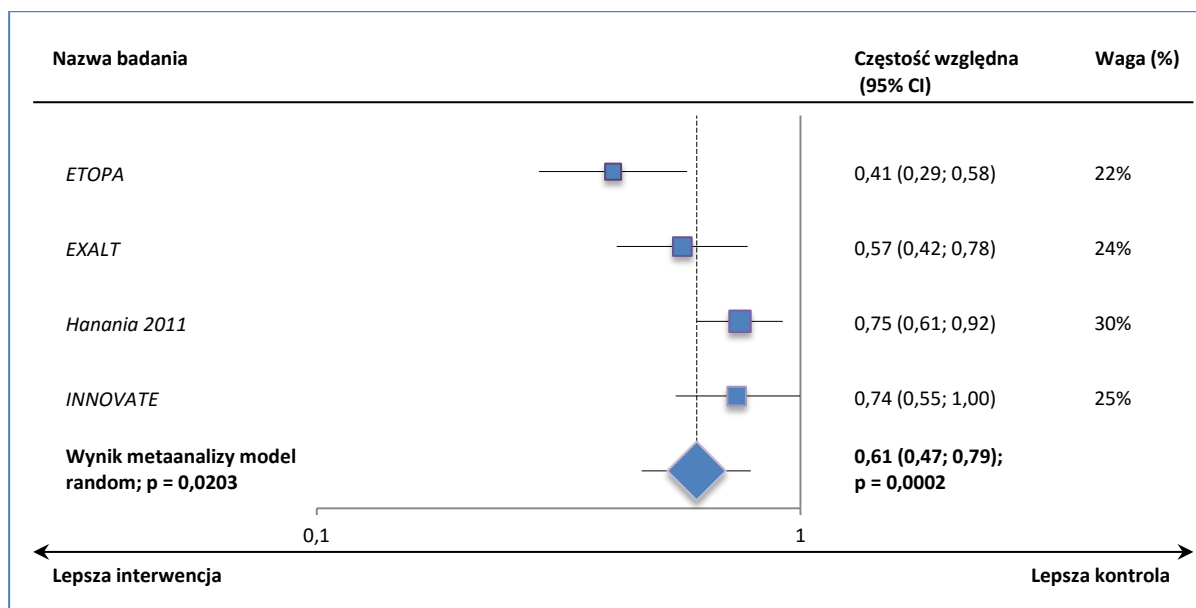
Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		Częstość względną (95% CI); p
		N	Częstość występowania (95% CI)	N	Częstość występowania (95% CI)	
<i>ETOPA</i>	52 tyg.	115	1,26 (bd.)	49	3,06 (bd.)	0,410 (0,288; 0,583); p < 0,001
<i>EXALT</i>	32 tyg.	272	0,55 (bd.)	128	0,98 (bd.)	0,570 (0,417; 0,778); p < 0,001

Badanie	Okres	Omalizumab	Kontrola	Częstość względna
<i>Hanania 2011</i>	48 tyg.	427 0,66 (bd.)	421 0,88 (bd.)	0,75 (0,61; 0,92); p = 0,006
<i>INNOVATE</i> [^]	28 tyg.	209 0,68 (0,53; 0,87)	210 0,91 (0,73; 1,14)	0,738 (0,552; 0,998); p = 0,042

[^] przedstawiono wyniki analizy z korekcją wyjściowych różnic pomiędzy grupami pod względem częstości występowania zaostrzeń astmy w okresie 1 roku przed skryningiem i fazą wstępną; w analizie bez dopasowania różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, częstość względna: 0,806, p = 0,153.

We wszystkich powyższych badaniach terapia z udziałem omalizumabu w porównaniu do kontrolnego schematu leczenia odznaczała się istotnie mniejszą częstością występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, $p < 0,05$. Wnioskowanie płynące z poszczególnych badań potwierdzono metaanalizą danych, której wynik wskazuje, iż w okresie do 52 tygodni leczenia, omalizumab dodany do SoC w porównaniu do SoC prowadzi do zmniejszenia częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy o około 40%, i zmiana ta jest istotna statystycznie, $p = 0,0002$, częstość względna: 0,61 (95% CI: 0,47; 0,79). W obliczeniach zastosowano metodę odwrotnych wariacji oraz model efektów losowych z powodu znamiennej heterogeniczności wyjściowych danych, $p = 0,0203$.

Wykres 44. Metaanaliza względnej częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (metoda odwrotnych wariacji) w okresie obserwacji do 52 tygodni; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.1.4.1.2. Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy

W badaniu *Hanania 2011* stosowanie omalizumabu w porównaniu do placebo (oba dodane do SoC) w sposób istotny statystycznie wydłużał czas do wystąpienia pierwszego klinicznie istotnego zaostrzenia astmy, HR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,93), $p = 0,008$.

Tabela 86. Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.

Bada-	Okres	Omalizumab	Kontrola	HR (95% CI)
-------	-------	------------	----------	-------------

nie obser- wacji	N	Liczba zdarzeń	mediana czasu do wystąpienia kli- nicznie istotnego zaostżenia astmy	N	Liczba zdarzeń	mediana czasu do wystąpienia klinicz- nie istotnego za- ostżenia astmy	
<i>Hana- nia 2011</i>	48 tyg.	421	bd.	bd.	427	bd.	0,74 (0,60; 0,93), p = 0,008

3.1.4.1.3. Zaostżenia astmy prowadzące do hospitalizacji

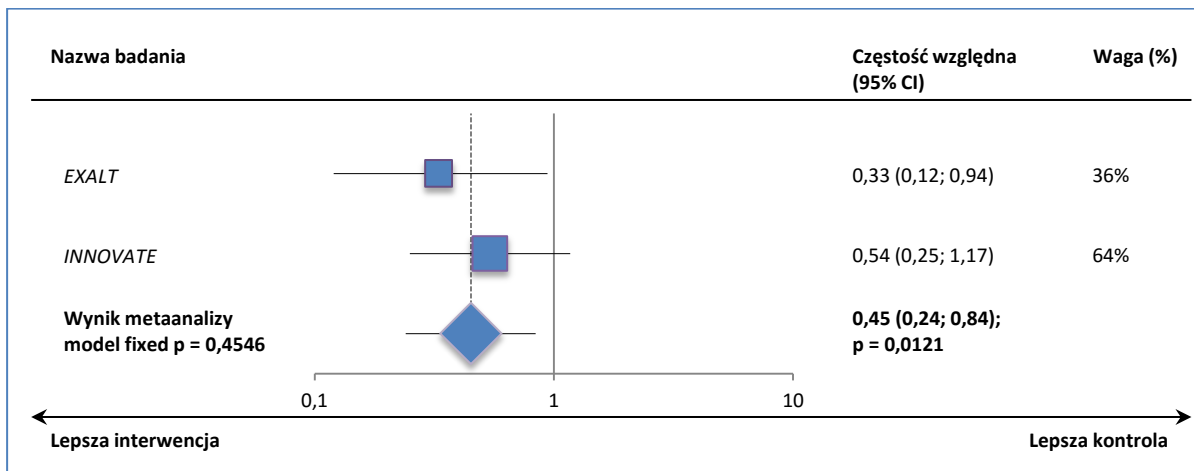
W dwóch badaniach (*EXALT*, *INNOVATE*) przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zaostżeń astmy prowadzących do hospitalizacji (w przeliczeniu na pacjenta w danym okresie obserwacji), a także częstość względną (*rate ratio*) wystąpienia tego zdarzenia w grupach omalizumabu w porównaniu do grup kontrolnych. Dane zawiera poniższa tabela.

Tabela 87. Częstość występowania zaostżeń astmy prowadzących do hospitalizacji; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab			Kontrola			Częstość względną (95% CI)
		N	Liczba zdarzeń	Częstość występowania	N	Liczba zdarzeń	Częstość występowania	
<i>EXALT</i>	28 tyg.	272	bd.	0,05	128	bd.	0,14	0,33 (0,118; 0,937); p = 0,037
<i>INNOVATE</i>	28 tyg.	209	13	0,06	210	25	0,12	0,540 (0,250; 1,166); p = 0,117

W badaniu *EXALT* zaostżenia astmy prowadzące do hospitalizacji występowały rzadziej w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej, częstość względną wystąpienia tego zdarzenia wyniosła 0,33 (95% CI: 0,118; 0,937) i była istotna statystycznie, p = 0,037. W próbie *INNOVATE* różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, p = 0,117. W wyniku metaanalizy danych z powyższych badań wykazano istotny statystycznie wpływ terapii z udziałem omalizumabu na zmniejszenie częstości zaostżeń prowadzących do hospitalizacji, częstość względną: 0,45 (95% CI: 0,24; 0,84), p = 0,0121. Wyniki metaanalizy zawiera poniższy wykres.

Wykres 45. Metaanaliza względnej częstości zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji w okresie 28 tygodni obserwacji (metoda odwrotnych wariancji); omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.1.4.2. Ocena kontroli objawów astmy

Jedynie w badaniu EXALT przedstawiono ocenę kontroli objawów astmy według kwestionariusza ACQ (ang. *Asthma Control Questionnaire*), którego wynik mieści się w zakresie 0-6, gdzie 0 oznacza dobrą kontrolę astmy, a 6 – słabą kontrolę choroby (szczegółowy opis kwestionariusza przedstawiono w załączniku). Ogółem, wartości powyżej 1,5 punktu wskazują na brak kontroli (Juniper 2006). W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące zmian wyniku powyższego kwestionariusza po 32 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości początkowej dla populacji ogółem oraz podgrupy chorych, którzy wyjściowo wymagali terapii OCS.

Tabela 88. Zmiana wyniku kwestionariusza ACQ w trakcie okresu obserwacji w badaniu EXALT (Bousquet 2011); omalizumab + SoC vs SoC.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		MD (95% CI); p
		N	Średnia zmiana od w.p. (SD) [pkt.]	N	Średnia zmiana od w.p. (SD) [pkt.]	
EXALT	32 tyg.	238	-0,91 (1,25*)	104	-0,04 (1,12*)	-0,87 (-1,09; -0,65); p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po 32 tygodniach obserwacji w obu grupach odnotowano poprawę kontroli objawów astmy według kwestionariusza ACQ, a średnia zmiana była istotnie statystycznie większa w przypadku terapii z udziałem omalizumabu w porównaniu do kontrolnego schematu leczenia, odpowiednio -0,91 vs -0,04 punktu, MD = -0,87 (95% CI: -1,09; -0,65), p < 0,001.

3.1.4.3. Ocena jakości życia związana z astmą

Ocenę jakości życia związanej z astmą przeprowadzono w badaniach ETOPA, Hanania 2011, INNOVATE i QUALITX. Rozpatrywany punkt końcowy został oceniony za pomocą kwestionariusza AQLQ (ang.

Asthma Quality of Life Questionnaire), przy czym w próbie *Hanania 2011* użyto jego wersji standaryzowanej AQLQ(S), a w badaniu *ETOPA* wersji skróconej – mini-AQLQ. Wszystkie te wersje kwestionariusza są ze sobą zgodne w kontekście ogólnego wyniku i dają podobne wyniki punktowe (wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia) (*Juniper 1999, Juniper 1999a*). Szczegółowy opis kwestionariusza AQLQ i jego wersji zawiera załącznik 3.3.4.

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące średnich zmian ogólnego wyniku stosowanych wersji kwestionariusza AQLQ w poszczególnych badaniach; w badaniu *Hanania 2011* ocenę tych zmian wykonano z zastosowaniem dwóch metod – modelu efektów mieszanych (MEM, z ang. *mixed-effects model*) i analizy kowariancji z imputowaniem danych ostatnią dostępną wartością (LOCF, z ang. *last observation carried forward*).

Tabela 89. Zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ w trakcie okresu obserwacji; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		MD (95% CI); p
		N	Średnia zmiana od w.p. (SD) [pkt.]	N	Średnia zmiana od w.p. (SD) [pkt.]	
<i>ETOPA</i>	52 tyg.	99	1,32 (bd.)	37	0,17 (bd.)	1,15 (0,47; 1,83)[#]; p < 0,001
<i>Hanania 2011</i>	Analiza modelem efektów mieszanych (MEM)					
	48 tyg.	427	bd.	421	bd.	0,29 (0,15; 0,43), IS
	Analiza kowariancji z imputacją danych metodą LOCF					
	48 tyg.	427	1,15 (bd.)	421	0,92 (bd.)	0,23 (0,07; 0,39); p = 0,005
<i>INNOVATE</i>	28 tyg.	204	0,91 (bd.)	205	0,46 (bd.)	0,45 (0,18; 0,72)[#]; p < 0,001
<i>QUALITX</i>	20 tyg.	77	1,3 (0,88*)	36	-0,1 (0,60*)	1,4 (1,08; 1,72)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

obliczono na podstawie wartości p podanej w publikacji źródłowej, według instrukcji zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0) (*Higgins 2011*);

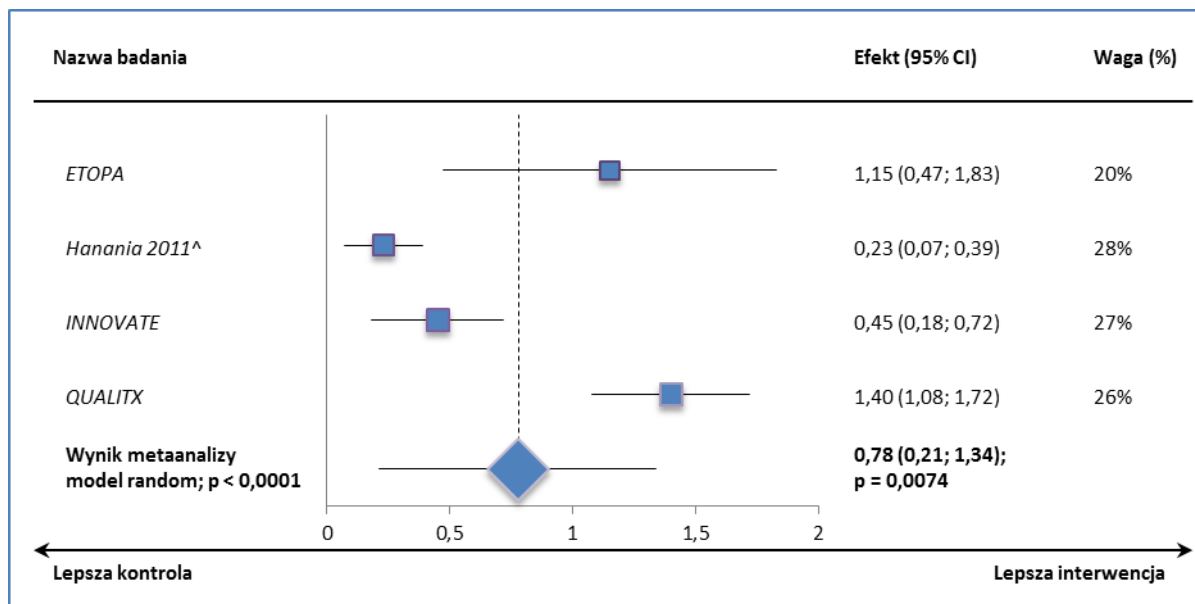
IS istotne statystycznie.

Ogólny wynik oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ uległ większej średniej poprawie na końcu okresu obserwacji w stosunku do wartości wyjściowej u chorych otrzymujących omalizumab, niż u pacjentów w grupie kontrolnej – różnica średnich zmian pomiędzy grupami wynosiła od 0,23 do 1,4 punktu i w każdym przypadku była istotna statystycznie, $p < 0,001$ (*ETOPA, Hanania 2011, INNOVATE, QUALITX*). W badaniu *Hanania 2011* istotny statystycznie efekt w postaci poprawy jakości życia związany ze stosowaniem omalizumabu wykazano w obu wariantach analizy (z użyciem dwóch różnych modeli statystycznych).

Wykorzystując dane z powyższych badań przeprowadzono metaanalizę różnicy średnich zmian ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ pomiędzy grupami, na podstawie której stwierdzono istotny

statystycznie wpływ terapii z udziałem omalizumabu w porównaniu do terapii kontrolnej na poprawę jakości życia chorych, WMD = 0,78 (95% CI: 0,21; 1,34), p = 0,0074. Wynik metaanalizy zawiera poniższy wykres.

Wykres 46. Metaanaliza średnich różnic zmian ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ w okresie obserwacji do 52 tygodni (metoda odwrotnych wariancji); omalizumab +SoC vs SoC ± PBO.



[^] w obliczeniach uwzględniono wynik analizy ANCOVA, z imputacją brakujących danych metodą LOCF, z uwagi na podobną imputację danych zastosowaną w badaniach INNOVATE i QUALITX; w badaniu ETOPA nie sprecyzowano tego typu informacji.

3.1.4.4. Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej – FEV₁

W badaniach ETOPA, EXALT, INNOVATE i QUALITX przedstawiono dane dotyczące średnich zmian wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (mierzonej w litrach) (FEV₁) w obrębie ocenianych grup. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Zmiana bezwzględnej wartości FEV₁ w trakcie okresu obserwacji; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		MD (95% CI); p
		N	Średnia zmiana od w.p. (SD) [I]	N	Średnia zmiana od w.p. (SD) [I]	
ETOPA	52 tyg.	115	0,16* (bd.)	49	-0,15* (bd.)	0,32 (bd.) [^]
EXALT	32 tyg.	272	bd.	128	bd.	0,13 (0,03; 0,23); p = 0,011
INNOVATE	28 tyg.	209	0,190 (bd.)	210	0,096 (bd.)	0,094* (bd.)
QUALITX	20 tyg.	76	0,13 (0,35*)	37	-0,003 (0,36*)	0,133 (0,002; 0,264)[#]; p = 0,049

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

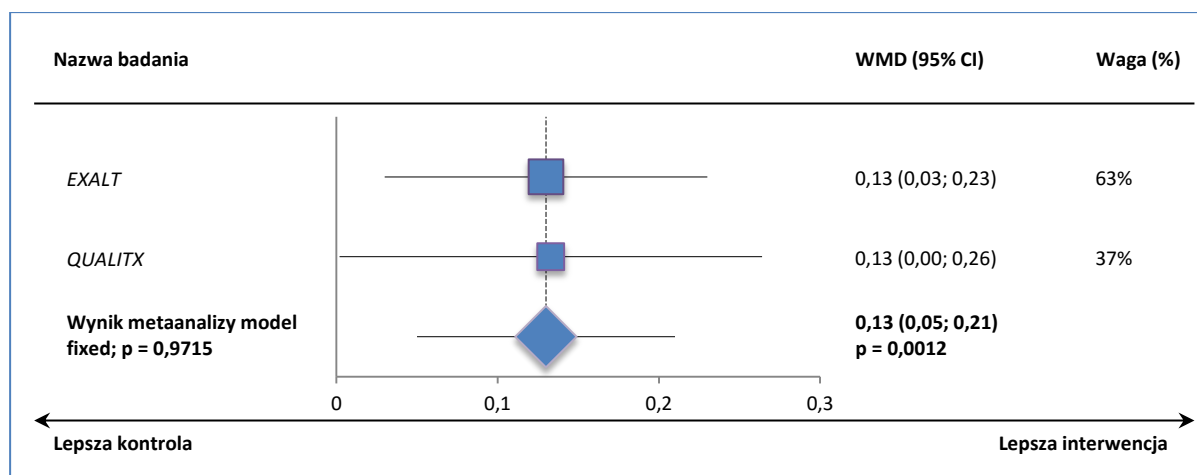
[^] odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich końcowych wartości FEV₁, odpowiednio 2,48 l vs 2,28 l, p = 0,02;

[#] obliczono na podstawie wartości p podanej w publikacji źródłowej, według instrukcji zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0) (Higgins 2011).

W badaniach *EXALT* i *QUALITX* odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, na korzyść terapii z udziałem omalizumabu, w ocenie zmian wartości FEV_1 , odpowiednio MD = 0,13 l (95% CI: 0,03; 0,23), p = 0,011 i MD = 0,133 l (95% CI: 0,002; 0,264), p = 0,049 (wynik na granicy istotności). W pozostałych próbach nie przedstawiono analizy statystycznej zmian opisywanego parametru, niemniej wartości liczbowe wskazują na zwiększenie wartości FEV_1 u chorych leczonych omalizumabem i na jej ubytek (*ETOPA*) lub nieznaczną poprawę (*INNOVATE*) u pacjentów w grupach kontrolnych.

Istotny statystycznie wpływ stosowania omalizumabu i SoC na poprawę wartości FEV_1 , w porównaniu do terapii SoC, potwierdzono w wyniku metaanalizy danych z badań *EXALT* i *QUALITX*, WMD = 0,13 (95% CI: 0,05; 0,21), p = 0,0012. Szczegóły dotyczące przeprowadzanej metaanalizy zawiera poniższy wykres.

Wykres 47. Metaanaliza średnich zmian wartości FEV_1 w okresie obserwacji do 32 tygodni (metoda odwrotnych wariancji); omalizumab + SoC vs SoC.



3.1.4.5. Użycie doustnych kortykosteroidów

Jedynie w badaniu *EXALT* (Siergiejko 2011) przedstawiono ocenę zmian użycia dodatkowej terapii doustnymi kortykosteroidami (OCS) u chorych, którzy wyjściowo wymagali ich stosowania – w grupie omalizumabu było to 59/272 (22%), a w grupie kontrolnej 23/128 (18%) pacjentów. W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące zmniejszenia lub zakończenia stosowania (OCS).

Tabela 91. Ocena zmian schematu stosowania doustnych kortykosteroidów w badaniu *EXALT* (Siergiejko 2011); omalizumab + SoC vs SoC.

Badanie	Omalizumab		Kontrola		RB (95% CI)	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Zmniejszenie dawki OCS						
<i>EXALT</i>	59	18 (30,5%)	23	4 (17,4%)	1,75 (0,66; 4,63)* p = 0,2563*	0,13 (-0,06; 0,33) p = 0,1861

Badanie	Omalizumab		Kontrola		RB (95% CI)	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
Możliwość zakończenia stosowania OCS						
<i>EXALT</i>	59	19 (32,2%)	23	3 (13,0%)	2,47 (0,81; 7,55)* p = 0,1132*	0,19 (0,01; 0,37) p = 0,0392
Zmniejszenie dawki lub możliwość zakończenia stosowania OCS						
<i>EXALT</i>	59	37* (62,7%)	23	7* (30,4%)	2,06 (1,08; 3,94)* NNT = 4 (2; 11)* p = 0,013	0,32 (0,10; 0,55) p = 0,0049

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych ze zmniejszeniem dawki stosowanych OCS, podobnie jak odsetek pacjentów, u których możliwe było całkowite zakończenie ich stosowania, był zbliżony w grupach omalizumabu i kontrolnej, odpowiednio 30,5% vs 17,4%, p = 0,2563 i 32,2% vs 13,0%, p = 0,1132. Uwzględniając łącznie obydwa powyższe punkty końcowe, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, p = 0,013 i wskazywała na ponad 2-krotnie większe prawdopodobieństwo wystąpienia możliwości zmniejszenia dawki lub zakończenia stosowania OCS w przypadku skojarzenia omalizumabu z SoC w porównaniu do SoC, RB = 2,06 (95% CI: 1,08; 3,94), NNT = 4 (95% CI: 2; 11).

3.1.5. Bezpieczeństwo

Do oceny bezpieczeństwa terapii omalizumabem włączono 5 badań klinicznych: *Chanez 2010*, *EXALT* (*Bousquet 2011*), *Hanania 2011*, *INNOVATE* (*Humbert 2005*) i *QUALITX*. Danych na ten temat nie przedstawiono w przypadku podgrupy chorych z ciężką astmą w badaniu *ETOPA*, którą opisano w skuteczności klinicznej (publikacja *Niven 2008*).

We wszystkich badaniach chorym podawano omalizumab w dawce zależnej od masy ciała i stężenia IgE w surowicy, który stanowił terapię dodaną do zoptymalizowanego leczenia przeciwastmatycznego (SoC). Kontrolę stanowiło optymalne leczenie standardowe (i placebo w próbach przeprowadzonych z podwójnym zaślepieniem, *Chanez 2010*, *Hanania 2011*, *INNOVATE*).

W badaniach *Chanez 2010* i *QUALITX* populację oceny bezpieczeństwa stanowili chorzy poddani randomizacji (ITT), a w badaniach *Hanania 2011* i *INNOVATE* – chorzy poddani randomizacji i otrzymujący ≥ 1 dawkę przypisaną interwencji (w pierwszej próbie ocenę wykonywano zgodnie z przyjmowanym leczeniem, 1 chory przypisany do grupy omalizumabu otrzymał placebo zamiast tego leku). W próbie *EXALT* ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę interwencji i mieli wykonaną w trakcie badania przynajmniej jedną ocenę bezpieczeństwa terapii.

W sytuacji, gdy określone zdarzenie niepożądane raportowano w więcej niż 1 badaniu, wykonywano metaanalizę danych. Różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami wyróżniano pogrubioną czcionką. Zaznaczyć należy, że w przypadku badania *QUALITX* w ocenie uwzględniono dane jedynie w formie opisowej, ponieważ przedstawiały częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych jako odsetki z wszystkich odnotowanych zdarzeń niepożądanych.

3.1.5.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Powyższy punkt końcowy oceniano we wszystkich badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa omalizumabu: *Chanez 2010*, *EXALT*, *Hanania 2011*, *INNOVATE* i *QUALITX*. Poniższa tabela zawiera liczbę i odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem niepożądany (AE, z ang. *adverse event*).

Tabela 92. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane; omalizumab + SoC vs SoC \pm PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Chanez 2010</i>	16 tyg.	20	11 (55%)	11	7 (63,6%)	0,86 (0,48; 1,57) p = 0,6322	-0,09 (-0,44; 0,27) p = 0,6366
<i>EXALT</i>	32 tyg.	274	184 (67,2%)	128	69 (53,9%)	1,25 (1,04; 1,49) NNH = 8 (5; 34) p = 0,0169	0,13 (0,03; 0,24) p = 0,0115
<i>Hanania 2011</i>	48 tyg.	428	344 (80,4%)	420	334 (79,5%)	1,01 (0,94; 1,08) p = 0,7573	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,7572
<i>INNOVATE</i>	28 tyg.	245	177 (72,2%)	237	179 (75,5%)	0,96 (0,86; 1,06) p = 0,4121	-0,03 (-0,11; 0,05) p = 0,4116

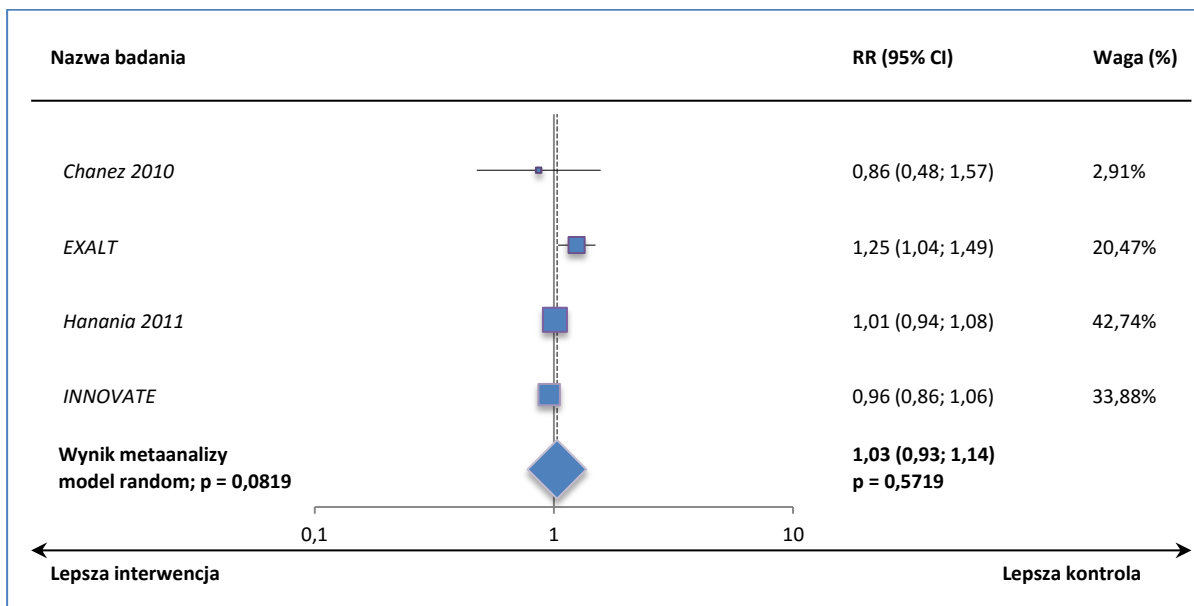
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W większości badań częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona pomiędzy grupami, jedynie w próbie *EXALT* chorzy otrzymujący omalizumab i SoC istotnie statystycznie częściej raportowali zdarzenia niepożądane niż pacjenci otrzymujący wyłącznie SoC, odpowiednio 67,2% vs 53,9%, RR = 1,25 (95% CI: 1,04; 1,49), NNH = 8 (95% CI: 5; 34), p = 0,0169. Wiadomo przy tym, że w badaniach *EXALT* i *INNOVATE* większość AEs miała łagodne do umiarkowanego nasilenie.

Autorzy badania *QUALITX* podali jedynie, że wyróżnione grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem częstości występowania AEs, p = 0,134.

Wynik metaanalizy badań *Chanez 2010*, *EXALT*, *Hanania 2011* i *INNOVATE* potwierdził, iż dodanie omalizumabu do standardowej terapii przeciwastmatycznej, w porównaniu do samego leczenia standardowego, nie skutkuje istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka występowania AEs, RR = 1,03 (95% CI: 0,93; 1,14), p = 0,5719. Wynik metaanalizy zamieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 48. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego; omalizumab + SoC vs SoC \pm PBO.



3.1.5.2. Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane

Częstość występowania ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych oceniano we wszystkich badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa omalizumabu. Dane dotyczące liczby i odsetka chorych, u których wystąpiły ciężkie AEs zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 93. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane; omalizumab + SoC vs SoC \pm PBO.

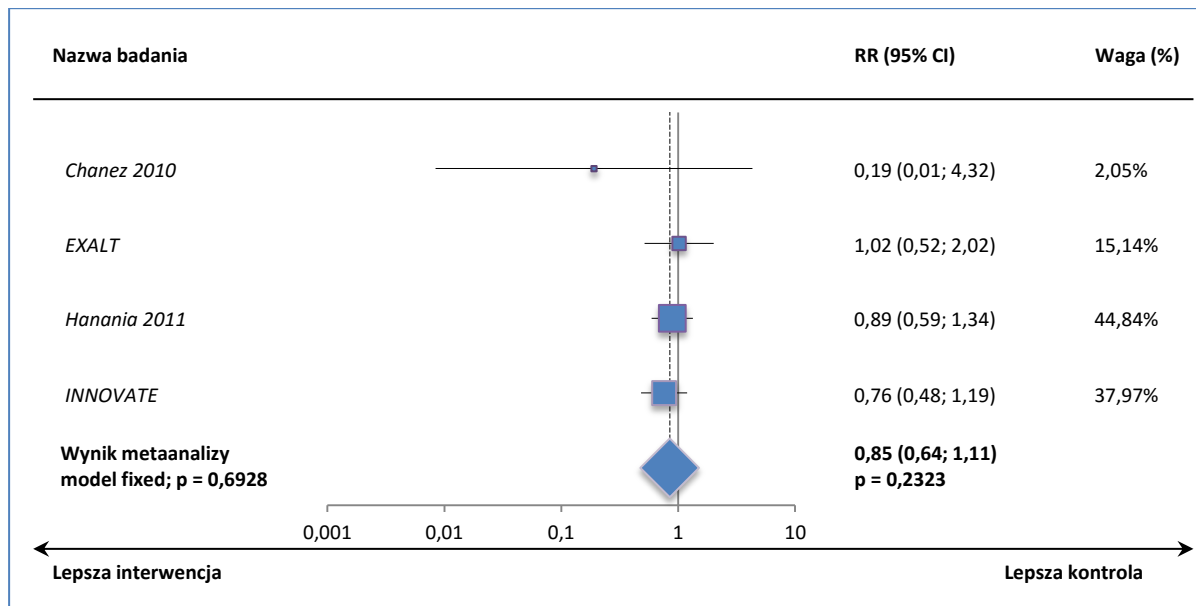
Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Chanez 2010</i>	16 tyg.	20	0 (0,0%)	11	1 (9,1%)	0,19 (0,01; 4,32) p = 0,2977	-0,09 (-0,29; 0,11) p = 0,3686
<i>EXALT</i>	32 tyg.	274	24* (8,8%)	128	11* (8,6%)	1,02 (0,52; 2,02) p = 0,9563	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9562
<i>Hanania 2011</i>	48 tyg.	428	40 (9,3%)	420	44 (10,5%)	0,89 (0,59; 1,34) p = 0,5819	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5818
<i>INNOVATE</i>	28 tyg.	245	29 (11,8%)	237	37 (15,6%)	0,76 (0,48; 1,19) p = 0,2301	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2283

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbach *Chanez 2010*, *EXALT*, *Hanania 2011* i *INNOVATE* w większości grup częstość występowania ciężkich AEs wynosiła 8,6%-15,6%, z wyjątkiem grupy omalizumabu w pierwszej z próbie, w której nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego. W żadnym z badań ryzyko częstość występowania opisywanych AEs nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Wnioskowanie to potwierdzono w wyniku metaanalizy danych z poszczególnych badań, RR = 0,85 (95% CI: 0,64; 1,11), p = 0,2323 (Wykres 49).

Autorzy badania *QUALITX* podali jedynie, że u chorych otrzymujących omalizumab i SoC odnotowano 3 ciężkie zdarzenia niepożądane.

Wykres 49. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.1.5.3. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Dane dotyczące chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem przedstawiono w badaniach *EXALT* i *INNOVATE* (w pierwszej próbie sprecyzowano, że były to AEs w przypadku których podejrzewano związek z terapią, z ang. *suspected*). Dane te zawiera poniższa tabela.

Tabela 94. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>EXALT</i>	32 tyg.	247	31*^ (12,4%)	128	bd.	-	-
<i>INNOVATE</i>	28 tyg.	245	29^^ (11,8%)	237	22 (9,3%)	1,28 (0,75; 2,15) p = 0,3638	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3608

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ najczęstsze: ból głowy (1,8%), ból stawów (1,1%) oraz: ból w miejscu iniekcji, reakcje w miejscu iniekcji, złe samopoczucie, zawroty głowy, skurcze mięśni, ból mięśni, świąd, pokrzywka i ból kończyn (wszystkie po 0,7%);

^^ w tym ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane w postaci świądu, wysypki i wybroczyn, występujące u 1 chorego.

W badaniu *INNOVATE* zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 11,8% chorych w grupie omalizumabu i u 9,3% chorych w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, RR = 1,28 (95% CI: 0,75; 2,15). Autorzy badania *EXALT* podali jedynie, że 12,4% chorych otrzymujących omalizumab raportowało wystąpienie AEs związanych z prowadzoną terapią.

3.1.5.4. Chorzy wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

W większości analizowanych prób klinicznych przedstawiono dane dotyczące chorych przerywających udział w badaniu lub leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (w ramach oceny bezpieczeństwa lub jako element przepływu pacjentów), z wyjątkiem próby *ETOPA*, w której nie przedstawiono informacji na ten temat. W przypadku próby *EXALT* wyróżniono przerwanie leczenia z powodu nieastmatycznych zdarzeń niepożądanych, jak zakończenie udziału w badaniu z powodu zaostrzeń astmy (punkt końcowy stanowiący część oceny bezpieczeństwa we wspomnianej próbie) – w niniejszej analizie obie kategorie opisano łącznie. Szczegóły zawiera poniższa tabela.

Tabela 95. Liczba i odsetek chorych wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

Badanie	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)		
<i>Chanez 2010</i>	20	1 (5,0%*)	11	2 (18,2%*)	0,28 (0,03; 2,70) p = 0,2681	-0,13 (-0,38; 0,12) p = 0,2958
<i>EXALT</i>	274	11^ (4,0%*)	128	3^ (2,3%*)	1,71 (0,49; 6,03) p = 0,4022	0,02 (-0,02; 0,05) p = 0,3499
<i>Hanania 2011</i> §	428	16 (3,7%)	420	10 (2,4%)	1,57 (0,72; 3,42) p = 0,2561	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2503
<i>INNOVATE</i>	245	11 (4,5%)	237	4 (1,7%)	2,66 (0,86; 8,24) p = 0,0898	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0735
<i>QUALITX</i>	78	2 (2,6%)	38	0 (0%)	2,47 (0,12; 50,18) p = 0,5566	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3367

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

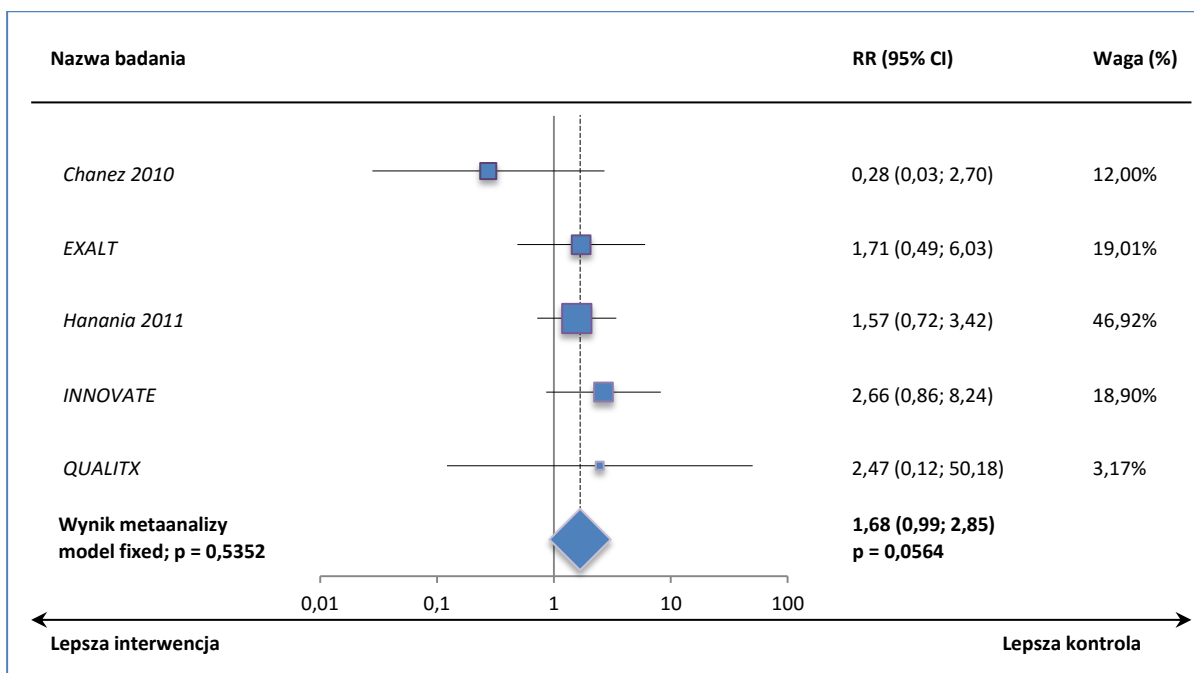
^ w tym przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z astmą: 9 (3,3%) vs 0 (0%), różnica pomiędzy grupami NS (AEs w grupie omalizumabu: stawów, ból mięśni, ból kończyn, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, obniżenie temperatury ciała, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze, ból głowy, ciąża, obfite miesiączki, pokrzywka), oraz: wycofanie z badania z powodu zaostrzeń astmy: 2 (0,7%) vs 3 (2,3%), różnica pomiędzy grupami NS;

§ większość przypadków odnotowano w okresie pierwszych 16 tygodni leczenia.

Odsetek chorych przerywających udział w badaniu lub leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był niewielki i nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami, w większości grup wynosił 1,7%-5,0% (*Chanez 2010*, *EXALT*, *Hanania 2011*, *INNOVATE*, *QUALITX*), wyjątek stanowi ramię kontrolne badania *QUALITX*, w którym nie odnotowano żadnego takiego przypadku, oraz grupa kontrolna w próbie *Chanez 2010*, w której odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 18,2% (była to jednak mała próba kliniczna, w grupie kontrolnej włączająca 11 pacjentów).

Wynik przeprowadzonej metaanalizy wskazuje, iż odsetek pacjentów wycofanych z powyższych badań był porównywalny w grupach omalizumabu w porównaniu do grup kontrolnych, RR = 1,68 (95% CI: 0,99; 2,85), zaznaczyć należy, że wynik zbliżał się do granicy istotności statystycznej. Szczegóły na ten temat zawiera poniższy wykres.

Wykres 50. Metaanaliza ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.1.5.5. Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła

Ocenę częstości występowania zapalenia błony śluzowej nosa i gardła przedstawiono w badaniach *Chanez 2010*, *EXALT* i *INNOVATE*. Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetki chorych, u których wystąpiło to zdarzenie niepożądane.

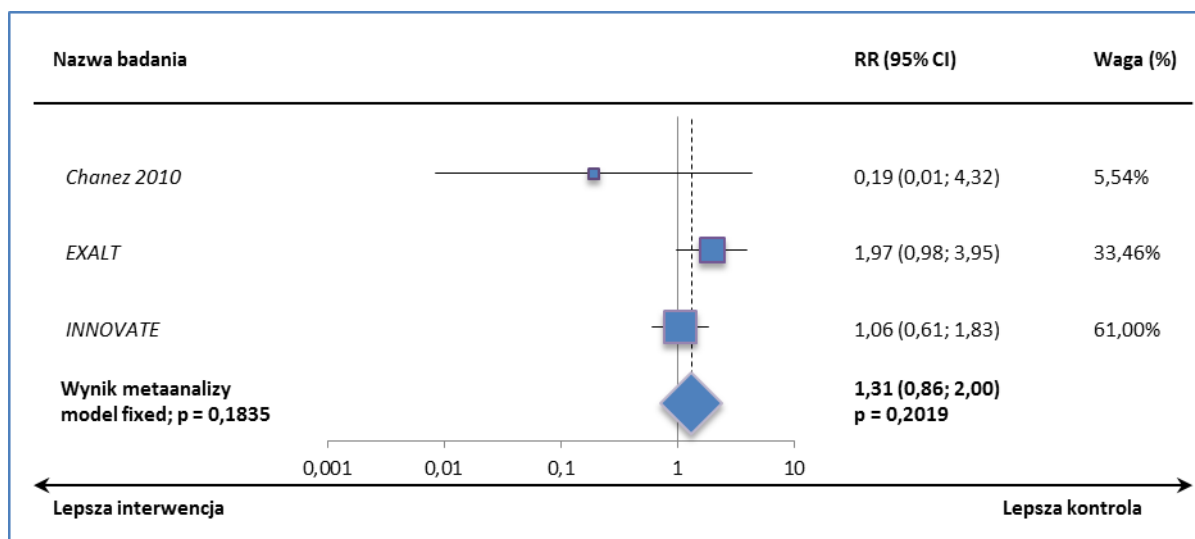
Tabela 96. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej nosa i gardła; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Chanez 2010</i>	16 tyg.	20	0 (0,0%)	11	1 (9,1%)	0,19 (0,01; 4,32) p = 0,2977	-0,09 (-0,29; 0,11) p = 0,3686
<i>EXALT</i>	32 tyg.	274	38 (13,9%)	128	9 (7,0%)	1,97 (0,98; 3,95) p = 0,0556	0,07 (0,01; 0,13) p = 0,0263
<i>INNOVATE</i>	28 tyg.	245	24 (9,8%)	237	22 (9,3%)	1,06 (0,61; 1,83) p = 0,8480	0,01 (-0,05; 0,06) p = 0,8479

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *INNOVATE* zapalenie błony śluzowej nosa i gardła wystąpiło u 9,8% i 9,3% chorych odpowiednio w grupach omalizumabu i kontrolnej, w grupach próby *EXALT* częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego wynosiła odpowiednio 13,9% i 7,0%, natomiast w badaniu *Chanez 2010* odnotowano tylko 1 (9,1%) przypadek zapalenia błony śluzowej nosa i gardła (w grupie kontrolnej). W żadnym z badań ryzyko wystąpienia opisywanego punktu końcowego nie różniło się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami. Wnioskowanie płynące z pojedynczych prób klinicznych potwierdzono wynikiem metaanalizy, RR = 1,31 (95% CI: 0,86; 2,00), p = 0,2019 (patrz Wykres 51).

Wykres 51. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.1.5.6. Nieżyt nosa

Dane dotyczące odsetka chorych, u których odnotowano nieżyt nosa przedstawiono w badaniu *Chanez 2010*. Ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono również w próbie *QUALITX*, ale podano, iż nieżyt nosa stanowił 4,8% wszystkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w grupie omalizumabu i 8,6% w grupie kontrolnej. W poniżej tabeli zamieszczono dane w postaci liczby i odsetka chorych z nieżytem nosa w badaniu *Chanez 2010*.

Tabela 97. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił nieżyt nosa; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Chanez 2010</i>	16 tyg.	20	3 (15%)	11	1 (9,1%)	1,65 (0,19; 14,03) p = 0,6465	0,06 (-0,17; 0,29) p = 0,6161

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Chanez 2010* nieżyt nosa wystąpił u 15% chorych w grupie omalizumabu i u 9,1% chorych w grupie kontrolnej, różnica pomiędzy grupami w częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego nie była istotna statystycznie, RR = 1,65 (95% CI: 0,19; 14,03).

3.1.5.7. Zapalenie zatok

Liczby i odsetki chorych z zapaleniem zatok przedstawiono w badaniach zamieszczonych w poniższej tabeli. Ponadto w próbie *QUALITX* podano, że zapalenie zatok stanowiło 5,3% zdarzeń niepożądanych w grupie omalizumabu i 2,9% w grupie kontrolnej.

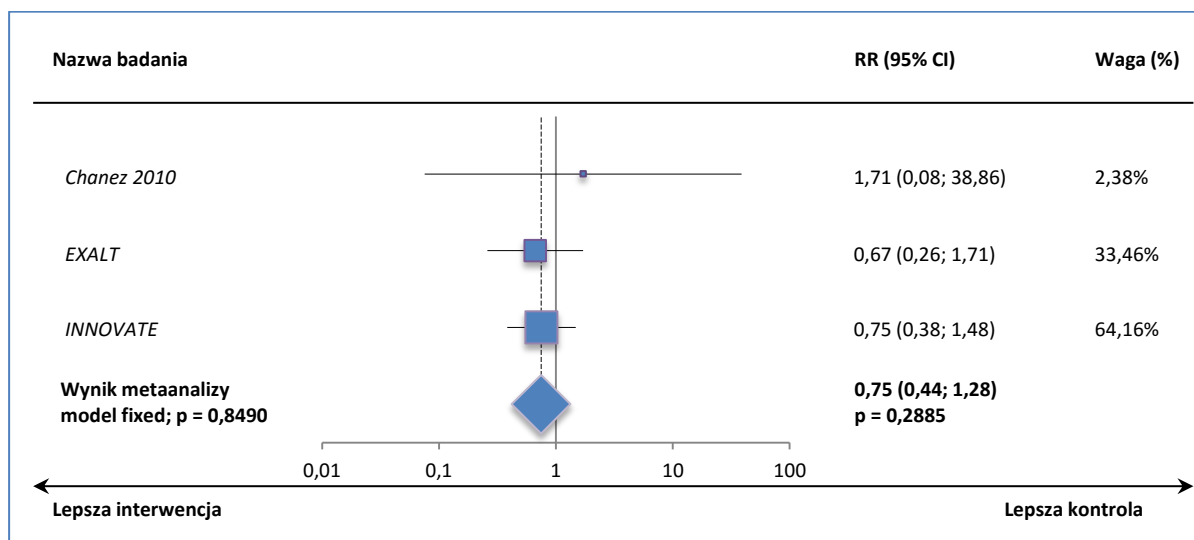
Tabela 98. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie zatok; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Chanez 2010</i>	16 tyg.	20	1 (5%)	11	0 (0%)	1,71 (0,08; 38,86) p = 0,7350	0,05 (-0,11; 0,21) p = 0,5347
<i>EXALT</i>	32 tyg.	274	10 (3,6%)	128	7 (5,5%)	0,67 (0,26; 1,71) p = 0,4005	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4304
<i>INNOVATE</i>	28 tyg.	245	14 (5,7%)	237	18 (7,6%)	0,75 (0,38; 1,48) p = 0,4089	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4077

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z badań (*Chanez 2010*, *EXALT*, *INNOVATE*) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia zapalenia zatok. Odsetek chorych, u których wystąpiło to zdarzenie niepożądane w zależności od grupy wynosił 3,6%-7,6%, z wyjątkiem ramienia kontrolnego w próbie *Chanez 2010*, w którym nie odnotowano żadnego przypadku zapalenia zatok. Brak znamiennej różnicy pomiędzy terapią z udziałem omalizumabu a terapią bez tego leku potwierdzono w wyniku metaanalizy, której wynik przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 52. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.1.5.8. Zapalenie oskrzeli

Ocenę częstości występowania zapalenia oskrzeli przedstawiono w badaniach *Chanez 2010* i *EXALT*. Poniższa tabela przedstawia dane na ten temat.

Tabela 99. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie oskrzeli; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

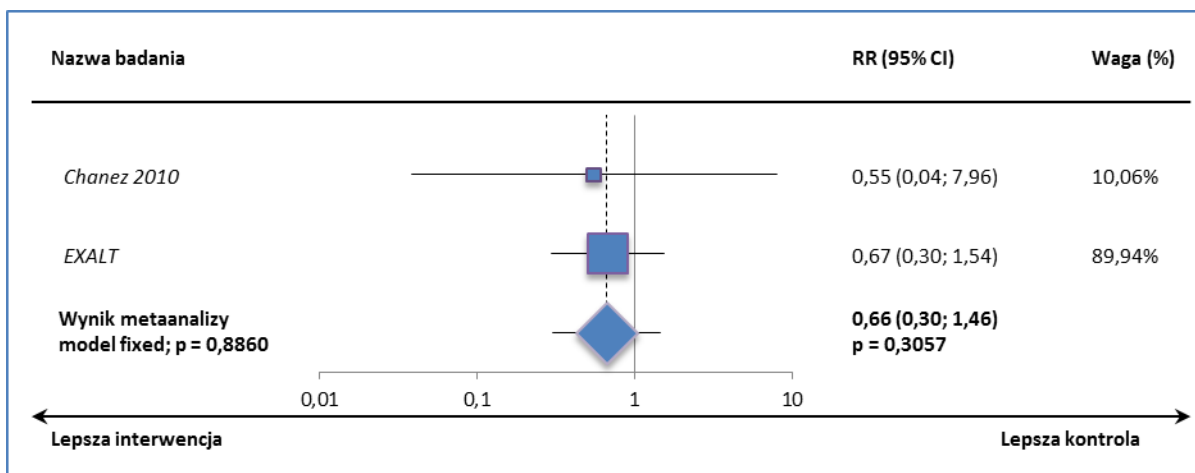
Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Chanez 2010	16 tyg.	20	1 (5%)	11	1 (9,1%)	0,55 (0,04; 7,96) p = 0,6611	-0,04 (-0,24; 0,15) p = 0,6808
EXALT	32 tyg.	274	13 (4,7%)	128	9 (7,0%)	0,67 (0,30; 1,54) p = 0,3492	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3790

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zapalenie oskrzeli występowało rzadziej w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej, odpowiednio u 9,1% vs 5% chorych w badaniu *Chanez 2010* i u 7,0% vs 4,7% chorych w badaniu *EXALT*, w żadnym z porównań różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie.

Ryzyko względne wystąpienia zapalenia oskrzeli uzyskane w wyniku metaanalizy danych dla porównania ocenianych schematów leczenia nie było istotne statystycznie, RR = 0,66 (95% CI: 0,30; 1,46), p = 0,3057. Wynik metaanalizy przedstawia poniższy wykres.

Wykres 53. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.1.5.9. Zakażenia górnych dróg oddechowych

Powyższy punkt końcowy oceniano w próbach *EXALT* i *INNOVATE*. Dane dotyczące chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 100. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

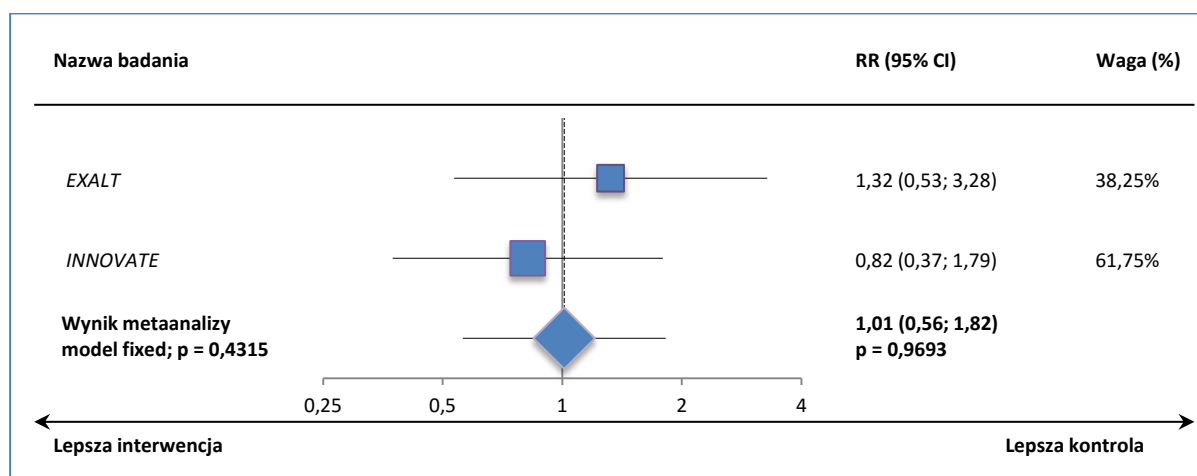
Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
EXALT	32 tyg.	274	17 (6,2%)	128	6 (4,7%)	1,32 (0,53; 3,28) p = 0,5445	0,02 (-0,03; 0,06) p = 0,5221
INNOVATE	28 tyg.	245	11 (4,5%)	237	13 (5,5%)	0,82 (0,37; 1,79) p = 0,6161	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6159

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zakażenia górnych dróg oddechowych obserwowano u 4,5%-6,2% chorych stosujących omalizumab w skojarzeniu z zoptymalizowaną terapią przeciwastmatyczną lub otrzymujących wyłącznie zoptymalizowane leczenie przeciw astmie; ryzyko wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi schematami leczenia (*EXALT*, *INNOVATE*).

Wynik metaanalizy potwierdził brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w ocenie ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych, RR = 1,01 (95% CI: 0,56; 1,82), p = 0,9693. Szczegóły zawiera wykres poniżej.

Wykres 54. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.1.5.10. Ból głowy

W badaniach *Chanex 2010*, *EXALT*, *INNOVATE* i *QUALITX* przedstawiono dane dotyczące częstości występowania u chorych bólu głowy. W ostatnim z nich podano, że ból głowy był najczęstszym zdarzeniem niepożądanym i stanowił 18,8% wszystkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w grupie omalizumabu i 14,3% w grupie kontrolnej. W pozostałych próbach dane prezentowano w postaci liczby i odsetka chorych z opisywanym zdarzeniem niepożądanym, dane te zamieszczono w poniższej tabeli.

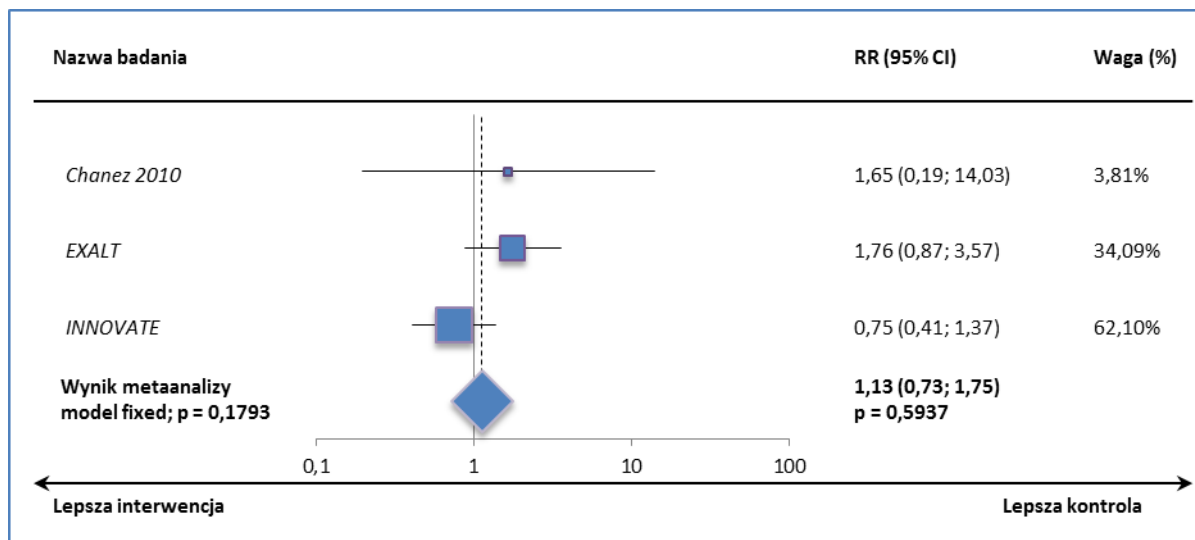
Tabela 101. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Chanex 2010</i>	16 tyg.	20	3 (15%)	11	1 (9,1%)	1,65 (0,19; 14,03) p = 0,6465	0,06 (-0,17; 0,29) p = 0,6161
<i>EXALT</i>	32 tyg.	274	34 (12,4%)	128	9 (7,0%)	1,76 (0,87; 3,57) p = 0,1138	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,0742
<i>INNOVATE</i>	28 tyg.	245	17 (6,9%)	237	22 (9,3%)	0,75 (0,41; 1,37) p = 0,3475	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3461

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniach *Chanez 2010*, *EXALT* i *INNOVATE* w przypadku terapii z udziałem omalizumabu częstość występowania bólu głowy wynosiła 6,9%-15% i była porównywalna z częstością obserwowaną w trakcie stosowania leczenia bez tego leku (7,0%-9,3%). Obliczone w wyniku metaanalizy danych ryzyko względne wyniosło 1,13 (95% CI: 0,73; 1,75), wynik nie był istotny statystycznie, $p = 0,5937$, co oznacza zbliżone ryzyko wystąpienia bólu głowy u chorych otrzymujących oceniane schematy leczenia. Poniższy wykres zawiera szczegóły dotyczące przeprowadzonych obliczeń.

Wykres 55. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.1.5.11. Ból gardła

Ocenę powyższego punktu końcowego przedstawiono wyłącznie w próbie *EXALT*. Poniższa tabela zawiera dane w postaci liczby i odsetka chorych, u których wystąpił ból gardła.

Tabela 102. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból gardła; omalizumab + SoC vs SoC.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>EXALT</i>	32 tyg.	274	14 (5,1%)	128	1 (0,8%)	6,54 (0,87; 49,20) $p = 0,0681$	0,04 (0,01; 0,07) $p = 0,0050$

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia bólu gardła było ponad 6,5-razy większe w grupie omalizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 6,54 (95% CI: 0,87; 49,20), wynik nie był istotny statystycznie, $p = 0,0681$.

3.1.5.12. Kaszel

Częstość występowania kaszlu oceniano w badaniach *EXALT* i *INNOVATE*. Poniższa tabela przedstawia dane na temat częstości występowania powyższego zdarzenia niepożądanego.

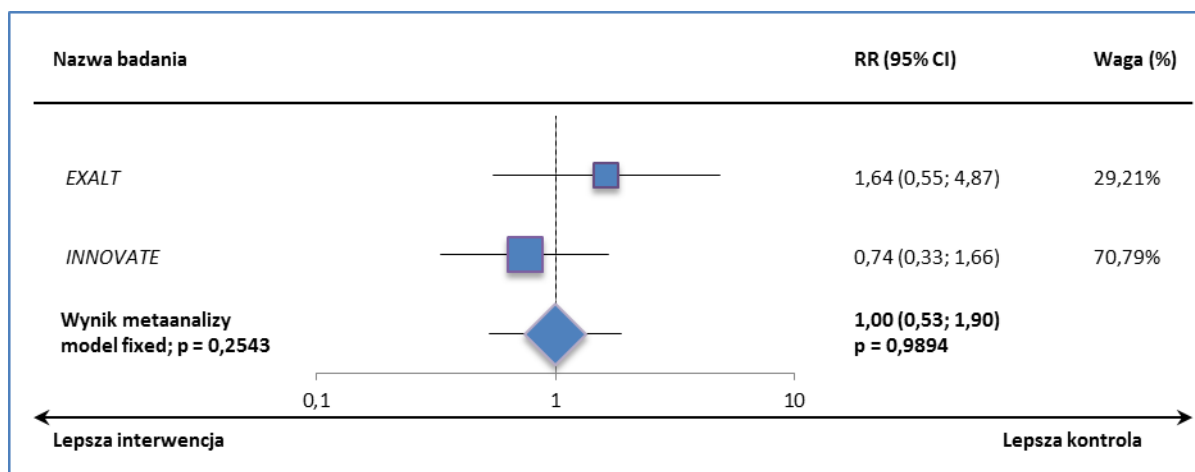
Tabela 103. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
EXALT	32 tyg.	274	14 (5,1%)	128	4 (3,1%)	1,64 (0,55; 4,87) p = 0,3772	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3291
INNOVATE	28 tyg.	245	10 (4,1%)	237	13 (5,5%)	0,74 (0,33; 1,66) p = 0,4717	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4707

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Kaszel był zdarzeniem niepożądanym raportowanym przez zbliżone odsetki chorych w grupach omalizumabu i kontrolnych, częstość występowania tego zdarzenia niepożądanego wynosiła od 3,1% do 5,5% (EXALT, INNOVATE). W żadnym z badań ryzyko wystąpienia kaszlu nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Również wynik metaanalizy wskazywał na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi schematami terapii pod względem częstości wystąpienia kaszlu, RR = 1,00 (95% CI: 0,53; 1,90), p = 0,9894 (patrz wykres poniżej).

Wykres 56. Metaanaliza ryzyka wystąpienia kaszlu; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.1.5.13. Grypa

Powyższy punkt końcowy opisano w 3 badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa omalizumabu: Chaney 2010, EXALT i INNOVATE. Informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, u których stwierdzono objawy grypy zamieszczono w tabeli poniżej.

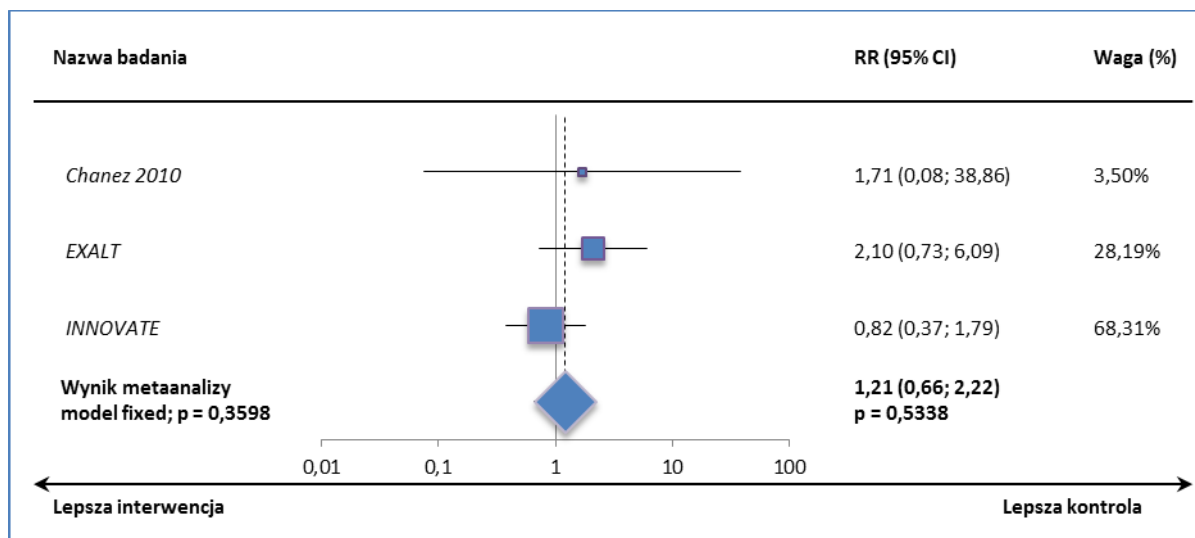
Tabela 104. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła grypa; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Chanez 2010	16 tyg.	20	1 (5,0%)	11	0 (0,0%)	1,71 (0,08; 38,86) p = 0,7350	0,05 (-0,11; 0,21) p = 0,5347
EXALT	32 tyg.	274	18 (6,6%)	128	4 (3,1%)	2,10 (0,73; 6,09) p = 0,1707	0,03 (-0,01; 0,08) p = 0,1085
INNOVATE	28 tyg.	245	11 (4,5%)	237	13 (5,5%)	0,82 (0,37; 1,79) p = 0,6161	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6159

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z badań nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania objawów grypy pomiędzy grupami omalizumabu a grupami kontrolnymi. Wynik metaanalizy dostępnych danych potwierdził to wnioskowanie – terapia z udziałem omalizumabu w porównaniu do kontrolnego schematu leczenia nie zwiększała w sposób istotny statystycznie ryzyka wystąpienia grypy, RR = 1,21 (95% CI: 0,66; 2,22), p = 0,5338 (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Wykres 57. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.1.5.14. Nudności

Nudności jako punkt końcowy oceny bezpieczeństwa oceniano w próbie Chanez 2010. W poniższej tabeli zamieszczono liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności.

Tabela 105. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.

Badanie	Okres leczenia	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Chanez 2010	16 tyg.	20	2 (10,0%)	11	0 (0,0%)	2,86 (0,15; 54,72) p = 0,4858	0,10 (-0,08; 0,28) p = 0,2730

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania nudności była zbliżona u chorych w grupie omalizumabu w porównaniu do pacjentów w grupie kontrolnej, RR = 2,86 (95% CI: 0,15; 54,72).

3.1.5.15. Reakcje w miejscu iniekcji

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące chorych, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji w badaniach *Hanania 2011* i *INNOVATE*.

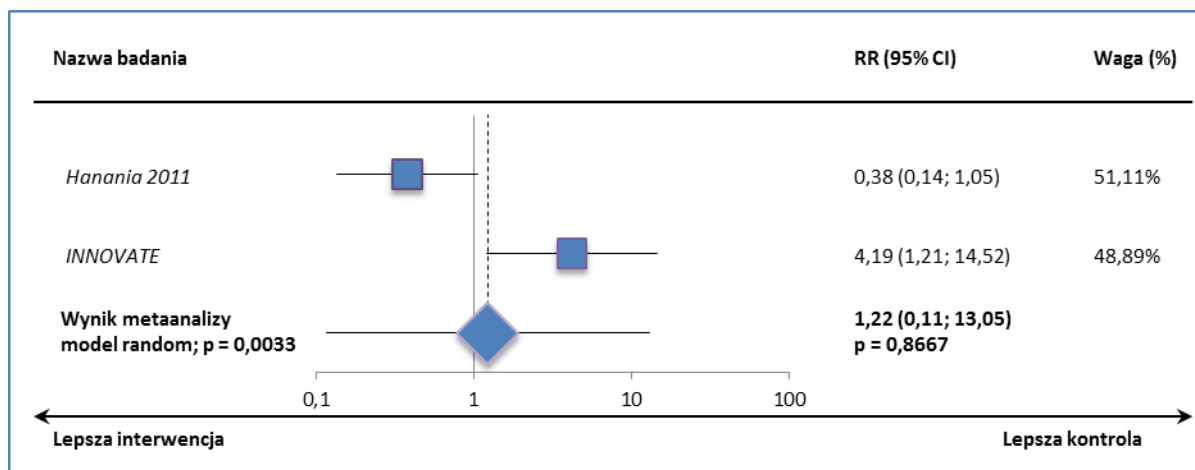
Tabela 106. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Hanania 2011</i>	48 tyg.	428	5 (1,2%)	420	13 (3,1%)	0,38 (0,14; 1,05) p = 0,0618	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0521
<i>INNOVATE</i>	28 tyg.	245	13 (5,3%)	237	3 (1,3%)	4,19 (1,21; 14,52) NNH = 25 (14; 112) p = 0,0238	0,04 (0,01; 0,07) p = 0,0119

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *INNOVATE* reakcje w miejscu iniekcji obserwowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio u 5,3% i 1,3%, RR = 4,19 (95% CI: 1,21; 14,52), natomiast w próbie *Hanania 2011* różnica pomiędzy grupami w częstości występowania tego zdarzenia niepożądanego nie była znamienne, odpowiednio 1,2% i 3,1%, RR = 0,38 (95% CI: 0,14; 1,05). Metaanaliza danych z obu badań potwierdziła brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami pod względem częstości występowania reakcji w miejscu iniekcji, RR = 1,22 (95% CI: 0,11; 13,05), p = 0,8667. Szczegóły zawiera poniższy wykres.

Wykres 58. Metaanaliza ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.



Ponadto w badaniu *INNOVATE* podkreślono, że reakcje w miejscu iniekcji są znanym zdarzeniem niepożądanym występującym u chorych przyjmujących omalizumab. Natomiast w próbie *Hanania 2011* reakcje w miejscu iniekcji zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane specyficzne dla leku, które były

objęte szczególnym monitorowaniem (ang. *adverse events of special interest*). Należy zaznaczyć, że w ramach powyższych zdarzeń niepożądanych wymieniono również reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne, wysypkę, trombocytopenię, raka i zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem.

3.1.5.16. Ból stawów

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące chorych, u których wystąpił ból stawów w badaniach *Chanez 2010* i *EXALT*.

Tabela 107. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Chanez 2010</i>	16 tyg.	20	0 (0,0%)	11	1 (9,1%)	0,19 (0,01; 4,32) p = 0,2977	-0,09 (-0,29; 0,11) p = 0,3686
<i>EXALT</i>	32 tyg.	274	15 (5,5%)	128	0 (0,0%)	14,54 (0,88; 241,15) p = 0,0617	0,05 (0,03; 0,08) p = 0,0002

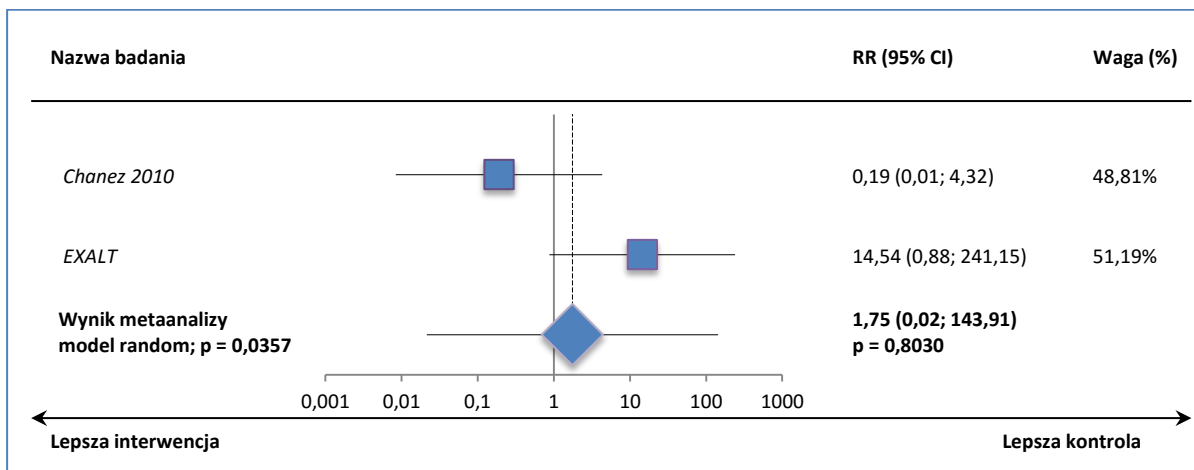
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *Chanez 2010* odnotowano jeden przypadek (9,1%) bólu stawów, który wystąpił w grupie kontrolnej. Odmienne w badaniu *EXALT* ból stawów występował tylko podczas leczenia omalizumabem – u 15 (5,5%) chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego takiego przypadku. W żadnym z badań różnica pomiędzy grupami w częstości występowania opisywanego zdarzenia niepożądanego nie była istotna statystycznie.

Ponadto w badaniu *EXALT* ciężki ból stawów stwierdzono u 2 (5,4%) chorych, którzy w trakcie stosowania omalizumabu zmniejszyli dawkę lub zakończyli przyjmowanie doustnych kortykosteroidów.

Wynik metaanalizy danych z badań *Chanez 2010* i *EXALT* potwierdził na brak istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości występowania bólu stawów, RR = 1,75 (95% CI: 0,02; 143,91), p = 0,8030.

Wykres 59. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.1.5.17. Zmęczenie

Częstość występowania zmęczenia oceniano jedynie w badaniu *Chanez 2010*. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano zmęczenie.

Tabela 108. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Chanez 2010</i>	16 tyg.	20	2 (10,0%)	11	0 (0,0%)	2,86 (0,15; 54,72) p = 0,4858	0,10 (-0,08; 0,28) p = 0,2730

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Chanez 2010* częstość występowania zmęczenia wynosiła 10% w grupie omalizumabu, podczas gdy w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego przypadku zmęczenia. Ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego dla ocenianego porównania było nieistotne statystycznie, RR = 2,86 (95% CI: 0,15; 54,72).

3.1.5.18. Gorączka

Gorączka była zdarzeniem niepożądanym ocenianym w badaniu *EXALT*. Dane dotyczące częstości występowania gorączki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 109. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka; omalizumab + SoC vs SoC.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>EXALT</i>	32 tyg.	274	10 (3,6%)	128	2 (1,6%)	2,34 (0,52; 10,51) p = 0,2688	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1855

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dane z badania EXALT wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy terapią z udziałem omalizumabu a kontrolnym schematem leczenia w ryzyku wystąpienia gorączki, RR = 2,34 (95% CI: 0,52; 10,51).

3.1.5.19. Zdarzenia niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów

Ocenę zdarzeń niepożądanych według układów narządów przedstawiono w badaniach *Chanez 2010*, *Hanania 2011* i *INNOVATE*. Dane dotyczące tej oceny zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 110. Zdarzenia niepożądane wg układów narządów; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.

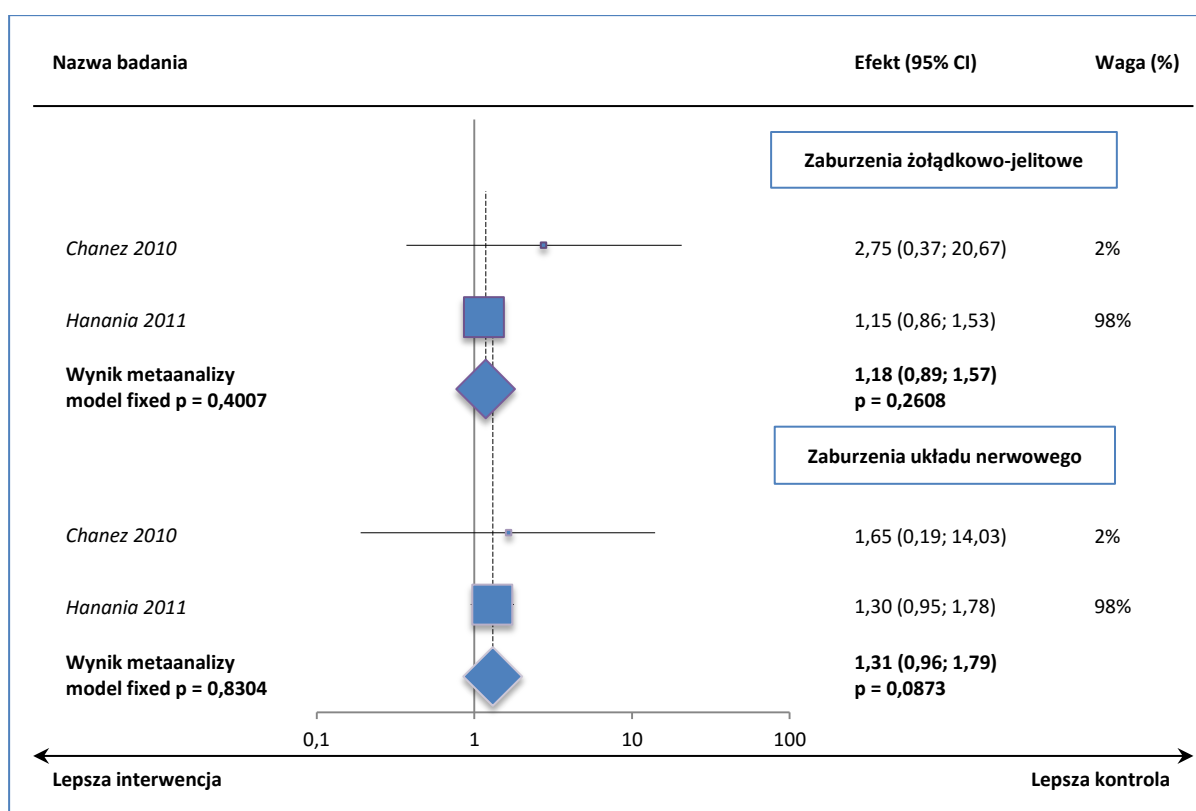
Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe							
<i>Chanez 2010</i>	16 tyg.	20	5 (25,0%)	11	1 (9,1%)	2,75 (0,37; 20,67) p = 0,3256	0,16 (-0,10; 0,41) p = 0,2209
<i>Hanania 2011</i>	48 tyg.	428	82 (19,2%)	420	70 (16,7%)	1,15 (0,86; 1,53) p = 0,3448	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,3436
Zaburzenia układu nerwowego							
<i>Chanez 2010</i>	16 tyg.	20	3 (15%)	11	1 (9,1%)	1,65 (0,19; 14,03) p = 0,6465	0,06 (-0,17; 0,29) p = 0,6161
<i>Hanania 2011</i>	48 tyg.	428	77 (18,0%)	420	58 (13,8%)	1,30 (0,95; 1,78) p = 0,0977	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,0953
Zaburzenia serca							
<i>Hanania 2011</i>	48 tyg.	428	5 (1,2%)	420	10 (2,4%)	0,49 (0,17; 1,42) p = 0,1901	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,1813
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych							
<i>Hanania 2011</i>	48 tyg.	428	53 (12,4%)	420	50 (11,9%)	1,04 (0,72; 1,49) p = 0,8312	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8311
Zaburzenia nerek i dróg moczowych							
<i>Hanania 2011</i>	48 tyg.	428	8 (1,9%)	420	8 (1,9%)	0,98 (0,37; 2,59) p = 0,9696	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9696
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
<i>Hanania 2011</i>	48 tyg.	428	93 (21,7%)	420	122 (29,0%)	0,75 (0,59; 0,95) NNT = 14 (8; 68) p = 0,0150	-0,07 (-0,13; -0,01) p = 0,0141
Zaburzenia naczyniowe							
<i>Hanania 2011</i>	48 tyg.	428	23 (5,4%)	420	15 (3,6%)	1,50 (0,80; 2,84) p = 0,2083	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2034

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Większość analizowanych kategorii zdarzeń pogrupowanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów występowała u zbliżonego odsetka chorych w grupach omalizumabu w porównaniu z grupami

kontrolnymi. W przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych i zaburzeń układu nerwowego brak znamienych różnic pomiędzy grupami potwierdzono w wyniku metaanalizy danych z badań *Chanez 2010* i *Hanania 2011*, odpowiednio RR = 1,18 (95% CI: 0,89; 1,57), p = 0,2608 i RR = 1,31 (95% CI: 0,96; 1,79), p = 0,0873 (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Jedynie zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w badaniu *Hanania 2011* obserwowano istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów stosujących omalizumab i SoC niż u chorych niestosujących tego leku (wyłącznie SoC), odpowiednio u 21,7% vs 29,0%, RR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,95), NNT = 14 (95% CI: 8; 68), p = 0,0150.

Wykres 60. Metaanaliza ryzyka wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.



3.1.5.20. Zgony

Dane dotyczące zgonów przedstawiono w badaniach *EXALT* i *Hanania 2011*. Szczegóły na ten temat zawiera poniższa tabela.

Tabela 111. Liczba i odsetek zgonów; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>EXALT</i>	32 tyg.	274	0 (0,0%)	128	1^ (0,8%)	0,16 (0,01; 3,81) p = 0,2548	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4245

Badanie	Okres obserwacji	Omalizumab		Kontrola		RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)		
<i>Hanania 2011</i>	48 tyg.	428	0 (0,0%)	420	3^^ (0,7%*)	0,14 (0,01; 2,71) p = 0,1933	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1304

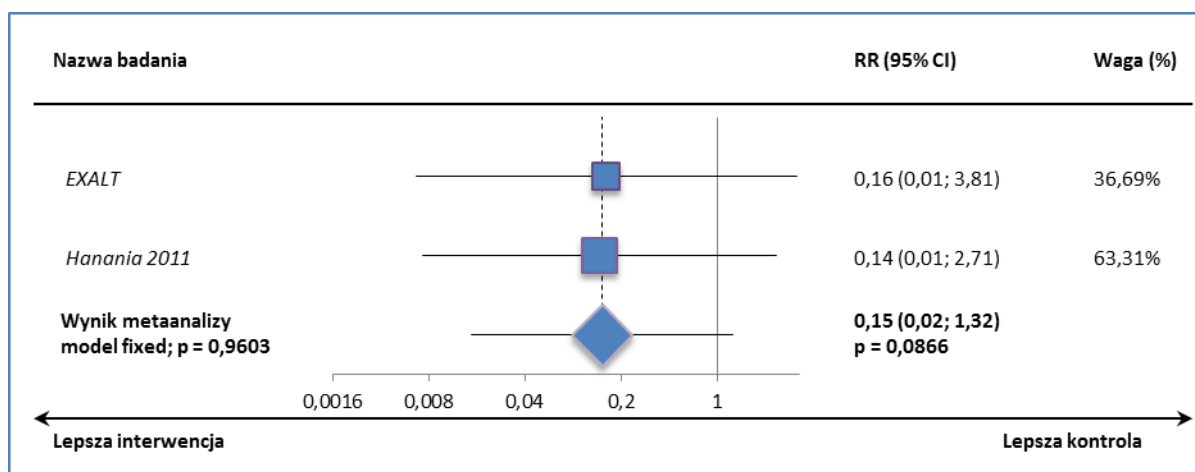
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zgon z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy;

^^ w tym 1 zgon z powodu zatrzymania akcji serca w trakcie leczenia oraz 2 zgony odnotowane > 6 tygodni po zakończeniu badania (uznane za niezwiązane z leczeniem).

W badaniach *EXALT* i *Hanania 2011* w grupach omalizumabu nie odnotowano zgonów (0%), natomiast w grupach kontrolnych stwierdzono odpowiednio 1 (0,8%) z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy i 3 (0,7%) przypadki zgonów (w tym 1 w trakcie leczenia i 2 niezwiązane z leczeniem, raportowane po ponad 6 tygodniach od zakończenia badania). W wyniku metaanalizy danych z obu badań wykazano, że ryzyko zgonu nie różni się istotnie statystycznie pomiędzy ocenianymi grupami, RR = 0,15 (95% CI: 0,02; 1,32), p = 0,0866. Graficzną prezentację przeprowadzonych obliczeń zawiera wykres poniżej.

Wykres 61. Metaanaliza ryzyka zgonu; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.



3.2. Ocena „risk of bias” analizowanych badań

3.2.1. Ocena „risk of bias” badań dotyczących mepolizumabu

Tabela 112. Wyniki oceny jakości analizowanych badań RCT dotyczących mepolizumabu według narzędzia „risk of bias” Cochrane Collaboration.

Element oceny	DREAM	MENSA	SIRIUS
Procedura randomizacji			
Ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie
Uzasadnienie	Randomizacja przeprowadzona przy pomocy komputerowo generowanych schematów randomizacji, ze stratyfikacją pod względem konieczności codziennego stosowania doustnych kortykosteroidów (tak vs nie)	Randomizacja przeprowadzona przy pomocy komputerowo generowanych schematów randomizacji	Randomizacja przeprowadzona przy pomocy komputerowo generowanych schematów randomizacji, ze stratyfikacją pod względem kraju oraz czasu trwania wcześniejszej terapii doustnymi glikokortykoidami (< 5 lat vs ≥ 5 lat)
Utajenie procesu randomizacji (allocation concealment)			
Ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie
Uzasadnienie	Randomizacja przy pomocy centralnego systemu telefonicznego	Randomizacja przy pomocy centralnego systemu	Randomizacja przy pomocy centralnego systemu
Zaślepienie chorych i personelu medycznego			
Ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie
Uzasadnienie	zaślepienie pacjentów, osób podających lek oraz osób analizujących dane; zaślepienie utrzymywano przez identyczny wygląd interwencji oraz placebo	zaślepienie pacjentów, oraz osób podających lek, zaślepienie utrzymywano przez identyczny wygląd interwencji oraz placebo	zaślepienie pacjentów, oraz osób podających lek, zaślepienie utrzymywano przez identyczny wygląd interwencji oraz placebo
Zaślepienie oceny punktów końcowych			
Ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie
Uzasadnienie	zaślepienie osób analizujących dane	badanie opisane jako próba podwójnie zaślepiona	badanie opisane jako próba podwójnie zaślepiona
Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych			
Ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie
Uzasadnienie	Odsetek chorych kończących badanie: 129 (84,3%; Mepo iv) 127 (81,9%; PBO)	Odsetek chorych kończących badanie: 185 (95,4%; Mepo sc) 175 (91,6%; Mepo iv) 179 (93,7%; PBO)	Odsetek chorych kończących badanie: 66 (95,7%; Mepo sc) 62 (93,9%; PBO)
Selektywna prezentacja wyników			
Ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie
Uzasadnienie	Zaprezentowano wszystkie zadeklarowane punkty końcowe	Zaprezentowano wszystkie zadeklarowane punkty końcowe	Zaprezentowano wszystkie zadeklarowane punkty końcowe

Element oceny	<i>DREAM</i>	<i>MENSA</i>	<i>SIRIUS</i>
	Inne czynniki		
Ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie
Uzasadnienie	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono	Nie stwierdzono

3.2.2. Ocena „risk of bias” badań dotyczących omalizumabu

Tabela 113. Wyniki oceny jakości analizowanych badań RCT według narzędzia „risk of bias” Cochrane Collaboration.

Element oceny	Chanaz 2010	ETOPA	EXALT	Hanania 2011	INNOVATE	QUALITX
Procedura randomizacji						
Ryzyko błędu	brak możliwości oceny	brak możliwości oceny	niskie	niskie	brak możliwości oceny	brak możliwości oceny
Uzasadnienie	brak opisu metody randomizacji (Patients were centrally randomized to either omalizumab or placebo at a ratio of 2:1, stratified by centre.)	brak opisu metody randomizacji (Eligible patients were randomized (2 : 1) to receive BSC with or without subcutaneous omalizumab for 12 months.)	randomizacja na podstawie losowo generowanych liczb	dynamiczny hierarchiczny schemat randomizacji	brak opisu metody randomizacji (Patients were randomized (1 : 1) to receive omalizumab or matching placebo by subcutaneous injection)	brak opisu metody randomizacji (Patients were randomized to either omalizumab group (omalizumab + LABA + ICS) or the control group (LABA + ICS) in a ratio of 2:1)
Utajenie procesu randomizacji (allocation concealment)						
Ryzyko błędu	niskie	brak możliwości oceny	niskie	niskie	brak możliwości oceny	brak możliwości oceny
Uzasadnienie	randomizacja centralna	brak informacji o utajeniu procesu randomizacji	za pomocą interaktywnego systemu głosowego	za pomocą interaktywnego systemu głosowego	brak informacji o utajeniu procesu randomizacji	brak informacji o utajeniu procesu randomizacji
Zaślepienie chorych i personelu medycznego						
Ryzyko błędu	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	wysokie
Uzasadnienie	badanie opisano jako podwójnie zaślepioną próbę; przedstawiono opis metody zaślepienia	badanie przeprowadzono bez zaślepienia chorych i personelu medycznego	badanie przeprowadzono bez zaślepienia chorych i personelu medycznego	badanie opisano jako podwójnie zaślepioną próbę; nie przedstawiono opisu metody zaślepienia	badanie opisano jako podwójnie zaślepioną próbę; przedstawiono opis metody zaślepienia	badanie przeprowadzono bez zaślepienia chorych i personelu medycznego
Zaślepienie oceny punktów końcowych						
Ryzyko błędu	niskie	wysokie	wysokie	niskie	niskie	wysokie

Element oceny	<i>Chanaz 2010</i>	<i>ETOPA</i>	<i>EXALT</i>	<i>Hanania 2011</i>	<i>INNOVATE</i>	<i>QUALITX</i>
Uzasadnienie	badanie opisano jako próbę podwójnie zaślepioną	badanie przeprowadzono bez zaślepienia chorych i personelu medycznego [^]	badanie przeprowadzono bez zaślepienia chorych i personelu medycznego	zastosowano zaślepienie badacza wykonującego ocenę	badanie opisano jako próbę podwójnie zaślepioną	badanie przeprowadzono bez zaślepienia chorych i personelu medycznego
Niekompletne dane w ocenie punktów końcowych						
Ryzyko błędu	niskie	brak możliwości oceny	wysokie	niskie	niskie	niskie
Uzasadnienie	z badania wykluczono 19,4% chorych, 15,0% z grupy OMA i 27,3% z grupy kontrolnej	nie przedstawiono opisu przepływu chorych; zaznaczono, że w ocenie głównego punktu końcowego zastosowano imputację danych w przypadku chorych przedwcześnie wycofanych z badania	odsetek chorych wycofanych z badania był istotnie statystycznie mniejszy w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 8,0% vs 19,1%; ponadto z analizy <i>per-protocol</i> wykluczono odpowiednio 21,0% i 22,7% chorych (z pop. ITT)	z badania wykluczono 20,9% chorych, 19,4% z grupy OMA i 22,3% z grupy kontrolnej; rozkład przyczyn wykluczeń był zbliżony w obu grupach	z badania wykluczono 10,7% chorych; nie wyróżniono wszystkich przyczyn wykluczeń	z badania wykluczono 10,3% chorych; rozkład przyczyn wykluczeń był zbliżony w obu grupach
Selektywna prezentacja wyników						
Ryzyko błędu	niskie	brak możliwości oceny	wysokie ^{^^}	brak możliwości oceny	brak możliwości oceny	wysokie ^{^^}
Uzasadnienie	prezentacja wyników zgodna z protokołem	brak protokołu badania	brak oceny jakości życia wg kwestionariuszy AQLQ i EQ-5D, oraz oceny zmian ogólnego wpływu astmy na aktywność zawodową i oceny codziennej aktywności według kwestionariusza WPAI-AA	brak protokołu badania	brak protokołu badania	brak oceny dni wolnych od konieczności ratunkowego podania SABA oraz oceny liczby ratunkowych wieków SABA

Element oceny	Chanaz 2010	ETOPA	EXALT	Hanania 2011	INNOVATE	QUALITX
	Inne czynniki					
Ryzyko błędu	brak możliwości oceny	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie
Uzasadnienie	nie przedstawiono oceny istotności statystycznej wyjściowych różnic pomiędzy grupami	nie stwierdzono	nie stwierdzono; w badaniu podano informację o 2 chorych włączonych do grupy OMA poza randomizacją	nie stwierdzono	odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w ocenie historii zaostżeń astmy, która była podstawą do zmiany protokołu badania i procesu randomizacji; z głównej analizy wykluczono 13% chorych poddanych randomizacji przed zmianą protokołu [§]	nie stwierdzono

[^] ocenę głównego punktu końcowego – zdarzeń związanych z astmą (w tym:) przeprowadzono na podstawie danych z prowadzonych przez chorych dzienników leczenia astmy;

^{^^} ocenę przeprowadzono na podstawie informacji zamieszczonych w bazie *clinicaltrials.gov*;

[§] autorzy badania zaznaczyli, że wyniki uzyskane dla wszystkich chorych poddanych randomizacji (populacja ITT) były zbliżone do wyników analizy uwzględniającej liczbę chorych poddanych randomizacji po zmianie protokołu, ale nie przedstawili danych liczbowych na ten temat; ponadto, w odróżnieniu do zmienionego protokołu, pierwotna wersja pozwalała na rekrutację pacjentów bezpośrednio po hospitalizacji, zmiany w dawkowaniu leków przeciwko astmie (w tym wziewne kortykosteroidy oraz LABA) były dozwolone, nie było konieczne przeprowadzenie okresu wstępnego badania, oraz wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów zostały ustalone na $\geq 800 \mu\text{g/dzień BDP}$ oraz $\geq 400 \mu\text{g/dzień flutykazonu}$.

3.3. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.3.1. 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 114. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie opisano jako randomizowane? 2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? 3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • 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.

3.3.2. Narzędzie Risk of Bias

Narzędzie *Risk of Bias* Cochrane Collaboration służy do oceny błędu systematycznego (*bias*) związanego z uchybieniami protokołu badania klinicznego z randomizacją i jest wykonywana według 7 pytań odnoszących się do ryzyka wystąpienia błędu systematycznego związanego z: dobrem próby (*selection bias*) (2 pytania), znajomością stosowanej interwencji (*performance bias*) (1 pytanie), oceną punktów końcowych (*detection bias*) (1 pytanie), utratą pacjentów (*attrition bias*) (1 pytanie), selektywnym raportowaniem wyników (*reporting bias*) (1 pytanie) i innymi czynnikami (*other bias*) (1 pytanie). Każdemu z pytań przyporządkowana zostaje kategoria niskiego (*low risk*) lub wysokiego ryzyka (*high risk*), lub braku możliwości oceny ryzyka błędu systematycznego (*unclear risk*), wraz z uzasadnieniem oceny (*Higgins 2011*).

Tabela 115. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Błąd systematyczny doboru próby (<i>selection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodę randomizacji?				

Pytanie	TAK (Low risk)	NIE (High risk)	NIEJASNE (Unclear risk)	Uzasadnienie
Czy metoda randomizacji została odpowiednio ukryta?				
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (<i>performance bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia pacjentów i personelu medycznego? [^]				
Błąd systematyczny oceny punktów końcowych (<i>detection bias</i>)				
Czy zastosowano odpowiednią metodą zaślepienia osób zbierających i oceniających dane? [^]				
Błąd systematyczny z utraty (<i>attrition bias</i>)				
Czy stwierdzono brak wpływu utraty chorych na szacowany efekt interwencji? [^]				
Błąd systematyczny selektywnego raportowania (<i>reporting bias</i>)				
Czy opis wyników był zgodny z założeniami protokołu badania?				
Błąd systematyczny związany z innymi czynnikami (<i>other bias</i>)				
Czy stwierdzono brak innych źródeł błędów systematycznych?				

[^] ocenę należy wykonać dla każdego głównego punktu końcowego lub grupy punktów końcowych.

3.3.3. Kwestionariusz ACQ

Kwestionariusz oceniający kontrolę astmy ACQ (z ang. *Asthma Control Questionnaire*), opisany w publikacji *Juniper 1999b*, jest narzędziem służącym do pomiaru zarówno stopnia kontroli choroby, jak również zmian tej kontroli wynikających ze stosowanego leczenia, lub zachodzących spontanicznie. Ocena kontroli choroby opiera się na analizie objawów, ograniczeń codziennej aktywności, a także stopnia zwężenia dróg oddechowych oraz użycia leków służących szybkiej poprawie drożności oddechowej.

Kwestionariusz ACQ składa się z 7 pytań, z których 5 dotyczy objawów choroby, natomiast w dwóch pozostałych ocenia się odsetek należnej wartości FEV₁ oraz dzienne zużycie leków ratunkowych. Chorzy oceniają swoje objawy oraz dzienne zużycie leków ratunkowych w ciągu minionego tygodnia za pomocą siedmiostopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak, natomiast 6 – maksymalne natężenie objawów bądź zużycia leków. Wartość należnego odsetka FEV₁ również jest kategoryzowana w skali 0-6 przez lekarza oceniającego chorego. Całkowity wynik kwestionariusza mieści się więc w zakresie punktowym od 0-6, gdzie 0 oznacza najlepszą kontrolę choroby, natomiast 6 – najgorszą. Ogółem, wartości powyżej 1,5 punktu wskazują na brak kontroli (*Juniper 2006*).

3.3.4. Kwestionariusz AQLQ

W badaniach włączonych do niniejszej analizy korzystano z trzech kwestionariuszy: AQLQ (z ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*), standaryzowanej wersji AQLQ oraz mini-AQLQ, będącym skróconą wersją opisywanego kwestionariusza. Wszystkie instrumenty zostały opracowane przez tych samych autorów, i są ze sobą zgodne (*Juniper 1999, Juniper 1999a*).

Kwestionariusz AQLQ to zestaw 32 pytań, które można pogrupować w 4 domeny oceniające różne aspekty astmy: ograniczenia aktywności, objawy, funkcjonowanie emocjonalne oraz ekspozycję na czynniki środowiskowe. Pacjenci ustosunkowują się do zadanego pytania, wybierając jedną z 7 możliwych odpowiedzi (od odpowiedzi typu „zupełnie nie”, poprzez „mało”, „trochę”, „umiarkowanie”, „znacznie” do „bardzo” oraz „całkowicie”), odzwierciedlających stopień natężenia analizowanego aspektu astmy, przedstawionych na odpowiedniej karcie. Dostępne są 4 różne rodzaje kart (oznaczone różnymi kolorami: zielona, czerwona, niebieska oraz żółta); każda zawiera nieco zmodyfikowany zestaw odpowiedzi, dzięki czemu można dostosować rodzaj odpowiedzi do kontekstu zadawanego pytania (ale każda z kart zawiera odpowiedzi umożliwiające ustosunkowanie się według 7 stopni przedstawionych powyżej) (*Juniper 1992*).

Pierwsze pięć pytań zadawanych pacjentom dotyczy aktywności pacjentów, które według nich są ograniczone przez chorobę. Pacjent wybiera 5 najważniejszych, jego zdaniem, codziennych aktywności, w których astma najbardziej mu przeszkadza, następnie stopniuje uciążliwość astmy w tych aktywnościach za pomocą 7-stopniowej skali. Pozostałe 27 pytań jest wspólne dla wszystkich pacjentów; w sumie kwestionariusz zawiera 8 pytań oceniających aktywność, 12 oceniających objawy, 5 które odnoszą się do funkcjonowania emocjonalnego oraz 4 związane z narażeniem na czynniki środowiskowe sprzyjające astmie. Każdej z siedmiu odpowiedzi przypisana jest wartość punktowa – od 7 (brak upośledzenia, najlepszy wynik) do 1 (największe upośledzenie, najgorszy wynik), natomiast ogólny wynik jest średnią punktacji ze wszystkich pytań (*Juniper 1992*). Zmiana wyniku o 0,5 punktu jest uznawana za istotną klinicznie (*Pavord 2012*).

W standaryzowanej wersji kwestionariusza AQLQ pięć najczęściej wybieranych przez chorych aktywności jako ograniczane przez astmę, zastąpiono pytaniami pogrupowanymi w następujące kategorie: „wytężona aktywność” (np. ćwiczenia fizyczne, wybieganie po schodach, uprawianie sportu), „umiarkowana aktywność” (np. praca w domu, praca w ogrodzie, zakupy, wchodzenie po schodach), „aktywność społeczna” (np. rozmowa, zabawa z dziećmi/zwierzętami, spotkania towarzyskie), „aktywność zawodowa” i sen. Wynik punktowy tej wersji kwestionariusza oblicza się tak samo jak w przypadku wersji AQLQ (*Juniper 1999a*).

Kwestionariusz mini-AQLQ został opracowany na podstawie opisanego wyżej instrumentu, przez eliminację pytań mających niski wkład do ogólnego wyniku, oraz połączenie niektórych szczegółowych pytań w jedno ogólniejsze; dzięki temu udało się skrócić całkowitą liczbę pytań do 15. Wynik punktowy dla tego kwestionariusza oblicza się jak dla AQLQ, badania wykazały że wyniki obu kwestionariuszy są podobne ($r = 0,90$), można więc porównywać je ze sobą (Juniper 1999).

3.3.5. Kwestionariusz SGRQ

Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego (ang. *St. George's Respiratory Questionnaire*) został zaprojektowany do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów z astmą i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Zawiera on 76 pytań przedstawionych w 3 skalach: objawy, aktywność i wpływ na życie, z których oblicza się pojedynczy wynik (niezależny od pacjenta i badania). Poszczególnym odpowiedziom na pytania jest przypisana otrzymana doświadczalnie liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny jakości życia. Wynik całkowity (T, *total*) otrzymany za pomocą SGRQ oraz wyniki dla poszczególnych podskali mogą znajdować się między 0 (najmniejsze upośledzenie jakości życia) a 100 (największe upośledzenie jakości życia). Chory może wypełniać kwestionariusz samodzielnie (ATS 2009, Jones 1991, Kuźniar 2000). Minimalna klinicznie istotna zmiana wynosi 4 jednostki (Jones 2005).

3.1. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Mepolizumab + BSC	
Albers 2015 (do MENSA)	Albers FC, Bourdin A, Price R, Yancey SW, et al. Effect of Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma Patients with History of Omalizumab Treatment (abstract L7). J Allergy Clin Immunol. 2015;135(2):AB383.
Albers 2016 (do COSMOS)	Albers FC, Lugog N, Gilson MJ, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Mepolizumab in Patients with Severe Eosinophilic Asthma. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(2):AB14.
Bel 2014 (SIRIUS)	Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014;371(13):1189-1197.
Bel 2014a (do SIRIUS)	Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Late-breaking abstract: Oral corticosteroid-sparing effect of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: The SIRIUS study. European Respiratory Society Annual Congress. Munich, Germany 6-10, September 2014.
MEA115661 GSK (do COSMOS)	MEA115661. A multi-centre, open-label, long-term safety study of mepolizumab in asthmatic subjects who participated in the MEA115588 or MEA115575 trials. Dokument odnaleziony na stronie producenta leku, w wyniku przeszukiwania zasobów sieci Internet.
Ortega 2014 (MENSA)	Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014;371(13):1198-1207.
Pavord 2012 (DREAM)	Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England). 2012;380(9842):651-659.
Prazma 2014 (DREAM)	Prazma CM, Wenzel S, Barnes N, Douglass JA, Hartley BF, Ortega H. Characterisation of an OCS-dependent severe asthma population treated with mepolizumab. Thorax. 2014;69(12):1141-1142.
Prazma 2015 (do SIRIUS)	Prazma CM, Magan A, Price R, Ortega H, et al. Effect of Mepolizumab in OCS Dependent Severe Eosinophilic Asthma Patients with History of Omalizumab Treatment (abstract L6). J Allergy Clin Immunol. 2015;135(2):AB383.
Prazma 2016 (do COSMOS)	Prazma CM, Bel EH, Barnes NC, et al. Steroid Sparing Response with Mepolizumab: Durbality of Steroid Reduction in Severe Asthma. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(2):AB16.
Omalizumab + BSC	
Ayres 2004 (ETOPA)	Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy. 2004;59(7):701-708.
Bousquet 2011 (EXALT)	Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. Allergy. 2011;66(5):671-678.
Chanez 2010	Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, Blay F, Lara MT, Blanco P, Moreau JF, Robinson P, Bourdeix I, Trunet P, Gros V, Humbert M, Molimard M. Omalizumab-induced decrease of Fc γ R1 expression in patients with severe allergic asthma. Respiratory medicine. 2010;104(11):1608-1617.
Hanania 2011	Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. Ann Intern Med. 2011;154(9):573-582.
Humbert 2005 (INNOVATE)	Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hubert J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgcock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005;60(3):309-316.
Niven 2008 (ETOPA)	Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. Respir Med. 2008;102(10):1371-1378.

**Rubin 2012
(QUALITX)**

Rubin AS, Souza-Machado A, Andrade-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matoso TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: A Brazilian study (QUALITX). *J Asthma*. 2012;49(3):288-293.

**Siergiejko 2011
(EXALT)**

Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut R. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Current medical research and opinion*. 2011;27(11):2223-2228.

3.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Ahmad F, Roman J. Treating refractory asthma with antibodies against IL-5: Is it ready for prime time?. *Expert Rev Respir Med.* 2009;3(3):227-230.
- Antoniu SA. Mepolizumab for difficult-to-control asthma with persistent sputum eosinophilia. *Expert Opin Invest Drugs.* 2009;18(6):869-871.
- Ayars AG, Altman LC, Potter-Perigo S, Radford K, Wight TN, Nair P. Sputum hyaluronan and versican in severe eosinophilic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(1):65-73.
- Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma.* 2012;49(2):144-152.
- Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):182-188.
- Boulet L-P, Chapman KR, Côté J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, Laviolette M, Cleland LD, Deschesnes F, Su JQ, Devault A, Fick JR, Cockcroft DW. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *AM J RESPIR CRIT CARE MED.* 1997;155(6):1835-1840.
- Buttner C, Splettstoesser T, Kunkel G, Renz H. Monoclonal anti-interleukin-5 treatment suppresses eosinophil but not T-cell functions. *The European respiratory journal.* 2003;21(5):799-803.
- Buhl R, Hanf G, Soler M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, Champain K, Fox H, Thirlwell J. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1088-1094.
- Buhl R, Soler M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O, Champain K, Fox H, Thirlwell J, Della Cioppa G. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J.* 2002;20(1):73-78.
- Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant
- Opracowanie wtórne – charakterystyka i komentarz do badania RCT wykluczonego z niniejszego raportu z powodu niewłaściwej dawki mepolizumabu
- Opracowanie wtórne – charakterystyka i komentarz do 2 badań RCT wykluczonych z niniejszego raportu z powodu niewłaściwego dawkowania mepolizumabu
- Niewłaściwa interwencja – dodatkowa analiza do badania RCT wykluczonego z niniejszego raportu z powodu niewłaściwego dawkowania mepolizumabu
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu włączano chorych z przewlekłą astmą alergiczną, niewłaściwie kontrolowaną pomimo terapii co najmniej 4. stopnia według wytycznych NHLBI z 2007 r. (co najmniej średnie dawki ICS + LABA lub antagonisty receptora leukotrienowego, zileuton lub teofilina); nie wyróżniono danych dla podgrupy chorych, którzy otrzymywali wysokie dawki ICS + LABA (terapia 5. i 6. stopnia wg NHLBI lub 4. stopnia wg GINA)
- Nieodpowiedni rodzaj badania – otwarta wydłużona faza badania RCT oceniającego omalizumab w porównaniu do placebo, w której wszyscy chorzy otrzymywali omalizumab; w raporcie włączano wyłącznie badania RCT dotyczące omalizumabu
- Nieodpowiednia populacja – chorzy z łagodną astmą, wymagającą jedynie terapii LABA
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu terapii omalizumabem na liczbę i status aktywności eozynofili oraz limfocytów we krwi obwodowej, a także na aktywację limfocytów T i produkcji cytokin przez komórki Th1 i Th2; badanie RCT z kontrolą placebo, w którym zaplanowano 3 iniekcje dożyłne omalizumabu (i placebo)
- Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania RCT dotyczącego omalizumabu, które włączało chorych z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną leczonych średnimi lub wysokimi dawkami ICS i wykazującymi stabilizację objawów (brak zmian w stosowanych lekach przeciwastmatycznych, brak ostrych zaostrzeń choroby wymagających podania dodatkowych kortykosteroidów w okresie co najmniej 1 miesiąca przed wizytą skryningową)
- Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania RCT dotyczącego omalizumabu, które włączało chorych z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną leczonych średnimi lub wysokimi dawkami ICS i wykazującymi stabilizację objawów (brak zmian w stosowanych lekach przeciwastmatycznych, brak ostrych zaostrzeń choroby wymagających podania dodatkowych kortykosteroidów w okresie co najmniej 1 miesiąca przed wizytą skryningową)
- Nieodpowiednia populacja – chorzy z ciężką astmą alergiczną, niekontrolowaną pomimo stosowania śred-

humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;108(2):184-190.

Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szeffler SJ, Sorkness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1005-1015.

Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, Cooper PJ. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(2):197-207.

Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(6):583-593.

Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, Fick Jr RB, Boushey HA. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late- phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *AM J RESPIR CRIT CARE MED*. 1997;155(6):1828-1834.

Finn A, Gross G, Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A, Liu J, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;111(2):278-284.

Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, Barnes N, Robinson D, Kay AB. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest*. 2003;112(7):1029-1036.

Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, Robinson D, Wenzel S, Busse W, Hansel TT, Barnes NC. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1062-1071.

Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):199-204.

Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taille C, Blay F, Couderc LJ, Didier A, O'Callaghan DS, Girodet PO, Bourdeix I, Gros V, Humbert M. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest*. 2013;144(2):411-419.

Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, Hellings P, Brusselle G, De Bacquer D, Van Cauwenberge P, Bachert C. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic

nich dawek ICS (bez dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby); oceniana w badaniu populacja chorych nie otrzymywała więc wcześniej optymalnego leczenia przeciwastmatycznego (4. lub .5 stopień według wytycznych GINA); dodatkowo zaznaczono, że w trakcie okresu obserwacji zabronione było stosowanie jakichkolwiek innych leków przeciwastmatycznych poza ocenianymi – omalizumabem i wcześniejszymi ICS

Nieodpowiednia populacja – dzieci w wieku 6-20 lat, z łagodną do ciężkiej astmą – leczenie 1-6. stopnia według wytycznych NAEP (w tym ciężka astma zdefiniowana jako leczenie 4-6. stopnia u około 54% chorych); brak możliwości wyróżnienia wyników dla podgrupy chorych w wieku co najmniej 12 lat, z ciężką astmą

Nieodpowiednia populacja – ocena bezpieczeństwa terapii omalizumabem w porównaniu do placebo w specyficznej populacji chorych z astmą alergiczną i zakażeniem jelitowym robakami pasożytniczymi lub z ryzykiem wystąpienia tego zakażenia

Nieodpowiednia populacja – chorzy z łagodną lub umiarkowaną astmą, z objawami kontrolowanymi wyłącznie za pomocą beta2-mimetyków

Nieodpowiednia populacja – chorzy z łagodną astmą

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja oceniająca jakość życia chorych w badaniu RCT wykluczonym z niniejszego raportu ze względu na nieodpowiednią populację: ciężka astma alergiczną, niekontrolowana pomimo średnich dawek ICS

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania RCT dotyczącego mepolizumabu, które włączało chorych z łagodną astmą, kontrolowaną za SABA (bez OCS lub innych leków przeciwzapalnych), z należąco wartością FEV₁ co najmniej 70%

Nieodpowiednia interwencja – mepolizumab podawany w iniekcji dożylniej w dawkach 250 mg lub 750 mg, co 4 tygodnie

Nieodpowiednia populacja – chorzy z łagodną astmą, kontrolowaną za pomocą SABA (bez OCS lub innych leków przeciwzapalnych), z należąco wartością FEV₁ co najmniej 70%

Nieodpowiednia populacja – chorzy z ciężką nieatopową astmą (ujemny wyniki testu skórnoego)

Nieodpowiednia populacja – chorzy z alergicznym nieżytem nosa i polipami w jamie nosowej, z współwystępu-

patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):110-116e1.

Haldar P, Brightling C E, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: A 12-month follow-up analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014;133(3):921-923.

Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *New Engl J Med.* 2009;360(10):973-984.

Hendeles L, Khan YR, Shuster JJ, Chesrown SE, Abu-Hasan M. Omalizumab therapy for asthma patients with poor adherence to inhaled corticosteroid therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(1):58-62.e2.

Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa GD. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clinical and experimental allergy.* 2004;34(4):632-638.

Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration.* 2012;83(6):520-528.

Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy.* 2008;63(5):592-596.

Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy.* 2009;64(1):81-84.

Kornmann O, Watz H, Fuhr R, Krug N, Erpenbeck VJ, Kaiser G. Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations above those in the initially approved dosing table. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014;28(2):149-153.

jącą astmą

Nieodpowiednia interwencja – dodatkowa publikacja do badania RCT, z kontrolą placebo, w którym stosowano niewłaściwą dawkę mepolizumabu – 750 mg w iniekcji dożylniej, co 4 tygodnie; w publikacji przedstawiono dane dotyczące parametrów klinicznych astmy 12 miesięcy po zakończeniu fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem

Nieodpowiednia interwencja – mepolizumab podawany w iniekcji dożylniej w dawce 750 mg, co 4 tygodnie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie RCT dotyczące omalizumabu, w którym włączano chorych w wieku 6-26 lat, z niekontrolowaną astmą, leczonych ICS przez co najmniej 3 miesiące, z lub bez LABA lub leku antyleukotrienowego; brak możliwości wyróżnienia wyników dla chorych w wieku co najmniej 12; ponadto w badaniu nie przedstawiono danych dotyczących rozkładu schematów terapii astmy, nie wiadomo zatem jaki odsetek pacjentów w rzeczywistości otrzymywał leczenie 4 stopnia według GINA (wysokie dawki ICS + lek z grupy LABA lub inny przeciwastmatyczny)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – w badaniu włączano chorych z ciężką astmą alergiczną, którzy wymagali terapii flutykazonem w dawce co najmniej 1000 µg/dzień; dodatkowo w ramach terapii przeciwastmatycznej dozwolone było stosowanie SABA i LABA, a także doustnych kortykosteroidów (dane dotyczące chorych wymagających leków z tej grupy opisano w innej publikacji, jednak nie przedstawiono dla niej referencji źródłowej); nie było możliwe stwierdzenie jaki odsetek chorych w populacji ogółem stosował leczenie adekwatne do stopnia ciężkości astmy (wg GINA) – wysokie dawki ICS + LABA lub inny lek kontrolujący objawy choroby

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie RCT porównujące omalizumab dodany do BSC z BSC u chorych z ciężką astmą, niekontrolowaną za pomocą wysokich dawek ICS i LABA; nie przedstawiono danych możliwych do wykorzystania w porównaniu pośrednim mepolizumabu z omalizumabem

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *INNOVATE*, w której oceniano zależność pomiędzy codziennymi objawami astmy a jakością życia związaną z astmą (dane nieuwzględnione w porównaniu pośrednim mepolizumabu z omalizumabem)

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania RCT dotyczącego omalizumabu, które wykluczono z niniejszego raportu ze względu na nieodpowiednią populację: chorzy z umiarkowaną lub ciężką astmą, z alergicznym nieżytym nosa, otrzymujący leczenie 3. stopnia według wytycznych GINA

Nieodpowiednia populacja – chorzy z łagodną do umiarkowanej astmą oskrzelową, otrzymujący leczenie 2 lub 3 stopnia według wytycznych GINA

Kulus M, Hebert J, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Current medical research and opinion*. 2010;26(6):1285-1293.

Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1210-1216.

Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):154-159.

Leckie MJ, Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, Mathur AK, Cowley HC, Chung KF, Djukanovic R, Hansel TT, Holgate ST, Sterk PJ, Barnes PJ. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet (London, England)*. 2000;356(9248):2144-2148.

Lemanske RF Jr, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics*. 2002;110(5):e55.

Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, Burman J, Hamid Q, Robinson DS, Kay AB, Denburg J. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):714-719.

Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001;108(2):E36.

Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O'Byrne PM. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009;360(10):985-993.

Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;131(1):46-52.

Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2009;14(8):1156-1165.

Ortega H, Li H, Suruki R, Albers F, Gordon D, Yancey S. Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(7):1011-1017.

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania RCT dotyczącego omalizumabu, które włączało chorych w wieku < 12 lat, z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną; w publikacji przedstawiono analizę podgrupy pacjentów z ciężką postacią choroby

Nieodpowiednia populacja – dzieci w wieku 6 do < 12 lat, z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną, niekontrolowaną pomimo stosowania co najmniej średnich dawek ICS

Nieodpowiednia populacja – publikacja prezentująca długoterminowe wyniki badania RCT dotyczącego omalizumabu, w którym włączano chorych z ciężką astmą, niekontrolowaną pomimo stosowania średnich dawek ICS

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie RCT oceniające liczbę neutrofilii we krwi obwodowej i płwocinie po pojedynczym podaniu mepolizumabu w porównaniu do placebo; ponadto w badaniu włączano chorych z łagodną astmą eozynofilową

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania RCT dotyczącego omalizumabu, które włączało dzieci w wieku 6-12 lat, z astmą kontrolowaną za pomocą ICS w dawkach równoważnych dawce 168-420 µg/dzień BDP

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania RCT dotyczącego mepolizumabu, w którym włączano chorych z łagodną astmą, kontrolowaną za pomocą krótko działających beta2-mimetyków (bez OCS lub innych leków przeciwzapalnych), z należąco wartością FEV₁ co najmniej 70%

Nieodpowiednia populacja – dzieci w wieku 6-12 lat, z astmą kontrolowaną za pomocą ICS w dawkach równoważnych dawce 168-420 µg/dzień BDP

Nieodpowiednia interwencja – mepolizumab podawany w iniekcji dożylniej w dawce 750 mg, co 4 tygodnie

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania dotyczącego omalizumabu, w którym włączano chorych z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną, otrzymujących średnie lub wysokie dawki ICS, ze stabilizacją objawów (brak zmian w stosowanych lekach przeciwastmatycznych, brak ostrych zaostrzeń choroby wymagających podania dodatkowych kortykosteroidów w okresie co najmniej 1 miesiąca przed wizytą skryningową)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – chorzy otrzymujący leczenie 3. lub 4. stopnia według wytycznych GINA; brak możliwości wyróżnienia wyników dla chorych z ciężką astmą (leczenie 4. stopnia wg GINA)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza klastrowa danych z badania DREAM mająca na celu identyfikację charakterystyk maksymalizujących różnice pomiędzy wyróżnionymi podgrupami chorych

Pasha MA, Jourd'Heuil D, Jourd'Heuil F, Mahon L, Romero F, Feustel PJ, Evans M, Smith T, Mitchell J, Gendapodi P, DeMeyere-Coursey KC, Townley RG. The effect of omalizumab on small airway inflammation as measured by exhaled nitric oxide in moderate-to-severe asthmatic patients. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(3):241-249.

Pouliquen IJ, Kornmann O, Barton SV, Price JA, Ortega HG. Characterization of the relationship between dose and blood eosinophil response following subcutaneous administration of mepolizumab. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015;53(12):1015-1027.

Prieto L, Gutiérrez V, Colás C, Tabar A, Pérez-Francés C, Bruno L, Uixera S. Effect of omalizumab on adenosine 5'-monophosphate responsiveness in subjects with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;139(2):122-131.

Rivière GJ, Yeh C-M, Reynolds CV, Brookman L, Kaiser G. Bioequivalence of a novel omalizumab solution for injection compared with the standard lyophilized powder formulation. *J Bioequivalence Bioavail.* 2011;3(6):144-150.

Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics.* 2004;113(4):e308-12.

Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, Thirlwell J, Gupta N, Della Cioppa G. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001;18(2):254-261.

Sthoeger ZM, Eliraz A, Asher I, Berkman N, Elbirt D. The beneficial effects of Xolair (omalizumab) as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available treatment (GINA 2002 step IV)--the Israeli arm of the INNOVATE study. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(6):472-475.

Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes S, Calatroni A. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2015; DOI: S0091-6749(15)01342-1 [pii] // 10.1016/j.jaci.2015.09.008 [doi]

Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedecock S, Blogg M, Fox H, Surrey K. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis:

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena wpływu omalizumabu na stan zapalny w obrębie dróg oddechowych u chorych z umiarkowaną do ciężkiej astmą, leczonych ICS z lub bez LABA; brak danych dotyczących skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa omalizumabu u chorych z ciężką postacią choroby (leczenie 4. stopnia według GINA)

Nieodpowiednia populacja – brak ciężkiej astmy, o czym świadczyło otrzymywane leczenie (uwzględniano chorych ze stabilnymi dawkami ICS bez konieczności stosowania dodatkowych leków), ponadto badanie głównie oceniało farmakokinetykę oraz farmakodynamikę mepolizumabu, chorzy otrzymywali tylko trzy wstrzyknięcia leku, a okres obserwacji był krótki (12 tygodni); w badaniu oceniono różne dawki leku – w podgrupie otrzymującej leczenie 75 mg dożylnie, która była jedyną grupą zgodną z kryteriami przyjętymi w niniejszej analizie, uwzględniono jedynie 11 pacjentów

Nieodpowiednia populacja – chorzy z łagodną lub umiarkowaną astmą alergiczną, ze stabilizacją objawów w okresie co najmniej 3 miesięcy przed skryningiem

Nieodpowiednia populacja – chorzy z łagodną lub umiarkowaną astmą alergiczną lub alergicznym nieżytym nosa

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania RCT dotyczącego omalizumabu, w którym włączano dzieci w wieku 6-12 lat, z astmą kontrolowaną za pomocą ICS w dawkach równoważnych dawce 168-420 µg/dzień BDP

Nieodpowiednia populacja – chorzy z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną, otrzymujący średnie lub wysokie dawki ICS, ze stabilizacją objawów (brak zmian w stosowanych lekach przeciwastmatycznych, brak ostrych zaostrzeń choroby wymagających podania dodatkowych kortykosteroidów w okresie co najmniej 1 miesiąca przed wizytą skryningową)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu do placebo w 2 ośrodkach klinicznych z Izraela uczestniczących w badaniu INNOVATE; w raporcie nie uwzględniano wyników dotyczących chorych z poszczególnych krajów, w których przeprowadzono badanie

Nieodpowiednia populacja – badanie dotyczące omalizumabu włączające chorych w wieku 6-17 lat, z astmą, z co najmniej 1 zaostrzeniem wymagającym zastosowania OCS lub hospitalizacji w okresie ostatnich 19 miesięcy, u których przed randomizacją optymalizowane leczenie przeciwastmatyczne w celu uzyskania kontroli choroby; brak możliwości wyróżnienia danych dla podgrupy chorych w wieku co najmniej 12 lat, z ciężką astmą

Nieodpowiednia populacja – chorzy z umiarkowaną lub ciężką astmą, z alergicznym nieżytem nosa

SOLAR. *Allergy*. 2004;59(7):709-717.

Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez P. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy*. 2009;64(12):1780-1787.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena znaczenia predykcyjnego stężenia specyficznych IgE w odpowiedzi na leczenie omalizumabem u chorych z badania *INNOVATE*; brak dodatkowych danych w stosunku do publikacji źródłowej badania

3.3. Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Liu 2013** Liu Y, Zhang S, Li D-W, Jiang S-J. Efficacy of Anti-Interleukin-5 Therapy with Mepolizumab in Patients with Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. PLoS ONE. 2013;8(3).
- Mclvor 2015** Mclvor RA. Emerging therapeutic options for the treatment of patients with symptomatic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2015.
- Powell 2015** Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2015;7:CD010834.

3.4. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

- Busse WW, Ring J, Huss-Marp J, Kahn JE. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(4):803-813.
- Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(1):87-94.
- Hilvering B, Xue L, Pavord ID. Evidence for the efficacy and safety of anti-interleukin-5 treatment in the management of refractory eosinophilic asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2015;9(4):135-145.
- Kay AB, Klion AD. Anti-interleukin-5 therapy for asthma and hypereosinophilic syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24(4 SPEC. ISS.):645-666.
- Leckie MJ. Anti-interleukin-5 monoclonal antibodies: Preclinical and clinical evidence in asthma models. *Am J Resp Med.* 2003;2(3):245-259.
- Mepolizumab: 240563, Anti-IL-5 monoclonal antibody - GlaxoSmithKline, anti-interleukin-5 monoclonal antibody - GlaxoSmithKline, SB 240563. *Drugs R D.* 2008;9(2):125-130.
- NIHR HSC. Mepolizumab for severe refractory eosinophilic asthma ? first line (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database.* 2014(3).
- O'Byrne PM. Role of monoclonal antibodies in the treatment of asthma. *Can Respir J.* 2013;20(1):23-25.
- Robinson DS. Mepolizumab treatment for asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(2):295-302.
- Turner SW, Friend AJ, Okpapi A. Asthma and other recurrent wheezing disorders in children (chronic). *BMJ Clin Evid.* 2012;2012.
- Walsh GM. Mepolizumab-based therapy in asthma: An update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(4):392-396.
- Walsh GM. Therapeutic potential of targeting interleukin 5 in asthma. *BioDrugs.* 2013;27(6):559-563.
- Brak znamion przeglądu systematycznego – nie określono strategii wyszukiwania, uwzględnianych baz danych oraz nie podano kryteriów selekcji badań, ani informacji o procesie ich wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego – nie określono strategii wyszukiwania, uwzględnianych baz danych oraz nie podano kryteriów selekcji badań, ani informacji o procesie ich wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego – nie określono strategii wyszukiwania, uwzględnianych baz danych oraz nie podano kryteriów selekcji badań, ani informacji o procesie ich wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego – nie określono strategii wyszukiwania, uwzględnianych baz danych oraz nie podano kryteriów selekcji badań, ani informacji o procesie ich wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia monografię na temat mepolizumabu, nie podano żadnych informacji o ewentualnym przeglądzie systematycznym badań klinicznych
- Brak znamion przeglądu systematycznego – publikacja przedstawia krótkie podsumowanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa mepolizumabu, na podstawie ograniczony przegląd literatury przeprowadzonego, celem przedstawienia dostępnych danych w trakcie prac nad raportem HTA oceniającym ten lek w terapii ciężkiej, opornej na leczenie astmy eozynofilowej; nie przedstawiono strategii wyszukiwania, uwzględnianych baz danych oraz nie podano kryteriów selekcji badań, ani informacji o procesie ich wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego – nie określono strategii wyszukiwania, uwzględnianych baz danych oraz nie podano kryteriów selekcji badań, ani informacji o procesie ich wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego – nie określono strategii wyszukiwania, uwzględnianych baz danych oraz nie podano kryteriów selekcji badań, ani informacji o procesie ich wyszukiwania
- Przeegląd systematyczny oceniający terapie stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej i innych nawracających schorzeń z objawami świszczącego oddechu w populacji dzieci w wieku 1-12 lat; brak danych dotyczących mepolizumabu
- W publikacji przedstawiono aktualizację przeglądu bazy danych Pubmed opisanego w innej publikacji wykluczonej z raportu ze względu na brak znamion przeglądu systematycznego (poza informacją o przeszukanej bazie danych nie podano informacji o strategii wyszukiwania, kryteriach selekcji badań klinicznych i wynikach wyszukiwania)
- Brak znamion przeglądu systematycznego – w publikacji zaznaczono, że wykonano przegląd bazy danych Pubmed, jednak nie przedstawiono strategii wyszukiwania, kryteriów selekcji badań, ani informacji o wynikach wyszukiwania; ponadto przedstawiony opis odnalezionych dowodów naukowych ma charakter narracyjny

3.5. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 4 kwietnia 2016 r.

Tabela 116. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	mepolizumab[all]	216
2	asthma[all]	156368
3	#1 AND #2	114
4	omalizumab[all]	1418
5	#4 AND #2	966
6	randomized controlled trial[PT]	408147
7	random allocation[MH]	85713
8	random*[TIAB]	832349
9	controlled[TIAB]	566111
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1318722
11	#5 AND #10	298
12	#11 OR #3	408

Tabela 117. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'mepolizumab'/exp OR mepolizumab AND [embase]/lim	1084
2	asthma AND [embase]/lim	213224
3	#1 AND #2	742
4	'omalizumab'/exp OR omalizumab AND [embase]/lim	4751
5	#2 AND #4	3603
6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	306484
7	random*:ab,ti AND [embase]/lim	898630
8	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	591221
9	randomization:de AND [embase]/lim	43895
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1297404
11	#5 AND #10	761

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
12	#3 OR #11	1469

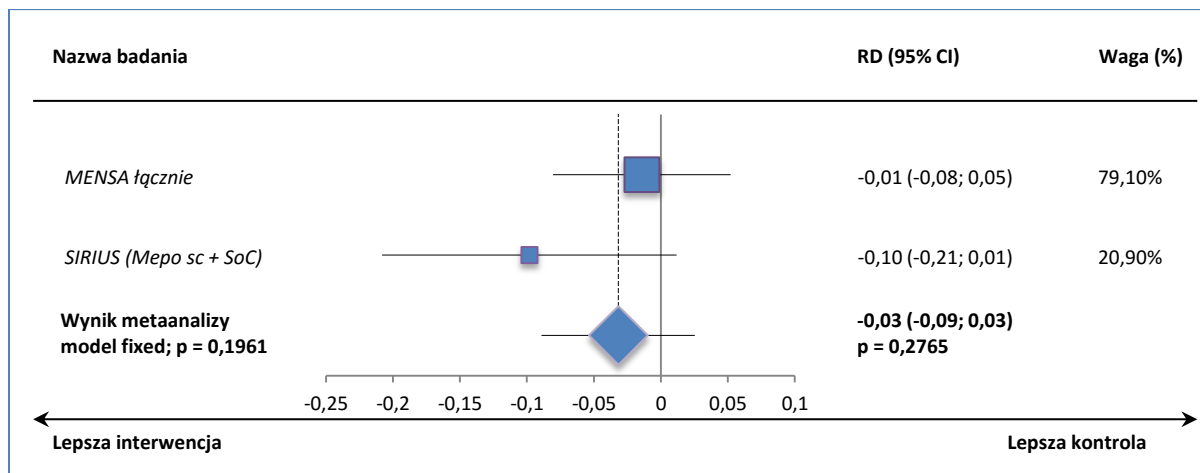
Tabela 118. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	mepolizumab in Trials	76
2	asthma in Trials	23670
3	#1 and #2 in Trials	47
4	omalizumab in Trials	411
5	#4 and #2 in Trials	328
6	#3 or #5 in Trials	374
7	mepolizumab in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	8
8	asthma in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	25328
9	#7 and #8 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments	5
10	#6 OR #9	379

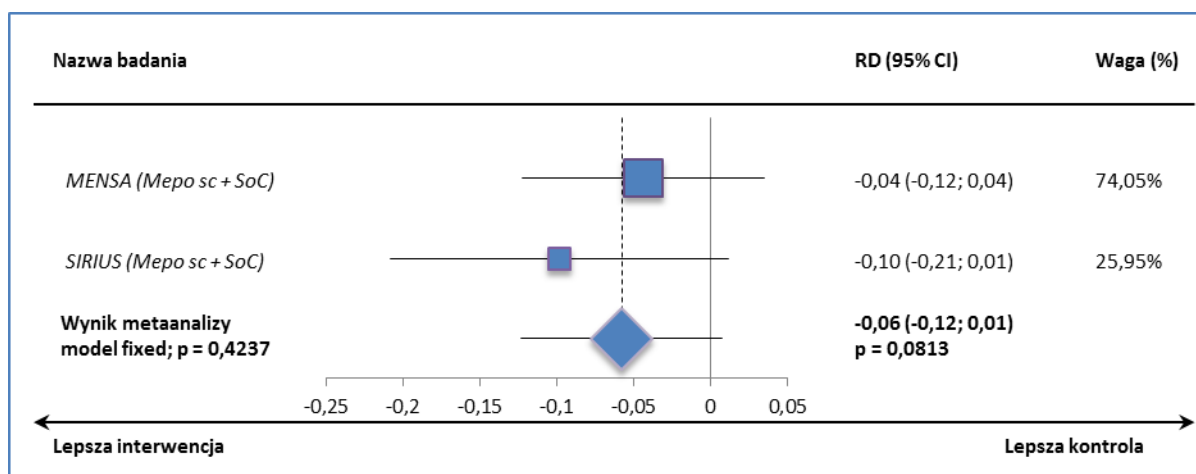
3.6. Dodatkowe wyniki analiz (metaanaliza różnicy ryzyka)

3.6.1. Zdarzenia niepożądane ogółem

Wykres 62. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

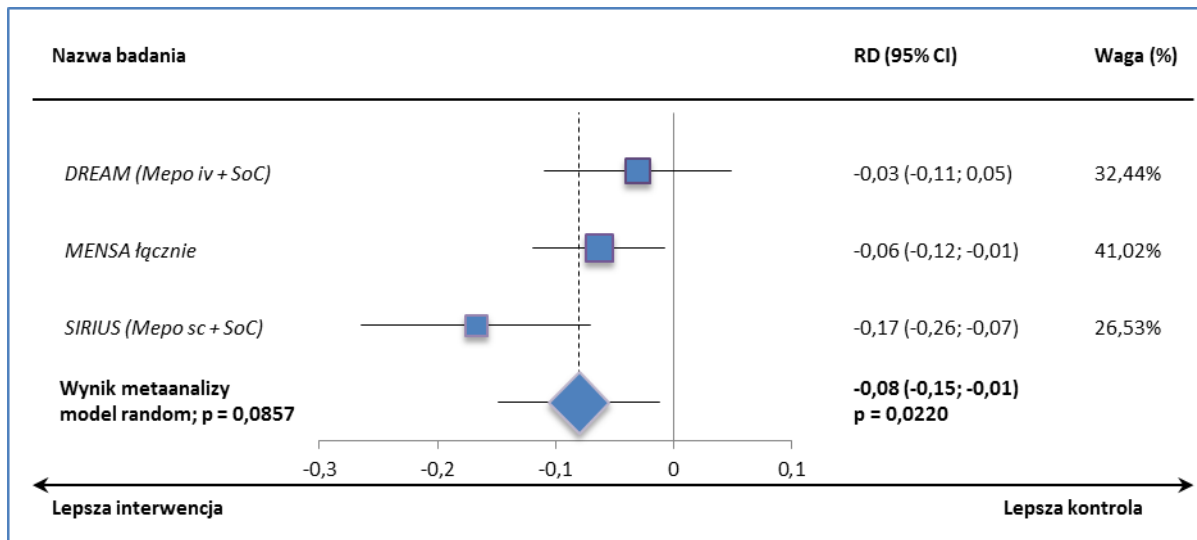


Wykres 63. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

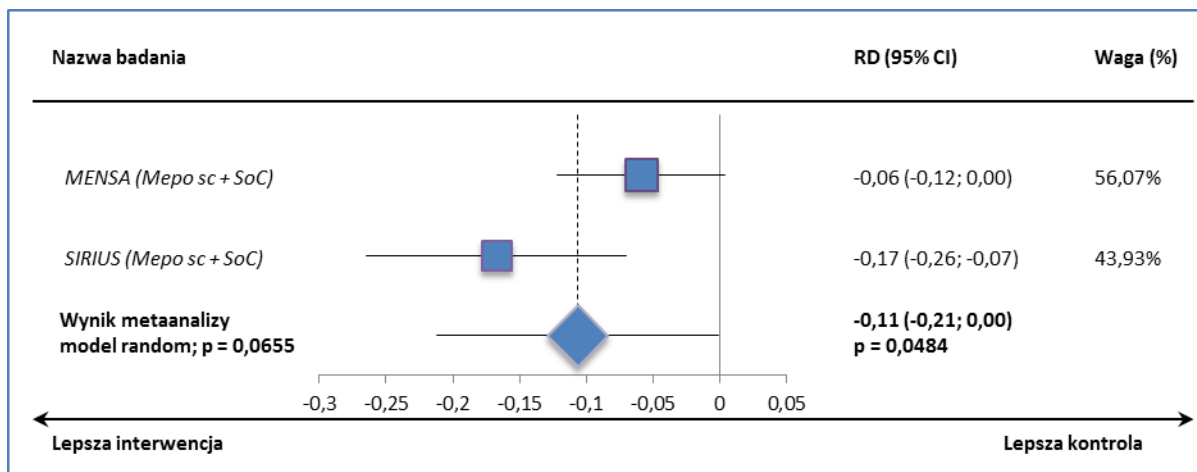


3.6.2. Ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane

Wykres 64. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

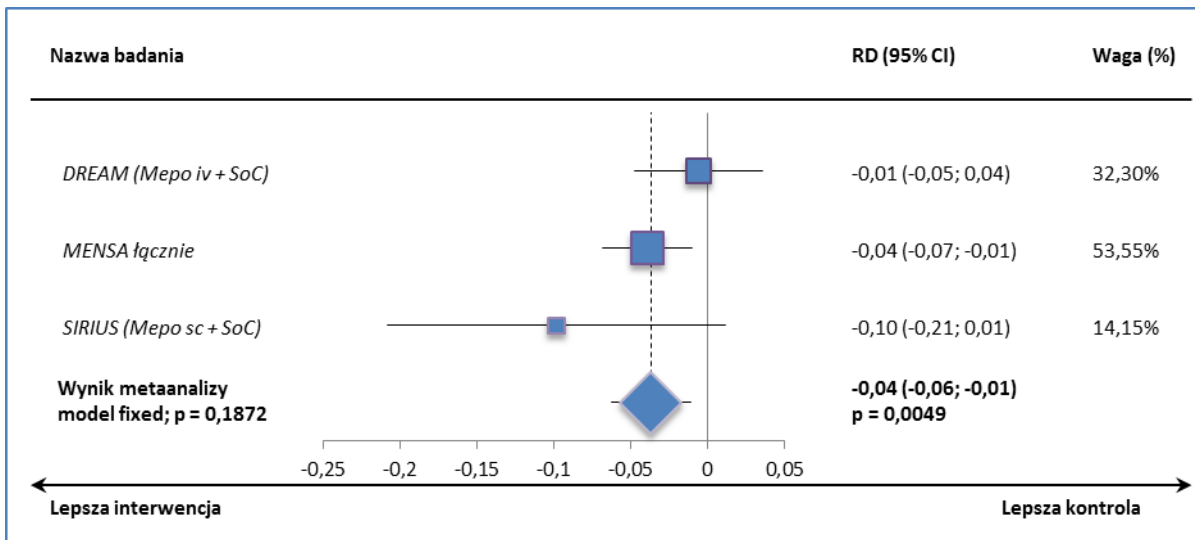


Wykres 65. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

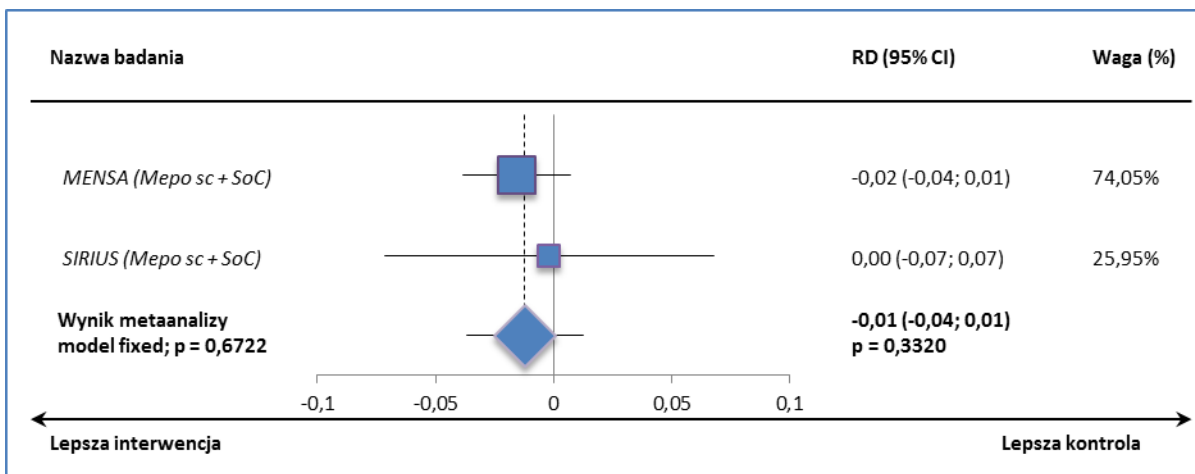


3.6.3. Chorzy wycofani z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

Wykres 66. Metaanaliza różnicy ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

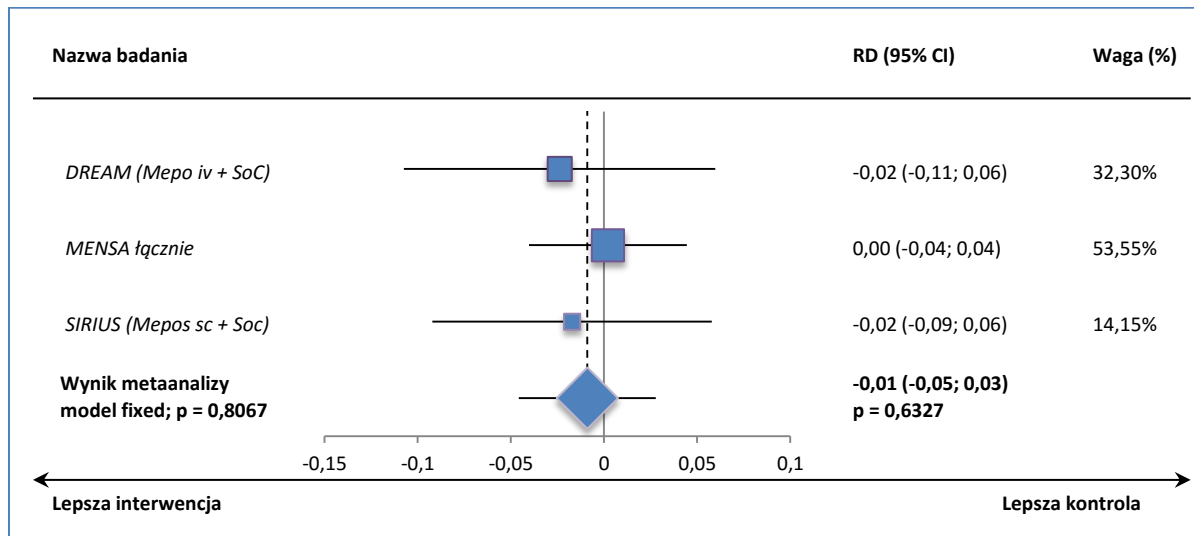


Wykres 67. Metaanaliza różnicy ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

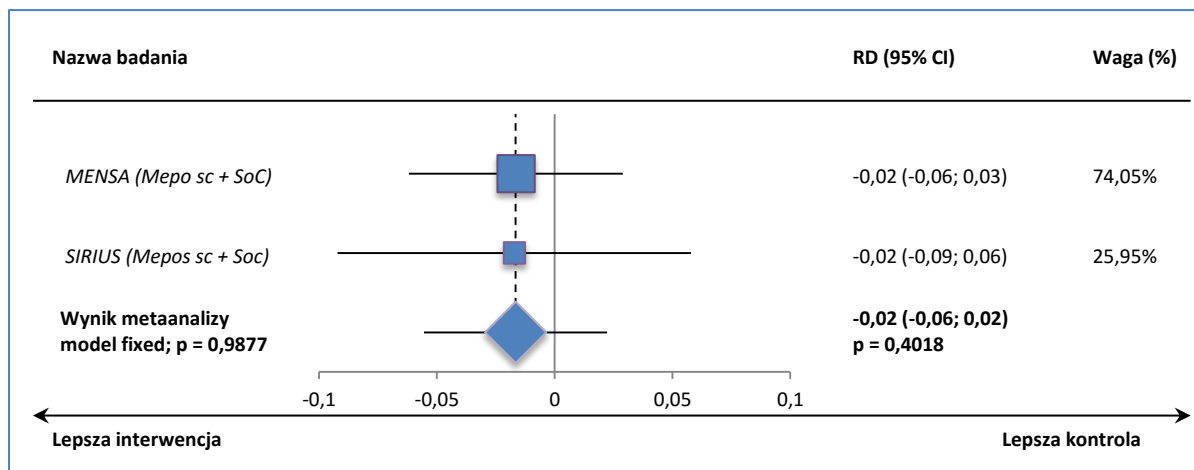


3.6.4. Chorzy wycofani z badania ogółem

Wykres 68. Metaanaliza różnicy ryzyka wycofania chorego z badania ogółem; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

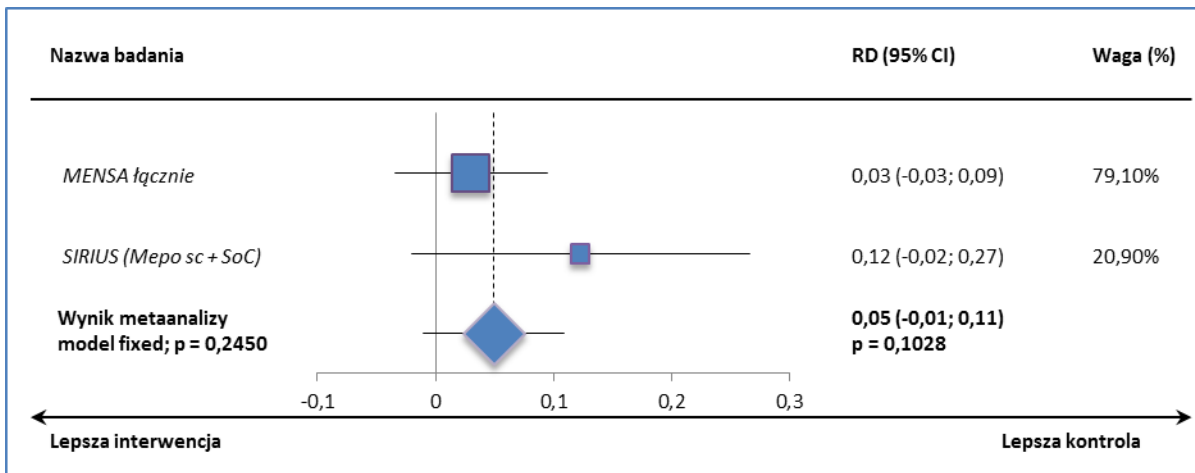


Wykres 69. Metaanaliza różnicy ryzyka wycofania chorego z badania ogółem; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

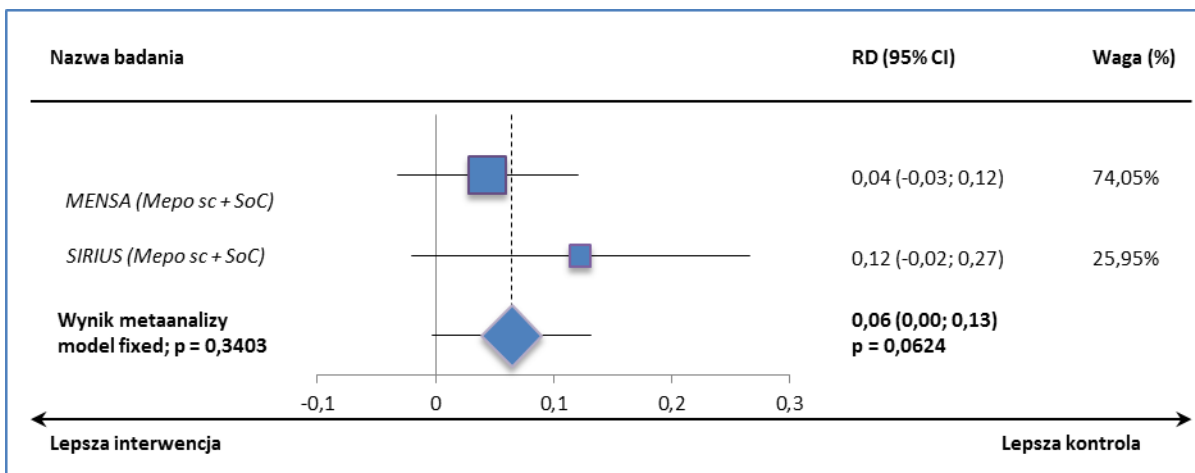


3.6.5. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Wykres 70. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; mepolizumab (MENZA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

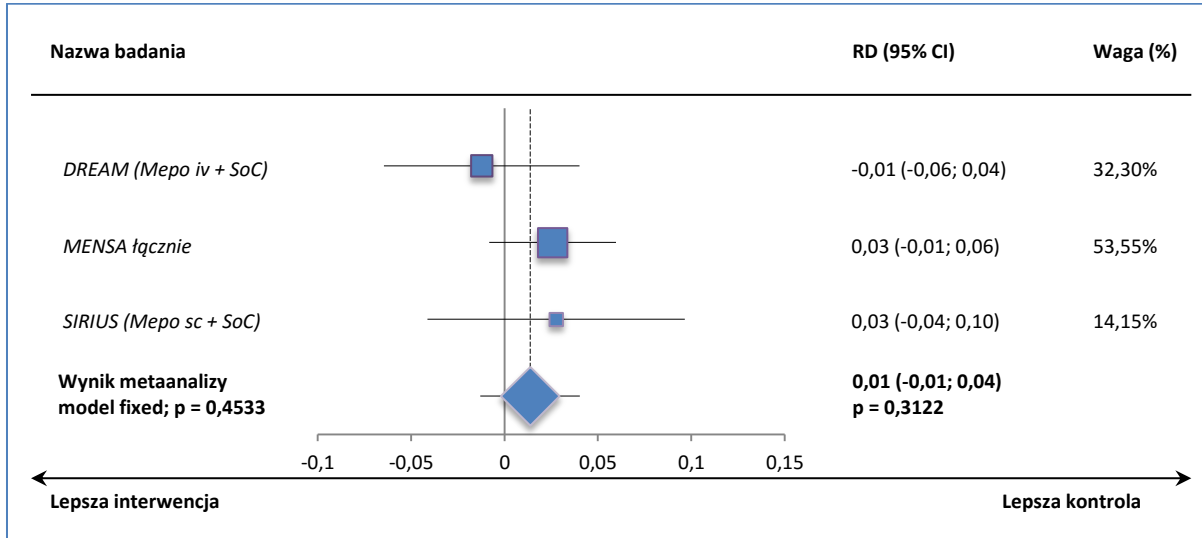


Wykres 71. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; mepolizumab podskórnym (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.

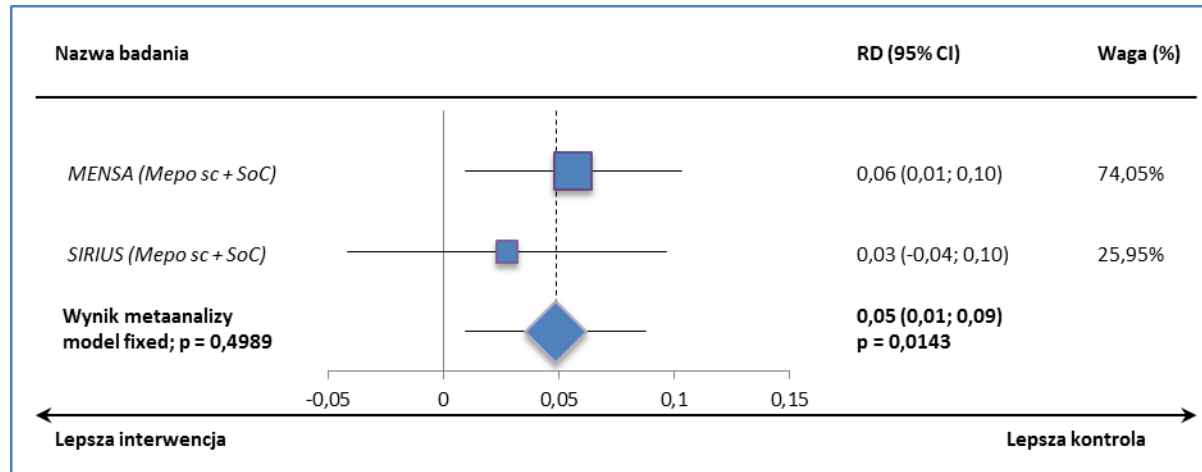


3.6.6. Reakcje w miejscu podania leku

Wykres 72. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania leku; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

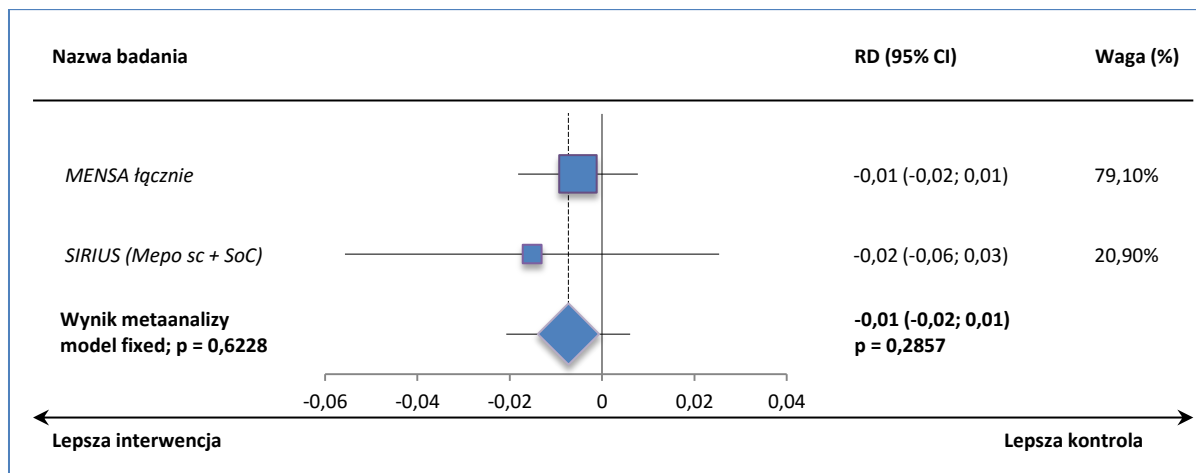


Wykres 73. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania leku; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

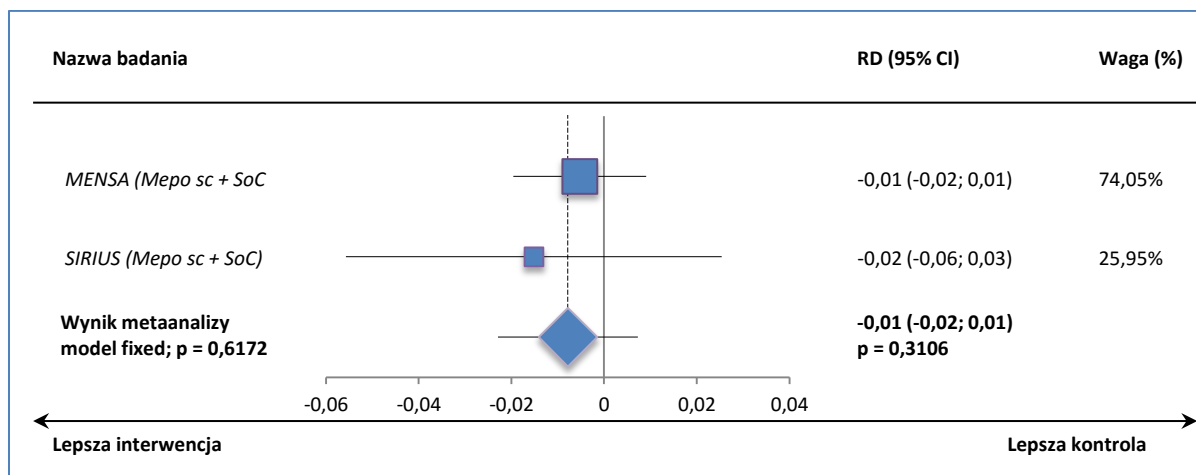


3.6.7. Zgony

Wykres 74. Metaanaliza różnicy ryzyka zgonu; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

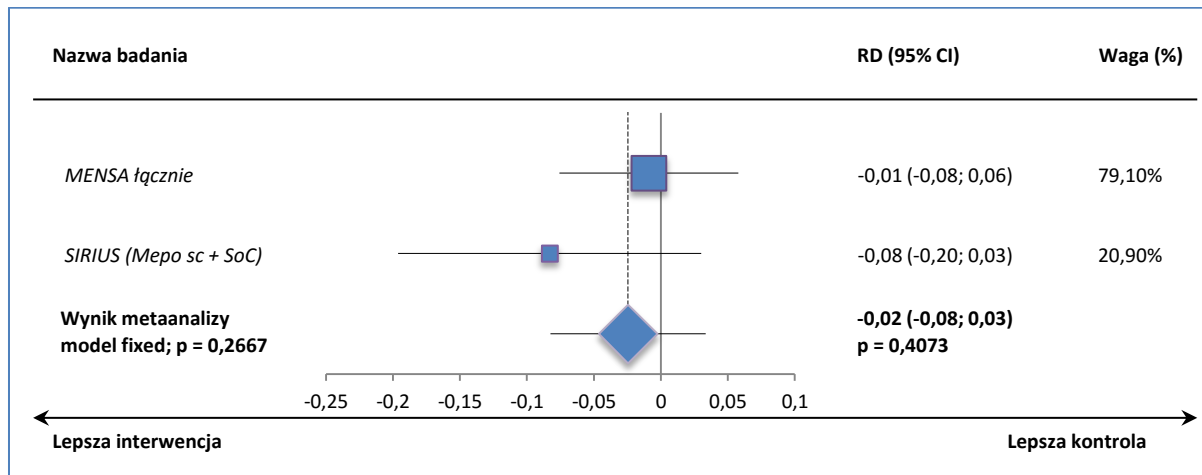


Wykres 75. Metaanaliza różnicy ryzyka zgonu; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

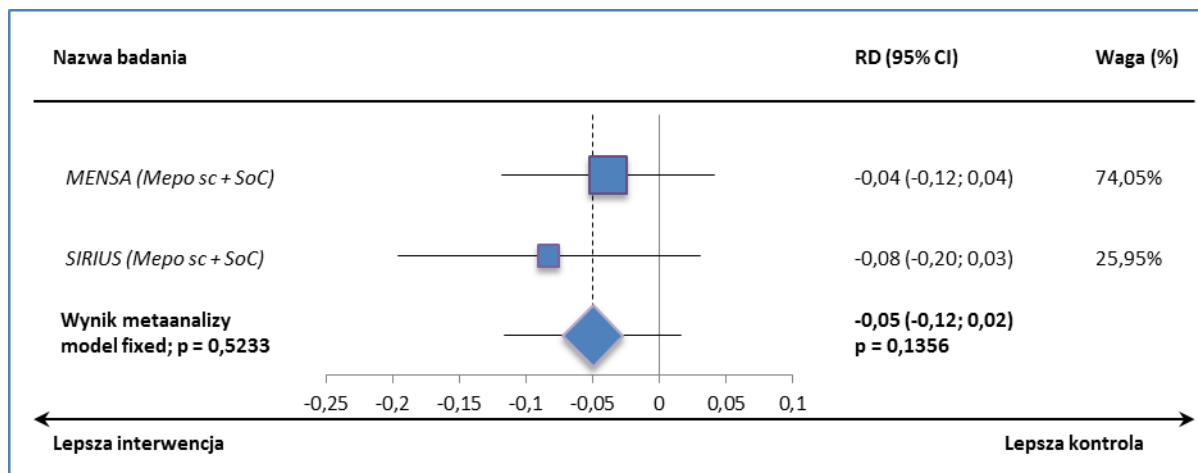


3.6.8. Zdarzenia nieastmatyczne

Wykres 76. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń nieastmatycznych; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

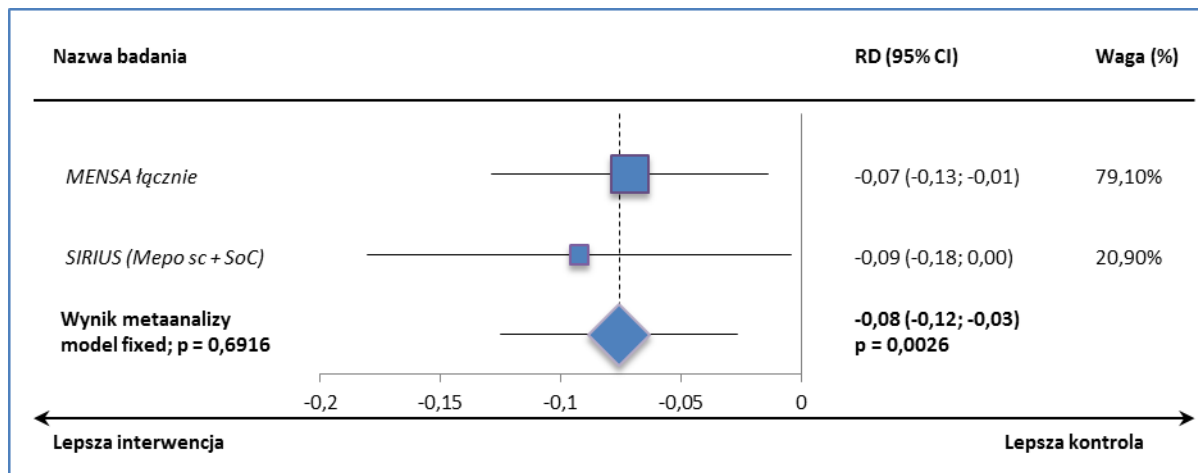


Wykres 77. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń nieastmatycznych; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

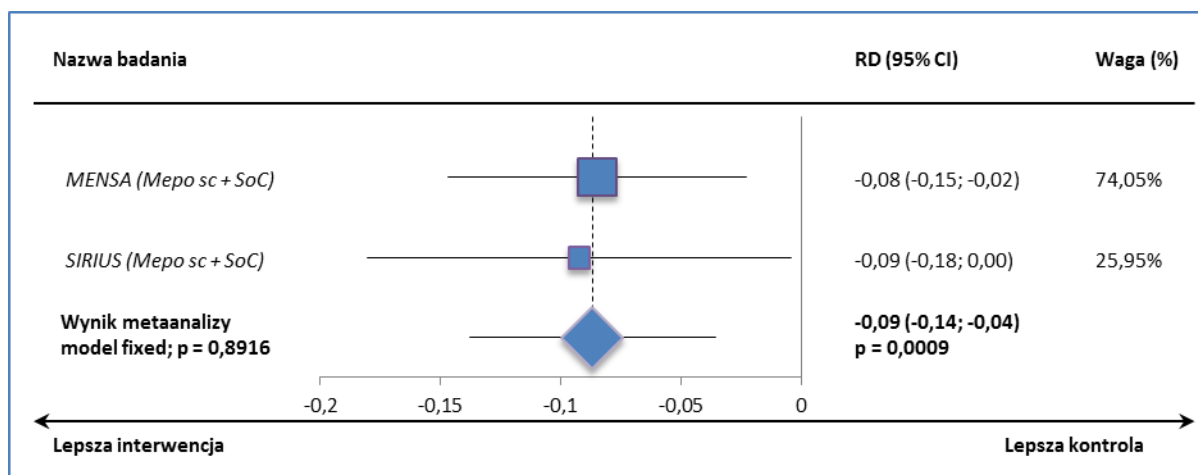


3.6.9. Pogorszenie astmy

Wykres 78. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia pogorszenia astmy; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

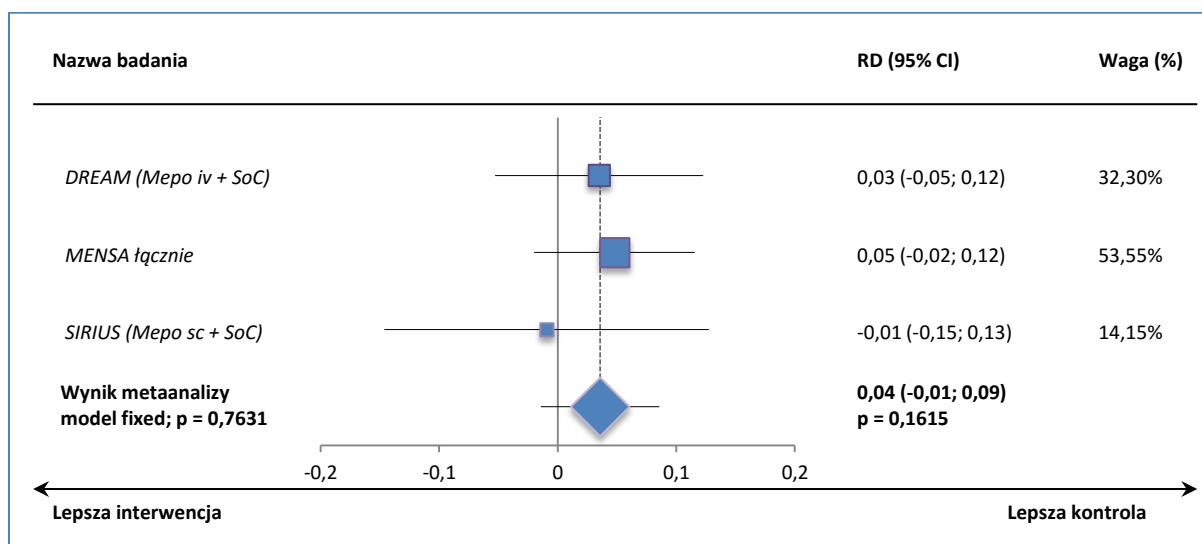


Wykres 79. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia pogorszenia astmy; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

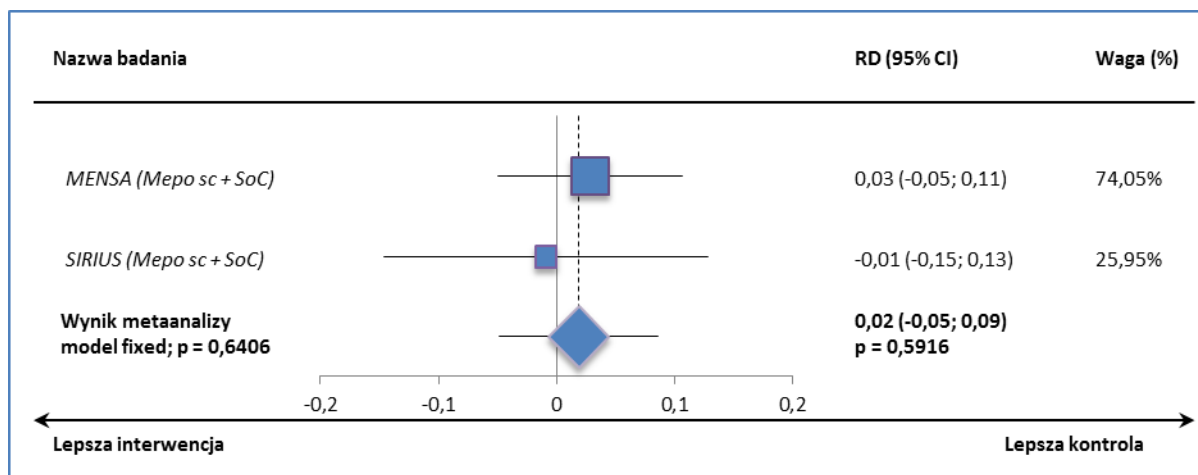


3.6.10. Ból głowy

Wykres 80. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu głowy; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

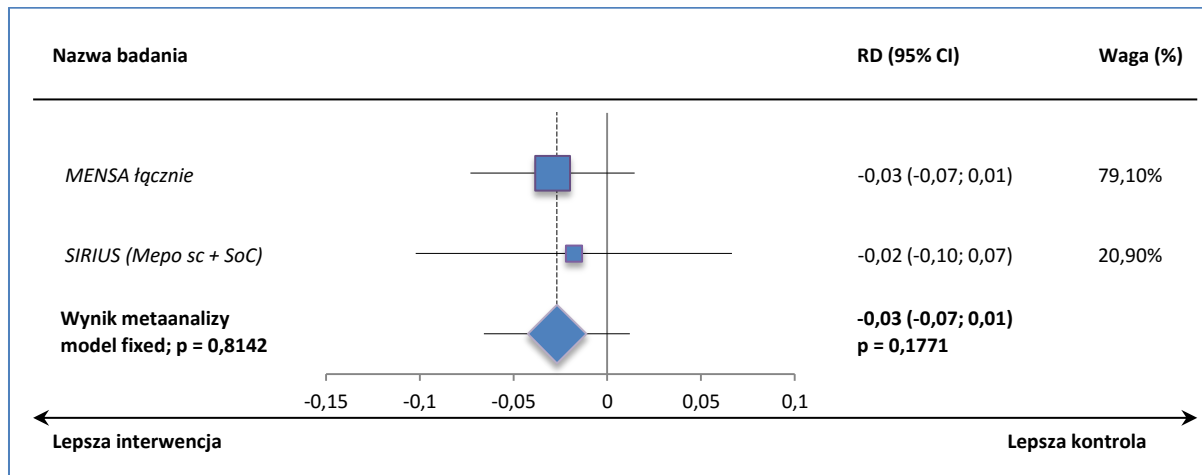


Wykres 81. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu głowy; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

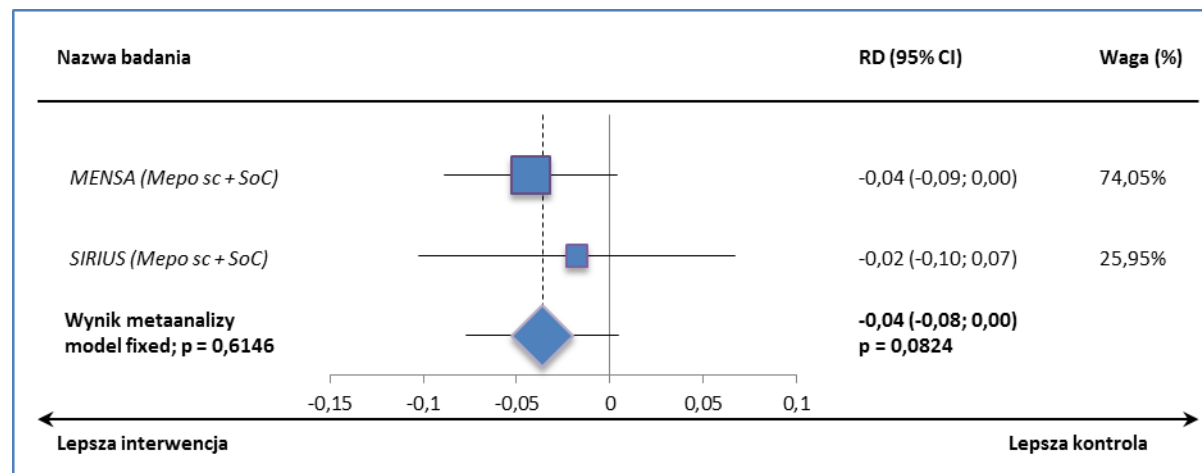


3.6.11. Ból gardła

Wykres 82. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu gardła; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

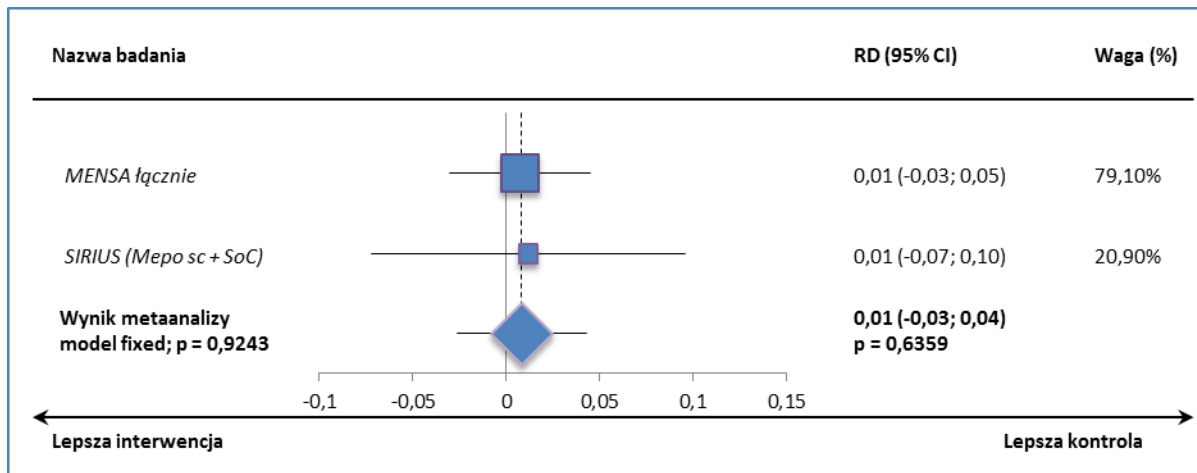


Wykres 83. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu gardła; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

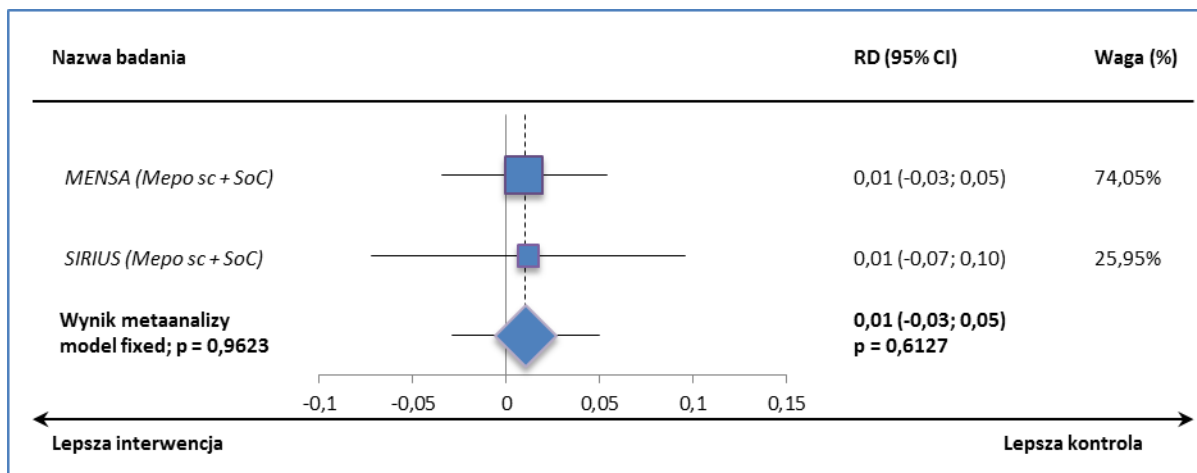


3.6.12. Ból stawów

Wykres 84. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

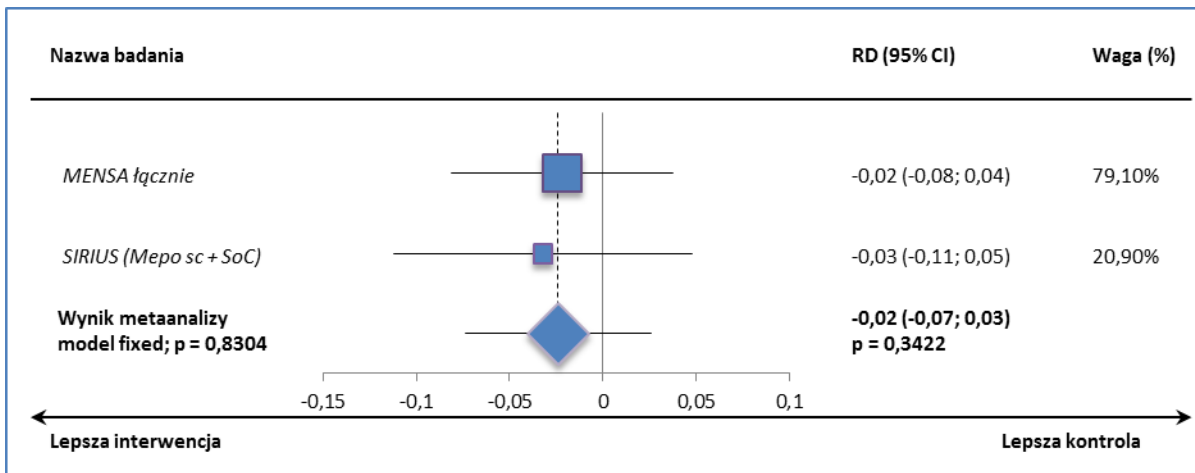


Wykres 85. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

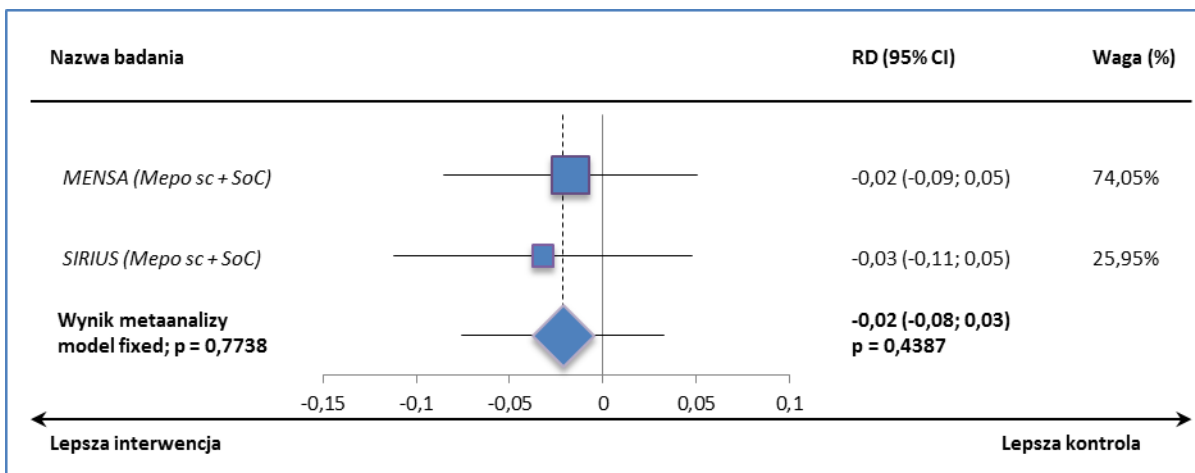


3.6.13. Zakażenia górnych dróg oddechowych

Wykres 86. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

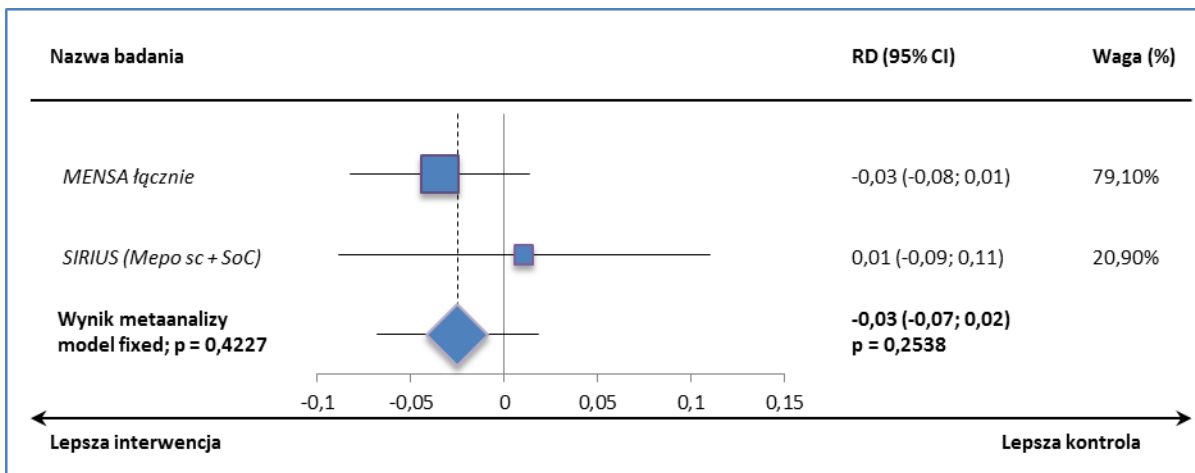


Wykres 87. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

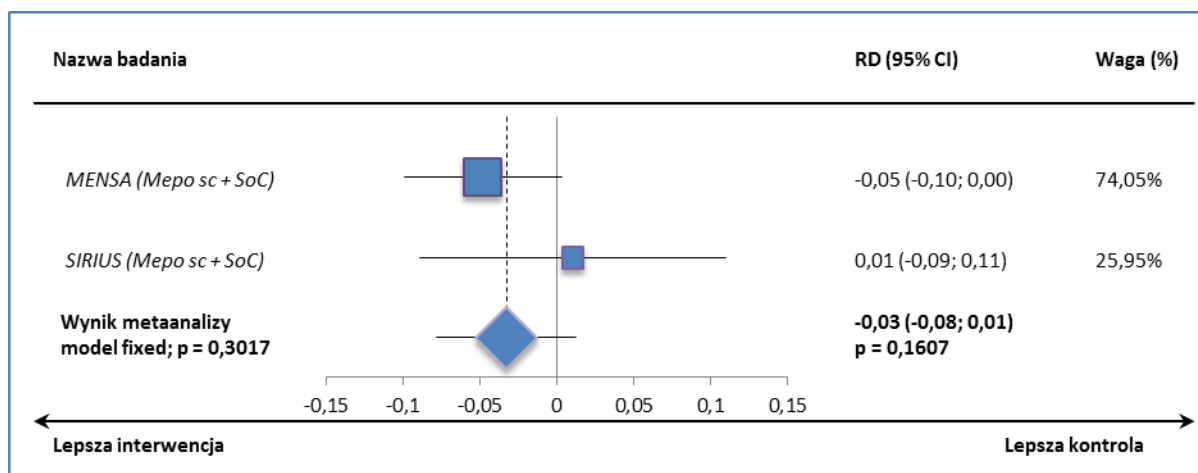


3.6.14. Zapalenie oskrzeli

Wykres 88. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

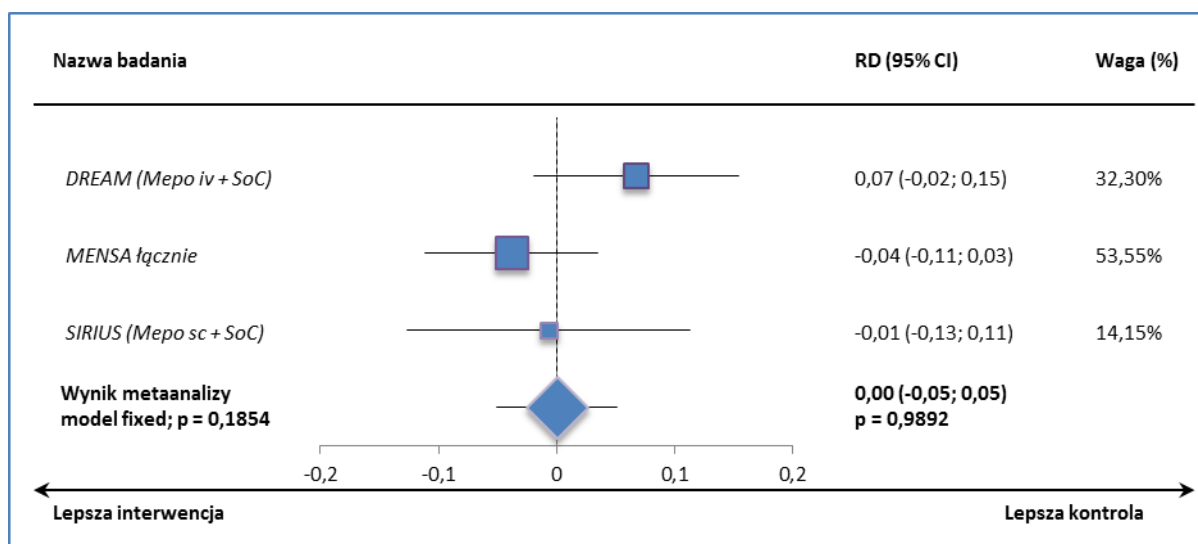


Wykres 89. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

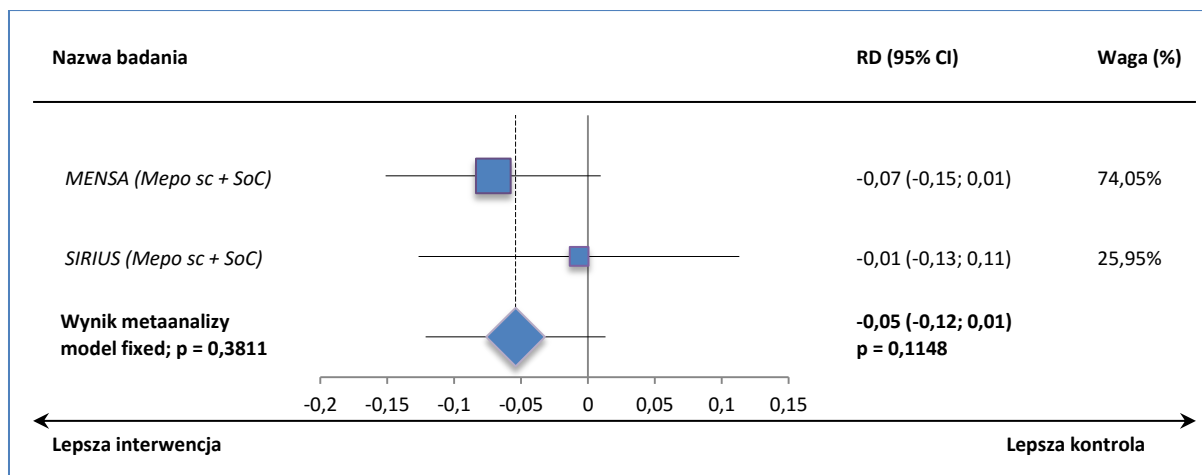


3.6.15. Zapalenie śluzówki nosa i gardła

Wykres 90. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

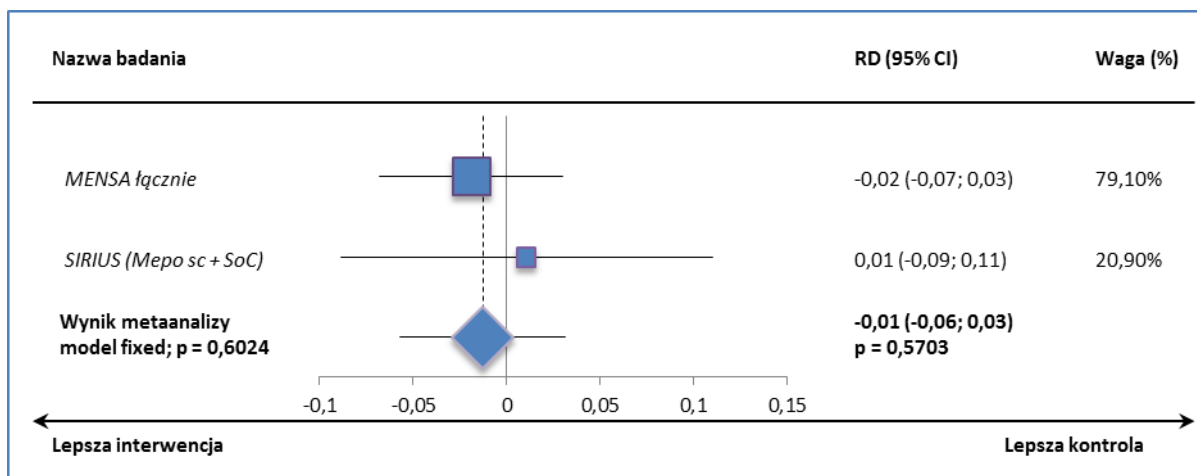


Wykres 91. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

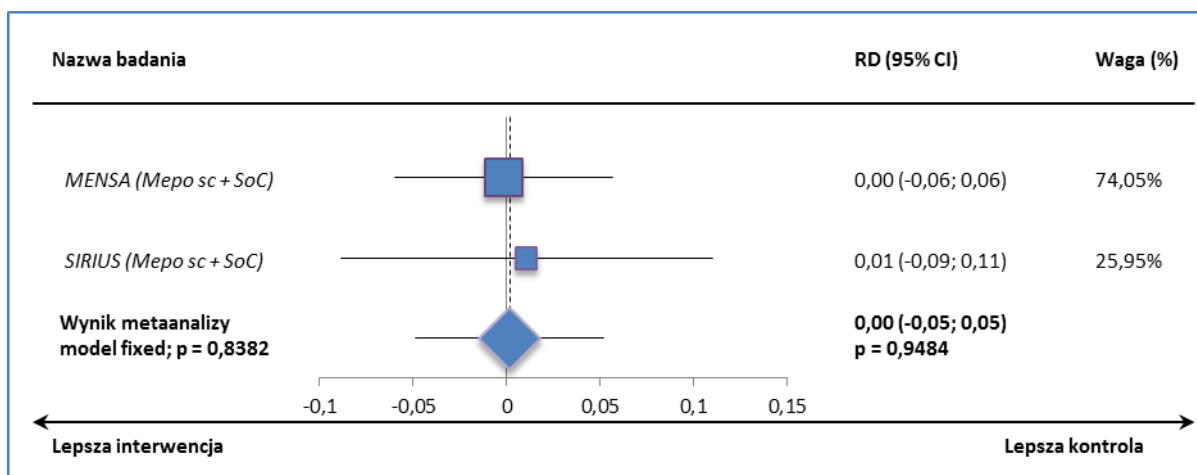


3.6.16. Zapalenie zatok

Wykres 92. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.

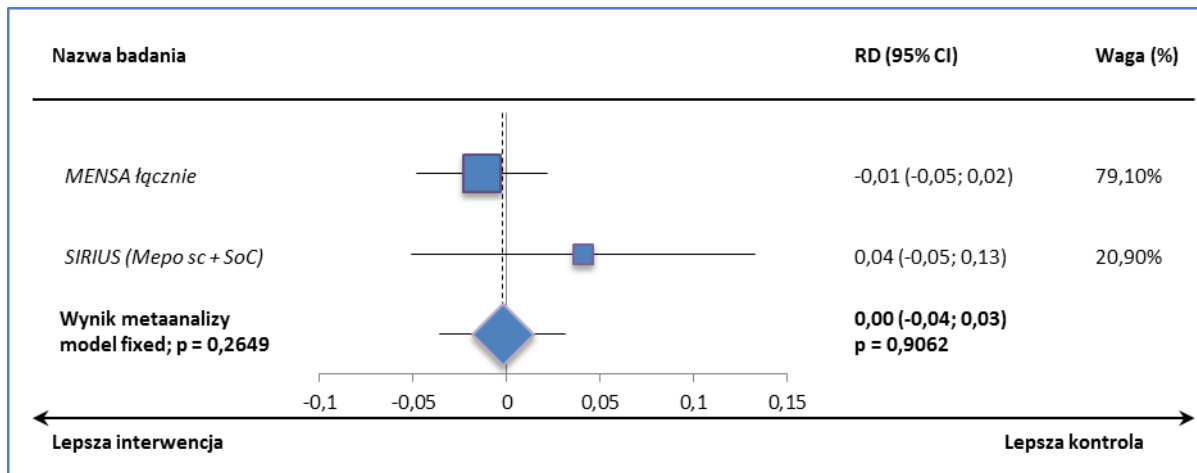


Wykres 93. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.

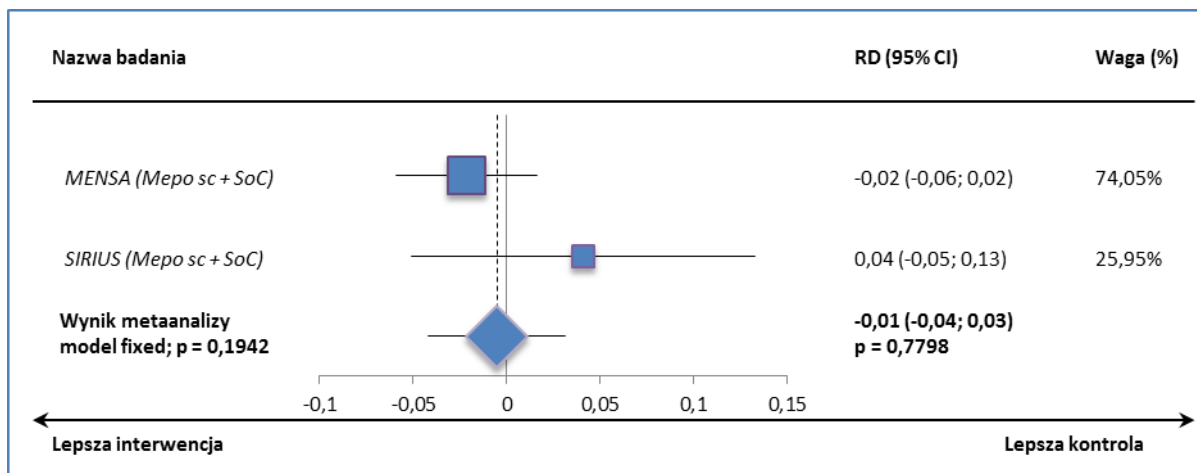


3.6.17. Zmęczenie

Wykres 94. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmęczenia; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.



Wykres 95. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmęczenia; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.



3.7. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

3.7.1. Mepolizumab + SoC – badania z randomizacją

Tabela 119. Charakterystyka (critical appraisal) badania DREAM.

DREAM (Pavord 2012; Prazma 2014; NCT01000506)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	81 (13 krajów)	Sponsor	GlaxoSmithKline
Okres obserwacji	52 tygodnie leczenia (+/- 5 dni) + 4 tygodnie okresu obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	do każdej z grup należało włączyć po 151 chorych, w celu wykazania z 90% prawdopodobieństwem, na poziomie istotności $p = 0,05$, zwiększającej się redukcji częstości występowania głównego punktu końcowego w miarę zwiększania dawki mepolizumabu w porównaniu do placebo, zakładając, że w przypadku dawki 750 mg leku i placebo średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy wyniesie odpowiednio 0,9/rok i 1,5/rok, a odsetek wykluczeń (<i>dropouts</i>) wyniesie 15%; przyjęto, że główny punkt końcowy ma rozkład Pascala o współczynniku rozproszenia $k = 0,7$		
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) mepolizumabu nad placebo (obydwa dodane do standardowej terapii przeciwastmatycznej) we wpływie na częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w okresie 52 tygodni trwania badania; ocena głównego punktu końcowego – porównania międzygrupowe (mepolizumab w dawkach 75, 250 i 750 mg vs placebo), wykonywane na poziomie istotności 0,025 (dla porównań jednostronnych), w sytuacji wykazania istotnej statystycznie liniowej redukcji częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w miarę zwiększania dawki mepolizumabu w populacji ogółem (placebo uwzględnione w analizie jako dawka 0 mg leku); ocena dodatkowych punktów końcowych – przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	Główny:		
	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w okresie 52 tygodni podczas trwania badania 		
Punkty końcowe	Dodatkowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> • ocena częstości występowania wizyt lub przyjęć na oddział ratunkowy (<i>emergency department</i>) z powodu zaostrzeń astmy • ocena zmian liczby eozynofili w płwocinie i krwi obwodowej • ocena zmian FEV₁ • ocena jakości życia związanej z astmą wg kwestionariusza AQLQ • ocena kontroli objawów astmy wg kwestionariusza ACQ • ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
Faza wstępna: 2 tygodnie			
Faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: 52 tygodnie			
<ul style="list-style-type: none"> • Mepo iv + SoC: mepolizumab (Mepo), 75 mg dożylnie (iv), co 4 tygodnie (zaplanowano wykonanie 13 iniekcji) + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) • PBO + SoC: placebo (PBO), 100 ml 0,9% roztworu NaCl dożylnie (iv), co 4 tygodnie (zaplanowano wykonanie 13 iniekcji) + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC) 			

DREAM (Pavord 2012; Prazma 2014; NCT01000506)

W badaniu wyróżniono dodatkowo 2 grupy mepolizumabu podawanego dożylnie w dawkach 250 i 750 mg – nieuwzględnione w raporcie (patrz uwagi)

Dodatkowe leczenie: kontynuowanie dotychczasowej terapii przeciwastmatycznej (SoC) (bez zmian w trakcie przebiegu badania)

Populacja

Ciężka, oporna na leczenie astma eozynofilowa

- kliniczna diagnoza astmy potwierdzona badaniami czynnościowymi płuc
- konieczność stosowania wysokich dawek ICS w dawce $\geq 880 \mu\text{g}$ ekwiwalentu flutykazonu (dawka dostarczona), z lub bez przewlekłej terapii OCS;
- konieczność stosowania innych leków kontrolujących objawy astmy (LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, teofilina) w okresie ostatnich 12 miesięcy
- ≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych lub systemowych glikokortykosteroidów (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie w przypadku chorych otrzymujących przewlekle glikokortykosteroidy) pomimo stosowania wysokich dawek ICS i dodatkowych leków kontrolujących przebieg astmy
- objawy zapalenia eozynofilowego – wystąpienie w momencie włączenia lub udokumentowane w okresie ostatnich 12 miesięcy ≥ 1 kryterium spośród:
 - związana z astmą liczba eozynofili we krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$
 - zawartość eozynofili w płwocinie $\geq 3\%$
 - stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu ≥ 50 ppb
 - gwałtowne (*prompt*) pogorszenie kontroli objawów astmy po $\leq 25\%$ redukcji dawki stosowanych ICS lub OCS w ciągu ostatnich 12 miesięcy
- utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość $\text{FEV}_1 < 80\%$ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub dobowy zmienność PEF $> 20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej
- potwierdzenie rozpoznania – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród:
 - próba rozkurczowa - odwracalność $\text{FEV}_1 \geq 12\%$ i 200 ml po podaniu 200 μg salbutamolu, wykazana podczas wizyt przed randomizacją, lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją
 - dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV_1 o 20%) po podaniu metacholiny ($\leq 8 \text{ mg/ml}$) lub histaminy ($< 7,8 \mu\text{mol}$), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją
 - zmienność $\text{FEV}_1 > 20\%$ pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy
 - dobowy zmienność PEF $> 20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej
- chorzy obojga płci w wieku ≥ 12 lat (w ośrodkach z krajów, gdzie przepisy dotyczące leków stosowanych w badaniu pozwalają na leczenie tylko dorosłych chorych, włączono jedynie ≥ 12 r.ż.)
- masa ciała ≥ 45 kg
- prawidłowa czynność serca i wątroby (na podstawie EKG oraz wyników parametrów laboratoryjnych wątroby):
 - $\text{QTc(F)} \geq 450$ msek. lub ≥ 480 msek. u chorych z blokiem odnogi pęczka Hisa w momencie skryningu
 - ALT oraz AST $< 2 \times \text{GGN}$, ALP $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
 - bilirubina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ (dopuszczalne wyższe wartości jeśli wykonano frakcjonowanie i zawartość wolnej bilirubiny wyniosła $< 35\%$)
- w przypadku kobiet – brak możliwości zajścia w ciążę lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji
- możliwość prowadzenia elektronicznego dzienniczka choroby

Kryteria włączenia

Kryteria wykluczenia

- zakażenie pasożytnicze w okresie 6 miesięcy przed włączeniem, lub schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofili (np. zespół Churg-Straussa)
- niekontrolowana znacząca choroba współwystępująca (w tym choroby nowotworowe, inne istotne choroby układu oddechowego, upośledzenie układu odpornościowego nie wynikające ze stosowania OCS), lub niewyrównane upośledzenie funkcji istotnych narządów
- palenie tytoniu lub wcześniejsze palenie ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie
- stosowanie metotreksatu, troleandomycyny, doustnego złota, cyklosporyny, azatiopryny, lub eksperymentalnych leków przeciwwzapalnych w ciągu 3 miesięcy skryningu

DREAM (Pavord 2012; Prazma 2014; NCT01000506)

- stosowanie omalizumabu lub innego leku biologicznego w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym w ciągu 130 dni od randomizacji
- stosowanie OCS w leczeniu chorób innych niż astma w ciągu ostatnich 12 miesięcy, lub systemowych kortykosteroidów w innej postaci w ciągu ostatnich 3 miesięcy
- otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem, lub na 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe)
- alergia na mepolizumab lub składnik preparatu
- choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania
- brak możliwości przestrzegania wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia elektronicznego dziennika choroby)

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba ko-biet (%)	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Terapia LABA, n (%)	Przewlekłe stosowanie OCS, n (%)
Mepo iv + SoC	153	50,2 (10,8)	104 (68%)	19,0 (14,1)	143 (93%)	46 (30%)
PBO + SoC	155	46,4 (11,3)	97 (63%)	17,9 (13,7)	150 (97%)	45 (29%)

Wyjściowe różnice między grupami nie przedstawiono analizy statystycznej różnic w wyjściowych charakterystykach chorych pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (mITT)	Utrata z obserwacji	Ukończenie badania
Mepo iv + SoC	154	153 (99,4%)	153 (99,4%)	1 (0,6%)	129 (83,8%)
PBO + SoC	159	155 (97,5%)	155 (97,5%)	1 (0,6%)	127 (79,9%)
łącznie*	313	308 (98,4%)	308 (98,4%)	2 (0,6%)	256 (81,8%)

* łącznie w badaniu randomizacji poddano 621 chorych (w tym 152 i 156 chorych odpowiednio w grupach 250 mg i 750 mg mepolizumabu, których nie uwzględniono w raporcie [patrz uwagi])

Wyniki

Skuteczność kliniczna – okres leczenia: 52 tygodnie

(Mepo iv + SoC vs PBO + SoC, N = 153 vs N = 155)

- łączna liczba zaostrzeń astmy wymagających zastosowania OCS, wizyty lub przyjęcia na oddział ratunkowy: 806, w tym klinicznie istotne zaostrzenia (potwierdzone za pomocą kryteriów obiektywnych): 776 (96%)
- średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (SE log) [pacjenta/rok]: 1,24 (0,12) vs 2,40 (0,11), częstość względna: 0,52 (95% CI: 0,39; 0,69), RRR = 48% (95% CI: 31%; 61%), p < 0,0001
- czas do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy: HR = 0,45 (95% CI: 0,33; 0,61), p < 0,0001
- średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających wizyty lub przyjęcia na oddział ratunkowy (SE log) [pacjenta/rok]: 0,17 (0,30) vs 0,43 (0,24), częstość względna: 0,40 (95% CI: 0,19; 0,81)
- średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających przyjęcia na oddział ratunkowy (SE log): 0,11 (0,35) vs 0,18 (0,29), częstość względna: 0,61 (95% CI: 0,28; 1,33)
- średnia zmiana FEV₁ (przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) (SE) [ml]: 121 (38) vs 60 (38), MD = 61 (95% CI: -39; 161)
- średnia zmiana wyniku kwestionariusza ACQ (SE) [pkt.]: -0,75 (0,09) vs -0,59 (0,09), MD = -0,16 (95% CI: -0,39; 0,07)
- średnia zmiana wyniku kwestionariusza AQLQ (SE) [pkt.]: 0,80 (0,09) vs 0,71 (0,09), MD = 0,08 (95% CI: -0,16; 0,32)
- geometryczna średnia zmiana liczby neutrofilii we krwi obwodowej [/ μ l]: bd. vs bd., względna różnica zmian: 0,22 (95% CI: 0,18; 0,27), p < 0,0001
- geometryczna średnia zmiana liczby neutrofilii w płwocinie [/ μ l]: bd. vs bd., względna różnica zmian: 0,68 (95% CI: 0,13; 3,52), p = 0,6429

Podgrupa chorych wyjściowo wymagających terapii OCS (N = 143 vs N = 45) (Prazma 2014)

- średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy [pacjenta/rok]: 1,54 vs 3,12, częstość względna: 0,49 (95% CI: 0,35;

DREAM (Pavord 2012; Prazma 2014; NCT01000506)

0,70)

Podgrupa chorych wyjściowo niestosujących OCS (N = 318 vs N = 110) (Prazma 2014)

- średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy [pacjenta/rok]: 1,07 vs 1,90, częstość względna: 0,56 (95% CI: 0,42; 0,76)

Bezpieczeństwo – okres obserwacji: 56 tygodni (Mepo iv + SoC vs PBO + SoC, N = 153 vs N = 155)

- najczęstsze AEs: ból głowy (21% vs 17%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (22% vs 15%)
- najczęstsze AEs związane z leczeniem: reakcje w miejscu iniekcji 5% vs 6%
- nadwrażliwość możliwie (*possibly*) związana z leczeniem: 0% vs 2%
- ≥ 1 ciężkie (*serious*) AE występujące w trakcie leczenia: 13% vs 16%
- przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs: 3% vs 4%
- zgony: 0% vs 0%
- nie odnotowano AEs zagrażających życiu

Uwagi

- w raporcie uwzględniono wyłącznie dane dotyczące grupy z dawką 75 mg mepolizumabu (dawka dożylna uznana za odpowiadającą zalecanej dawce 100 mg leku w iniekcji podskórnej); nie uwzględniono danych dla grup z dawkami dożylnymi 250 i 750 mg
- randomizacja – w stosunku 1:1:1:1 do wyróżnionych grup, przy pomocy komputerowo generowanego schematu (w blokach po 8 chorych), za pomocą centralnego systemu telefonicznego; czynniki stratyfikacji: konieczność terapii OCS (tak vs nie)
- podwójne zaślepienie – placebo dopasowane do mepolizumabu; iniekcja wykonywana przez personel medyczny, który nie wiedział jaka interwencja jest stosowana (roztwór do infuzji – przygotowywany przez niezaslepiiony personel, niebiorący udziału w ocenie wyników); zaślepienie utrzymywano również w stosunku do statystyka analizującego dane
- w publikacji *Prazma 2014* przedstawiono wyjściowe charakterystyki i dodatkowe dane dla podgrup chorych wyjściowo stosujących OCS lub niestosujących leków z tej grupy
- ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, otrzymujący ≥ 1 dawkę przypisaną interwencji (populacja mITT)
- klinicznie istotne zaostrzenie astmy – oceniane w okresie 52 tygodni pomiędzy początkiem a zakończeniem badania: łącznie 56 tygodni, w tym 52 tygodnie leczenia i 4 tygodnie obserwacji po zakończeniu terapii, zdefiniowane jako:
 - chorzy niestosujący wyjściowo OCS: konieczność podawania OCS przez ≥ 3 dni lub wizyta, albo przyjęcie na oddział ratunkowy (*emergency department*),
 - chorzy stosujący wyjściowo OCS: konieczność stosowania OCS w dawce ≥ 2-krotnie większej w stosunku do dawki wyjściowej, przez ≥ 3 dni,
- i potwierdzano za pomocą kryteriów obiektywnych: zmniejszenie PEF (poniżej wartości stabilnej dla każdego chorego), oraz spełnienie następujących kryteriów w trakcie ≥ 2 z 3 kolejnych dni wymagających stosowania OCS: 50% zwiększenie zapotrzebowania na leki ratunkowe, zwiększenie częstości nocnych wybudzeń z powodu astmy, maksymalna ocena objawów astmy w skali 5-punktowej; w przypadku klinicznie istotnych zaostrzeń astmy stwierdzanych lokalnie (w ośrodku) bez zastosowania obiektywnych kryteriów, wymagano dodatkowo uzasadniana ze strony badacza
- po zakończeniu okresu obserwacji chorzy spełniający określone kryteria mogli kontynuować terapię mepolizumabem podawanym podskórnie w dawce 100 mg, w ramach otwartej wydłużonej fazy badania (OLE); informacje na temat tej fazy odnaleziono na stronie producenta leku w rezultacie przeszukiwania zasobów sieci Internet (brak jednak publikacji pełnotekstowej i wyników)

Tabela 120. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania MENSA.

MENSA (Ortega 2014, doniesienie Albers 2015; NCT01691521; wydłużona faza: MEA115661 GSK; doniesienia Albers 2016, Prazma 2016)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo + otwarta faza wydłużona (OLE): <i>COSMOS</i>
Zaślepienie	podwójne

MENSA (Ortega 2014, doniesienie Albers 2015; NCT01691521; wydłużona faza: MEA115661 GSK; doniesienia Albers 2016, Prazma 2016)

Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	270 (6 krajów UE, USA, Japonia, Korea Płd., Kanada, Argentyna, Chile, Meksyk, Australia, Rosja, Ukraina)	Sponsor	GlaxoSmithKline
Okres obserwacji	32 tygodnie leczenia + 8 tygodni okresu obserwacji		
Oszacowanie wielkości próby	<p>celem uzyskania 90% mocy badania do wykazania, na poziomie istotności statystycznej $p = 0,05$ (dla porównań dwustronnych), 40-procentowej redukcji częstości występowania głównego punktu końcowego w przypadku stosowania mepolizumabu (podskórnie lub dożylnie) w porównaniu do placebo, do każdej z grup należało włączyć po 180 chorych, przy założeniu, że w obu grupach mepolizumabu częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń choroby wyniesie 2,40/rok, a w grupie placebo – 1,44/rok;</p> <p>przyjęto, że główny punkt końcowy ma rozkład Pascala o współczynniku rozproszenia $k = 0,8$ (kowariaty rozkładu: rodzaj leczenia, przewlekłe stosowanie OCS, region geograficzny, liczba zaostrzeń choroby w okresie wcześniejszego roku, wyjściowa wartość $\%FEV_1$)</p>		
Analiza statystyczna	<p>hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) mepolizumabu nad placebo (obydwa dodane do standardowej terapii przeciwastmatycznej) we wpływie na roczną częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy;</p> <p>przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> roczna częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy – zaostrzenie objawów wymagające w ocenie badacza zastosowania systemowych kortykosteroidów przez ≥ 3 dni, lub wizyta na oddziale ratunkowym lub konieczność hospitalizacji <p>Dodatkowe:</p>		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ocena zmian wartości FEV_1 ocena kontroli objawów astmy wg kwestionariusza ACQ ocena jakości życia związanej ze zdrowiem u chorych z obturacją dróg oddechowych wg kwestionariusza SGRQ ocena odpowiedzi na leczenie według badaczy i chorych ocena zmian liczby eozynofili we krwi obwodowej ocena bezpieczeństwa 		

Interwencja i komparatory

Faza wstępna (skryning): 1-6 tygodni: ocena chorych pod kątem kryteriów selekcji i pozyskiwanie wyjściowych danych dotyczących wybranych charakterystyk klinicznych; w przypadku wystąpienia zaostrzenia astmy stosowano leczenie w celu kontroli objawów, wówczas wstrzymywano rekrutację do czasu powrotu chorego do wcześniejszego stanu zdrowia w ocenie badacza

Faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: 32 tygodnie

- Mepo sc + SoC:** mepolizumab (Mepo), 100 mg podskórnie (sc) + placebo dopasowane do mepolizumabu podawanego dożylnie (iv), co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)
- Mepo iv + SoC:** mepolizumab (Mepo), 75 mg dożylnie (iv) + placebo dopasowane do mepolizumabu podawanego podskórnie (sc), co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)
- PBO + SoC:** placebo (PBO) dopasowane do mepolizumabu podawanego podskórnie (sc) + placebo (PBO) dopasowane do mepolizumabu podawanego dożylnie (iv), co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)

Dodatkowe leczenie: kontynuowanie dotychczasowej terapii przeciwastmatycznej (SoC)

MENSA (Ortega 2014, doniesienie Albers 2015; NCT01691521; wydłużona faza: MEA115661 GSK; doniesienia Albers 2016, Pragma 2016)

Populacja

Ciężka astma, oporna na leczenie eozynofilowa

- kliniczna diagnoza astmy potwierdzona badaniami czynnościowymi płuc
- konieczność stosowania wysokich dawek ICS ≥ 880 μg /dzień ekwiwalentu flutykazonu (dawka dostarczona) (chorzy w wieku > 18 lat, Japończycy : 800) lub ≥ 440 μg /dzień (chorzy w wieku 12-17 lat, Japończycy: 400), w przypadku preparatów skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS
- obecne stosowanie dodatkowych leków kontrolujących objawy astmy (LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, teofilina) przez ≥ 3 miesiące, lub udokumentowane niepowodzenie 3-miesięcznej terapii lekiem kontrolującym objawy astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy
- ≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych lub systemowych glikokortykosteroidów (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie w przypadku chorych otrzymujących przewlekle glikokortykosteroidy) pomimo stosowania wysokich dawek ICS
- astma eozynofilowa (definiowana według kryteriów wymaganych do randomizacji) – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ w okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub $\geq 150/\mu\text{l}$ w fazie wstępnej*
- utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość $\text{FEV}_1 < 80\%$ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (dorośli), $< 90\%$ lub współczynnik $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 0,8$ (chorzy w wieku < 18 lat)
- potwierdzenie rozpoznania* – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród:
 - próba rozkurczowa – odwracalność $\text{FEV}_1 \geq 12\%$ i 200 ml, wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją
 - dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV_1 o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) lub histaminy ($< 7,8$ μmol), lub mannitolu (zmniejszenie FEV_1 w zakresie wskazanym przez producenta testu), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją
 - zmienność $\text{FEV}_1 > 20\%$ pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy
 - dobowa zmienność PEF $> 20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej
- chorzy obojga płci w wieku ≥ 12 lat (w ośrodkach z krajów gdzie przepisy dotyczące leków stosowanych w badaniu pozwalają na leczenie tylko dorosłych chorych, włączono jedynie dorosłych)
- masa ciała ≥ 45 kg
- w przypadku kobiet – brak możliwości zajścia w ciążę lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji
- współpraca w zakresie prowadzenia elektronicznego dzienniczka:
 - ocena objawów z 4 lub więcej dni z 7 dni przed drugą wizytą w fazie wstępnej
 - ocena użycia leków ratunkowych z 4 lub więcej dni z 7 dni przed drugą wizytą w fazie wstępnej
 - pomiar PEF z 4 lub więcej dni z 7 dni przed drugą wizytą w fazie wstępnej
- prawidłowy wynik badań laboratoryjnych, EKG, brak zakażenia HBV, prawidłowe wyniki badań czynności wątroby*:
 - $\text{QTc(F)} \geq 450$ msec. lub ≥ 480 msec. u chorych z blokiem odnogi pęczka Hisa w momencie skryningu
 - ALT oraz AST $< 2 \times$ GGN, ALP $\leq 1,5 \times$ GGN
 - bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN (dopuszczalne wyższe wartości jeśli wykonano frakcjonowanie i zawartość wolnej bilirubiny wyniosła $< 35\%$)
- stałe dawki i schematy wyjściowego leczenia SoC* (ICS + dodatkowe leczenie kontrolujące), z wyjątkiem leczenia zaostrzeń, w czasie fazy wstępnej badania

Kryteria włączenia

Kryteria wykluczenia

- zakażenie pasożytnicze w okresie 6 miesięcy przed włączeniem, lub schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofili (np. zespół Churg-Straussa)
- niekontrolowana znacząca choroba współwystępująca (w tym choroby nowotworowe, inne istotne choroby układu oddechowego, upośledzenie układu odpornościowego nie wynikające ze stosowania OCS), lub niewyrównane upośledzenie funkcji istotnych narządów
- palenie tytoniu lub wcześniejsze palenie ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie

MENSA (Ortega 2014, doniesienie Albers 2015; NCT01691521; wydłużona faza: MEA115661 GSK; doniesienia Albers 2016, Pragma 2016)

- stosowanie omalizumabu w ciągu 130 dni od randomizacji
- otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem, lub na 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe), lub leku biologicznego w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym na 5 okresów połowicznej eliminacji leku
- alergia przeciwciała monoklonalne lub leki biologiczne
- udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym mepolizumabu (również jeśli był to udział w grupie placebo)
- choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania
- brak możliwości przestrzegania wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia elektronicznego dziennika choroby)

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba kobiet (%)	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Hospitalizacja z powodu zaostrzeń astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, n (%)	Przewlekłe stosowanie OCS, n (%)
Mepo sc + SoC	194	51 (12-81)	116 (60%)	20,5 (12,9)	8 (4%)	52 (27%)
Mepo iv + SoC	191	50 (13-82)	106 (55%)	19,8 (14,0)	10 (5%)	48 (25%)
PBO + SoC	191	49 (12-76)	107 (56%)	19,5 (14,6)	3 (2%)	44 (23%)

Wyjściowe różnice między grupami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w wyjściowych statystykach chorych pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (mITT)	Utrata z obserwacji	Ukończenie badania
Mepo sc + SoC	bd.	194	194	2	185
Mepo iv + SoC	bd.	191	191	2	175
PBO + SoC	bd.	191	191	0	179
łącznie	580	576	576	4	539

Wyniki

Skuteczność kliniczna – okres leczenia: 32 tygodnie

Mepo sc + SoC vs PBO + SoC (N = 194 vs N = 191)

- średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy [pacjenta/rok]: 0,83 vs 1,74, RRR = 53% (95% CI: 36%; 65%), $p < 0,001$
- średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji lub wizyty w ambulatorium [pacjenta/rok]: 0,08 vs 0,20, RRR = 61% (95% CI: 17%; 82%), $p = 0,02$
 - odsetek chorych: 6% vs 13%
- średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji [pacjenta/rok]: 0,03 vs 0,10, RRR = 69% (95% CI: 9%; 89%), $p = 0,03$
- czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy: HR = 0,44 (95% CI: 0,32; 0,60), $p < 0,001$, prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia: 32,8% (95% CI: 26,6%; 40,0%) vs 56,4% (95% CI: 49,4%; 63,7%)
- średnia zmiana FEV₁ (SE) [ml]:
 - przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela: 183 (31) vs 86 (31), MD = 98 (95% CI: 11; 184), $p = 0,03$
 - po podaniu leku rozszerzającego oskrzela: 167 (33) vs 30 (34), MD = 138 (95% CI: 43; 232), $p = 0,004$
- średnia zmiana wyniku kwestionariusza ACQ (SE) [pkt.]: -0,94 (0,07) vs -0,50 (0,07), MD = -0,44 (95% CI: -0,63; -0,25), $p < 0,001$
- średnia zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ (SE) [pkt.]: -16,0 (1,1) vs -9,0 (1,2), MD = -7,0 (95% CI: -10,2; -3,8), $p < 0,001$
- szansa wystąpienia lepszej odpowiedzi na leczenie:
 - w ocenie chorego: OR = 2,98 (95% CI: 2,06; 4,32), $p < 0,001$

MENSA (Ortega 2014, doniesienie Albers 2015; NCT01691521; wydłużona faza: MEA115661 GSK; doniesienia Albers 2016, Pragma 2016)

- o w ocenie badacza: OR = 3,29 (95% CI: 2,28; 4,76), p < 0,001

Podgrupa chorych z liczbą eozynofili < 500/μl krwi obwodowej (N = 177)

- średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy [pacjenta/rok]: 0,46 vs 2,26, RRR = 80%
- średnia zmiana FEV₁ [ml]:
- przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela: 266 vs 134, MD = 132
- po podaniu leku rozszerzającego oskrzela: 313 vs 91, MD = 222
- średnia zmiana wyniku kwestionariusza ACQ [pkt.]: 1,19 vs 0,45, MD = 0,75
- średnia zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ [pkt.]: 17,5 vs 8,6, MD = 8,9

Mepo iv + SoC vs PBO + SoC (N = 191 vs N = 191)

- średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy [pacjenta/rok]: 0,93 vs 1,74, RRR = 47% (95% CI: 28%; 60%), p < 0,001
- średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji lub wizyty w ambulatorium [pacjenta/rok]: 0,14 vs 0,20, RRR = 32% (95% CI: -41%; 67%), p = 0,30
 - o odsetek chorych: 9% vs 13%
- średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji [pacjenta/rok]: 0,06 vs 0,10, RRR = 39% (95% CI: -66%; 77%), p = 0,33
- czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy: HR = 0,54 (95% CI: 0,40; 0,74), p < 0,001, prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia: 37,2% (95% CI: 30,7%; 44,6%) vs 56,4% (95% CI: 49,4%; 63,7%)
- średnia zmiana FEV₁ (SE) [ml]:
 - o przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela: 186 (32) vs 86 (31), MD = 100 (95% CI: 13; 187), p = 0,02
 - o po podaniu leku rozszerzającego oskrzela: 176 (34) vs 30 (34), MD = 146 (95% CI: 50; 242), p = 0,003
- średnia zmiana wyniku kwestionariusza ACQ (SE) [pkt.]: -0,50 (0,07) vs -0,50 (0,07), MD = -0,42 (95% CI: -0,61; -0,23), p < 0,001
- średnia zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ (SE) [pkt.]: -15,4 (1,2) vs -9,0 (1,2), MD = -6,4 (95% CI: -9,7; -3,2), p < 0,001
- szansa wystąpienia lepszej odpowiedzi na leczenie:
 - o w ocenie chorego: OR = 1,74 (95% CI: 1,21; 2,50), p = 0,003
 - o w ocenie badacza: OR = 2,10 (95% CI: 1,46; 3,02), p < 0,001

Podgrupa chorych z liczbą eozynofili < 500/μl krwi obwodowej (N = 177)

- średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy [pacjenta/rok]: 0,58 vs 2,26, RRR = 74%
- średnia zmiana FEV₁ [ml]:
 - o przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela: 319 vs 134, MD = 185
 - o po podaniu leku rozszerzającego oskrzela: 409 vs 91, MD = 318
- średnia zmiana wyniku kwestionariusza ACQ [pkt.]: 1,23 vs 0,45, MD = 0,78
- średnia zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ [pkt.]: 20,9 vs 8,6, MD = 12,3

Bezpieczeństwo – okres obserwacji: 40 tygodni (w tym 32 tygodnie leczenia)

Mepo sc + SoC vs PBO + SoC (N = 194 vs N = 191)

- ogółem AEs: 78% vs 83%, najczęstsze: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (17% vs 24%), ból głowy (20% vs 17%)
- ciężkie (*serious*) AEs: 8% vs 14%
- AEs związane z leczeniem w ocenie badacza: 20% vs 16%
- reakcje w miejscu iniekcji: 9% vs 3%
- przeciwciała anti-Mepo: 5% vs 2%
- zgony: 0% vs 0,5%

Mepo iv + SoC vs PBO + SoC (N = 191 vs N = 191)

- ogółem AEs: 84% vs 83%, najczęstsze: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (24% vs 24%), ból głowy (24% vs 17%)
- ciężkie (*serious*) AEs: 8% vs 14%
- AEs związane z leczeniem w ocenie badacza: 17% vs 16%
- reakcje w miejscu iniekcji: 3% vs 3%
- przeciwciała anti-Mepo: 4% vs 2%
- zgony: 0% vs 0,5%

Uwagi

- randomizacja – centralna, w stosunku 1:1:1, blokowa (po 4 chorych), na podstawie komputerowo generowanej listy
- podwójne zaślepienie – placebo dopasowane pod względem wyglądu do mepolizumabu (w iniekcji podskórnej lub dożylniej); w celu utrzymania podwójnego zaślepienia w stosunku do sposobu podawania mepolizumabu w obu gru-

MENSA (Ortega 2014, doniesienie Albers 2015; NCT01691521; wydłużona faza: MEA115661 GSK; doniesienia Albers 2016, Prazma 2016)

pach tego leku stosowano placebo dopasowane odpowiednio do formy podskórnej i dożylnego leku (podwójne maskowanie, z ang. *double-dummy*); placebo – podawane przez personel medyczny, który nie wiedział o tym jaka interwencja jest stosowana, nie zastosowano zaślepienia odnośnie personelu przygotowującego roztwór do iniekcji, który nie brał udziału w wykonywaniu pomiarów

- ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji, otrzymujący ≥ 1 dawkę przypisaną interwencji (populacja mITT); całkowity okres obserwacji uwzględniony w ocenie, odpowiednio: 32 i 40 tygodni
- ocena odpowiedzi na leczenie – wykonywana przez chorych i badaczy w 7-stopniowej skali, gdzie 1 oznacza znaczącą poprawę a 7 znaczące pogorszenie objawów choroby
- klinicznie istotne zaostrzenie astmy – pogorszenie objawów wymagające stosowania systemowych kortykosteroidów przez ≥ 3 dni lub wizyta chorego na oddziale ratunkowym (*emergency department*), albo hospitalizacja, potwierdzone w wyniku obiektywnej oceny parametrów klinicznych raportowanych w dzienniczkach chorych
- po zakończeniu okresu obserwacji chorzy spełniający określone kryteria mogli kontynuować terapię mepolizumabem podawanym podskórnie w dawce 100 mg, w ramach otwartej wydłużonej fazy badania (OLE); wyniki dotyczącej tej fazy odnaleziono na stronie producenta leku w rezultacie przeszukiwania zasobów sieci Internet (brak publikacji pełnotekstowej)
- po zakończeniu badania chorzy mogli otrzymywać mepolizumab podskórnie w dawce 100 mg/co 4 tygodnie w ramach fazy wydłużonej: *COSMOS*

* wyróżniono kryteria ogólne (wejście do fazy wstępnej) oraz kryteria do randomizacji, które powinny zostać spełnione w trakcie fazy wstępnej i umożliwiały randomizację pacjenta – zaznaczone gwiazdką (*).

Tabela 121. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania SIRIUS.

SIRIUS (Bel 2014, doniesienia Bel 2014a, Prazma 2015; NCT01691508; wydłużona faza: MEA115661 GSK; doniesienia Albers 2016, Prazma 2016)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo + otwarta faza wydłużona (OLE): <i>COSMOS</i>		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	38 (10 krajów)	Sponsor	GlaxoSmithKline
Okres obserwacji	24 tygodni leczenia + 8 tygodni obserwacji w celu oceny bezpieczeństwa		
Oszacowanie wielkości próby	w celu wykazania z 90% procentowym prawdopodobieństwem, na poziomie istotności statystycznej $p = 0,05$ (dla porównań dwustronnych), 25% zwiększenia odsetka chorych z $\geq 50\%$ redukcją dziennej dawki OCS, do badania należało włączyć 120 chorych, przy założeniu, że taka redukcja dawki OCS wystąpi u 78% i 48% chorych odpowiednio w grupach mepolizumabu i placebo		
Analiza statystyczna	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) mepolizumabu nad placebo (obydwa dodane do zoptymalizowanej terapii OCS) we wpływie dzienną dawkę stosowanych OCS pomiędzy 20. a 24. tygodniem badania; ocena głównego punktu końcowego – z zastosowaniem modelu proporcjonalnych szans, z kowariatami w postaci regionu geograficznego, wyjściowej dawki GCS i długości okresu stosowania GCS (< 5 lat vs ≥ 5 lat); przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • procentowa redukcja dziennej dawki OCS w okresie pomiędzy 20. a 24. tygodniem badania w porównaniu do dawki ustalonej w fazie optymalizacji, w tym redukcja o: 90-100%, 75% do < 90%, 50% do < 75%, > 0% do < 50%, oraz (kategoria łączna): brak redukcji dawki, brak kontroli objawów astmy, konieczność wycofania terapii OCS <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją dawki OCS • odsetek chorych z redukcją dawki OCS o ≤ 5 mg/dzień • odsetek chorych, u których możliwe było zakończenie stosowania OCS 		

SIRIUS (Bel 2014, doniesienia Bel 2014a, Prazma 2015; NCT01691508; wydłużona faza: MEA115661 GSK; doniesienia Albers 2016, Prazma 2016)

- ocena mediany procentowych zmian dawki OCS
- roczna częstość występowania zaostrzeń astmy
- zmiany FEV₁
- jakość życia związana ze zdrowiem u chorych z obturacją dróg oddechowych wg kwestionariusza SGRQ
- kontrola objawów astmy wg kwestionariusza ACQ
- występowanie przeciwciał anti-Mepo
- bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Faza wstępna (optymalizacja OCS): 3-8 tygodni: optymalizacja leczenia w celu określenia najmniejszej dawki OCS zapewniającej akceptowalną kontrolę objawów astmy – redukcja dawki co tydzień, do momentu wystąpienia objawów zaostrzenia astmy lub zwiększenia wyniku kwestionariusza ACQ o $\geq 0,5$ punktu

Faza z randomizacją i podwójnym zaślepieniem: 24 tygodnie

- **Mepo sc + OCS:** mepolizumab (Mepo), 100 mg podskórnie (sc), co 4 tygodnie + zoptymalizowana terapia OCS
- **PBO + OCS:** placebo (PBO), podskórnie (sc), co 4 tygodnie + zoptymalizowana terapia OCS

Dodatkowe leczenie: kontynuowanie terapii OCS poddanej optymalizacji w fazie wstępnej badania, według schematu:

- **faza indukcji:** kontynuowanie dawki ustalonej w fazie wstępnej badania (0-4. tydzień)
- **faza redukcji** dawki o 1,25-10 mg/dzień, co 4 tygodnie, na podstawie objawów astmy i niewydolności nadnerczy (4-20 tydzień)
- **faza podtrzymania/stabilizacji:** brak zmian dawki (20-24. tydzień)

Nie sprecyzowano informacji na temat możliwości stosowania innych leków przeciwastmatycznych

Populacja

Ciężka, oporna na leczenie astma eozynofilowa

Kryteria włączenia

- diagnoza astmy potwierdzona badaniami czynnościowymi płuc
- konieczność stosowania wysokich dawek ICS ≥ 880 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ ekwiwalentu flutykazonu (dawka dostarczona) (chorzy w wieku > 18 lat) lub ≥ 440 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ (chorzy w wieku 12-17 lat), w przypadku preparatów skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS
- obecne stosowanie dodatkowych leków kontrolujących objawy astmy (LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, teofilina) przez ≥ 3 miesiące, lub udokumentowane niepowodzenie 3-miesięcznej terapii lekiem kontrolującym objawy astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy
- przewlekłe stosowanie OCS (5-35 mg prednizonu lub innego OCS w równoważnej dawce) w okresie ostatnich 6 miesięcy; ustabilizowana dawka OCS w okresie 4 miesięcy przed skryningiem
- uzyskanie stabilnej dawki OCS w fazie optymalizacji, na 2 tygodnie przed randomizacją; ustabilizowana dawka powinna mieścić się w zakresie 5-35 mg/dzień (prednizonu lub równoważnego leku)*
- astma eozynofilowa (definiowana według kryteriów wymaganych do randomizacji) – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ w okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub $\geq 150/\mu\text{l}$ w fazie wstępnej*
- utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość FEV₁ $< 80\%$ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (dorośli), $< 90\%$ lub współczynnik FEV₁/FVC $< 0,8$ (chorzy w wieku < 18 lat) wykazana podczas wizyt przed randomizacją*
- potwierdzenie rozpoznania* – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród:
 - próba rozkurczowa – odwracalność FEV₁ $\geq 12\%$ i 200 ml, wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją
 - dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV₁ o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) lub histaminy ($< 7,8$ μmol), lub mannitolu (zmniejszenie FEV₁ w zakresie wskazanym przez producenta testu), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją
 - zmienność FEV₁ $> 20\%$ pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy
 - dobowa zmienność PEF $> 20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej

SIRIUS (Bel 2014, doniesienia Bel 2014a, Prazma 2015; NCT01691508; wydłużona faza: MEA115661 GSK; doniesienia Albers 2016, Prazma 2016)

- chorzy obojga płci w wieku ≥ 12 lat (w ośrodkach z krajów gdzie przepisy dotyczące leków stosowanych w badaniu pozwalają na leczenie tylko dorosłych chorych, włączono jedynie dorosłych)
- masa ciała ≥ 45 kg
- w przypadku kobiet – brak możliwości zajścia w ciążę lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji
- współpraca w zakresie prowadzenia elektronicznego dzienniczka*:
 - ocena objawów z 4 lub więcej dni z 7 dni przed trzecią wizytą w fazie wstępnej
 - ocena użycia leków ratunkowych z 4 lub więcej dni z 7 dni przed trzecią wizytą w fazie wstępnej
 - pomiar PEF z 4 lub więcej dni z 7 dni przed trzecią wizytą w fazie wstępnej
- prawidłowy wynik badań laboratoryjnych, EKG, brak infekcji HBV, prawidłowe wyniki testów wątroby*:
 - QTc(F) ≥ 450 msec. lub ≥ 480 msec. u chorych z blokiem odnogi pęczka Hisa w momencie skryningu
 - ALT oraz AST $< 2 \times$ GGN, ALP $\leq 1,5 \times$ GGN
 - bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN (dopuszczalne wyższe wartości jeśli wykonano frakcjonowanie I zawartość wolnej bilirubiny wyniosła $< 35\%$)
- przestrzeganie stosowania przepisanej dawki OCS, ustalonej w fazie optymalizacji dawki przez przynajmniej 10 z 14 ostatnich dni*

Kryteria wykluczenia

- zakażenie pasożytnicze w okresie 6 miesięcy przed włączeniem, lub schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofili (np. zespół Churg-Straussa)
- niekontrolowana znacząca choroba współwystępująca (w tym choroby nowotworowe, inne istotne choroby układu oddechowego, upośledzenie układu odpornościowego nie wynikające ze stosowania OCS), lub niewyrównane upośledzenie funkcji istotnych narządów
- palenie tytoniu lub wcześniejsze palenie ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie
- stosowanie omalizumabu w ciągu 130 dni od randomizacji
- otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem, lub na 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe), lub leku biologicznego w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym na 5 okresów połowicznej eliminacji leku
- alergia przeciwciała monoklonalne lub leki biologiczne
- udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym mepolizumabu (również jeśli był to udział w grupie placebo)
- choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania
- brak możliwości przestrzegania wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia elektronicznego dzienniczka choroby)

Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (zakres) [lata]	Liczba kobiet (%)	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Hospitalizacja z powodu zaostrzeń astmy w okresie ostatniego roku, n (%)	Stosowanie OCS przez ≥ 5 lat, n (%)
Mepo sc + OCS	69	50 (16-74)	44 (64%)	17,4 (11,8)	14 (20%)	34 (49%)
PBO + OCS	66	50 (28-70)	30 (45%)	20,1 (14,4)	9 (14%)	31 (47%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w większości wyjściowych statystykach chorych pomiędzy grupami, z wyjątkiem znamiennej różnicy w rozkładzie płci, $p = 0,04$					
Liczba chorych:	Rando-mizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (ITT)		Utrata z obserwacji	Ukończenie badania
Mepo sc + OCS	69	bd.	69 (100%)		0 (0%)	66 (96%)
PBO + OCS	66	bd.	66 (100%)		0 (0%)	62 (94%)
łącznie	135	bd.	135 (100%)		0 (0%)	128 (95%)

SIRIUS (Bel 2014, doniesienia Bel 2014a, Prazma 2015; NCT01691508; wydłużona faza: MEA115661 GSK; doniesienia Albers 2016, Prazma 2016)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (Mepo sc + OCS vs PBO + OCS, N = 69 vs N = 66)

Okres obserwacji: 20-24 tydzień

- redukcja dziennej dawki OCS: OR = 2,39 (95% CI: 1,25; 4,56), p = 0,008
 - 90-100%: 23% vs 11%
 - 75% do < 90%: 17% vs 8%
 - 50% do < 75%: 13% vs 15%
 - > 0% do < 50%: 10% vs 11%
 - brak zmniejszenia dawki OCS, brak kontroli astmy lub konieczność wycofania terapii OCS: 36% vs 56%

Okres obserwacji: 24 tygodnie

- ≥ 50% redukcja dziennej dawki OCS: 54% vs 33%, OR = 2,26 (95% CI: 1,10; 4,65), p = 0,03
- redukcja dziennej dawki OCS o ≤ 5 mg: 54% vs 32%, OR = 2,45 (95% CI: 1,12; 5,37), p = 0,02
- redukcja dawki OCS o 100%: 14% vs 8%, OR = 1,67 (95% CI: 0,49; 5,75), p = 0,41
- mediana procentowej redukcji dawki OCS (95% CI) [mg/dzień]: -50,0 (-75,0; -20,0) vs 0,0 (-33,3; 20,0), p = 0,007
- średnia liczba zaostrzeń astmy [pacjenta/rok]: 1,44 vs 2,12, częstość względna: 0,68 (95% CI: 0,47; 0,99), p = 0,04
- średnia zmiana wyniku kwestionariusza ACQ [pkt.]: bd. vs bd., MD = -0,52 (95% CI: -0,87; -0,17), p = 0,004
- średnia zmiana wyniku kwestionariusza SGRQ [pkt.]: bd. vs bd., MD = 5,8 (95% CI: -10,6; -1,0), p = 0,02
- średnia zmiana FEV₁ [ml]:
 - przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela: bd. vs bd., MD = 114, p = 0,15
 - po podaniu leku rozszerzającego oskrzela: bd. vs bd., MD = 128, p = 0,06
- odnotowano istotną statystycznie redukcję liczby neutrofilów we krwi obwodowej w grupie mepolizumabu w porównaniu do grupy placebo, p < 0,001

Bezpieczeństwo (Mepo sc + OCS vs PBO + OCS, N = 69 vs N = 66)

Okres obserwacji: 32 tygodnie

- ogółem AEs: 83% vs 92%
- AEs niezwiązane z astmą: 83% vs 91%, najczęstsze: ból głowy, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła
- AEs związane z leczeniem: 3% vs 12%
- AEs prowadzące do przerwania leczenia lub wycofania z badania: 4% vs 5%
- ciężkie (*serious*) AEs występujące w trakcie leczenia: 1% vs 18%
- ciężkie (*serious*) AEs prowadzące do zgonu: 0% vs 2%

Uwagi

- randomizacja – centralna, w stosunku 1:1, blokowa, za pomocą generowanych komputerowo list; czynniki stratyfikacji: kraj, okres stosowania OCS (< 5 lat vs ≥ 5 lat)
- podwójne zaślepienie – placebo dopasowane do mepolizumabu; roztwór do infuzji – przygotowywany przez personel medyczny wiedzący o tym jaka interwencja jest stosowana, nieuczestniczący w interpretacji wyników badania
- ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji (populacja ITT)
- w badaniu uczestniczyły 2 ośrodki z Polski
- klinicznie istotne zaostrzenie astmy – pogorszenie objawów prowadzące do ≥ 2-krotnego zwiększenia dawki stosowanych OCS przez ≥ 3 dni, przyjęcie na oddział ratunkowy lub hospitalizacja
- po zakończeniu badania chorzy mogli otrzymywać mepolizumab podskórnie w dawce 100 mg/co 4 tygodnie w ramach fazy wydłużonej: *COSMOS*

* wyróżniono kryteria ogólne (wejście do fazy wstępnej) oraz kryteria do randomizacji, które powinny zostać spełnione w trakcie fazy wstępnej i umożliwiły randomizację pacjenta – zaznaczone gwiazdką (*).

3.7.2. Mepolizumab + SoC – faza wydłużona do badań *MENSA* i *SIRIUS*

Tabela 122. Charakterystyka (critical appraisal) badania *COSMOS* (faza wydłużona do badań *MENSA* i *SIRIUS*).

COSMOS (doniesienia *Albers 2016* i *Prazma 2016*; dane ze strony producenta *MEA115661 GSK* oraz dane ze strony www.clinicaltrials.gov [NCT01842607])

Metodyka				
Rodzaj badania	otwarte prospektywne badanie bez randomizacji, stanowiące fazę wydłużoną do badań <i>MENSA</i> i <i>SIRIUS</i>		Okres obserwacji	52 tygodnie
Skala NICE	6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVB	
Liczba ośrodków	139 (w tym 2 z Polski)		Sponsor	GlaxoSmithKline
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	W badaniu nie przeprowadzono formalnego oszacowania wielkości próby. Roczną częstość zaostrzeń obliczano z wykorzystaniem uogólnionego modelu liniowego z rozkładem ujemnym dwumianowym i logarytmiczną funkcją wiążącą.			
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> mepolizumab podawany podskórnie (w górną część ramienia lub uda) w dawce 100 mg co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (modyfikowana przez lekarza prowadzącego na podstawie stanu pacjentów) 			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> chorzy, którzy ukończyli próby <i>MENSA</i> i <i>SIRIUS</i> (zarówno z grup mepolizumabu, jak i placebo) w odnalezionych źródłach danych nie sprecyzowano informacji na temat kryteriów selekcji chorych 			
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie sprecyzowano 			
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Rasa biała (%)
Populacja ogółem	651	51,1 (13,87)	291 (44,7%)	530 (81%)
Chorzy leczeni wcześniej mepolizumabem	414	51,6 (14,13)	179 (43,2%)	338 (82%)
Chorzy z grup placebo	237	50,4 (13,42)	112 (47,3%)	192 (81%)
Przebieg chorych	Do badania włączono 651 pacjentów (414 leczonych wcześniej mepolizumabem i 237 z grup placebo, w ramach badań <i>MENSA</i> i <i>SIRIUS</i>) – fazę ukończyło 585 (90%) chorych; główne przyczyny wycofania z badania: brak skuteczności (3%), AEs (2%) oraz rezygnacja chorego (2%); z obserwacji utracono (<i>lost to follow-up</i>) 3 (0,5%) chorych			
Skuteczność kliniczna	<p>Populacja ogółem (N = 651)</p> <ul style="list-style-type: none"> zaostrzenia astmy ogółem, n (%) [liczba zdarzeń]: 311 (48%) [654] częstość zaostrzeń astmy na rok (95% CI): 0,93 (0,83; 1,04) zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji, n (%) [liczba zdarzeń]: 59 (9%) [95] zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji, n (%) [liczba zdarzeń]: 39 (6%) [65] średnia zmiana od wartości wyjściowej FEV₁ po 52 tygodniach (SD; mediana; zakres) [ml] (n = 602): 29 (406,2; 20; -1580 do 2460) średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza ACQ-5 po 52 tygodniach (SD; mediana; zakres) [pkt] (n = 556): -0,09 (0,990; 0,00; -4,0 do 4,0) <p>Chorzy leczeni wcześniej mepolizumabem (N = 414)</p> <ul style="list-style-type: none"> zaostrzenia astmy ogółem, n (%) [liczba zdarzeń]: 191 (46%) [408] częstość zaostrzeń astmy na rok (95% CI): 0,90 (0,78; 1,04) zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji, n (%) [liczba zdarzeń]: 33 (8%) [57] 			

COSMOS (doniesienia Albers 2016 i Prazma 2016; dane ze strony producenta MEA115661 GSK oraz dane ze strony www.clinicaltrials.gov [NCT01842607])

- zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji, n (%) [liczba zdarzeń]: 23 (6%) [40]
- liczba zaostrzeń na rok (włącznie z okresem prób RCT): tydzień 0-32: 0,91; tydzień 32-52: 0,92; tydzień 52-84: 0,92
- średnia zmiana od wartości wyjściowej FEV₁ po 52 tygodniach (SD; mediana; zakres) [ml] (n = 379): -13 (374,1; -10; -1580 do 1400)
- średnia zmiana od wartości wyjściowej punktacja kwestionariusza ACQ-5 po 52 tygodniach (SD; mediana; zakres) [pkt] (n = 350): 0,04 (0,965; 0,00; -4,0 do 4,0)

Chorzy otrzymujący wcześniej placebo (N = 237)

- zaostrzenia astmy ogółem, n (%) [liczba zdarzeń]: 120 (51%) [246]
- częstość zaostrzeń astmy na rok (95% CI): 0,99 (0,83; 1,18)
- zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji, n (%) [liczba zdarzeń]: 26 (11%) [38]
- zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji, n (%) [liczba zdarzeń]: 16 (7%) [25]
- liczba zaostrzeń na rok: rozpoczęcie fazy wydłużonej: 1,94; zakończenie fazy wydłużonej: 1,04
- średnia zmiana od wartości wyjściowej FEV₁ po 52 tygodniach (SD; mediana; zakres) [ml] (n = 223): 100 (447,5; 50; -1210 do 2460)
- średnia zmiana od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza ACQ-5 po 52 tygodniach (SD; mediana; zakres) [pkt] (n = 206): -0,30 (0,996; -0,20; -3,8 do 2,6)

Populacja ogółem (N = 651)

- jakiegokolwiek AEs: 558 (86%)
- AEs związane z leczeniem: 119 (18%)
- najczęstsze AEs: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (30%), infekcje górnych dróg oddechowych (16%), pogorszenie lub zaostrzenie astmy oraz ból głowy (po 14%)
- jakiegokolwiek ciężkie AEs: 94 (14%)
- ciężkie AEs związane z leczeniem: 1 (0,2%)
- ogólnoustrojowe reakcje na podanie leku: 13 (2%)
- lokalne reakcje w miejscu podania leku: 29 (4%)
- immunogenność: przeciwciała przeciwko mepolizumabowi zaobserwowano u 31/646 (5%) chorych (11/411 stosujących wcześniej mepolizumab i 20/235 z grup placebo) – u żadnego pacjenta nie stwierdzono neutralizującego miana tych przeciwciał

Bezpieczeństwo

Uwagi

- celem badania była długookresowa ocena bezpieczeństwa i immunogenności u chorych z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową
- w ocenie wszystkich punktów końcowych uwzględniono populację AT (*As Treated*) obejmującą wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę mepolizumabu w dodatkowej fazie wydłużonej COSMOS
- zaostrzenie, które następowało w czasie krótszym niż siedem dni od poprzedniego zaostrzenia, traktowano jako jego kontynuację
- po zakończeniu fazy wydłużonej COSMOS chorym z astmą zagrażającą życiu lub ciężko wyniszczającą postacią choroby, u których obserwowano poprawę kontroli choroby podczas stosowania mepolizumabu, zaoferowano przedłużoną terapię w ramach badania 201312 (nie odnaleziono wyników tej próby – informacje o nim zamieszczono w rozdziale o badaniach w toku)
- w ocenie jakości badania wg skali NICE nie przyznano punktu w domenie analizującej kryteria selekcji chorych oraz konsekwentność rekrutacji

3.7.3. Omalizumab + SoC

Tabela 123. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chaney 2010.

Chaney 2010 (NCT00454051)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo

Chanex 2010 (NCT00454051)

Zaślepienie	podwójne	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)		
Liczba ośrodków	6 (Francja)	Sponsor	Novartis Pharma AG
Okres obserwacji	16 tygodni leczenia (faza z randomizacją)		
Oszacowanie wielkości próby	w celu uzyskania 87% mocy badania do wykazania istotnie statystycznie większej redukcji ekspresji receptorów FcεRI w grupie omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną, do badania należało włączyć po 10 chorych do każdej z grup; celem zwiększenia precyzji oszacowania rzeczywistego efektu klinicznego (skuteczności i bezpieczeństwa) omalizumabu do grupy tego leku włączono dodatkowo 10 chorych		
Analiza statystyczna	w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (SoC) nad SoC (i placebo) we wpływie na ekspresję receptorów FcεRI na komórkach bazofili oraz pDC2 obecnych we krwi, w okresie 16 tygodni leczenia przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena zmian ekspresji receptorów FcεRI na komórkach bazofili oraz pDC2 obecnych we krwi, po 16 tygodniach leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> objawy astmy w ciągu tygodnia (liczba dni z objawami astmy, ratunkowe użycie SABA, liczba wybudzeń nocnych, liczba dni z upośledzeniem codziennej aktywności, liczba dni absencji w pracy lub szkole, hospitalizacja, nieplanowane wizyty w ośrodkach służby zdrowia, poranna PEF) kontrola astmy (wg kryteriów ANAES) całościowa ocena efektywności klinicznej leczenia (GETE) wg badacza zaostrzenia astmy bezpieczeństwo 		

Interwencja i komparatory

W badaniu wyróżniono 2 grupy:

- OMA + SoC:** omalizumab (OMA), w dawce dopasowanej do poziomu IgE w surowicy i masy ciała, dostarczony w postaci sterylnej, suchego proszku do sporządzenia roztworu, co 2 lub 4 tygodnie + najlepsza standardowa opieka medyczna (nie zmieniana w trakcie badania)
- PBO + SoC:** dopasowane placebo (PBO) + najlepsza standardowa terapia medyczna (nie zmieniana w trakcie badania) (SoC)

Dodatkowe leczenie: dozwolone (nie sprecyzowano jakie)

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna wiek ≥ 18 lat dodatni wynik testu skórny punktowego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu całkowity poziom przeciwciał w surowicy ≥ 30 i ≤ 700 IU/ml $\%FEV_1 < 80\%$ częste dzienne objawy astmy (≥ 4 dni/tydz.) lub wybudzenia nocne (średnio ≥ 1/tydz.) częste ciężkie zaostrzenia astmy (≥ 2) ciężkie zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym w ostatnim roku stosowanie wysokich dawek ICS (> 1000 μg/dzień BDP lub jego równoważnika) i LABA odpowiedni poziom IgE w surowicy i masa ciała wg tabel dawkowania omalizumabu
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> historia palenia > 20 paczko-lat leczenie zaostrzeń astmy w okresie 4 tygodni przed randomizacją reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia

Chanex 2010 (NCT00454051)

Charakterystyka populacji	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane choroby przewlekłe, w tym rak wcześniejsza terapia omalizumabem 					
	N	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość %FEV ₁ (SD)	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	Średnia dawka BDP (lub równoważnik) (SD) [µg/dzień]
	OMA + SoC	20	14 (70,0%)	45,7 (13,30)	61,3% (14,83%)	202,0 (129,12)
PBO + SoC	11	5 (45,5%)	50,6 (16,31)	66,6% (11,38%)	253,3 (189,03)	3272 (1348,4)
Wyjściowe różnice między grupami	nie przedstawiono informacji na temat analizy statystycznej różnic w wyjściowych charakterystykach chorych pomiędzy grupami					
Liczba chorych:	Randomizacja	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (mITT)		Przedwczesne zakończenie leczenia	Ukończenie badania	Utrata z obserwacji
OMA + SoC	20	20 (100,0%)		3 (15,0%)	17 (85,0%)	0 (0%)
PBO + SoC	11	11 (100,0%)		3 (27,3%)	8 (72,7%)	0 (0%)
łącznie	31	31 (100,0%)		6 (19,5%)	25 (80,6%)	0 (0%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (OMA + SoC vs PBO + SoC)

Populacja mITT (N = 20 vs N = 11)

- nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności klinicznej omalizumabu, które mogłyby zostać uwzględnione w porównaniu pośrednim mepolizumab z omalizumabem

Bezpieczeństwo (OMA + SoC vs PBO + SoC)

Populacja mITT (N = 20 vs N = 11)

- ≥ 1 AEs: 55% vs 63,6%; najczęstsze: ból głowy (15% vs 9,1%), nieżyt nosa (15% vs 9,1%), choroba refluksowa przełyku (10% vs 9,1%)
- przedwczesne zakończenie z powodu AEs: 5,0% vs 18,2%

Uwagi

- w niniejszym raporcie przedstawiono dane dotyczące wyłącznie oceny tych punktów końcowych, które wykorzystano w porównaniu pośrednim mepolizumabu z omalizumabem
- ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę omalizumabu lub placebo, z dostępnymi danymi po rozpoczęciu leczenia (populacja mITT)
- randomizacja – centralna, w stosunku 2:1, odpowiednio do OMA:PBO; czynniki stratyfikacji: ośrodek
- podwójne zaślepienie – placebo (sól fizjologiczna) dopasowane do omalizumabu pod względem objętości i częstości podawania

Tabela 124. Charakterystyka (critical appraisal) badania ETOPA.

ETOPA (Ayres 2004, Niven 2008)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	1 (R1; B0; W0)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA

ETOPA (Ayres 2004, Niven 2008)

Liczba ośrodków	49 (Francja, Niemcy, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania)	Sponsor	Novartis Pharma AG
Okres obserwacji	52 tygodnie leczenia		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono		
Analiza statystyczna	<p>w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (SoC) nad SoC we wpływie na zmniejszenie rocznej częstości występowania zdarzeń związanych z zaostrzeniem astmy; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> roczna liczba zdarzeń związanych z zaostrzeniem astmy (ADRI) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> roczna liczba klinicznie istotnych przypadków zaostrzeń astmy poranna wartość FEV₁ ratunkowe użycie salbutamolu objawy astmy (punktacja Wasserfallena) jakość życia wg kwestionariusza mini-AQLQ bezpieczeństwo <p><i>W publikacji Niven 2008 (analiza podgrupy pacjentów z ciężką astmą) przedstawiono dodatkowo ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza Mini-AQLQ</i></p>		
Punkty końcowe			

Interwencja i komparatory

Skryning: 4 tygodnie

Faza z randomizacją: 52 tygodnie:

- OMA + SoC:** omalizumab (OMA) w dawce dopasowanej do masy ciała i całkowitej ilości przeciwciał IgE w surowicy, w podskórnej iniekcji a + najlepsza standardowa opieka medyczna (SoC), według wytycznych NHLBI (SoC)
 - chorzy otrzymywali co najmniej 0,016 mg omalizumabu na kg masy ciała, na każde IU/ml całkowitej ilości IgE, co 4 tygodnie;
 - chorzy wymagający miesięcznej dawki < 300 mg otrzymywali omalizumab co 4 tygodnie;
 - w przypadku wyższych dawek lek podawano co 2 tygodnie w celu zmniejszenia objętości pojedynczej iniekcji, oraz liczby iniekcji przy każdej wizycie
- SoC:** najlepsza standardowa opieka medyczna, według wytycznych NHLBI (SoC)

Dodatkowe leczenie: salbutamol jako lek ratunkowy

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła (> 2 lata), umiarkowana do ciężkiej alergiczna astma (według wytycznych NHLBI); w publikacji <i>Niven 2008</i> uwzględniano jedynie chorych z ciężką astmą wiek 12-75 lat słaba kontrola choroby (≥ 1 nagła wizyta/hospitalizacja oraz ≥ 1 przypadek konieczności użycia dodatkowych OCS w okresie ostatniego roku) dodatni wynik skórny testu punktowego dla ≥ 2 klinicznie istotnych alergenów całkowity poziom przeciwciał IgE w surowicy 30-700 IU/ml masa ciała odpowiednia dla optymalnego stosowania omalizumabu odwracalność obturacji $\geq 12\%$ FEV₁ w ciągu 30 minut od inhalacji salbutamolem (w dawce ≤ 400 μg podawanej za pomocą inhalatora lub ≤ 5 mg podawanej za pomocą nebulizatora) przyjmowanie BDP (lub jego odpowiednik), w dawce ≥ 400 μg/dzień (chorzy w wieku < 18 lat) lub ≥ 800 μg/dzień (chorzy w wieku ≥ 18 lat); w podgrupie chorych z ciężką astmą dawka BDP wynosiła > 1000 μg (<i>Niven 2008</i>)
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ciąża lub karmienie piersią brak stosowania powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych (kobiety w wieku rozrodczym) historia palenia ≥ 10 paczko-lat

ETOPA (Ayres 2004, Niven 2008)

Charakterystyka populacji	N	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość równoważnika dawki BDP (SD) [µg/dzień]	Średnia wartość %FEV ₁ (SD)	Średnia ocena objawów astmy Wasserfallena (SD)
OMA + SoC	115	86 (74,8%)	38,7 (15,52)	90,4 (21,1)	65,6% (20,45%)	19,1 (10,2)
SoC	49	34 (69,4%)	39,3 (13,39)	91,0 (22,8)	64,1% (19,17%)	17,5 (9,44)

Wyjściowe różnice między grupami w podgrupie chorych z ciężką astmą nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami (Niven 2008)

Liczba chorych:	Randomizacja	Ocena skuteczności klinicznej (0-52 tyg.)	Ocena bezpieczeństwa (0-52 tyg.)
OMA + SoC	115	115 (100%)	nd.
SoC	49	49 (100%)	nd.
łącznie	164	164 (100%)	nd.

Wyniki

Skuteczność kliniczna – okres leczenia: 52 tygodnie (OMA + SoC vs SoC, N = 115 vs N = 49)

Chorzy z ciężką astmą (Niven 2008)

- roczna częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy: 1,26 vs 3,06, częstość względna: 0,41 (95% CI: 0,29; 0,58), p < 0,001
- średnia zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza mini-AQLQ: 1,32 vs 0,17, p < 0,001

Bezpieczeństwo (OMA + SoC vs SoC, N = 115 vs N = 49)

- nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa

Uwagi

- w niniejszym raporcie przedstawiono dane dotyczące wyłącznie oceny tych punktów końcowych, które wykorzystano w porównaniu pośrednim mepolizumabu z omalizumabem
- randomizacja – w stosunku 2:1, odpowiednio do grup: OMA + SoC:SoC, nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji
- w badaniu nie zastosowano zaślepienia
- w publikacji Ayres 2004 opisano protokół badania i przedstawiono wyniki dla populacji ogólnej (dane nieuwzględnione w raporcie), w publikacji Niven 2008 przedstawiono wyniki analizy *post hoc* w podgrupie chorych z ciężką astmą (krok 4. leczenia wg GINA) (dane uwzględnione w raporcie)
- ocena głównego punktu końcowego – chorzy poddani randomizacji, z dostępnymi danymi
- ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji (ITT)
- odpowiedź na leczenie wg mini-AQLQ – ≥ 0,5-punktowa poprawa całkowitego wyniku mini-AQLQ w 27. tygodniu badania
- nie podano informacji o utracie chorych z obserwacji

Tabela 125. Charakterystyka (critical appraisal) badania EXALT.

EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011)

EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011)

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	106 (14 krajów)
Okres obserwacji	32 tygodnie leczenia (faza z randomizacją)
Oszacowanie wielkości próby	wielkość populacji oszacowano celem uzyskania ≤ 20 -procentowej długości 95% przedziału ufności dla częstości występowania głównego punktu końcowego, przy założeniu odsetka odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu wynoszącego 60% i odsetka wykluczeń (<i>dropouts</i>) na poziomie około 10% i 15% odpowiednio w przypadku uzyskania odpowiedzi i braku odpowiedzi (w 16. tygodniu), a także przy założeniu, że odpowiedź lub brak odpowiedzi z 16. tygodnia utrzyma się w 32. tygodniu u 70-80% chorych (<i>persistence rate</i>); zakładając wystąpienie powyższego odsetka wykluczeń (<i>dropouts</i>) badanie posiadałoby 95% moc statystyczną do wykazania istotnej różnicy pomiędzy grupami w przypadku dodatkowych punktów końcowych związanych z oceną odpowiedzi/braku odpowiedzi na leczenie wg GETE; badanie nie było zaprojektowane w przypadku oceny pozostałych dodatkowych punktów końcowych
Analiza statystyczna	w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (SoC) nad SoC we wpływie na zwiększenie częstości występowania trwałej odpowiedzi na leczenie wg GETE w ocenie badacza; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ Główny: <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania trwałej odpowiedzi na leczenie wg GETE w ocenie badacza, obliczona według formuły: $100 \times (\text{liczba chorych odpowiadających w 16. i 32. tyg. leczenia} / \text{liczba chorych odpowiadających na leczenie w 16. tygodniu, z oceną wykonaną po tym tygodniu})$ Dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> trwały brak odpowiedzi trwała odpowiedź/brak odpowiedzi u chorych z grupy kontrolnej odpowiedź na leczenie w 16. i 32. tygodniu wg GETE w ocenie chorego zmiany absolutnej i należytnej wartości FEV₁ w 16. i 32. tygodniu leczenia klinicznie istotne zaostrzenia astmy w okresie 32 tygodni leczenia ciężkie zaostrzenia astmy w okresie 32 tygodni leczenia nieplanowane wizyty w ośrodkach służby zdrowia (<i>emergency visits</i>) i hospitalizacje z powodu zaostrzeń astmy w okresie 32 tygodni leczenia kontrola objawów astmy wg kwestionariusza ACQ w 16. oraz 32. tygodniu leczenia liczba wybudzeń nocnych bezpieczeństwo
Punkty końcowe	
Interwencja i komparatory	

Skryning: 7 dni: podawanie BDP w dawce $\geq 800 \mu\text{g}/\text{dzień}$ + LABA

Faza wstępna: 8 tygodni:

- pierwsze 4 tygodnie: optymalizacja terapii przeciw astmie według wytycznych GINA z 2004 r. i wprowadzenie leczenia 4. stopnia
- kolejne 4 tygodnie: zabroniona jakakolwiek zmiana dawkowania leków; chorzy musieli wykazywać niewystarczającą kontrolę astmy pomimo wysokich dawek ICS ($> 1000 \mu\text{g BDP}/\text{dzień}$ lub równoważnik) i LABA

Faza z randomizacją: 32 tygodnie:

- **OMA + SoC:** omalizumab (OMA), 75-300 mg co 4 tygodnie lub 225-375 mg co 2 tygodnie, zgodnie z tabelą dawkowania (dawka ustalana w oparciu o masę ciała i całkowitą ilość przeciwciał IgE) + najlepsza standardowa opieka medyczna (SoC)
- **SoC:** najlepsza standardowa opieka medyczna

EXALT (Bousquet 2011, Siergiejo 2011)

Dodatkowe leczenie: OCS, teofilina, kromony, leki przeciwleukotrienowe (jeśli stosowane w stabilnej dawce na > 4 tygodnie przed randomizacją); SABA jako leki ratunkowe

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna • wiek 12-75 lat • dodatni wynik testu skórno punktowego dla ≥ 1 całorocznego alergenu • całkowity poziom przeciwciał w surowicy 30-700 IU/ml • %FEV₁ 40-80% • odwracalność wartości FEV₁ $\geq 12\%$ od wartości wyjściowej podczas 30 minut od inhalacji (do 400 µg) lub nebulizacji (do 5 mg) salbutamolem • ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów, pomimo leczenia BDP w dawce ≥ 800 µg i LABA w ciągu 3 lat przed skryningiem, z ≥ 1 ciężkim zaostrzeniem w ostatnim roku • dodatkowe leki (w tym OCS, teofilina, kromony, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania > 4 tygodnie przed randomizacją • masa ciała 20-150 kg 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • ciąża, podejrzenie ciąży lub karmienie piersią • stosowanie kortykosteroidów systemowych z innych powodów niż astma • stosowanie antagonistów β-adrenergicznych • stosowanie immunosupresantów, leków przeciwcholinergicznym lub terapii odczulającej w stabilnej podtrzymującej dawce przez < 3 miesiące przed pierwszą wizytą • reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie lub alergia na antybiotyki • astma wywołana leczeniem aspiryną lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi • historia palenia > 10 paczko-lat • aktywna choroba płuc inna niż astma alergiczna (np. przewlekłe zapalenie oskrzeli, POChP) • podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia (np. zakażenie pasożytnicze, zespół hiper-IgE, zespół Wiskotta-Aldricha, kliniczna alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna) • istotne choroby towarzyszące • nieprawidłowe EKG lub wartości parametrów laboratoryjnych • wcześniejsza terapia omalizumabem 					
Charakterystyka populacji	N	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	Średnia wartość %FEV ₁ (SD)	Średnia dawka BDP (lub ekwiwalent) (SD) [µg/dzień]
OMA + SoC	272	183 (67,3%)	45,6 (13,04)	233,3 (153,43)	63,0% (12,41%)	2049 (1005,9)
SoC	128	76 (59,4%)	45,7 (12,57)	231,4 (149,86)	61,1% (13,37%)	1894 (953,0)

Wyjściowe różnice między grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej (mITT)	Ocena bezpieczeństwa	Ukończenie fazy z randomizacją	Utrata z obserwacji
OMA + SoC	271	275	272	274	253	0
SoC	133	131	128	128	106	2
łącznie	404	406	400	402	359	2

Wyniki

Skuteczność kliniczna – okres leczenia: 32 tygodnie (OMA + SoC vs SoC, N = 272 vs N = 128)

Populacja mITT

- klinicznie istotne zaostrzenia astmy [liczba przyp./pacjenta]: 0,55 vs 0,98, częstość względna: 0,57 (95% CI: 0,417; 0,778), p < 0,001

EXALT (Bousquet 2011, Siergiejo 2011)

- zaostrzenia astmy prowadząc do hospitalizacji [liczba przyp./pacjenta]: 0,05 vs 0,14, częstość względna: 0,33 (95% CI: 0,118; 0,937), p = 0,0037
- średnia zmiana ogólnego wyniku ACQ (SE) [pkt.] (n = 238 vs n = 104): -0,91 (0,081) vs -0,04 (0,110), MD = -0,87 (95% CI: -1,09; -0,65), p < 0,001
- średnia zmiana wartości FEV₁ (95% CI) [l]: bd. vs bd., MD = 0,13 (95% CI: 0,03; 0,23), p = 0,011

Chorzy wymagający terapii OCS (N = 59 vs N = 23) (Siergiejo 2011)

- zmniejszenie dawki lub zakończenie stosowania OCS: 62,7% vs 30,4%, p = 0,013
 - zmniejszenie dawki OCS: 30,5% vs 17,4%
 - zakończenie stosowania OCS: 32,2% vs 13,0%

Bezpieczeństwo – okres leczenia: 32 tygodnie (OMA + SoC vs SoC, N = 274 vs N = 128)

Populacja oceny bezpieczeństwa

- AEs ogółem: 67,2% vs 53,9%, głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu; najczęstsze: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (13,9% vs 7,0%), ból głowy (12,4% vs 7,0%), grypa (6,6% vs 3,1%)
- ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane: 8,8% vs 8,6%
- przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs niezwiązanych z astmą: 3,3% vs 0%
- zgony: 0% vs 0,8%; przyczyną zgonu w grupie kontrolnej było ciężkie zaostrzenie astmy

Uwagi

- w raporcie przedstawiono dane dotyczące wyłącznie oceny tych punktów końcowych, które wykorzystano w porównaniu pośrednim mepolizumabu z omalizumabem
- randomizacja – przy użyciu losowo generowanych liczb (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacji: stosowanie terapii podtrzymującej OCS (tak vs nie)
- w badaniu nie zastosowano zaślepienia
- w publikacji *Bousquet 2011* przedstawiono opis protokołu badania i wyniki dla populacji ogółem, w publikacji *Siergiejo 2011* opisano podgrupę chorych stosujących OCS w fazie wstępnej i wyjściowo (*baseline*)
- ocena skuteczności klinicznej (zgodnie z otrzymaną interwencją) – populacja mITT: chorzy poddani randomizacji, z dostępnym ≥ 1 pomiarem dotyczącym skuteczności klinicznej po rozpoczęciu leczenia; dodatkowa ocena – populacja *per protocol*: chorzy stanowiący populację mITT, bez poważnych naruszeń protokołu
- ocena bezpieczeństwa (zgodnie z otrzymaną interwencją) – chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę leku (lub placebo), z dostępnym ≥ 1 pomiarem dotyczącym bezpieczeństwa po rozpoczęciu leczenia
- randomizacja: 404 chorych, w tym 271 i 133 odpowiednio w grupach omalizumabu i kontrolnej; populacja zgodna z podawanym leczeniem: 275 chorych w grupie omalizumabu (w tym 270 otrzymujących ≥ 1 dawkę leku, 3 przypisanych do grupy kontrolnej, ale otrzymujących omalizumab, 2 otrzymujących lek bez randomizacji – chorzy wykluczeni z oceny skuteczności klinicznej, uwzględnieni w ocenie bezpieczeństwa) oraz 131 chorych w grupie kontrolnej; populacja mITT: 272 i 128 chorych odpowiednio w grupach omalizumabu i kontrolnej; populacja oceny bezpieczeństwa: odpowiednio 274 i 128 chorych
- w badaniu uczestniczyły 3 ośrodki z Polski

Tabela 126. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Hanania 2011.

Hanania 2011 (NCT00314575)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	197 (193 w USA, 4 w Kanadzie)
Okres obserwacji	48 tygodni leczenia (faza z randomizacją)
Klasyfikacja AOTMiT	
IIA	
Sponsor	
Genentech i Novartis Pharma AG	

Hanania 2011 (NCT00314575)

Oszacowanie wielkości próby	do badania należało włączyć 850 chorych w celu wykazania z 90% prawdopodobieństwem 27-procentowej redukcji średniej liczby zaostrzeń w wyniku zastosowania omalizumabu w porównaniu do placebo (oba dodane do SoC), przy założeniu średniej częstości zaostrzeń wynoszącej 0,8/pacjenta w grupie kontrolnej (w okresie obserwacji 40 tygodni) i 20-procentowego odsetka wykluczeń (<i>dropouts</i>), oraz przy założeniu, że współczynnik nad rozproszenia (<i>overdispersion</i>) rozkładu Poissona wyniesie 20%.
Analiza statystyczna	w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (SoC) nad SoC we wpływie na częstość występowania zaostrzeń astmy (określonych protokołem) w okresie 48 tygodni leczenia; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania określonych protokołem zaostrzeń astmy w okresie 48 tygodni leczenia (wymagających leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami przez ≥ 3 dni, a u chorych leczonych OCS – powodujących zwiększenie dobowej dawki prednizonu o ≥ 20 mg [lub równoważne zwiększenie dawki innego OCS]) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie objawów astmy wg skali TASS • wartość wydychanego tlenu azotu • jakość życia wg standaryzowanej wersji kwestionariusza AQLQ(S) • bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Faza wstępna: 2-4 tygodnie: zabronione dostosowywanie dawek stosowanych leków przeciwastmatycznych, jak i wprowadzenie nowych leków; fazę kontynuowano do momentu stwierdzenia w 2 kolejnych tygodniach niewystarczającej kontroli objawów choroby, pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA (kryterium kwalifikacji do etapu badania z randomizacją); ocena objawów choroby, zużycie leków ratunkowych i wartość PEF (mierzona codziennie) wykonywana była samodzielnie przez chorych

Faza z randomizacją: 48 tygodni

- **OMA + SoC:** omalizumab (OMA), w dawce $\geq 0,016$ mg/kg, na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE, co 2 lub 4 tygodnie + najlepsza standardowa terapia medyczna (wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg 2 \times dziennie flutykazon, + LABA) (SoC)
- **PBO + SoC:** placebo (PBO) + najlepsza standardowa opieka medyczna (wysokie dawki ICS [flutykazon ≥ 500 mg/2 \times dzień] + LABA) (SoC)

zabroniona – zmiana dawkowania omalizumabu, ICS, LABA i innych leków przeciwastmatycznych (z wyjątkiem OCS stosowanych w leczeniu zaostrzeń astmy)

Dodatkowe leczenie:

- **dozwolone:** doustne kortykosteroidy w leczeniu zaostrzeń astmy, albuterol jako lek ratunkowy; dodatkowo: leki przeciwleukotrienowe (w tym montelukast, zafirlukast), zileuton; doustne wziewne lub donosowe leki przeciwcholinergiczne, stabilizatory komórek tucznych (w tym kromoglikan i nedokromil), immunoterapia swoista, teofilina, leczenie podtrzymujące OCS stosowane przewlekłe (prednizon w dawce 2-40 mg/dzień 5-80 mg co drugi dzień [lub równoważna dawka innego kortykosteroidu], przez ≥ 4 tygodnie bezpośrednio przed wizytą skryningową);
- **zabronione:** w trakcie fazy wstępnej: lewalbuterol, sole złota, antybiotyki makrolidowe, metotreksat, cyklosporyny, dożylnie immunoglobuliny, immunosupresanty

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka, niekontrolowana, astma alergiczna, trwająca ≥ 1 rok przed skryningiem • diagnoza astmy wg wytycznych NAEPP • brak kontroli objawów choroby pomimo stosowania wysokich dawek ICS (≥ 500 μg flutykazonu 2 \times dziennie lub jego równoważnik, ≥ 8 tygodni przed skryningiem) i LABA (salmeterol 50 μg/2 \times dzień lub formoterol 12 μg/2 \times dzień, ≥ 8 tygodni przed skryningiem) i/lub innych leków (w tym OCS) • wiek 25-75 lat • trwałe objawy astmy w trakcie obecnej terapii – ≥ 1 wybudzenie nocne tygodniowo i objawy wymagające użycia leków ratunkowych ≥ 2 dni tygodniowo w okresie 4 tygodni przed skryningiem i przez kolejne 2 do 4 tygodni przed randomizacją
---------------------------	--

Hanania 2011 (NCT00314575)

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 udokumentowane zaostrzenie astmy w ostatnim roku, zdefiniowane jako nasilenie objawów wymagające zastosowania terapii ratunkowej systemowymi kortykosteroidami • dodatni wynik testu skórno-punktowego dla ≥ 1 istotnego całorocznego wziewnego alergenu (alergeny psa, kota, karalucha lub roztocza kurzu) w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem • całkowity poziom przeciwciał w surowicy 30-700 IU/ml • wartość %FEV₁ 40-80% • masa ciała 30-150 kg • historia palenia ≥ 10 paczko-lat • zaostrzenia astmy wymagające zaintubowania w czasie 12 miesięcy przed randomizacją lub zaostrzenia wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów (lub zwiększenia dawki wyjściowych doustnych kortykosteroidów) w okresie 30 dni przed skryningiem • aktywna choroba płuc inna niż astma • podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia (np. zakażenie pasożytnicze, zespół hiper-IgE, zespół Wiskotta-Aldricha, aspergiloza oskrzelowo-płucna) • terapia omalizumabem w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem 					
	Charakterystyka populacji	N	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość %FEV ₁ (SD)	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]
OMA + SoC	427	262 (61,4%)	165 (38,6%)	65,4% (15,2%)	178,7 (134,5)	22,8 (15,4)
PBO + SoC	421	295 (70,1%)	126 (29,9%)	64,4% (13,9%)	175,1 (133,7)	24,7 (15,8)

Wyjściowe różnice między grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Ocena skuteczności klinicznej (mITT)	Ocena bezpieczeństwa	Utrata z obserwacji
OMA + SoC	427	427	427	428	25
PBO + SoC	423	421	421	420	20
łącznie	850	848	848	848	45

Wyniki

Skuteczność kliniczna – okres leczenia: 48 tygodni (OMA + SoC vs PBO + SoC, N = 427 vs N = 421)

Populacja mITT

- zaostrzenia astmy (zdefiniowane w protokole): 0,66 vs 0,88, częstość względna: 0,75 (95% CI: 0,61; 0,92), p = 0,006; czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy: HR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,93), p = 0,008

Analiza dodatkowych punktów końcowych modelem efektów mieszanych (MEM):

- średnia zmiana ogólnego wyniku AQLQ [pkt.]: bd. vs bd., MD = 0,29 (95% CI: 0,15; 0,43)

Wyniki analizy MEM potwierdzono analizą z użyciem modelu ANCOVA, z imputacją danych LOCF

Bezpieczeństwo – okres leczenia: 48 tygodni (OMA + SoC vs PBO + SoC, N = 428 vs N = 420)

- ≥ 1 AEs: 80,4% vs 79,5%
- ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane: 9,3% vs 10,5%
- przedwczesne zakończenie leczenia z powodu TEAEs: 3,7% vs 2,4%
- zgony: 0% vs 0,7%

Uwagi

- randomizacja – hierarchiczna, dynamiczna, za pomocą interaktywnego systemu głosowego; czynniki stratyfikacji: ośrodek kliniczny, wyjściowe charakterystyki chorych (*overall balance*), schematy dawkowania interwencji, leki stosowane w terapii astmy (grupa M1: ICS + LABA, bez dodatkowych leków przeciwastmatycznych; grupa M2: ICS + LABA + ≥ 1 dodatkowy lek przeciwastmatyczny; grupa M3: ICS + LABA + OCS)
- podwójne zaślepienie – zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badacza i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu, a także sponsora i jego przedstawicieli (nie zastosowano zaślepienia odnośnie podmiotu dostar-

Hanania 2011 (NCT00314575)

czającego interaktywny system głosowy i statystyka wykonującego analizy; żaden z nich nie uczestniczył jednak w interpretacji wyników)

- 2 chorych poddanych randomizacji do grupy kontrolnej nie otrzymało placebo i zostało wykluczonych z oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa; dodatkowo z oceny bezpieczeństwa wykluczono chorego, który przez pomyłkę otrzymał omalizumab (zamiast placebo) – w ocenie bezpieczeństwa uwzględniony w grupie OMA
- ocena głównego punktu końcowego – chorzy poddani randomizacji, otrzymujący ≥ 1 dawkę omalizumabu lub placebo
- ocena bezpieczeństwa – chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę omalizumabu lub placebo (zgodnie z otrzymywaną interwencją)

Tabela 127. Charakterystyka (critical appraisal) badania INNOVATE.

INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008)

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	108 (14 krajów)
Okres obserwacji	28 tygodni leczenia (faza z randomizacją) + 16 tygodni okresu obserwacji
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono
Analiza statystyczna	<p>w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (SoC) nad SoC (i placebo) we wpływie na częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w okresie 28 tygodni leczenia;</p> <p>ocena głównego punktu końcowego – przeprowadzona z użyciem modelu regresji Poissona, z parametrami w postaci schematu leczenia i dawkowania, kraju i grup dodatkowych leków przeciwastmatycznych; ponieważ po zakończeniu randomizacji odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w liczbie zaostrzeń astmy w okresie 1 roku przed skryningiem i fazą wstępną, czynnik ten uwzględniono <i>post hoc</i> jako kowariatą modelu;</p> <p>przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (wymagających zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów) podczas 28-tygodniowej fazy leczenia <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieplanowane wizyty w ośrodkach służby zdrowia (<i>emergency visits</i>), hospitalizacje i wizyty w ambulatorium z powodu astmy • nieplanowane wizyty lekarskie z powodu zaostrzeń astmy • kliniczne objawy astmy • PEF • użycie leków ratunkowych • jakość życia • bezpieczeństwo <p>Z publikacji Humbert 2008 uwzględniono jedynie dane dotyczące dni bez objawów choroby oraz z dni kontrolą objawów.</p>
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (wymagających zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów) podczas 28-tygodniowej fazy leczenia • nieplanowane wizyty w ośrodkach służby zdrowia (<i>emergency visits</i>), hospitalizacje i wizyty w ambulatorium z powodu astmy • nieplanowane wizyty lekarskie z powodu zaostrzeń astmy • kliniczne objawy astmy • PEF • użycie leków ratunkowych • jakość życia • bezpieczeństwo <p>Z publikacji Humbert 2008 uwzględniono jedynie dane dotyczące dni bez objawów choroby oraz z dni kontrolą objawów.</p>
Interwencja i komparatory	

Skryning: 7 dni: selekcja chorych

INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008)

Faza wstępna: 8 tygodni:

- pierwsze 4 tyg.: optymalizacja leczenia w celu uzyskania jak najlepszej kontroli choroby, instruowanie chorych na temat unikania alergenów, techniki inhalacji oraz monitorowanie teofiliny u chorych ją stosujących
- kolejne 4 tyg.: zabroniona dalsza zmiana dawkowania leków przeciwastmatycznych

Faza z randomizacją: 28 tygodni

- **OMA + SoC:** omalizumab (OMA), w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg masy ciała, na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE, co 2 lub 4 tygodnie + najlepsza standardowa terapia medyczna (opieka medyczna oraz leczenie wg wytycznych GINA z 2002 r.)
- **PBO + SoC:** dopasowane placebo (PBO) + najlepsza standardowa terapia medyczna (opieka medyczna oraz leczenie wg wytycznych GINA z 2002 r.)

leczenie wg wytycznych GINA: długo działające β_2 -mimetyki oraz wziewne kortykosteroidy (w pierwszych 4 tygodniach fazy wstępnej dozwolona zmiana dawki, w kolejnych 4 tygodniach konieczność stosowania stałej dawki leków)

Faza dodatkowa: 16 tygodni: ocena chorych po zakończeniu leczenia omalizumabem

Dodatkowe leczenie: SABA jako leki ratunkowe

		Populacja				
Kryteria włączenia		• ciężka, przewlekła, niekontrolowana astma oskrzelowa, wymagająca regularnego leczenia BDP w dawce > 1000 μ g/dzień lub w dawce równoważnej + LABA (4. stopień leczenia wg GINA)				
		• wiek 12-75 lat				
Kryteria wykluczenia		• dodatni wynik testu skórniego punktowego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu, na który możliwa była ekspozycja w czasie trwania badania				
		• całkowity poziom przeciwciał w surowicy ≥ 30 i ≤ 700 IU/ml				
		• wartość %FEV ₁ od $\geq 40\%$ do $< 80\%$ oraz utrzymujące się objawy astmy				
		• odwracalność FEV ₁ $\geq 12\%$ od wartości wyjściowej podczas 30 minut od inhalacji (do 400 μ g) lub nebulizacji (do 5 mg) salbutamolem				
		• ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów, pomimo terapii wysokimi dawkami ICS i LABA, lub 1 ciężkie zaostrzenie (szczytowy przepływ wydechowy [PEF]/FEV ₁ $< 60\%$ indywidualnej najwyższej wartości, wymagający kortykosteroidów systemowych) prowadzące do hospitalizacji lub leczenia w ambulatorium w okresie ostatnich 12 miesięcy				
		• w badaniu dozwolano stosowanie dodatkowych leków przeciwastmatycznych: przyjmowane regularnie od co najmniej 4 tygodni przed randomizacją (teofilina, doustne β_2 -mimetyki i antyleukotrieny) oraz na utrzymywanie terapii kortykosteroidami (maksimum 20 mg/dzień) pod warunkiem wystąpienia ≥ 1 zaostrzenia objawów choroby podczas 12 miesięcy ich stosowania				
		• osoby palące lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat				
		• leczenie zaostrzeń astmy w okresie 4 tygodni przed randomizacją (faza wstępna mogła być przedłużona, jeśli było to konieczne)				
		• stosowanie metotreksatu, soli złota, troleandomycyny, lub cyklosporyn w trakcie 3 miesięcy od pierwszej wizyty				
		• wcześniejsza terapia omalizumabem				
Charakterystyka populacji						
	N	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość porannego PEF (SD)	Średnia wartość %FEV ₁ (SD)	Chorzy otrzymujący ICS + LABA, n (%)
OMA + SoC	209	141 (67,5%)	43,4 (13,29)	299 (102,3)	61,0 (14,42)	209 (100%)
PBO + SoC	210	138 (65,7%)	43,3 (13,49)	311 (102,4)	61,6 (13,83)	210 (100%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w większości wyjściowych charakterystyk chorych pomiędzy grupami (populacja pITT), z wyjątkiem historii zaostrzeń astmy (liczby zaostrzeń choroby w okresie 1 roku przed skryningiem i fazą wstępną badania)					

INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008)

Liczba chorych:	Randomizacja	Ocena skuteczności klinicznej (pITT)	Ocena bezpieczeństwa (mITT)	Przedwczesne zakończenie leczenia
OMA + SoC	245	209 (85,3%)	245 (100%)	30 (12,2%)
PBO + SoC	237	210 (88,6%)	237 (100%)	22 (9,3%)
łącznie	482	419 (86,9%)	482 (100%)	52 (10,8%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna – okres leczenia: 28 tygodni (OMA + SoC vs PBO + SoC)

Populacja pITT (N = 209 vs N = 210)

- klinicznie istotne pogorszenia astmy: 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87) vs 0,91 (95% CI: 0,73; 1,14), częstość względna: 0,738 (95% CI: 0,552; 0,998), p = 0,042; w analizie bez dopasowania istotnej różnicy pomiędzy grupami w historii zaostrzeń astmy, współczynnik częstości względnej był nieistotny statystycznie: 0,806, p = 0,153
- zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji: 0,06 vs 0,12, częstość względna: 0,540 (95% CI: 0,250; 1,166), p = 0,117
- średnia zmiana ogólnego wyniku AQLQ [pkt.]: 0,91 vs 0,46, MD = 0,45, p < 0,001
- średnia zmiana wartości FEV₁ [ml]: 190 vs 96

Bezpieczeństwo – okres leczenia: 28 tygodni (OMA + SoC vs PBO + SoC)

Populacja oceny bezpieczeństwa (N = 245 vs N = 237)

- AEs: 72,2% vs 75,5%; większość o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym; najczęstsze: zakażenia dolnych dróg oddechowych (11,0% vs 10,1%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (9,8% vs 9,3%)
- AEs związane z leczeniem: 11,8% vs 9,3%
- ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane: 11,8% vs 15,6%
- reakcje w miejscu iniekcji: 5,3% vs 1,3%
- przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs: 4,5% vs 1,7%

Uwagi

- w raporcie przedstawiono dane dotyczące wyłącznie oceny tych punktów końcowych, które wykorzystano w porównaniu pośrednim mepolizumabu z omalizumabem
- randomizacja – w stosunku 1:1; przeprowadzona w obrębie grup krajów (czynnik stratyfikacji), ze stratyfikacją ze względu na leki przeciwastmatyczne stanowiące terapię dodatkową do ICS i LABA: (I) brak teofiliny, doustnych β₂-mimetyków, antyleukotrienów lub stałych doustnych steroidów; (II) stosowanie ≥ 1 leku, spośród: teofilina, doustne β₂-mimetyki, antyleukotrieny i brak stałych doustnych steroidów; (III) stałe doustne steroidy
- podwójne zaślepienie – placebo dopasowane do omalizumabu
- wprowadzono zmianę protokołu uwzględniając aktualne wytyczne GINA – po rozpoczęciu randomizacji, zgodnie z zaleceniem Europejskiego Komitetu ds. Produktów Leczniczych (CPMP)
- z powodu zmiany protokołu wykluczono 63 (13%) chorych z 482 poddanych randomizacji (chorzy niespełniający kryteriów włączenia); w ocenie skuteczności klinicznej uwzględniono 419 chorych pacjentów poddanych randomizacji po wprowadzeniu zmiany protokołu (populacja pITT); w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych poddanych leczeniu (przed i po modyfikacji protokołu)
- ocena głównego punktu końcowego – przeprowadzona z imputacją danych w przypadku chorych przedwcześnie kończących udział w badaniu (do łącznej liczby klinicznie istotnych zaostrzeń astmy dodawano 1 zaostrzenie o czasie trwania 0 dni, pod warunkiem, że w okresie 7 dni przed wycofaniem z badania u chorego nie wystąpiło klinicznie istotne zaostrzenie astmy); wykonano analizę wrażliwości uwzględniającą wpływ chorych wycofanych z badania oraz metodę imputacji brakujących danych

Tabela 128. Charakterystyka (critical appraisal) badania QUALITX.

QUALITX (Rubin 2012)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	2 (R1; B0; W1)
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Brazylia)
Okres obserwacji	20 tygodni leczenia (faza z randomizacją)
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono
Analiza statystyczna	w badaniu weryfikowano hipotezę wyższości (<i>superiority</i>) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (SoC) nad SoC we wpływie na jakość życia związaną z astmą w okresie 20 tygodni leczenia; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena zmiany jakości życia (AQLQ) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość zaostrzeń astmy zużycie leków ratunkowych efektywność leczenia (GETE) czynność płuc bezpieczeństwo
Interwencja i komparatory	

W badaniu wyróżniono 2 grupy:

- OMA + SoC:** omalizumab (OMA), w dawce 150-375 mg dopasowanej na podstawie IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE i masy ciała, co 2 lub 4 tygodnie + najlepsza standardowa terapia medyczna (LABA + ICS) (SoC)
- SoC:** najlepsza standardowa terapia medyczna (LABA + ICS) (SoC)

Dodatkowe leczenie: bd.

Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ciężka, przewlekła niekontrolowana astma, pomimo stosowania przynajmniej ICS (ekwiwalent flutykazonu $\geq 500 \mu\text{g}/\text{dzień}$) i LABA wiek 12-75 lat masa ciała 20-150 kg całkowity poziom przeciwciał IgE w surowicy w granicach 30-700 IU/ml dodatni wyniki testu skórniego punktowego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenów zdolność do zrozumienia treści i wypełnienia kwestionariusza AQLQ nadwrażliwość na omalizumab zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie 				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie stosowanie systemowych kortykosteroidów z przyczyn innych niż spowodowane astmą, metotreksatu, soli złota, cyklosporyny lub innych immunosupresantów, lub β_2-agonistów w trakcie ostatnich 3 miesięcy 				
Charakterystyka populacji	N	Liczba kobiet (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Średni całkowity poziom IgE (SD) [IU/ml]
OMA + SoC	78	60 (76,9%)	43,8 (13,1)	31,7 (16,30)	218,8 (165)

QUALITX (Rubin 2012)

SoC	38	29 (76,3%)	45,2 (12,28)	33,1 (16,9)	249,2 (197)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami				
Liczba chorych:	Randomizacja	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa (ITT)	Wycofanie z badania	Utrata z obserwacji	Ukończenie badania
OMA + SoC	78	78 (100%)	8 (10,3%)	0 (0%)	70 (89,7%)
SoC	38	38 (100%)	4 (10,5%)	1 (2,6%)	34 (89,5%)
łącznie	116	116 (100%)	12 (10,3%)	1 (0,9%)	104 (89,7%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna – okres leczenia: 20 tygodni (OMA + SoC vs SoC, N = 78 vs N = 38)

Populacja ITT:

- średnia zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ (SD) [pkt.]: 1,2 (0,2) 0 (0,1), p < 0,001
- średnia zmiana wartości FEV₁ [l]: 0,13 (95% CI: 0,06; 0,21) vs -0,003 (95% CI: -0,12; 0,12), MD = 0,133, p = 0,049

Bezpieczeństwo – okres leczenia: 20 tygodni (OMA + SoC vs SoC, N = 78 vs N = 38)

Populacja ITT

- nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania AEs, p = 0,134
- najczęstsze AEs [% przypadków zdarzeń niepożądanych]: ból głowy (18,8% vs 14,3%), nieżyt nosa (4,8% vs 8,6%), zapalenie zatok (5,3% vs 2,9%)
- przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs: 2,6% vs 0%

Uwagi

- w raporcie przedstawiono dane dotyczące wyłącznie oceny tych punktów końcowych, które wykorzystano w porównaniu pośrednim mepolizumabu z omalizumabem
- ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy poddani randomizacji (populacja ITT)
- ocena głównego punktu końcowego – przeprowadzona z imputacją brakujących ostatnim dostępnym pomiarem (LOCF)
- randomizacja – w stosunku 2:1, odpowiednio do grup OMA + SoC:SoC; nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji
- w badaniu nie zastosowano zaślepienia

3.8. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.9. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań w bazie MEDLINE przez PubMed.	21
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań w bazie Embase przez Elsevier.	21
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań w bazie Cochrane.	22
Tabela 4. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych – schemat PICOS.....	22
Tabela 5. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej mepolizumabu.	28
Tabela 6. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do oceny efektywności klinicznej mepolizumabu.....	34
Tabela 7. Opis poszczególnych faz badań włączonych do oceny efektywności mepolizumabu.....	35
Tabela 8. Wyniki oceny jakości analizowanych badań RCT według skali Jadad.	35
Tabela 9. Ocena jakości badań włączonych do oceny efektywności klinicznej mepolizumabu według Cochrane Collaboration.....	36
Tabela 10. Przepływ chorych w badaniach RCT uwzględnionych w analizie.	37
Tabela 11. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania mepolizumabu z placebo.....	41
Tabela 12. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania mepolizumabu z placebo.	46
Tabela 13. Porównanie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych włączonych do badań dotyczących mepolizumabu oraz aktualnie uczestniczących w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem.	50
Tabela 14. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania mepolizumabu z placebo.....	52
Tabela 15. Średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok, badania DREAM, MENSA oraz SIRIUS.....	54
Tabela 16. Analiza częstości zaostrzeń w wybranych podgrupach badania DREAM, mepolizumab vs placebo.	56
Tabela 17. Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji/pacjenta/rok, badania DREAM oraz MENSA.....	57
Tabela 18. Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji/pacjenta/rok, badania DREAM, MENSA oraz SIRIUS.	58
Tabela 19. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy, badania DREAM oraz MENSA.	60
Tabela 20. Użycie OCS w trakcie leczenia zaostrzeń, badanie MENSA.	62
Tabela 21. Odsetek chorych uzyskujących określoną procentową redukcję zużycia doustnych glikokortykosteroidów, badanie SIRIUS.	62
Tabela 22. Odsetek chorych uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję zużycia doustnych glikokortykosteroidów, badanie SIRIUS.....	63

Tabela 23. Odsetek chorych ze zmniejszeniem dawki doustnych glikokortykosteroidów do poziomu \leq 5 mg dziennie, badanie SIRIUS.	64
Tabela 24. Odsetek chorych bez konieczności stosowania doustnych glikokortykosteroidów, badanie SIRIUS.	64
Tabela 25. Mediana procentowego zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów podczas terapii mepolizumabem, badanie SIRIUS.	65
Tabela 26. Zmiana wartości FEV ₁ w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela, badania DREAM, MENSA oraz SIRIUS.	65
Tabela 27. Zmiana wartości FEV ₁ w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, badania MENSA oraz SIRIUS.	67
Tabela 28. Zmiana wartości PEF w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, badanie MENSA.....	68
Tabela 29. Zmiana wyniku kwestionariusza ACQ w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, badania DREAM, MENSA oraz SIRIUS.....	68
Tabela 30. Zmiana wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, badania MENSA oraz SIRIUS.....	70
Tabela 31. Zmiana wyniku kwestionariusza AQLQ w stosunku do wartości wyjściowej podczas terapii mepolizumabem, badanie DREAM.....	71
Tabela 32. Uzyskanie korzyści z leczenia, badania DREAM oraz MENSA.	72
Tabela 33. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło \geq 1 zdarzenie niepożądane; mepolizumab vs kontrola.	73
Tabela 34. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane; mepolizumab vs kontrola.	74
Tabela 35. Liczba i odsetek chorych wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; mepolizumab vs kontrola.	76
Tabela 36. Liczba i odsetek chorych wycofanych z badania ogółem; mepolizumab vs kontrola.....	77
Tabela 37. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; mepolizumab vs kontrola.....	79
Tabela 38. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły reakcje w miejscu podania leku; mepolizumab vs kontrola.	80
Tabela 39. Liczba i odsetek zgonów; mepolizumab vs kontrola.	82
Tabela 40. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia nieastmatyczne; mepolizumab vs kontrola.	84
Tabela 41. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło pogorszenie astmy; mepolizumab vs kontrola.	85
Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; mepolizumab vs kontrola.	87

Tabela 43. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból gardła; mepolizumab vs kontrola.....	88
Tabela 44. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; mepolizumab vs kontrola.	89
Tabela 45. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; mepolizumab vs kontrola.	91
Tabela 46. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie oskrzeli; mepolizumab vs kontrola.	92
Tabela 47. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie śluzówki nosa i gardła; mepolizumab vs kontrola.	93
Tabela 48. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie zatok; mepolizumab vs kontrola.	95
Tabela 49. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie; mepolizumab vs kontrola.	96
Tabela 50. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane odnotowane w pojedynczych próbach; mepolizumab vs kontrola.	97
Tabela 51. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z poszczególnymi układami narządów; mepolizumab vs kontrola.	98
Tabela 52. Opis metodyki wydłużonej fazy badań MENSA i SIRIUS – próba COSMOS.	102
Tabela 53. Ocena skuteczności mepolizumabu w wydłużonej fazie do badań MENSA i SIRIUS – próba COSMOS.	103
Tabela 54. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane w ramach długotrwałej oceny bezpieczeństwa mepolizumabu.	104
Tabela 55. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane w ramach długotrwałej oceny bezpieczeństwa mepolizumabu; badanie COSMOS.	106
Tabela 56. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne rodzaje reakcji na podanie leku w ramach długotrwałej oceny bezpieczeństwa mepolizumabu; badanie COSMOS.	110
Tabela 57. Podsumowanie oceny homogeniczności badań rozpatrywanych w porównaniu pośrednim mepolizumabu z omalizumabem.	112
Tabela 58. Charakterystyka metodyki badań klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim; mepolizumab + SoC vs omalizumab + SoC.	114
Tabela 59. Przepływ chorych w badaniach klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim; mepolizumab + SoC vs omalizumab + SoC.	116
Tabela 60. Kryteria selekcji chorych w badaniach klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim; mepolizumab + SoC vs omalizumab + SoC.....	119
Tabela 61. Wybrane charakterystyki wyjściowe chorych w badaniach klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim; mepolizumab + SoC vs omalizumab + SoC.	127
Tabela 62. Opis interwencji medycznych stosowanych u chorych w badaniach klinicznych uwzględnionych w porównaniu pośrednim: mepolizumab + SoC vs omalizumab + SoC.	133
Tabela 63. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy.....	137

Tabela 64. Wyniki porównania pośredniego dla oceny czasu do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy.....	138
Tabela 65. Wyniki porównania pośredniego dla oceny częstości występowania zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji.....	139
Tabela 66. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średnich zmian wyniku kwestionariusza ACQ.....	139
Tabela 67. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średnich zmian wyniku kwestionariusza AQLQ.....	140
Tabela 68. Wyniki porównania pośredniego dla oceny średnich zmian wartości FEV ₁	141
Tabela 69. Wyniki porównania pośredniego dla oceny prawdopodobieństwa zakończenia stosowania OCS.....	142
Tabela 70. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia wybranych zdarzeń niepożądanych (według kategorii ogólnych).....	142
Tabela 71. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.....	143
Tabela 72. Wyniki porównania pośredniego dla oceny ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych.....	144
Tabela 73. Działania niepożądane występujące u chorych otrzymujących mepolizumab w badaniach klinicznych (ChPL Nucala® 2016).....	146
Tabela 74. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania mepolizumabu.....	150
Tabela 75. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: mepolizumab + SoC vs placebo + SoC; badania DREAM, MENSA oraz SIRIUS.....	160
Tabela 76. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu.....	179
Tabela 77. Opis poszczególnych faz badań włączonych do oceny efektywności omalizumabu.....	181
Tabela 78. Wynik oceny jakości badań porównujących omalizumab dodany do standardowej terapii medycznej ze standardową terapią medyczną według skali Jadad.....	181
Tabela 79. Ocena jakości badań włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu według narzędzia „risk of bias” Cochrane Collaboration.....	183
Tabela 80. Przeptyw chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu.....	184
Tabela 81. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu.....	187
Tabela 82. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu.....	191

Tabela 83. Porównanie wybranych charakterystyk wyjściowych chorych włączonych do badań dotyczących omalizumabu oraz aktualnie uczestniczących w programie lekowym leczenia astmy ciężkiej omalizumabem.	195
Tabela 84. Charakterystyka procedur medycznych, którym zostały poddane osoby badane w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu – opis interwencji.	196
Tabela 85. Częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	199
Tabela 86. Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zaostrzenia astmy; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.	201
Tabela 87. Częstość występowania zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	201
Tabela 88. Zmiana wyniku kwestionariusza ACQ w trakcie okresu obserwacji w badaniu EXALT (Bousquet 2011); omalizumab + SoC vs SoC.	202
Tabela 89. Zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ w trakcie okresu obserwacji; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	203
Tabela 90. Zmiana bezwzględnej wartości FEV ₁ w trakcie okresu obserwacji; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	204
Tabela 91. Ocena zmian schematu stosowania doustnych kortykosteroidów w badaniu EXALT (Siergiejko 2011); omalizumab + SoC vs SoC.	205
Tabela 92. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenie niepożądane; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	207
Tabela 93. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie (serious) zdarzenia niepożądane; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	208
Tabela 94. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	209
Tabela 95. Liczba i odsetek chorych wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	210
Tabela 96. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie błony śluzowej nosa i gardła; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	211
Tabela 97. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił nieżyt nosa; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.	212
Tabela 98. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie zatok; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	213
Tabela 99. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zapalenie oskrzeli; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	214
Tabela 100. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	214

Tabela 101. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból głowy; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	215
Tabela 102. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból gardła; omalizumab + SoC vs SoC.....	216
Tabela 103. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił kaszel; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO. .	217
Tabela 104. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła grypa; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	218
Tabela 105. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły nudności; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.	218
Tabela 106. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.	219
Tabela 107. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpił ból stawów; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	220
Tabela 108. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiło zmęczenie; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.	221
Tabela 109. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła gorączka; omalizumab + SoC vs SoC.....	221
Tabela 110. Zdarzenia niepożądane wg układów narządów; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.	222
Tabela 111. Liczba i odsetek zgonów; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.....	223
Tabela 112. Wyniki oceny jakości analizowanych badań RCT dotyczących mepolizumabu według narzędzia „risk of bias” Cochrane Collaboration.....	225
Tabela 113. Wyniki oceny jakości analizowanych badań RCT według narzędzia „risk of bias” Cochrane Collaboration.....	227
Tabela 114. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	230
Tabela 115. Ocena badań eksperymentalnych według narzędzia Risk of Bias Cochrane Collaboration.	230
Tabela 116. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.	244
Tabela 117. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	244
Tabela 118. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	245
Tabela 119. Charakterystyka (critical appraisal) badania DREAM.	261
Tabela 120. Charakterystyka (critical appraisal) badania MENSA.....	264
Tabela 121. Charakterystyka (critical appraisal) badania SIRIUS.	269
Tabela 122. Charakterystyka (critical appraisal) badania COSMOS (faza wydłużona do badań MENSA i SIRIUS).	273
<i>Tabela 123. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chanez 2010.</i>	<i>274</i>
<i>Tabela 124. Charakterystyka (critical appraisal) badania ETOPA.</i>	<i>276</i>
<i>Tabela 125. Charakterystyka (critical appraisal) badania EXALT.</i>	<i>278</i>

Tabela 126. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hanania 2011.	281
Tabela 127. Charakterystyka (critical appraisal) badania INNOVATE.....	284
Tabela 128. Charakterystyka (critical appraisal) badania QUALITX.....	287

3.10. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	32
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej mepolizumabu.....	37
Wykres 3. Metaanaliza stosunku średniej liczby klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w grupie mepolizumabu wobec grupy placebo, badania DREAM, MENSA oraz SIRIUS.	55
Wykres 4. Metaanaliza stosunku średniej liczby zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w grupie mepolizumabu wobec grupy placebo (metoda odwrotnych wariancji), badania DREAM oraz MENSA.	58
Wykres 5. Metaanaliza stosunku średniej liczby zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji w grupie mepolizumabu wobec grupy placebo, badania DREAM oraz MENSA.	59
Wykres 6. Metaanaliza hazardu względnego zaostrzenia astmy w grupie mepolizumabu wobec grupy placebo, badania DREAM oraz MENSA.	61
Wykres 7. Metaanaliza średniej ważonej różnicy zmian wartości FEV ₁ w grupie mepolizumabu w porównaniu do kontroli przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela; badania DREAM oraz MENSA.	66
Wykres 8. Metaanaliza średniej ważonej różnicy zmian wyniku kwestionariusza ACQ w grupie mepolizumabu w porównaniu do kontroli, badania DREAM oraz MENSA.....	69
Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	74
Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	74
Wykres 11. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	75
Wykres 12. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	76
Wykres 13. Metaanaliza ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	77
Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; mepolizumab podskórnie (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	77
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wycofania chorego z badania ogółem; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	78

Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wycofania chorego z badania ogółem; mepolizumab podskórnice (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	79
Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	80
Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; mepolizumab podskórnice (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	80
Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania leku; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	82
Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania leku; mepolizumab podskórnice (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	82
Wykres 21. Metaanaliza ryzyka zgonu; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	83
Wykres 22. Metaanaliza ryzyka zgonu; mepolizumab podskórnice (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	83
Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń nieastmatycznych; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	84
Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zdarzeń nieastmatycznych; mepolizumab podskórnice (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	85
Wykres 25. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pogorszenia astmy; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	86
Wykres 26. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pogorszenia astmy; mepolizumab podskórnice (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.....	86
Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	87
Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; mepolizumab podskórnice (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.....	88
Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu gardła; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	89
Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu gardła; mepolizumab podskórnice (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.....	89
Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	90
Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; mepolizumab podskórnice (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.....	90
Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	91
Wykres 34. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; mepolizumab podskórnice (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	92
Wykres 35. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	93

Wykres 36. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; mepolizumab podskórnie (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.....	93
Wykres 37. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	94
Wykres 38. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; mepolizumab podskórnie (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.	94
Wykres 39. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; mepolizumab (MENZA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	95
Wykres 40. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; mepolizumab podskórnie (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.....	96
Wykres 41. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia; mepolizumab podskórnie (MENZA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	97
Wykres 42. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zmęczenia; mepolizumab podskórnie (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.	97
Wykres 43. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej omalizumabu.....	183
Wykres 44. Metaanaliza względnej częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (metoda odwrotnych wariancji) w okresie obserwacji do 52 tygodni; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	200
<i>Wykres 45. Metaanaliza względnej częstości zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji w okresie 28 tygodni obserwacji (metoda odwrotnych wariancji); omalizumab + SoC vs SoC ± PBO. ...</i>	<i>202</i>
<i>Wykres 46. Metaanaliza średnich różnic zmian ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ w okresie obserwacji do 52 tygodni (metoda odwrotnych wariancji); omalizumab +SoC vs SoC ± PBO.</i>	<i>204</i>
<i>Wykres 47. Metaanaliza średnich zmian wartości FEV₁ w okresie obserwacji do 32 tygodni (metoda odwrotnych wariancji); omalizumab + SoC vs SoC.</i>	<i>205</i>
Wykres 48. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	208
Wykres 49. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	209
Wykres 50. Metaanaliza ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	211
Wykres 51. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej nosa i gardła; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	212
Wykres 52. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	213
Wykres 53. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO....	214
Wykres 54. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.....	215
Wykres 55. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	216

Wykres 56. Metaanaliza ryzyka wystąpienia kaszlu; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	217
Wykres 57. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	218
Wykres 58. Metaanaliza ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.	219
Wykres 59. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.	221
Wykres 60. Metaanaliza ryzyka wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych pogrupowanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów; omalizumab + SoC vs SoC + PBO.	223
Wykres 61. Metaanaliza ryzyka zgonu; omalizumab + SoC vs SoC ± PBO.....	224
Wykres 62. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	246
Wykres 63. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ≥ 1 zdarzenia niepożądanego; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	246
Wykres 64. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	247
Wykres 65. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	247
Wykres 66. Metaanaliza różnicy ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	248
Wykres 67. Metaanaliza różnicy ryzyka wycofania chorego z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	248
Wykres 68. Metaanaliza różnicy ryzyka wycofania chorego z badania ogółem; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	249
Wykres 69. Metaanaliza różnicy ryzyka wycofania chorego z badania ogółem; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	249
Wykres 70. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	250
Wykres 71. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	250
Wykres 72. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania leku; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	251
Wykres 73. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania leku; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	251
Wykres 74. Metaanaliza różnicy ryzyka zgonu; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	252
Wykres 75. Metaanaliza różnicy ryzyka zgonu; mepolizumab podskórnym (MENSA i SIRIUS) vs kontrola.	252
Wykres 76. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń nieastmatycznych; mepolizumab (MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	253

Wykres 77. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zdarzeń nieastmatycznych; mepolizumab podskórnice (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.	253
Wykres 78. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia pogorszenia astmy; mepolizumab (MENZA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	253
Wykres 79. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia pogorszenia astmy; mepolizumab podskórnice (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.	254
Wykres 80. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu głowy; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	254
Wykres 81. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu głowy; mepolizumab podskórnice (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.....	254
Wykres 82. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu gardła; mepolizumab (MENZA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	255
Wykres 83. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu gardła; mepolizumab podskórnice (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.....	255
Wykres 84. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów; mepolizumab (MENZA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	256
Wykres 85. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia bólu stawów; mepolizumab podskórnice (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.....	256
Wykres 86. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; mepolizumab (MENZA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	257
Wykres 87. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; mepolizumab podskórnice (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.	257
Wykres 88. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; mepolizumab (MENZA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	257
Wykres 89. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; mepolizumab podskórnice (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.	258
Wykres 90. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; mepolizumab (DREAM, MENSA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	258
Wykres 91. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; mepolizumab podskórnice (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.	258
Wykres 92. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; mepolizumab (MENZA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.	259
Wykres 93. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; mepolizumab podskórnice (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.	259
Wykres 94. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmęczenia; mepolizumab (MENZA łącznie i SIRIUS) vs kontrola.....	260
Wykres 95. Metaanaliza różnicy ryzyka wystąpienia zmęczenia; mepolizumab podskórnice (MENZA i SIRIUS) vs kontrola.....	260

