

Instytut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Analiza efektywności klinicznej dla
produktu leczniczego **CINQAERO®**
(**reslizumab**) stosowanego u dorosłych
pacjentów z ciężką astmą eozynofilową
niewystarczająco kontrolowaną
kortykosteroidami wziewnymi
w dużych dawkach z innym produktem
leczniczym do leczenia
podtrzymującego

Kraków, sierpień 2018



SPIS TREŚCI

Spis treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	5
Indeks skrótów.....	6
Streszczenie	9
1. Metodyka	14
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej	14
1.2. Pytanie kliniczne.....	15
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	16
1.4. Metody identyfikacji badań.....	18
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	18
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	19
1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	20
1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	21
1.6. Ocena jakości danych	21
1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	21
1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	23
1.7. Analiza ilościowa	23
1.7.1. Parametry efektywności klinicznej	23
1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	23
1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	24
1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)	24
1.8. Metaanaliza statystyczna	24
1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy	24
1.8.2. Analiza heterogeniczności	25
1.8.3. Wybór modelu oceny efektu.....	25
1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich	26
1.9. Porównanie pośrednie	26
2. Opublikowane przeglądy systematyczne	27
3. Wyniki wyszukiwania publikacji.....	31
4. Analiza porównawcza efektywności klinicznej RES+BSC vs BSC u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach.....	33
4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	33
4.2. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna.....	33
4.3. Skuteczność kliniczna	35
4.4. Bezpieczeństwo.....	40
5. Analiza porównawcza efektywności klinicznej OMA+BSC vs BSC u dorosłych pacjentów z ciężką astmą alergiczną niewystarczająco kontrolowaną pomimo zastosowania terapii standardowej	47
5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	47

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

5.2.	Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna	47
5.3.	Skuteczność kliniczna	49
5.4.	Bezpieczeństwo	52
6.	Analiza porównawcza efektywności klinicznej MEP+BSC vs BSC u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną pomimo zastosowania terapii standardowej	54
6.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	54
6.2.	Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna	54
6.3.	Skuteczność kliniczna	55
6.4.	Bezpieczeństwo	57
7.	Wyniki porównania pośredniego RES+BSC vs OMA+BSC	60
7.1.	Wstęp	60
7.2.	Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego	60
7.3.	Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego	62
7.4.	Opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego	65
7.5.	Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego	67
7.6.	Wyniki porównania pośredniego – skuteczność kliniczna	68
7.7.	Wyniki porównania pośredniego – bezpieczeństwo	69
8.	Wyniki porównania pośredniego RES+BSC vs MEP+BSC	71
8.1.	Wstęp	71
8.2.	Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego	71
8.3.	Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego	73
8.4.	Opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego	76
8.5.	Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego	78
8.6.	Wyniki porównania pośredniego – skuteczność kliniczna	78
8.7.	Wyniki porównania pośredniego – bezpieczeństwo	79
9.	Dodatkowa analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa RES+BSC	81
9.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji	81
9.2.	Skuteczność kliniczna	81
9.3.	Bezpieczeństwo	86
10.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	90
10.1.	Cel	90
10.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	90
10.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL CINQAERO®	91
10.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL	93
10.5.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie dodatkowych badań typu <i>extension</i>	94
11.	Wnioski	97
11.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej	97
11.2.	Wnioski z poszerzonej oceny bezpieczeństwa	99
12.	Ograniczenia	101
13.	Dyskusja	103

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

13.1. Wyszukiwanie.....	103
13.2. Wybór komparatora.....	104
13.3. Wiarygodność zewnętrzna	105
13.4. Wiarygodność wewnętrzna.....	106
13.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami.....	107
14. Załączniki.....	108
14.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych dla reslizumabu.....	108
14.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla reslizumabu.....	108
14.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla omalizumabu	111
14.4. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla mepolizumabu	112
14.5. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do przeglądu po stronie reslizumabu	114
14.6. Charakterystyka badań klinicznych – dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz poszerzona ocena bezpieczeństwa	123
14.7. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do przeglądu po stronie omalizumabu.....	136
14.8. Charakterystyka badań klinicznych włączonych po stronie mepolizumabu	143
14.9. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz.....	156
14.10. Diagram wyszukiwania publikacji.....	178
14.11. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy.....	181
14.1. Formularze ekstrakcji danych.....	190
14.1.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	190
14.1.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	191
14.1.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	192
14.1.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	193
14.1.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)	193
14.1.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)	193
15. Piśmiennictwo	195
16. Spis tabel	205
17. Spis wykresów	208

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

<u>Zleceniodawca</u>	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	ul. Emilii Plater 53, 00-113 Warszawa, Polska Tel.: +48 22 345 95 29
<u>Zleceniobiorca</u>	Instytut Arcana	Ul. Płk. S. Dąbka 8, 30-732 Kraków Tel./Fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
<u>Imię i nazwisko</u>	<u>Funkcja</u>	<u>Wkład pracy</u>
██████████ ██████████	Analityk	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowanie strategii wyszukiwania • Selekcja badań do analizy • Metodyka • Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Synteza jakościowa i ilościowa wyników • Poszerzona ocena bezpieczeństwa • Streszczenie i wnioski • Dyskusja i ograniczenia
██████████	Analityk	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowanie strategii wyszukiwania • Selekcja badań do analizy • Ekstrakcja danych • Analiza wyników • Synteza jakościowa i ilościowa wyników • Poszerzona ocena bezpieczeństwa • Streszczenie i wnioski • Dyskusja i ograniczenia
██████████	Analityk	<ul style="list-style-type: none"> • Poszerzona ocena bezpieczeństwa • Opis przeglądów systematycznych
██████████	Analityk	<ul style="list-style-type: none"> • Aktualizacja analizy
██████████	Konsultant	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej • Koordynator prac
██████████	Ekspert	<ul style="list-style-type: none"> • Współtworzenie koncepcji merytorycznej
<u>Konflikt interesów</u>	Raport został wykonany i sfinansowany przez firmę Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

INDEKS SKRÓTÓW

ACQ	Ocena kontroli objawów astmy (ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AMSTAR	ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASUI	Wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (ang. <i>Asthma Symptom Utility Index</i>)
AQLQ	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej z astmą (ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>)
bd	Brak danych
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BSC	Terapia standardowa
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisor Committee</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FEV ₁	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IgE	Immunoglobulina klasy E
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention to treat analysis</i>)
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
LABA	Długo działający agonista receptora β_2 -adrenergicznego (ang. <i>Long-acting β_2 Agonist</i>)
LAMA	Długo działający antagonistą receptorów muskarynowych (ang. <i>Long-acting Muscarinic Antagonist</i>)
LOCF	Metoda imputacji danych ostatnią dostępną wartością (ang. <i>last observation carried forward</i>)
LTRA	Antagonista receptora leukotrienowego
MD	Różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>)
MEM	Model efektów mieszanych (ang. <i>mixed-effects model</i>)
MEP	mepolizumab
mg	Miligram
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów w badaniu / grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHLBI	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił oceniany punkt końcowy u jednego z nich (ang. <i>number needed to treat</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

OMA	omalizumab
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>Peak Expiratory Flow</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparator (ang. <i>comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PL	Placebo
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RES	reslizumab
SABA	krótko działający β 2-mimetyk (wziewny)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
r.	rok
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
wGKS	wziewne glikokortykosteroidy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	wyżej wymienione/wyżej wymienionych
μ g (mcg)	mikrogram

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego CINQAERO® (substancja czynna: reslizumab) stosowanego w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego (RES+BSC)w przypadku wystąpienia 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokorynkosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, z:

- omalizumabem w subpopulacji chorych z astmą alergiczną (OMA+BSC)
- oraz mepolizumabem (MEP+BSC).

Populację docelową w analizie stanowią dorośli chorzy (powyżej 18. roku życia) z ciężką, eozynofilową astmą oskrzelową, u których choroba jest niewystarczająco kontrolowana przy zastosowaniu korynkosteroidów wziewnych w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych”, w tym obecność 2 lub więcej zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokorynkosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni. Populacja docelowa wskazana we wniosku zawiera się we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego CINQAERO® zawartym w charakterystyce produktu leczniczego.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego CINQAERO®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania reslizumabu w innych krajach europejskich i leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie w/w informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy oceniona została za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration*. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*).

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera. Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy *Medline (via PubMed)*, *Embase* i *Cochrane Library* oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.08.2018 r.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, w których analizowano porównanie efektywności klinicznej stosowania reslizumabu w leczeniu uzupełniającym w populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego (RES+BSC) w przypadku wystąpienia 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokorynkosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy uwzględniono 3 przeglądy systematyczne dla populacji szerszej tj. z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną (*Cabon 2017, Wang 2016 oraz Li 2016*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia produktem leczniczym CINQAERO® z wybranymi komparatorami (OMA+BSC oraz MEP+BSC) zarówno dla populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego w przypadku ≥ 2 epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, jak i populacji szerszej nieuwzględniającej liczby zaostrzeń notowanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe strategie wyszukiwania dla OMA+BSC i MEP+BSC pod kątem przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej z RES+BSC przez wspólną grupę referencyjną – tj. przez BSC.

W procesie wyszukiwania badań dla RES odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b*, porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo RES+BSC z BSC, do których włączano pacjentów z co najmniej 1 epizodem zaostrzenia astmy, przy czym średnia liczba zaostrzeń/pacjenta/rok wynosiła 1,9-2,1.

Badanie opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* zostało przeprowadzone w szerszej populacji pacjentów, mianowicie chorych z astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach. Autorzy niniejszej analizy za zasadne uznali uwzględnienie badań dla szerszej populacji pacjentów w celu wykazania pełnej charakterystyki efektywności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowanej interwencji.

Zgodnie z zapisami znajdującymi się w ChPL dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) 763 (80%) spośród 953 pacjentów z badań *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* spełniało warunki GINA 4 i 5: populacja pacjentów z ciężką astmą eozynofilową.

Zidentyfikowano 2 opublikowane badania kliniczne *FTOPA (Ayres 2004, Niven 2008)* oraz *Hannan 2011* umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej RES+BSC z OMA+BSC przez wspólną grupę referencyjną (BSC) dla szerszej populacji, tj. dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego. Autorzy analizy uznali za zasadne przeprowadzone analizy pośredniej dla szerszej populacji w celu umożliwienia wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych opcji terapeutycznych w analizowanej jednostce chorobowej.

Ponadto zidentyfikowano 4 badania randomizowane analizujące efektywność kliniczną mepolizumabu dodanego do standardowej terapii przeciwastmatycznej vs BSC, a mianowicie próby kliniczne *SIRIUS (Bel 2014)*, *MENSA (Ortega 2014)*, *MUSCA (Chupp 2017)* oraz *DREAM (Pavord 2012)*. Ze względu na fakt, iż w badaniu *DREAM*, mepolizumab stosowano w postaci dożyłnej (iv), tj. niezgodnie z zapisami uwzględnionymi w charakterystyce produktu leczniczego Nucała (zarejestrowanym sposobem podania mepolizumabu we wskazaniu: leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, jest iniekcja podskórna (sc)), niniejsza próba kliniczna nie została poddana analizie. Natomiast z badania *MENSA* zaczerpnięto dane z ramienia mepolizumabu stosowanego zgodnie z ChPL, tj. (100 mg sc). Wyniki dla ramienia MEP 75 mg iv zostały pominięte.

W ramach wyszukiwania odnaleziono także 3 randomizowane badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu: *Castro 2011*, *Bjerner 2016* oraz *Corren 2016*. Jednakże w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego CINQAERO® autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dodatkowo wyniki zidentyfikowanych badań.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano także wyniki długoterminowego badania *open-label* (NCT01290887) stanowiącego *extension* badań uwzględnionych w niniejszym raporcie: *Bjerner 2016* (NCT01270464), *Castro 2015a* (NCT01287039) oraz *Castro 2015b* (NCT01285323).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: porównanie bezpośrednio RES+BSC vs BSC

Badania włączone do porównania bezpośredniego RES+BSC vs BSC (*Castro 2015a, Castro 2015b*) są badaniami wieloośrodkowymi z randomizacją, w których zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Włączone do analizy badania cechowały się wysoką wiarygodnością wewnętrzną oraz dużą liczebnością próby. Czas trwania leczenia w badaniach włączonych do niniejszej analizy wynosił 52 tygodnie.

Bezpośrednie porównanie reslizumabu dodanego do standardowej terapii stosowanej w astmie wykazało, iż w zakresie wystąpienia ≥ 1 klinicznego zaostrzenia astmy po 52 tygodniach leczenia [OR=0,46 (95% CI: 0,35; 0,60)] oraz czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy [HR=0,537 (95% CI: 0,437; 0,659)] oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z BSC.

W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że RES+BSC istotnie statystycznie zmniejszał roczną częstość klinicznych zaostrzeń choroby w porównaniu do BSC, jak również zaostrzeń astmy, które wymagały zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni. Na podstawie przeprowadzonej przez autorów publikacji *Castro 2015* agregacji danych z dwóch badań wykazano, iż stosunek średniej liczby klinicznych zaostrzeń objawów astmy przypadający na pacjenta/rok, w grupie otrzymującej RES+BSC do grupy kontrolnej wyniósł 0,46 (95% CI: 0,37; 0,58), natomiast częstość występowania klinicznych zaostrzeń objawów astmy, które wymagały zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni była o 57% mniejsza u chorych leczonych RES+BSC, w porównaniu do chorych otrzymujących BSC: wskaźnik *rate ratio* obliczony dla tego porównania wyniósł 0,43 (95% CI: 0,33; 0,55).

Oprócz tego wśród pacjentów leczonych RES+BSC odnotowano poprawę wartości parametru FEV₁ [WMD = 0,11 L (95% CI: 0,067; 0,15)], poprawę kontroli objawów astmy, przejawiającą się zmniejszeniem wyniku punktowego kwestionariusza ACQ [WMD = -0,25 (95% CI: -0,343; -0,156)] oraz poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza AQLQ [WMD = 0,23 (95% CI: 0,16; 0,39)] w porównaniu z BSC. Ponadto stosowanie RES+BSC w porównaniu z BSC przyczynia się do uzyskania poprawy wskaźnika użyteczności kontroli objawów astmy [WMD=0,05 (95% CI: 0,033; 0,065)] oraz zmniejszenia poziomu eozynofili w krwi [WMD=-472,00 (-497,46; -446,54)].

Świadczy to o wyjątkowej pozycji przedmiotowej interwencji, której stosowanie zapewnia znamieny wpływ względem wszystkich ww. punktów końcowych.

W przypadku pozostałych analizowanych punktów z zakresu skuteczności klinicznej (średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym/pacjenta/rok, częstość stosowania SABA) pomiędzy omawianymi grupami nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla 52 tygodni wykazała, iż RES+BSC jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do BSC. W przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem [OR=0,61 (95% CI: 0,43; 0,85)], pogorszenia astmy [OR=0,49 (95% CI: 0,38; 0,63)] oraz zapalenia oskrzeli [OR=0,37 (95% CI: 0,20; 0,68)] RES+BSC wykazał znamienne statystycznie lepsze wyniki względem BSC.

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: porównanie pośrednio RES+BSC vs OMA+BSC

Wyniki porównania pośredniego z omalizumabem wykazały przewagę RES+BSC względem OMA+BSC w zakresie wystąpienia ≥ 1 klinicznego zaostrzenia astmy po 48-52 tygodniach leczenia. Oszacowany w wyniku porównania pośredniego iloraz szans wyniósł 0,61 (95% CI: 0,42; 0,90). Porównanie pośrednie wykazało również, iż RES+BSC jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z OMA+BSC w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy. Obliczony na podstawie porównania pośredniego hazard względny wynosi 0,73 (95% CI: 0,54; 0,98). Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego dla 48-52 tygodni leczenia wykazano, że oceniana interwencja (RES+BSC) jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do komparatora. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem [OR=0,58 (95% CI: 0,36; 0,94)] oraz zapalenia oskrzeli [OR=0,34 (95% CI: 0,17; 0,70)] była istotnie statystycznie niższa w przypadku stosowania RES+BSC w porównaniu do OMA+BSC. Analiza pozostałych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych: porównanie pośrednie RES+BSC vs MEP+BSC

Wyniki porównania pośredniego z mepolizumabem nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności, tj. czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy, średniej liczby klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok oraz średniej liczby zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego dla 48-52 tygodni leczenia wykazano, że oceniana interwencja (RES+BSC) jest terapią o podobnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do komparatora (MEP+BSC). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.

Dodatkowa ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa

W celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) w niniejszej analizie zestawiono dodatkowo wyniki 3 randomizowanych badań klinicznych niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu: *Castro 2011*, *Bjerner 2016* oraz *Corren 2016*. Czas trwania zidentyfikowanych badań wynosił od 15 do 16 tygodni.

W badaniu *Castro 2011* zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji (RES+BSC) względem terapii standardowej w ocenie większości punktów końcowych: % przewidywanej wartości należytnej FEV₁, wartości parametru FEV₁ oraz parametru FVC przy ocenie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, poziomie eozynofilii w płwocinie indukowanej oraz we krwi.

W przypadku badania *Bjerner 2016* uzyskano znamienność statystyczną na korzyść RES+BSC w porównaniu z BSC w ocenie kontroli objawów astmy wg ACQ-6, w ocenie jakości życia wg instrumentu AQLQ, w ocenie wskaźnika użyteczności kontroli objawów astmy wg ASUI, w zmianie wartości parametru FEV₁ oraz parametru FVC, jak również w przypadku zmiany w częstotliwości stosowania SABA oraz poziomie eozynofilii we krwi.

Natomiast w próbie klinicznej *Corren 2016* znamienność statystyczną odnotowano w ocenie kontroli objawów astmy wg ACQ-7.

Dla pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w badaniach *Castro 2011*, *Bjerner 2016* oraz *Corren 2016* nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (RES+BSC vs BSC).

Częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia była nieznacznie niższa w grupie pacjentów leczonych RES+BSC w porównaniu do grupy chorych otrzymujących terapię standardową BSC. Odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem były niższe w grupie leczonej RES+BSC (55-71,7%) w porównaniu do BSC (63-79,2%).

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była stosunkowo niska oraz zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych (RES+BSC vs BSC).

Podsumowując można stwierdzić, że ocena skuteczności produktu leczniczego CINQAERO® przeprowadzona dla krótkiego okresu czasu (15-16 tygodni) wykazała, iż leczenie RES+BSC jest bardziej skuteczne niż BSC. Wyniki z oceny bezpieczeństwa wykazały, iż RES+BSC jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa również w krótkim okresie czasu.

Poszerzona ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy CINQAERO® jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach.

Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL nie stwierdzono bardzo częstego występowania jakiegokolwiek działania niepożądanego.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację, że produkt leczniczy CINQAERO® został zamieszczony na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem (sierpień 2016 r.). W grudniu 2016 r. opublikowano dokument przedłużający okres dodatkowej obserwacji reslizumabu. Na stronach FDA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (reslizumab).

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano także wyniki długoterminowego badania *open-label* (NCT01290887) stanowiącego *extension* badań uwzględnionych w niniejszym raporcie: *Bjerner 2016* (NCT01270464), *Castro 2015a* (NCT01287039) oraz *Castro 2015b* (NCT01285323). Analiza została przeprowadzona dla populacji *safety* obejmującej łącznie 1051 pacjentów (480 pts w podgrupie PL-RES i 571 pts w podgrupie RES-RES) w 2-letnim okresie obserwacji. W badaniu częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (TEAE) – co najmniej 1 TEAE, ciężkie TEAEs, zależne od leczenia TEAEs, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, poważne TEAEs, zgony, TEAEs występujące do okresu obserwacji oraz TEAEs występujące podczas 90 dni obserwacji, była zbliżona pomiędzy grupą PL-RES a grupą RES-RES. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, pozostałych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych została przedstawiona dla populacji ogółem. Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądany była astma. Natomiast do najczęściej występujących pozostałych zdarzeń niepożądanych należały: astma, zapalenie nosogardzieli oraz infekcje górnych dróg oddechowych.

Podsumowując, u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach zastosowanie preparatu CINQAERO® można uznać za bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

Wnioski

Ciężka astma jest zdefiniowana jako astma, która wymaga leczenia wysokimi dawkami glikokortykosteroidów wziewnych w połączeniu z drugim lekiem kontrolującym objawy (i/lub glikokortykosteroidami podawanymi ogólnoustrojowo) w celu zapobiegania rozwojowi choroby „niekontrolowanej”, czyli takiej, która pozostaje „niekontrolowana” pomimo stosowania takiego leczenia. Pacjentów z ciężką astmą często klasyfikuje się według długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów doustnych. W podgrupie pacjentów z ciężką astmą nadmierna produkcja eozynofili (rodzaj krwinek białych) jest przyczyną stanu zapalnego w płucach, który może mieć wpływ na drogi oddechowe, ograniczając możliwość oddychania i zwiększając częstość występowania napadów astmy.

Astma ciężka jest najrzadszą postacią astmy, lecz obarczoną najpoważniejszymi powikłaniami i najgorszym rokowaniem – ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzeń i śmierci w tej grupie jest najwyższe. Ponadto w znaczącym stopniu wpływa ona na jakość życia pacjentów, utrudniając lub wręcz uniemożliwiając im aktywność społeczną i zawodową.

Poczucie ciągłego zagrożenia życia, jakie towarzyszy tym chorym, praktycznie wyklucza ich ze społeczeństwa, uniemożliwia normalne funkcjonowanie. Nowe leki dają jednak nadzieję na znaczącą poprawę sytuacji pacjentów z ciężką astmą – pod warunkiem szybszego dostępu do nowoczesnej terapii.

Reslizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciwko interleukinie-5, które negatywnie wpływa na proces dojrzewania eozynofili oraz promuje ich apoptozę. Produkt leczniczy CINQAERO® (reslizumab) jest wskazany w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową. Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia jedynie mepolizumab jest obecnie refundowany ze środków publicznych dla omawianej populacji. Ponadto, dla pewnej grupy chorych, u których występuje astma eozynofilową o podłożu alergicznym istnieje możliwość zastosowania innego leku biologicznego, który jest refundowany w ramach programu lekowego – omalizumabu, niemniej jednak mechanizm działania tego leku jest inny niż w przypadku reslizumabu.

Zarówno w porównaniu z BSC, jak i w porównaniu z OMA+BSC, analiza efektywności klinicznej wykazała przewagę wnioskowanego leku, co oznacza, że stosowanie produktu leczniczego CINQAERO® w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny. Co więcej, analiza w porównaniu z MEP+BSC wykazała porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa reslizumabu i mepolizumabu.

Pomimo dostępnych terapii refundowanych w tym wskazaniu, potrzeby pacjentów z ciężką astmą eozynofilową wciąż są częściowo niezaspokojone i wielu chorych doświadcza niekontrolowanych objawów choroby i ciężkich ataków astmy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego CINQAERO®, stanowiącego skuteczną alternatywę leczenia biologicznego, umożliwi dostęp pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach, niekwalifikujących się do omalizumabu, a wymagających zastosowania leczenia biologicznego, u których raportuje się 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, do skutecznego i bezpiecznego leczenia.

1. METODYKA

1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych opracowanymi przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2,3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów Cochrane Collaboration [4];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

3. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
 - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [6].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego CINQAERO® (substancja czynna: reslizumab, RES) stosowanego w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego (RES+BSC), w przypadku wystąpienia 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, z:

- omalizumabem w subpopulacji chorych z astmą alergiczną (OMA+BSC)
- oraz mepolizumabem (MEP+BSC).

Populację docelową w analizie stanowią dorośli chorzy (powyżej 18. roku życia) z ciężką, eozynofilową astmą oskrzelową, u których choroba jest niewystarczająco kontrolowana przy zastosowaniu kortykosteroidów wziewnych w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie reslizumabem ciężkiej eozynofilowej astmy u dorosłych”, w tym obecność 2 lub więcej zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe. Populacja

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

docelowa wskazana we wniosku zawiera się we wskazaniu do stosowania produktu leczniczego CINQAERO® zawartym w charakterystyce produktu leczniczego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (wskazanie)	Dorośli pacjenci z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach. Pacjenci, u których wystąpiły ≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni*.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia do programu lekowego, np. pacjenci bez zaostrzeń astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, pacjenci stosujący wcześniej leczenie biologiczne (w przypadku braku doniesień naukowych dla wnioskowanej populacji pacjentów, uwzględnione mogą zostać również próby klinicznej przeprowadzone na szerszej populacji pacjentów, tj. z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach).
Interwencja	Reslizumab jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (RES+BSC). Reslizumab jest podawany w infuzji dożylniej raz na cztery tygodnie. Pacjenci o masie ciała poniżej 35 kg lub powyżej 199 kg: zalecana dawka to 3 mg/kg masy ciała. Pacjenci o masie ciała od 35 kg do 199 kg: zalecana dawka zależy od masy ciała pacjenta i należy ją modyfikować wyłącznie w przypadku znaczących zmian masy ciała. Szczegółowa tabela dotycząca schematu dawkowania znajduje się w CHPL CINQAERO® [13].	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia do programu lekowego np. inna droga podania.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Omalizumab stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (OMA+BSC) w subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną; Mepolizumab stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (MEP+BSC). Dawkowanie oraz sposób podania omalizumabu oraz mepolizumabu zgodny z zapisami wskazanymi w CHPL.	Komparator niezgodny z kryteriami włączenia, np: <ul style="list-style-type: none"> brak grupy kontrolnej; brak adekwatnej grupy kontrolnej.
Wyniki	Skuteczność: kliniczne zaostrzenia astmy, kliniczne zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych glikokortykosteroidów, kliniczne zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym, wartość FEV ₁ , ocena kontroli objawów astmy (ACQ), ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ, wskaźnik	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<p>użyteczności kontroli objawów astmy (ASUI), częstość stosowania SABA, poziom eozynofili w krwi lub w płwocinie, czas do pierwszego zaostrzenia astmy.**</p> <p>Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.</p>	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Pierwotne badania z randomizacją (RCT). 	<ul style="list-style-type: none"> Badania wtórne; Badania bez randomizacji; Badania przedkliniczne.
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane; Badania niepublikowane, dla których dostępne są wyniki w bazie <i>ClinicalTrials.gov</i> lub w innych bazach; Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. 	<p>Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz.</p>

*w przypadku braku badań dla populacji określonej zapisami Wnioskowanego Programu Lekowego, dopuszczono możliwość poszerzenia kryteriów włączenia w zakresie populacji, o badania najbardziej zbliżone pod względem cech klinicznych do populacji określonej zapisami Programu Lekowego dla reslizumabu; **Uwzględniano również punkty z zakresu oceny przeżycia, np. przeżycie całkowite

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji;
- Dodatkowa analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa RES+BSC vs BSC na podstawie badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu (nieadekwatny czas trwania badania, nieadekwatna populacja);
- Poszerzona ocena bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA;
 - dodatkowe badań typu *extension*;
 - dane z badań o długim horyzoncie czasowym, o charakterze badań obserwacyjnych (jeśli są dostępne).

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

1.4. Metody identyfikacji badań

1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano produkt leczniczy CINQAERO® (reslizumab).

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - EMBASE;
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i *Health Technology Assessment (HTA) Database* (dodatkowo).

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku 14.1.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku: „Strategia wyszukiwania badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 06.08.2018. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (█), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (█). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

W sytuacji nie odnalezienia prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji (RES+BSC) z interwencją opcjonalną, stanowiącą odpowiedni komparator dla ocenianej interwencji (OMA+BSC i MEP+BSC), przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji dla wymienionego komparatora.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - EMA (*European Medicine Agency*);
 - FDA (*Food and Drug Administration*);
 - URPLW MiPB (*Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych oraz Produktów Biobójczych*).
- rejestry badań klinicznych:
 - www.clinicaltrials.gov.
 - www.clinicaltrialsregister.eu.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: ■■■■■■).

Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 03.08.2018. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załącznikach 14.2, 14.3 i 14.4.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu ().

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [6].

1.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronach www.clinicaltrials.gov i www.clinicaltrialsregister.eu wpisano słowa kluczowe: „reslizumab” OR „CINQAERO” OR „cinqair”.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych *clinicaltrials.gov* odnaleziono 22 rekordy, spośród których 15 posiadających status badań zakończonych (*completed*) (w tym 8 z wynikami), 2 przerwane z wynikami (*terminated*), 4 z rozpoczętą fazą rekrutacji (*recruiting*) oraz 1 z nierozpoczętą jeszcze fazą rekrutacji (*not yet recruiting*). Spośród odszukanych, te spełniające kryteria włączenia do analizy pokrywały się z wcześniej odnalezionymi rekordami podczas wyszukiwania w bazach PubMed, Cochrane oraz Embase (badanie *Bjerner 2016*, *Castro 2015b – NCT01270464*, *Corren 2016 – NCT01508936*, *Castro 2011 – NCT00587288*, *Castro 2015a – NCT01287039* oraz *NCT01285323* oraz długoterminowe badanie *open-label extension – NCT01290887*. Dodatkowo odnaleziono nieopublikowane badanie pilctowe jednoramienne II fazy (*NCT03074942*), w którym oceniano reslizumab u pacjentów z ciężką astmą, u których wcześniejsza terapia omalizumabem była nieadekwatna.

W wyniku przeszukiwania rejestru *clinicaltrialsregister.eu* odnaleziono łącznie 9 badań, z których podobnie do ww. rejestru wśród opublikowanych już badań znalazły się badania *Bjerner 2006(2010-023342-67)*, *Castro 2015a i b (2010-024006-35 i 2010-024614-66)* oraz *extension open-label(2010-024540-15)*. A także nieopublikowane badanie, odnalezione również w drugim rejestrze (2016-004459-65).

Poniżej w tabeli zestawiono informacje dotyczące nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie reslizumabu u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, spełniających kryteria włączenia do przeglądu lub stanowiących uzupełnienie dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 2. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie reslizumabu u pacjentów z astmą eozynofilową, spełniających kryteria włączenia do przeglądu lub mogących stanowić uzupełnienie poszerzonej oceny bezpieczeństwa (stan na 06.08.2018 r.)

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT03074942	Reslizumab in Patients With Severe Asthma	Pacjenci w wieku od 18 do 70 lat z ciężką niekontrolowaną astmą, wcześniej leczeni	Reslizumab	Badanie II fazy jednoramienne, pilotowe	Badanie otwarte w fazie rekrutacji
2016-004459-65	Who Failed to Respond to Omalizumab: a Pilot Study	omalizumabem z wysoka liczbą eozynofili 400 µl co najmniej raz w ciągu 3 ostatnich lat		wieloośrodkowe	(currently recruiting participants)

1.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych, jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.),
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

1.6. Ocena jakości danych

1.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana, jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności badań z randomizacją dokonano zgodnie ze standardami Cochrane Collaboration, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie Cochrane Collaboration do oceny badań z randomizacją opisano powyżej. Dodatkowo wykorzystano skale Newcastle – OttawaScale (NOS) – narzędzie do oceny badań bez randomizacji lub badań retrospektywnych) oraz AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [4, 8]. W ocenie wg skali AMSTAR przyjęto następujące kryteria oceny: (1) < 5 punktów – przegląd niskiej jakości, (2) 5-8 punktów – przegląd o umiarkowanej jakości, (3) ≥ 9 punktów – przegląd wysokiej jakości [1]. Wiarygodność badań jednoramiennych oceniono w oparciu o skalę NICE.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Aktualny formularz oceny wiarygodności przeglądów systematycznych w skali AMSTAR zamieszczono w Załączniku 14.11.

1.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.7. Analiza ilościowa

1.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [4, 9, 10, 11]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [4, 9]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [12].

1.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4] za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [4].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności – wartości różnicy średnich (MD – *mean difference*; *difference in means* w przypadku pojedynczego badania oraz WMD – *weighted mean difference* dla metaanaliz) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

1.7.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko [potencjał] zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

1.8. Metaanaliza statystyczna

1.8.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt (drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

1.8.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* [4] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz I² [4]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości $p < 0,1$. Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczność może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration*, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodycznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

1.8.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [4]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka).

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników, jednego lub większej liczby z włączonych badań, błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

1.8.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration w analizie prawdopodobieństwa zdarzeń rzadkich nie należy przeprowadzać obliczeń w modelu efektów losowych (metodą DerSimoniana-Lairda) ze względu na znaczne ryzyko uzyskania wyniku obciążonego błędem [4]. W związku z tym, jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brane były wyłącznie metody Peto oraz Mantela-Haenszela. Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1). Metoda Mantela-Haenszela (dla niezerowych liczb zdarzeń w obu grupach) daje wiarygodną wartość oczekiwaną, jednak dla rzadkich zdarzeń daje relatywnie zbyt wysokie odchylenie (w konsekwencji zbyt szerokie przedziały ufności). Dla zerowej liczby zdarzeń domyślnie wprowadzana jest korekta pół zerowych (dodanie wartości 0,5), co dodatkowo nieznacznie zaburza wartość oczekiwaną OR (również zbliża ją ku wartości 1).

W przypadku, gdy w jednej z grup we wszystkich badaniach nie wystąpiło żadne zdarzenie procedura postępowania przy obliczaniu wskaźnika OR jest następująca:

Obliczano OR obiema metodami (Peto i Mantela-Haenszela z korektą pół zerowych), za podstawową przyjęto:

- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi większy (gdy ten jest większy od 1);
- metodę, dla której wskaźnik OR wychodzi mniejszy (gdy ten jest mniejszy od 1).

W pozostałych przypadkach przyjęto następujący sposób kalkulacji OR:

- jeśli odsetek pacjentów w populacji łącznej badań, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił <1%, przy względnie małym efekcie interwencji, tj. $0,5 < OR < 2$, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszela, bez korekty wartości zerowych.

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).

1.9. Porównanie pośrednie

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Różnice te należy przedstawić w formie tabelarycznego zestawienia. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne. Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic ze wszystkich grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów [14]. Zatem w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe. Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę Buchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009 [14].

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z metaanalizą lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*
- *NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (ang. Center for Reviews and Dissemination);*
- *AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality),*

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji. Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 3 sierpnia 2018 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W ramach systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, których celem była ocena efektywności klinicznej stosowania reslizumabu w leczeniu uzupełniającym w populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, w przypadku wystąpienia 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni.

W związku z powyższym do niniejszej analizy uwzględniono 3 przeglądy systematyczne dla populacji do szerszej tj. terapii z użyciem reslizumabu w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego: *Cabon 2017 [1], Wang 2016 [2] oraz Li 2016 [3].*

W poniższej tabeli ujęto podsumowanie ww. opracowań, z uwzględnieniem metod, kryteriów doboru prób klinicznych oraz uzyskanych wyników.

Tabela 3. Tabularyczne zestawienie wyników przeglądów systematycznych (Cobon 2017, Wang 2016, Li 2016)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Cobon 2017 Podtyp badania: IA	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa anty-interleukin-5 (reslizumabu, mepolizumabu oraz benralizumabu) w leczeniu ciężkiej astmy</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciąową (<i>global and indirect</i>)</p> <p>Źródła informacji: MEDLINE, MEDLINE-in Process, Embase, Cochrane Central Register, PubMed</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 1990 – wrzesień 2015</p> <p>Ocena wg AMSTAR: 11/11 pkt.</p>	<p>Populacja: pacjenci z ciężką astmą</p> <p>Interwencja: reslizumab, benralizumab, mepolizumab</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Metodyka: prospektywne badania kliniczno-kontrolne z randomizacją (RCT) lub bez randomizacji (CCT)</p> <p>Punkty końcowe: roczne wskaźniki zaostrzenia, zmiana FEV₁ względem wartości wyjściowych, zmienność objawów astmy w oparciu o ACOQ-5 (ang. <i>asthma control questionnaire</i>)</p>	<p>Włączone badania: 10 badań RCT, obejmujące łącznie 3421 pacjentów, w tym 3 próby kliniczne (opisane w 2 publikacjach: Castro 2011, Castro 2015) oceniające efektywność terapii z udziałem reslizumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z ciężką astmą.</p> <p>Wyniki: Oprócz meta-analzy przeprowadzonej dla porównania anty-IL-5 vs placebo, autorzy przeglądu zamieścili w opracowaniu również wyniki analizy ilościowej dla poszczególnych substancji (reslizumab, mepolizumab o benralizumab). Wyniki meta-analzy opartej o dane z badań oceniających efektywność reslizumabu w porównaniu z placebo przedstawiono w podziale na dwie populacje: astma ogółem i astma eozynoflowa. Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji stwierdzono w ocenie punktów końcowych takich jak: <u>zaostrzenie astmy</u> (astma ogółem: RR = 0,46 [95% CI: 0,30; 0,69], astma eozynoflowa: RR = 0,46 [95% CI: 0,26; 0,81], FEV₁ (astma ogółem: RR = 0,14 [95% CI: 0,05; 0,24]. Brak różnic pomiędzy grupami (RES vs PL) wykazano w przypadku następujących punktów końcowych dla populacji pacjentów z astmą ogółem i postacią eozynoflową: <u>liczba punktów w ACOQ-5</u> (odpowiednio: MD= -0,34 [95% CI: -0,80; 0,13] i MD= -0,25 [95% CI: -2,23; 1,76]), <u>zdarzenia niepożądane</u> (odpowie dnia: RR=1,13 [95% CI: 0,76; 1,65] i RR=1,09 [95% CI: 0,53; 2,28]) oraz <u>ciężkie zdarzenia niepożądane</u> (odpowie dnia: RR=0,81 [95% CI: 0,22; 3,03] i RR=1,35 [95% CI: 0,10; 19,75]).</p> <p>Wnioski: Anty-interleukiny-5 (w tym reslizumab) są skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu ciężkiej astmy oraz jej postaci eozynoflowej. Reslizumab okazał się najskuteczniejszą formą leczenia spośród anty-IL-5 w zmniejszaniu liczby zaostrzeń astmy oraz poprawie FEV₁. Anty-IL-5 (w tym reslizumab) są bezpieczne w leczeniu pacjentów z ciężką astmą.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Wang 2016 Podtyp badania: IA</p> <p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa anty-interleukin-5 (reslizumabu, mepolizumabu oraz benralizumabu) w leczeniu astmy</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: 1946 – październik 2016</p> <p>Ocena wg AMSTAR: 9/11 pkt (przegląd o wysokiej jakości)</p>	<p>Populacja: pacjenci w wieku ≥ 12 rz. z astmą</p> <p>Interwencja: anty-interleukiny-5 (reslizumab, mepolizumab oraz benralizumab)</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Metodyka: badania RCToceniające anty-IL-5</p> <p>Punkty końcowe: liczba eozynofili we krwi i płwocinie, zaostrzenie astmy, czynność płuc, ocena kontroli astmy, jakość życia, konieczność ratunkowego podania SABA (ang. <i>short acting beta agonist</i>), wystąpienie zdarzeń niepożądanych</p>	<p>Włączone badania: 20 badań RCT z łączną liczbą 7100 pacjentów, w tym 6 randomizowanych prób klinicznych (opisanych w pięciu publikacjach: Kips 2003, Castro 2011, Castro 2015, Corren 2016, Bjerrmer 2016) oceniających efektywność reslizumabu w porównaniu z placebo z liczbą 1898 uczestników z okresem obserwacji od 90 dni do 52 tyg.</p> <p>Wyniki: Dla każdego z ocenianych anty-IL-5 przeprowadzono odrębne meta-analizy. Oszacowania w ramach analizy ilościowej wykazały statystycznie istotnie różnicę na korzyść reslizumabu w porównaniu z placebo w ocenie punktów końcowych z zakresu skuteczności takich jak: FEV₁ (MD = 0,12 [95% CI: 0,04; 0,19], p=0,0002), % FEV₁ względem wartości predyktowanej (MD = 0,27 [0,13; 0,42], p=0,0002) i <u>zastrzenie astmy</u> (RR = 0,63 [95% CI: 0,54; 0,75], p<0,000001) oraz bezpieczeństwa: <u>zdarzenia niepożądane ogółem</u> (RR = 0,88 [95% CI: 0,81; 0,96], p=0,003). Brak statystycznie istotnych różnic w oparciu o meta-analizę stwierdzono w przypadku oceny punktu końcowego: <u>konieczność ratunkowego podania SABA</u> (MD = -0,14 [95% CI: -0,36; 0,08], p=0,21).</p> <p>Wnioski: Na podstawie przeprowadzonej analizy autorzy przeglądu konkludują, iż terapie z użyciem anty-interleukin-5 (w tym reslizumabu) są skuteczne w przypadku populacji pacjentów z astmą (w tym ciężką postacią). Ich stosowanie (w porównaniu do placebo) prowadzi do uzyskania poprawy takich parametrów i wyników zdrowotnych jak: czynność płuc, zaostrzenie astmy i jakość życia. Ocena częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem pozwala na stwierdzenie, iż anty-IL-5 (w tym reslizumab) podawane w ocenianej populacji pacjentów jest terapią bezpieczną i dobrze tolerowaną.</p>	<p>Włączone badania: 4 publikacje (Castro 2015, Castro 2011, Corren 2016, Bjerrmer 2016) opisujące wyniki 5 badań RCT, obejmujących łącznie 1366 pacjentów. Ocena jakości uwzględnionych prób klinicznych wykazała, iż to badania wysokiej wiarygodności (niskie ryzyko błędów).</p> <p>Wyniki: Na podstawie przeprowadzonej analizy ilościowej wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji (reslizumab) w porównaniu z placebo</p>
<p>Li 2016 Podtyp badania: IA</p> <p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa reslizumabu w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej astmy</p>	<p>Populacja: niewystarczająco kontrolowana astma eozynoflowa</p> <p>Interwencja: reslizumab</p> <p>Komparatory: placebo</p>	<p>Wnioski: Na podstawie przeprowadzonej analizy ilościowej wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji (reslizumab) w porównaniu z placebo</p>	<p>Wnioski: Na podstawie przeprowadzonej analizy ilościowej wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji (reslizumab) w porównaniu z placebo</p>

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynoflową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia potrzynującego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: MEDLINE, Embase, Cochrane Controlled Trials Register, referencje odnalezionych publikacji</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do maja 2016</p> <p>Ocena wg AMSTAR: 11/11 pkt.</p>	<p>Metodyka: prospektywne badania kliniczno-kontrolne z randomizacją (RCT)</p> <p>Punkty końcowe: zaostrzenie astmy, czynność płuc (FEV₁), zmienność objawów astmy w oparciu o ACQ-5, liczba eozynofili we krwi, zdarzenia niepożądane w obrębie górnych dróg oddechowych, utrata pacjentów z badania z powodu AEs</p>	<p>w ocenie następujących punktów końcowych: zaostrzenie astmy (OR = 0,46 [95% CI: 0,35; 0,59], p<0,00001), FEV1 (SMD = 0,16 [95% CI: 0,10; 0,23], p<0,00001), <u>liczba punktów wg ACQ-5</u> (SMD = -0,26 [95% CI: -0,36; -0,16], p<0,00001) oraz <u>liczba eozynofili we krwi</u> (SMD = -475,62 [95% CI: 528,41; -422,83], p<0,00001). Meta-analiza wyników na potrzeby oceny profilu bezpieczeństwa wykazała brak statystycznie istotnych różnic w przypadkach: <u>utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych</u> (OR = 0,60 [95% CI: 0,38; 1,17], p=0,16) oraz <u>zdarzeń niepożądanych w obrębie górnych dróg oddechowych</u> (OR = 0,67 [95% CI: 0,38; 1,17], p=0,16).</p>
			<p>Wnioski: Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu oceny skuteczności leczenia (zaostrzenie astmy, czynność płuc (FEV₁), zmienność objawów astmy w oparciu o ACQ-5 oraz liczba eozynofili we krwi) pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną astmą eozynoflową, terapia z udziałem reslizumabu stanowiła korzystniejszą opcję leczenia w porównaniu do placebo. Ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, iż reslizumab w analizowanej populacji pacjentów stanowi bezpieczną i dobrze tolerowaną opcję terapeutyczną.</p>

3. WYNIKI WYSZUKIWANIA PUBLIKACJI

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami (PICOS), włączeniu do przeglądu systematycznego podlegały pierwotne badania kliniczne z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujące efektywność kliniczną rozpatrywanych interwencji, tj. reslizumab+terapia standardowa (RES+BSC) vs omalizumab+terapia standardowa (OMA+BSC) i RES+BSC vs mepolizumab+terapia standardowa (MEP+BSC) w populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego w przypadku ≥ 2 epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni.

Wyniki wyszukiwania dla reslizumabu

W toku przeprowadzonego wyszukiwania i selekcji nie odnaleziono badań dla reslizumabu, w których populację włączoną do eksperymentu stanowiliby pacjenci z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego w przypadku ≥ 2 epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni.

Odnaleziono natomiast 2 badania randomizowane *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b*, w których porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo RES+BSC z BSC u pacjentów z astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach. Do zidentyfikowanych prób klinicznych włączano pacjentów z co najmniej 1 epizodem zaostrzenia astmy, przy czym średnia liczba zaostrzeń/pacjenta/rok wynosiła 1,9-2,1. Autorzy niniejszej analizy za zasadne uznali uwzględnienie badań dla szerszej populacji pacjentów, a mianowicie chorych z astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach, w celu wykazania pełnej charakterystyki efektywności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowanej interwencji. Wyniki dwu odnalezionych pierwotnych badań z randomizacją zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Castro* z 2015 roku [1]), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące wyników badań w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [2], [3]. Zgodnie z zapisami znajdującymi się w ChPL dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) 763 (80%) spośród 953 pacjentów z badań *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* spełniało warunki GINA 4 i 5: populacja pacjentów z ciężką astmą eozynofilową.

Wyniki wyszukiwania dla komparatorów

Nie zidentyfikowano również badań bezpośrednio porównujących interwencję ocenianą w wybranych komparatorami w populacji dorosłych chorych z ciężką astmą eozynofilową. W związku z powyższym, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwania osobno dla każdego komparatora celem przeprowadzenia porównania pośredniego. W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań dotyczących wnioskowanego wskazania dla dwóch wybranych komparatorów.

Efektym wyszukiwania dla omalizumabu była identyfikacja 2 randomizowanych badań klinicznych, opublikowanych w trzech publikacjach: *ETOPA (Ayres 2004* [1], *Niven 2008* [2]) oraz *Hanania 2011* [3] umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej RES+BSC z OMA+BSC przez wspólną grupę referencyjną (BSC) dla szerszej populacji, tj. dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego. W przypadku próby klinicznej *Hanania 2011* odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące wyników badania w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [4]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji. Autorzy analizy uznali za zasadne przeprowadzone analizy pośredniej

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

dla szerszej populacji w celu umożliwienia wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych opcji terapeutycznych w analizowanej jednostce chorobowej. Należy podkreślić, że w badaniu *ETOPA* chorzy z ciężką astmą alergiczną stanowili 53% populacji ogółem i zostali opisani w publikacji *Niven 2008*. W niniejszej analizie nie uwzględniono danych dla populacji ogółem (wyniki opisane w publikacji *Ayres 2004*), ponieważ 47% pacjentów stanowili chorzy z umiarkowaną astmą alergiczną.

Ponadto w toku kolejnego oddzielnego wyszukiwania dla mepolizumabu zidentyfikowano łącznie 4 randomizowane badania kliniczne analizujące efektywność kliniczną mepolizumabu dodanego do standardowej terapii przeciwastmatycznej vs BSC, a mianowicie próby kliniczne *SIRIUS (Bel 2014)* [1, 2], *MENSA (Ortega 2014)* [3], *MUSCA (Chupp 2017)* [4], *DREAM (Pavord 2012)* [6]. Ze względu na fakt, iż w badaniu *DREAM*, mepolizumab stosowano w postaci dożylniej (iv), tj. niezgodnie z zapisami uwzględnionymi w charakterystyce produktu leczniczego Nucała (zarejestrowanym sposobem podania mepolizumabu we wskazaniu: leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, jest iniekcja podskórna (sc)), niniejsza próba kliniczna nie została poddana analizie. Natomiast z badania *MENSA* zaczerpnięto dane z ramienia mepolizumabu stosowanego zgodnie z ChPL, tj. (100 mg sc). Wyniki dla ramienia MEP 75 mg iv zostały pominięte.

Biorąc pod uwagę dostępność danych niniejsza analiza będzie składać się z:

- Bezpośredniej analizy porównawczej efektywności klinicznej RES+BSC vs BSC u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami w dużych dawkach;
- Bezpośredniej analizy porównawczej efektywności klinicznej OMA+BSC vs BSC u dorosłych pacjentów z ciężką astmą alergiczną niewystarczająco kontrolowaną pomimo zastosowania terapii standardowej;
- Bezpośredniej analizy porównawczej efektywności klinicznej MEP+BSC vs BSC u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną pomimo zastosowania terapii standardowej;
- Porównania pośredniego efektywności klinicznej RES+BSC vs OMA+BSC;
- Porównania pośredniego efektywności klinicznej RES+BSC vs MEP+BSC.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

4. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ RES+BSC VS BSC U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ ASTMĄ EOZYNOFILOWĄ NIEWYSTARCZAJĄCO KONTROLOWANĄ KORTYKOSTEROIDAMI WZIEWNYMI W DUŻYCH DAWKACH

4.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych, porównujących RES+BSC z BSC we wnioskowanej populacji pacjentów.

Odnaleziono natomiast 2 badania randomizowane *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b*, w których porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo RES+BSC z BSC u pacjentów z astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach. Do zidentyfikowanych prób klinicznych włączano pacjentów z co najmniej 1 epizodem zaostrzenia astmy, przy czym średnia liczba zaostrzeń/pacjenta/rok wynosiła 1,9-2,1.

Mając na uwadze powyższe autorzy niniejszej analizy za zasadne uznali uwzględnienie badań dla szerszej populacji pacjentów, a mianowicie chorych z astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach. Wyniki badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Castro* z 2015 roku).

Zgodnie z zapisami znajdującymi się w ChPI dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) 763 (80%) spośród 953 pacjentów z badań *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* spełniało warunki GINA 4 i 5: populacja pacjentów z ciężką astmą eozynofilową.

Celem włączonych do analizy badań była porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa RES+BSC vs BSC w 52-tygodniowym okresie leczenia. W publikacji *Castro 2015* wyniki przedstawiono również dla wcześniejszych punktów czasowych – w niniejszej analizie, mając na względzie specyfikę choroby (astma eozynofilowa) – uwzględniono wyniki wyłącznie dla 52 tygodni leczenia.

4.2. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej RES+BSC vs BSC znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.5).

Oba badania włączone do niniejszej analizy, tj. *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b*, były wielośrodkowymi randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), z podwójnym zaślepieniem (*double-blind*), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W obu badaniach zastosowano randomizację ze stratyfikacją pod względem regularnego stosowania doustnych korykosteroidów w momencie włączenia oraz regionu (USA vs poza USA). W procedurze randomizacji wykorzystano system IRT (ang. *Interactive Response Technology*) zapewniający utajenie randomizacji. W obu próbach klinicznych przyjęto hipotezę badawczą *superiority* (lub inna).

Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami oraz personelem medycznym. Okres leczenia w dwóch włączonych badaniach stanowiących przedmiot niniejszej analizy wynosił 52 tygodnie.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych *Cochrane* (ocena „*risk of bias*”). W poszczególnych badaniach potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

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. Metodologicznie włączone badania są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia.

Za pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* przyjęto: kliniczne zaostrzenia astmy, średnią liczbę klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok, średnią liczbę klinicznych zaostrzeń astmy wymagających zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni/pacjenta/rok, średnią liczbę klinicznych zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym/pacjenta/rok. W badaniach *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* w zakresie wspólnych punktów końcowych definicje i sposoby pomiaru wyników były zbieżne.

Kryteria włączenia do badań *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* były zbieżne w zakresie wszystkich kryteriów. Do badań włączano osoby obu płci w wieku 12-75 lat, z co najmniej jednym poziomem eozynofili w krwi obwodowej $\geq 400/\mu\text{l}$ w czasie skryningu oraz astmą niewystarczająco kontrolowaną [wynik kwestionariusza ACQ $\geq 1,5$ punktów w czasie skryningu oraz na wejściu do badania (przed przyjęciem pierwszej dawki leku) pomimo stosowania wziewnego flutykazonu lub ekwiwalentu w dawce $\geq 440 \mu\text{g}$ na dzień z lub bez innych leków kontrolujących przebieg choroby (włączając doustne kortykosteroidy). Do badań włączano osoby, u których wystąpiło ≥ 1 zaostrzenie astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych, domięśniowych lub dożylnych kortykosteroidów przez ≥ 3 dni oraz u których wartość FEV₁ wynosiła $\geq 12\%$ po podaniu β_2 -mimetyków. We włączonych badaniach pacjenci musieli przyjmować dodatkowe leki kontrolujące przebieg choroby [LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy (≤ 10 mg na dobę prednizolonu lub ekwiwalentu prednizolonu), antagoniści receptora leukotrienowego oraz kromoglikan sodowy w stałych dawkach].

Z badań włączonych do analizy wykluczano pacjentów z klinicznie istotnymi chorobami współistniejącymi, które mogłyby wpływać na plan badania oraz procedury, lub wpływać na bezpieczeństwo. Do badań nie włączano pacjentów z zespołem hipereozynofilowym oraz innymi chorobami związanymi z płucami (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc, zwłóknienia płuc, rak płuc). Włączeniu do badań nie podlegali obecni palacze. Do badań nie włączano kobiet w ciąży, matek karmiących piersią oraz kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody kontroli urodzeń.

Należy podkreślić, że kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* były identyczne.

W badaniach włączonych do analizy oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo reslizumabu w porównaniu do placebo, stosowanych wraz z terapią standardową. Reslizumab podawany był dożylnie w postaci infuzji. W każdym z badań reslizumab lub dopasowane placebo podawano co 4 tygodnie, jako terapie dodane do terapii standardowej. Oceniana interwencja podawana była w dawce 3,0 mg/kg. Pacjenci kontynuowali standardowe leczenie astmy, uwzględniające (ale nie wyłącznie): LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy (≤ 10 mg na dobę prednizolonu lub ekwiwalentu prednizolonu), antagonistów receptora leukotrienowego oraz kromoglikan sodowy w stałych dawkach. Leczenie musiało pozostawać stabilne na 30 dni przed skryningiem.

Badania *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* były zbieżne w zakresie cech demograficznych i klinicznych pomiędzy próbami pacjentów ostatecznie włączonych do badań (tj. w zakresie wyjściowej charakterystyki prób). We włączonych próbach klinicznych wyższy odsetek osób uczestniczących w badaniach stanowiły kobiety (58-65%). Liczebności populacji we włączonych badaniach były wysokie, przekraczające 200 pacjentów w jednej z analizowanych grup. Mediana wieku w analizowanych badaniach była podobna i wynosiła 48-49 lat. Średnia wartość BMI we wszystkich włączonych badaniach była zbliżona i wynosiła 27,0-28,0 kg/m². Średni czas od diagnozy choroby wynosił 18,2-19,7 lat. Średnia wartość FEV₁ przed zastosowaniem bronchodilatatora wynosiła 1,89-2,13 L.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Ponadto nie stwierdzono istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

4.3. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności stosowania reslizumabu podawanego w skojarzeniu z terapią standardową BSC w leczeniu pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach, uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne, tj. badanie *Castro2015a* oraz badanie *Castro 2015b*.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analizą główną (Rozdział 14.5).

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności RES+BSC w porównaniu z BSC w analizowanym wskazaniu.

Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania RES+BSC vs BSC podczas 52 tygodniowego okresu leczenia (Castro 2015a, Castro 2015b)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*
≥1 kliniczne zaostrzenie astmy	Castro 2015a	RES+BSC	245	92 (38)	0,51	7	<0,001	OR=0,46 (0,35; 0,60) NNT=6 (5; 9) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,61(df=1) p=0,435 I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	244	132 (54)	(0,36; 0,73)	(4; 13)			
	Castro 2015b	RES+BSC	232	59 (25)	0,41	6			
		BSC	232	105 (45)	(0,28; 0,61)	(4; 9)			
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	HR (95% CI) [^]	Wartość p [^]	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*		
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy	Castro 2015a	RES+BSC	245	0,575	<0,0001	HR=0,537 (0,437; 0,659) p<0,0001 <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,61(df=1) p=0,435 I ² (inconsistency)=0,00%		
		BSC	244	(0,440; 0,750)					
	Castro 2015b	RES+BSC	232	0,486	<0,0001				
		BSC	232	(0,353; 0,670)					
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Średnia	Rate ratio (95% CI) [^]	Wartość p [^]	Rate ratio (95% CI) [^]	Wartość p [^]	
Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok	Castro 2015a	RES+BSC	245	0,90	0,50	<0,0001	0,46 (0,37; 0,58) <0,0001		
		BSC	244	1,80	(0,37; 0,67)				
	Castro 2015b	RES+BSC	232	0,86	0,41	<0,0001			
		BSC	232	2,11	(0,28; 0,59)				
Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy wymagających zastosowania	Castro 2015a	RES+BSC	245	0,72	0,45	<0,0001	0,43 (0,33; 0,55)	<0,0001	
		BSC	244	1,60	(0,33; 0,62)				

systemowych	RES+BSC	232	0,65	0,39	<0,0001			
glikokortykosteroidów przez ≥3 dni/pacjenta/rok, 2015b	BSC	232	1,66	(0,26; 0,58)				
Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym/pacjenta/rok	RES+BSC	245	0,14	0,66	0,257	0,66	0,510	
	BSC	244	0,21	(0,32; 1,36)		(0,38; 1,16)		
	RES+BSC	232	0,03	0,69	0,402			
	BSC	232	0,05	(0,29; 1,65)				
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Średnia zmiana#	MD (95% CI)^	Wartość p^	WMD (95% CI)^	Wartość p^
Wartość FEV ₁ [L]	Castro 2015a	RES+BSC	245	0,235	0,126	<0,0001	0,11	<0,0001
		BSC	244	0,109	(0,06; 0,188)		(0,067; 0,15)	
Ocena kontroli objawów astmy (ACQ-7)	Castro 2015b	RES+BSC	232	0,201	0,090	<0,0001		
		BSC	232	0,111	(0,003; 0,153)			
	Castro 2015a	RES+BSC	245	-1,02	-0,26	0,0002	-0,25	<0,0001
		BSC	244	-0,76	(-0,39; -0,12)		(-0,343; -0,156)	
	Castro 2015b	RES+BSC	232	-1,04	-0,24	0,0003		
		BSC	232	-0,80	(-0,37; -0,11)			
Ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ	Castro 2015a	RES+BSC	245	1,09	0,30	0,0004	0,23	<0,0001
		BSC	244	0,79	(0,14; 0,47)		(0,16; 0,39)	
	Castro 2015b	RES+BSC	232	1,12	0,23	0,0052		
		BSC	232	0,89	(0,07; 0,40)			
	RES+BSC	245	0,19		<0,0001			<0,0001

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (ASUI)	Castra 2015a	BSC	244	0,13	0,06 (0,04; 0,08)	0,05 (0,033; 0,065)	
	Castra 2015b	RES+BSC	232	0,15	0,04 (0,01; 0,06)		0,0011
	Castra 2015a	BSC	245	-0,58	-0,15 (-0,47; 0,16)		0,3435
Częstość stosowania SABA (liczba wziewów/dzień)	Castra 2015a	BSC	244	-0,42		-0,16 (-0,39; 0,06)	
	Castra 2015b	RES+BSC	232	-0,73			0,1571
	Castra 2015a	BSC	232	-0,55			0,2732
Poziom eozynofilii we krwi (komórki/ μ l)	Castra 2015a	RES+BSC	245	-582	-455 (-491; -419)	<0,0001	
	Castra 2015b	RES+BSC	232	-565	-489 (-525; -453)		<0,0001
	Castra 2015a	BSC	244	-127			
<p>Wynik metaanalizy* Inverse variance fixed effects model WMD=-472,00(-497,46; -446,54), p<0,001 Ocena heterogeniczności* Cochran Q=1,71(df=1) p=0,191 I^2(inconsistency)=41,63%</p>							

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Podane przez autorów badania. Należy podkreślić, iż przedstawione przez autorów publikacji Castra 2015 wyniki dla 2 zagregowanych badań zostały zweryfikowane przez autorów niniejszej analizy. Uzyskane przez autorów niniejszej analizy wyniki są zbieżne z wynikami podanymi przez autorów publikacji Castra 2015

#LSM (least-squares mean change)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

W oparciu o wyniki analizy danych pochodzących z dwóch badań (*Castro 2015a, Castro 2015b*) wykazano statystycznie istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść interwencji wnioskowanej, tj. RES+BSC w porównaniu do BSC, w ocenie następujących punktów końcowych w populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach:

- **≥1 kliniczne zaostrzenie astmy:** obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań (*Castro 2015a, Castro 2015b*) iloraz szans dotyczący wystąpienia ≥1 klinicznego zaostrzenia astmy po 52 tygodniach leczenia wynosi 0,46 (95% CI: 0,35; 0,60). Oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie RES+BSC stanowi 46% tej szansy w grupie BSC. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Wartość parametru NNT wynosi 6 (95% CI: 5; 9). Oznacza to, że lecząc 6 pacjentów RES+BSC zamiast BSC przez okres 52 tygodni, można uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ≥1 klinicznego zaostrzenia astmy. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników. Forest-plots dla przeprowadzonej agregacji danych znajduje się w rozdziale 14.8 niniejszej analizy;
- **Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy:** obliczony na podstawie metaanalizy hazard względny wynosi HR=0,537 (95% CI: 0,437; 0,659), co było znamienym statystycznie wynikiem ($p < 0,001$) wskazującym na zmniejszenie o 46% ryzyka pojawienia się zaostrzeń objawów astmy w danym okresie obserwacji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników. Forest-plots dla przeprowadzonej agregacji danych znajduje się w rozdziale 14.8 niniejszej analizy;
- **Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok:** w każdym z analizowanych badań średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy przypadająca na 1 pacjenta na rok była znamienne niższa u chorych otrzymujących RES+BSC, niż u chorych otrzymujących BSC i wynosiła od 0,86 do 0,90 zdarzeń/pacjenta/rok w grupie RES, oraz od 1,80 do 2,11 zdarzeń/pacjenta/rok w grupie BSC. Stosunek częstości klinicznie istotnych zaostrzeń w grupie interwencji wobec grupy kontroli świadczył o około 50-60% zmniejszeniu takich zaostrzeń po zastosowaniu RES+BSC. Na podstawie przeprowadzonej przez autorów publikacji *Castro 2015* agregacji danych z dwóch badań wykazano, iż stosunek średniej liczby klinicznych zaostrzeń objawów astmy przypadający na pacjenta/rok, w grupie otrzymującej RES+BSC do grupy kontrolnej wyniósł 0,46 (95%-CI: 0,37; 0,58) i był znamieny statystycznie ($p < 0,0001$), zatem leczenie RES+BSC zmniejszało częstość klinicznych zaostrzeń objawów astmy o 54%;
- **Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy wymagających zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥3 dni/pacjenta/rok:** w każdym z analizowanych badań średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy wymagających zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥3 dni przypadająca na 1 pacjenta na rok była znamienne niższa u chorych otrzymujących RES+BSC, niż u chorych otrzymujących BSC i wynosiła od 0,65 do 0,72 zdarzeń/pacjenta/rok w grupie RES, oraz od 1,60 do 1,66 zdarzeń/pacjenta/rok w grupie BSC. Stosunek częstości klinicznie istotnych zaostrzeń w grupie interwencji wobec grupy kontroli świadczył o około 55-60% zmniejszeniu takich zaostrzeń po zastosowaniu RES+BSC. Częstość występowania klinicznych zaostrzeń objawów astmy, które wymagały zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥3 dni była o 57% mniejsza u chorych leczonych RES+BSC, w porównaniu do chorych otrzymujących BSC: wskaźnik *rate ratio* obliczony dla tego porównania wyniósł 0,43 (95% CI: 0,33; 0,55) i był znamieny statystycznie ($p < 0,0001$);
- **Zmiana wartości FEV₁:** na podstawie przeprowadzonej przez autorów publikacji *Castro 2015* agregacji danych z dwóch badań wykazano, że podczas terapii RES+BSC obserwowano wzrost wartości FEV₁ i był on średnio o około 0,11 L większy niż u chorych otrzymujących terapię standardową: WMD = 0,11 L (95% CI: 0,067; 0,15), co było znamienym statystycznie wynikiem ($p < 0,0001$);

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- Ocena kontroli objawów astmy (ACQ-7): na podstawie przeprowadzonej przez autorów publikacji *Castro2015* agregacji danych z dwóch badań wykazano, że kontrola objawów choroby podczas terapii RES+BSC była istotnie lepsza niż w przypadku zastosowania terapii standardowej, o czym świadczyła zmiana wyniku kwestionariusza ACQ – uległ on zmniejszeniu o 0,25 punktu więcej niż w grupie kontrolnej, WMD = -0,25 (95% CI: -0,343; -0,156), $p < 0,0001$;
- Ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ: na podstawie przeprowadzonej przez autorów publikacji *Castro 2015* agregacji danych z dwóch badań stwierdzono istotny statystycznie wpływ leczenia RES+BSC w porównaniu do terapii BSC na poprawę jakości życia chorych mierzonej wg kwestionariusza AQLQ, WMD = 0,23 (95% CI: 0,16; 0,39), $p < 0,0001$;
- Wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (ASUI): w wyniku przeprowadzonej przez autorów publikacji *Castro 2015* agregacji danych z dwóch badań stwierdzono istotny statystycznie wpływ leczenia RES+BSC w porównaniu do terapii BSC na poprawę wskaźnika użyteczności kontroli objawów astmy (ASUI), WMD=0,05 (95% CI: 0,033; 0,065), $p < 0,0001$;
- Poziom eozynofilii we krwi: obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian w poziomie eozynofilii we krwi w grupie otrzymującej RES+BSC względem ramienia BSC wynosi -472,00 (-497,46; -446,54), $p < 0,001$. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników. *Forest-plots* dla przeprowadzonej agregacji danych znajduje się w rozdziale 14.9 niniejszej analizy.

Dla pozostałych punktów końcowych (średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym/pacjenta/rok, częstość stosowania SABA) nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (RES+BSC vs BSC).

4.4. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania reslizumabu podawanego w skojarzeniu z terapią standardową BSC w leczeniu pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach, uwzględniono 2 randomizowane badania kliniczne, tj. badanie *Castro 2015a* oraz badanie *Castro 2015b*. Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych – analizą główną (Rozdział 14.5).

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa RES+BSC w porównaniu z BSC w analizowanym wskazaniu.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynoflową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 5. Bezpieczeństwo dla porównania RES+BSC z BSC podczas 52 tyg. okresu leczenia (Castro 2015a, Castro 2015b)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
Utrata pacjentów z badania ogółem	Castro 2015a	RES+BSC	245	27 (11)*	0,92 (0,53; 1,60)	-	0,764	OR=0,91 (0,62; 1,33) fixed effects model	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,949 I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	244	29 (12)*					
	Castro 2015b	RES+BSC	232	30 (13)	0,90 (0,53; 1,52)	-	0,684		
		BSC	232	33 (14)*					
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Castro 2015a	RES+BSC	245	4 (2)*	0,49 (0,15; 1,65)	-	0,249	OR=0,74 (0,35; 1,59) fixed effects model	Cochran Q=0,79(df=1) p=0,373 I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	244	8 (3)*					
	Castro 2015b	RES+BSC	232	8 (3)*	1,00 (0,37; 2,71)	-	1,000		
		BSC	232	9 (4)*					
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia	Castro 2015a	RES+BSC	245	0	Nie oszacowano – brak zdarzeń	-	-	-	-
		BSC	244	0					
	Castro 2015b	RES+BSC	232	2 (<1)*	0,50 (0,09; 2,73)	-	0,420		
		BSC	232	4 (2)*					
Zdarzenia niepożądane ogółem	Castro 2015a	RES+BSC	245	197 (80)	0,74 (0,46; 1,18)	-	0,205	OR=0,61 (0,43; 0,85) NNT=14 (9; 42) fixed effects model	Cochran Q=1,32(df=1) p=0,251 I ² (inconsistency)=24,04%
		BSC	243	206 (85)					
	Castro 2015b	RES+BSC	232	177 (76)	0,50 (0,31; 0,81)	10 (6; 31)	0,005		
		BSC	232	201 (87)					
Głębokie zdarzenia niepożądane	Castro 2015a	RES+BSC	245	24 (10)	0,67 (0,38; 1,16)	-	0,154	OR=0,71 (0,46; 1,08) fixed effects model	Cochran Q=0,10(df=1) p=0,755 I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	243	34 (14)					
	Castro 2015b	RES+BSC	232	18 (8)	0,76 (0,40; 1,46)	-	0,415		
		BSC	232	23 (10)					

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	Castro 2015a	RES+BSC	245	4 (2)	0,49 (0,14; 1,64)	-	0,246	OR=0,70 (0,33; 1,47) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,57(df=1) p=0,452
		BSC	243	8 (3)					
	Castro 2015b	RES+BSC	232	8 (3)	0,88 (0,34; 2,33)	-	0,805		I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	232	9 (4)					
Zgony	Castro 2015a	RES+BSC	245	0	0,33 (0,01; 8,13)	-	0,499		
		BSC	243	1 (<1)					
	Castro 2015b	RES+BSC	232	0	Nie oszacowano – brak zdarzeń	-	-		
		BSC	232	0					
Pogorszenie astmy	Castro 2015a	RES+BSC	245	97 (40)	0,60 (0,42; 0,86)	8 (5; 27)	0,005	OR=0,49 (0,38; 0,63) NNT=6 (5; 9) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=2,70(df=1) p=0,101
		BSC	243	127 (52)					I ² (inconsistency)=62,90%
	Castro 2015b	RES+BSC	232	67 (29)	0,39 (0,26; 0,57)	5 (4; 8)	<0,001		
		BSC	232	119 (51)					
Infekcje górných dróg oddechowych	Castro 2015a	RES+BSC	245	39 (16)	1,25 (0,75; 2,07)	-	0,390	OR=0,83 (0,33; 2,09) <i>random effects model</i>	Cochran Q=3,44(df=1) p=0,064
		BSC	243	32 (13)					
	Castro 2015b	RES+BSC	232	8 (3)	0,48 (0,20; 1,15)	-	0,100		I ² (inconsistency)=70,96%
		BSC	232	16 (7)					
Zapalenie nosogardzieli	Castro 2015a	RES+BSC	245	28 (11)	0,82 (0,48; 1,41)	-	0,473	OR=0,78 (0,56; 1,10) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,05(df=1) p=0,817
		BSC	243	33 (14)					
	Castro 2015b	RES+BSC	232	45 (19)	0,76 (0,49; 1,18)	-	0,217		I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	232	56 (24)					
Zapalenie zatok	Castro 2015a	RES+BSC	245	21 (9)	0,69 (0,38; 1,25)	-	0,223	OR=0,75 (0,45; 1,23) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,21(df=1) p=0,643
		BSC	243	29 (12)					
	Castro 2015b	RES+BSC	232	9 (4)		-	0,815		I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	232	9 (4)					

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
Ból głowy	Castro 2015a	BSC	232	10 (4)	0,90 (0,36; 2,25)	-	-	-	-
		RES+BSC	245	19 (8)	0,60 (0,33; 1,09)	-	0,094	OR=1,12 (0,33; 3,83)	Cochran Q=8,15(df=1) p=0,004
		BSC	243	30 (12)	2,10 (1,13; 3,88)	15 (8; 82)	0,018	random effects model	I ² (inconsistency)=87,72%
Grypa	Castro 2015b	RES+BSC	232	33 (14)	0,76 (0,40; 1,44)	-	0,400	OR=0,78 (0,45; 1,36)	Cochran Q=0,03(df=1) p=0,857
		BSC	245	18 (7)	0,85 (0,28; 2,58)	-	0,779	fixed effects model	I ² (inconsistency)=0,00%
		RES+BSC	232	7 (3)	1,20 (0,51; 2,83)	-	0,677	fixed effects model	Cochran Q=0,34(df=1) p=0,560
Nudności	Castro 2015a	RES+BSC	245	12 (5)	0,66 (0,11; 4,01)	-	0,655	OR=1,07 (0,50; 2,32)	Cochran Q=2,57(df=1) p=0,109
		BSC	243	10 (4)	0,51 (0,25; 1,03)	-	0,060	fixed effects model	I ² (inconsistency)=61,03%
		RES+BSC	232	2 (<1)	0,14 (0,03; 0,60)	20 (12; 53)	0,009	fixed effects model	Cochran Q=0,57(df=1) p=0,451
Zapalenie oskrzeli	Castro 2015b	BSC	232	3 (1)	1,18 (0,52; 2,69)	-	0,691	OR=0,37 (0,20; 0,68)	Cochran Q=0,57(df=1) p=0,451
		RES+BSC	245	13 (5)	0,33 (0,01; 8,19)	-	0,500	NNT=21 (13; 51)	I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	243	11 (5)	0,33 (0,01; 8,19)	-	0,500	fixed effects model	Cochran Q=0,57(df=1) p=0,451
Infekcje dróg moczowych	Castro 2015a	RES+BSC	232	0	0,33 (0,01; 8,19)	-	0,500	OR=1,08 (0,49; 2,36)	Cochran Q=0,57(df=1) p=0,451
		BSC	232	1 (<1)	0,33 (0,01; 8,19)	-	0,500	fixed effects model	I ² (inconsistency)=0,00%
		RES+BSC	245	13 (5)	0,33 (0,01; 8,19)	-	0,500	OR=1,15	Cochran Q=0,57(df=1) p=0,451

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
Alergiczny nieżyt nosa	Castro 2015b	BSC	243	6 (2)	2,21 (0,83; 5,92)	-	-	(0,32; 4,21) random effects model	Cochran Q=3,32(df=1) p=0,068 I ² (inconsistency)=69,87%
		RES+BSC	232	6 (3)	0,59 (0,21; 1,65)	-	0,314		
		BSC	232	10 (4)					
Ból gardła	Castro 2015a	RES+BSC	245	13 (5)	1,65 (0,67; 4,05)	-	0,277	OR=1,66 (0,77; 3,55) fixed effects model	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,980 I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	243	8 (3)					
		RES+BSC	232	5 (2)	1,68 (0,40; 7,12)	-	0,480		
Ból pleców	Castro 2015a	RES+BSC	245	13 (5)	0,99 (0,45; 2,18)	-	0,983	OR=1,20 (0,66; 2,17) fixed effects model	Cochran Q=0,49(df=1) p=0,483 I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	243	13 (5)					
		RES+BSC	232	12 (5)	1,53 (0,61; 3,81)	-	0,364		
Zapalenie gardła	Castro 2015a	RES+BSC	245	10 (4)	0,75 (0,32; 1,75)	-	0,510	OR=0,80 (0,42; 1,53) fixed effects model	Cochran Q=0,05(df=1) p=0,830 I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	243	13 (5)					
		RES+BSC	232	7 (3)	0,87 (0,31; 2,44)	-	0,793		
Kaszel	Castro 2015a	RES+BSC	245	11 (4)	0,83 (0,37; 1,89)	-	0,661	OR=0,69 (0,34; 1,38) fixed effects model	Cochran Q=0,70(df=1) p=0,402 I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	243	13 (5)					
		RES+BSC	232	3 (1)	0,42 (0,11; 1,65)	-	0,214		
Duszność	Castro 2015a	RES+BSC	245	10 (4)	0,82 (0,35; 1,93)	-	0,649	OR=0,69 (0,33; 1,47) fixed effects model	Cochran Q=0,59(df=1) p=0,441 I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	243	12 (5)					
		RES+BSC	232	2 (<1)		-	0,270		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	Wynik metaanalizy	Ocena heterogeniczności
Infekcje dróg oddechowych	Castro 2015a	BSC	232	5 (2)	0,39 (0,08; 2,06)	-	-	-	-
		RES+BSC	245	6 (2)	1,19 (0,36; 3,97)	-	0,771	OR=1,16 (0,54; 2,46) fixed effects model	Cochran Q=0,01(df=1) p=0,943 I ² (inconsistency)=0,00%
	Castro 2015b	BSC	243	5 (2)	-	-	-	-	-
		RES+BSC	232	9 (4)	1,13 (0,43; 2,98)	-	0,805	-	-
		BSC	232	8 (3)	-	-	-	-	-
Zawroty głowy	Castro 2015a	RES+BSC	245	5 (2)	0,37 (0,13; 1,05)	-	0,062	OR=0,71 (0,18; 2,83) random effects model	Cochran Q=2,81(df=1) p=0,094 I ² (inconsistency)=64,40%
		BSC	243	13 (5)	-	-	-	-	-
	Castro 2015b	RES+BSC	232	6 (3)	1,51 (0,42; 5,43)	-	0,525	-	-
		BSC	232	4 (2)	-	-	-	-	-
Asthma	Castro 2015a	RES+BSC	245	11 (4)	0,83 (0,37; 1,89)	-	0,661	OR=0,72 (0,36; 1,46) fixed effects model	Cochran Q=0,40(df=1) p=0,528 I ² (inconsistency)=0,00%
		BSC	243	13 (5)	-	-	-	-	-
	Castro 2015b	RES+BSC	232	3 (1)	0,49 (0,12; 2,00)	-	0,322	-	-
		BSC	232	6 (3)	-	-	-	-	-
Zapalenie płuc	Castro 2015a	RES+BSC	245	2 (<1)	5,02 (0,24; 105,74)	-	0,299	OR=0,69 (0,21; 2,30) fixed effects model	Cochran Q=2,45(df=1) p=0,117 I ² (inconsistency)=59,22%
		BSC	243	0	-	-	-	-	-
	Castro 2015b	RES+BSC	232	2 (<1)	0,33 (0,07; 1,64)	-	0,174	-	-
		BSC	232	6 (3)	-	-	-	-	-
Wypadek drogowy	Castro 2015a	RES+BSC	245	0	Nie oszacowano – brak zdarzeń	-	-	-	-
		BSC	243	0	-	-	-	-	-
	Castro 2015b	RES+BSC	232	1 (<1)	0,33 (0,03; 3,20)	-	0,339	-	-
		BSC	232	3 (1)	-	-	-	-	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Na podstawie przeprowadzonej analizy wykazano, iż statystycznie istotnie różnice pomiędzy porównywanymi grupami (RES+BSC vs BSC) na korzyść ocenianej interwencji wystąpiły w przypadku następujących punktów z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa:

- **Zdarzenia niepożądane ogółem:** obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań (*Castro 2015a, Castro 2015b*) iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem wynosi 0,61 (95% CI: 0,43; 0,85). Oznacza to, iż szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie RES+BSC stanowi 61% tej szansy w grupie BSC. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Wartość NNT jest równa 14 (95% CI: 9; 42). W związku z tym podając 14 chorym RES+BSC zamiast BSC przez okres 52 tyg., należy spodziewać się, iż uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników;
- **Pogorszenie astmy:** obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań (*Castro 2015a, Castro 2015b*) iloraz szans wystąpienia pogorszenia astmy wynosi 0,49 (95% CI: 0,38; 0,63). Oznacza to, iż szansa wystąpienia pogorszenia astmy w grupie RES+BSC stanowi 49% tej szansy w grupie BSC. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Wartość NNT jest równa 6 (95% CI: 5; 9). W związku z tym podając 6 pacjentom RES+BSC zamiast BSC przez okres 52 tyg., należy spodziewać się, iż uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia pogorszenia astmy. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników;
- **Zapalenie oskrzeli:** obliczony na podstawie agregacji danych z dwóch badań (*Castro 2015a, Castro 2015b*) iloraz szans wystąpienia zapalenia oskrzeli wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji [OR=0,37 (95% CI: 0,20; 0,68)]. Oznacza to, iż szansa wystąpienia zapalenia oskrzeli w grupie RES+BSC stanowi 37% tej szansy w grupie BSC. Wartość NNT jest równa 21 (95% CI: 13; 51). W związku z tym podając 21 chorym RES+BSC zamiast BSC przez okres 52 tyg., należy spodziewać się, iż uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zapalenia oskrzeli, utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami na podstawie przeprowadzonych metaanaliz we wnioskowanej populacji pacjentów odnotowano w przypadku następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, zapalenie zatok, ból głowy, grypa, nudności, zapalenie oskrzeli, infekcje dróg moczowych, alergiczny nieżyt nosa, ból gardła, ból pleców, zapalenie gardła, kaszel, duszność, infekcje dróg oddechowych, zawroty głowy, astma, zapalenie płuc. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników dla większości punktów końcowych, za wyjątkiem: infekcji górnych dróg oddechowych, bólu głowy, alergicznego nieżytu nosa oraz zawrotów głowy (nie zidentyfikowano jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 14.9 niniejszej analizy.

Na podstawie obliczonych ilorazów szans wystąpienia zgonów, utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia oraz wypadków drogowych również nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ OMA+BSC VS BSC U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ ASTMĄ ALERGICZNĄ NIEWYSTARCZAJĄCO KONTROLOWANĄ POMIMO ZASTOSOWANIA TERAPII STANDARDOWEJ

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność terapii produktem leczniczym CINQAERO® z wybranym komparatorem (OMA+BSC) zarówno dla populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego w przypadku ≥ 2 epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokorynkosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, jak i populacji szerszej nieuwzględniającej liczby zaostrzeń notowanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Mając na uwadze powyższe, przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania publikacji dla interwencji opcjonalnej (OMA+BSC).

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań dla wnioskowanego wskazania. Zidentyfikowano natomiast dwa pierwotne badania z randomizacją, porównujące OMA+BSC z leczeniem BSC w populacji chorych z ciężką astmą alergiczną niewystarczająco kontrolowaną pomimo zastosowania terapii standardowej, opisane w 3 publikacjach: *ETOPA* (Ayres 2004 [1], Niven 2008 [2]) oraz *Hanania 2011*[3]. W przypadku próby klinicznej *Hanania 2011* odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące wyników badania w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [4]. W niniejszej analizie w pierwszym rzędzie wykorzystywano wyniki zawarte w publikacji, a dane ze źródeł dodatkowych – w przypadku niedokładności lub braku poszukiwanych danych w publikacji.

Należy podkreślić, że w badaniu *ETOPA* chorzy z ciężką astmą alergiczną stanowili 53% populacji ogółem i zostali opisani w publikacji *Niven 2008*. W niniejszej analizie nie uwzględniono danych dla populacji ogółem (wyniki opisane w publikacji *Ayres 2004*), ponieważ 47% pacjentów stanowili chorzy z umiarkowaną astmą alergiczną.

Celem włączonych do analizy badań była porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa OMA+BSC vs BSC w 48-52-tygodniowym okresie leczenia.

5.2. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy po stronie omalizumabu znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.7).

Oba badania (*ETOPA* [Niven 2008], *Hanania 2011*) zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT).

W próbie *Hanania 2011* użyto interaktywnego systemu odpowiedzi: IVRS (ang. *Interactive Voice Response System*), zapewniającego utajenie randomizacji. Natomiast w badaniu *ETOPA* nie przedstawiono informacji na temat ukrycia kodu alokacji. W badaniu *Hanania 2011* procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami, personelem medycznym oraz sponsorem i jego przedstawicielami (*double-blind*). Natomiast

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

w badaniu *ETOPA* rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał maskowaniu, nie podano również informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki (*open-label*). Informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu obserwacji wraz z przyczynami utraty z badania przedstawiono w sposób wyczerpujący przedstawiono jedynie w pracy *Hanania 2011*. Zarówno badanie *ETOPA*, jak i badanie *Hanania 2011* zostały zaprojektowane w metodyce *superiority*.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”). W badaniu *Hanania 2011* 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 niniejszego badania. Natomiast w przypadku badania *ETOPA* potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego uznano za wysokie.

Okres leczenia w badaniu *ETOPA* wynosił 52 tygodnie, natomiast w badaniu *Hanania 2011* – 48 tygodni. W badaniach oceniano porównanie omalizumabu dodanego do standardowego leczenia przeciwastmatycznego z samą terapią przeciwastmatyczną.

Do badania *ETOPA* włączano pacjentów w wieku 12-75 lat z przewlekłą (>2 lata), umiarkowaną do ciężkiej alergiczną astmą [w publikacji *Niven 2008* uwzględniano jedynie chorych z ciężką astmą], niewystarczająco kontrolowaną pomimo przyjmowania terapii standardowej. W niniejszej analizie wykorzystano dane wyłącznie dla podgrupy pacjentów z ciężką astmą, opisanych *post-hoc* w publikacji *Niven 2008*. Również do badania *Hanania 2011* włączano pacjentów w wieku 12-75 lat z ciężką, astmą alergiczną, trwająca ≥ 1 rok przed skринingiem, niewystarczająco kontrolowaną pomimo przyjmowania terapii standardowej. Ponadto u chorych wymagano dodatniego wyniku testu skórno punktowego dla ≥ 2 klinicznie istotnych alergenów (badanie *ETOPA*) lub ≥ 1 klinicznie istotnego alergenu (badanie *Hanania 2011*) a także stężenia przeciwciał IgE w zakresie 30-700 IU/ml. W badaniu *ETOPA* wymagano stosowania wziewnych kortykosteroidów w dawce ≥ 400 μg /dzień (chorzy w wieku <18 lat) lub ≥ 800 μg /dzień (chorzy w wieku ≥ 18 lat), natomiast w podgrupie chorych z ciężką astmą dawka dipropionianu beklometazonu wynosiła >1000 μg , z lub bez z LABA. W badaniu *Hanania 2011* wymagano stosowania wziewnych kortykosteroidów (≥ 500 μg flutykazonu 2 \times dziennie lub jego równoważnik) w skojarzeniu z LABA. Ponadto w próbie *Hanania 2011* dopuszczono możliwość stosowania innych leków kontrolujących przebieg choroby, w tym doustnych kortykosteroidów.

Kryteria wykluczenia pacjentów były zbliżone w zidentyfikowanych pracach. Do badań nie włączano palaczy z historią palenia ≥ 10 paczko-lat, chorych z aktywnymi chorobami płuc innymi niż astma alergiczna lub poważnymi schorzeniami ogólnoustrojowymi.

Badania *ETOPA* oraz *Hanania 2011* były zbieżne w zakresie cech demograficznych i klinicznych pomiędzy próbami pacjentów ostatecznie włączonych do badań (tj. w zakresie wyjściowej charakterystyki prób). We włączonych próbach klinicznych wyższy odsetek osób uczestniczących w badaniach stanowiły kobiety (61%-75%). Średnia wieku w analizowanych badaniach była podobna i wynosiła 39-45 lat. Średnia wartość należna FEV₁ była zbliżona pomiędzy badaniami i wynosiła 64,1%-65,6%.

W badaniach włączonych do analizy interwencję stanowił omalizumab w dawce dopasowanej do masy ciała chorego oraz całkowitego stężenia przeciwciał IgE, które było mierzone na początku badania. Dawka leku była dobrana w taki sposób, aby zapewnić, co najmniej 0,016 mg leku/kg masy ciała dla każdej IU/ml przeciwciał IgE. Lek podawano, co 2 lub 4 tygodnie. Pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię przeciwastmatyczną.

Za pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *ETOPA* przyjęto roczną liczbę zdarzeń związanych z zaostrzeniem astmy – ADRI (zapisy w dzienniku pacjenta dotyczące ≥ 1 z następujących zdarzeń: stosowanie systemowych kortykosteroidów lub antybiotyków przez ≥ 2 dni, nieobecność w szkole/pracy z powodu astmy ≥ 2 dni, dodatkowe wizyty lekarskie, hospitalizacje lub wizyty na oddziale ratunkowym). Natomiast w badaniu *Hanania 2011* za pierwszorzędowy punkt końcowy uznano występowanie określonych protokołem zaostrzeń astmy w okresie

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korytkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

48 tygodni leczenia (wymagających leczenia ogólnoustrojowymi korytkosteroidami przez ≥ 3 dni, a u chorych leczonych systemowymi – powodujących zwiększenie dobowej dawki prednizonu o ≥ 20 mg [lub równoważne zwiększenie dawki innego doustnego korytkosteroidu]).

Pomimo rozbieżności w zakresie metodologii zidentyfikowanych prób klinicznych nie odstąpiono od wykonania agregacji danych z uwagi na zbieżność pomiędzy badaniami w zakresie: okresu obserwacji, analizowanych interwencji, kryteriów włączenia oraz wykluczenia pacjentów z badań oraz charakterystyk demograficznych i klinicznych pacjentów.

5.3. Skuteczność kliniczna

W ocenie skuteczności klinicznej omalizumabu uwzględniono 2 badania kliniczne z randomizacją, w których stosowanie tego leku z terapią standardową (OMA+BSC) porównywano z samą terapią standardową (BSC): *ETOPA* oraz *Hanania 2011*.

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). Gdy było to możliwe wykonywano metaanalizę danych z poszczególnych badań.

Należy podkreślić, że przedstawiono ocenę tylko tych punktów końcowych, dla których było możliwe wykonanie porównania pośredniego reslizumabu z omalizumabem.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych włączonych do przeglądu po stronie omalizumabu (Rozdział 14.7).

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności OMA+BSC w porównaniu z BSC.

Tabela 6. Skuteczność kliniczna dla porównania OMA+BSC vs BSC podczas 48-52 tygodniowego okresu leczenia (ETOPA, Hanania 2011)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NIH (95% CI)*	Wartość p*
≥1 kliniczne zaostrzenie astmy	Hanania 2011	OMA+BSC	427	152* (35,6)*	0,75 (0,57; 0,99)	15 (8; 282)	0,039
		BSC	421	179* (42,5)*			
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	HR (95% CI)^		Wartość p^	
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy	Hanania 2011	OMA+BSC	427	0,74 (0,60; 0,93)		0,008	
		BSC	421				
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Częstość występowania (95% CI)	Rate ratio (95% CI)^	Wartość p^	Wynik metaanalizy*
Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok	ETOPA	OMA+BSC	115	1,26 (bd)	0,410 (0,288; 0,583)	<0,001	WMD=0,58 (0,25; 0,91) random effects model Cochran Q=9,70(df=1) p=0,002 I ² (inconsistency)=89,69%
		BSC	49	3,06 (bd)			
	Hanania 2011	OMA+BSC	427	0,66 (bd)	0,75 (0,61; 0,92)	0,006	
		BSC	421	0,88 (bd)			
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)	Wartość p^	WMD (95% CI)*
Ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ	ETOPA	OMA+BSC	99	1,32 (bd)	1,15 (0,47; 1,83)*	<0,001	WMD=0,63 (-0,27; 1,52) random effects model Cochran Q=6,66(df=1) p=0,010 I ² (inconsistency)=84,99%
		BSC	37	0,17 (bd)			
	Hanania 2011^^	OMA+BSC	427	1,15 (bd)	0,23 (0,07; 0,39)^	0,005	
		BSC	421	0,92 (bd)			
Hanania 2011&	Hanania 2011&	OMA+BSC	427	bd	0,29 (0,15; 0,43)^	IS	-
		BSC	421	bd			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Haramia 2011 ^{^^}	OMA+BSC	427	-1,58 (bd)	-0,28	0,090	-	-	
	BSC	421	-1,31 (bd)	(-0,60; 0,04) [^]				
Haramia 2011	OMA+BSC	427	bd	-0,27	IS	-	-	
	BSC	421	bd	(-0,49; -0,04) [^]				
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana* (SD)*	MD (95% CI)*	Wartość p*
Wartość FEV ₁ [L]	ETOPA	OMA+BSC	115	2,09 (0,792)	2,25 (0,82,9)	0,16 (0,86)	0,31	0,0119
		BSC	49	2,08 (0,713)	1,93 (0,644)	-0,15 (0,70)	(0,068; 0,551)	

[^]Podane przez autorów badania

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^{^^}Analiza kowariancji z imputacją danych metodą LOCF

‡W badaniu ETOPA przedstawiono dane dla subpopulacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść OMA+BSC względem BSC w zakresie częstości wystąpienia ≥ 1 klinicznego zaostrzenia astmy, w czasie do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy, średniej liczbie klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok, ocenie jakości życia wg instrumentu AQLQ oraz wartości parametru FEV₁. Uzyskano również znamienne statystycznie przewagę na korzyść OMA+BSC w porównaniu do BSC odnośnie częstości stosowania SABA w przypadku analizy kowariancji z imputacją danych metodą LOCF.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości stosowania SABA w przypadku analizy modelem efektów mieszanych.

5.4. Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa omalizumabu uwzględniono 2 badania kliniczne z randomizacją, w których stosowanie tego leku z terapią standardową (OMA+BSC) porównywano z samą terapią standardową (BSC): *ETOPA* oraz *Hanania 2011*.

W niniejszym raporcie w przypadku badania *ETOPA* uwzględniono jedynie dane dostępne dla podgrupy chorych z ciężką astmą otrzymujących leczenie przeciwastmatyczne 4. stopnia według wytycznych GINA (publikacja *Niven 2008*). Jednakże autorzy publikacji *Niven 2008* nie przedstawili danych z zakresu oceny bezpieczeństwa.

Należy podkreślić, że przedstawiono ocenę tylko tych punktów końcowych, dla których było możliwe wykonanie porównania pośredniego reslizumabu z omalizumabem.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych włączonych do przeglądu po stronie omalizumabu (Rozdział 14.7).

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny bezpieczeństwa OMA+BSC w porównaniu z BSC.

Tabela 7. Bezpieczeństwo dla porównania OMA+BSC z BSC podczas 48 tyg. okresu leczenia (*Hanania 2011*)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*																																															
Utrata pacjentów z badania ogółem	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	427	83 (19,4)*	0,84 (0,61; 1,18)	-	0,318																																															
		BSC	423	94 (22,2)*				Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	427	16 (3,7)*	1,46 (0,67; 3,18)	-	0,343	BSC	423	11 (2,6)*	Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	428	344 (80,4)	1,05 (0,75; 1,48)	-	0,757	BSC	420	334 (79,5)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	428	40 (9,3)	0,88 (0,56; 1,38)	-	0,582	BSC	420	44 (10,5)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	428	16 (3,7)	1,59 (0,71; 3,55)	-	0,256	BSC	420	10 (2,4)	Zgony ^A		OMA+BSC
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	427	16 (3,7)*	1,46 (0,67; 3,18)	-	0,343																																															
		BSC	423	11 (2,6)*				Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	428	344 (80,4)	1,05 (0,75; 1,48)	-	0,757	BSC	420	334 (79,5)	Ciężkie zdarzenia niepożądane	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	428	40 (9,3)	0,88 (0,56; 1,38)	-	0,582	BSC	420	44 (10,5)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	428	16 (3,7)	1,59 (0,71; 3,55)	-	0,256	BSC	420	10 (2,4)	Zgony ^A		OMA+BSC	428	0		-	0,193						
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	428	344 (80,4)	1,05 (0,75; 1,48)	-	0,757																																															
		BSC	420	334 (79,5)				Ciężkie zdarzenia niepożądane	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	428	40 (9,3)	0,88 (0,56; 1,38)	-	0,582	BSC	420	44 (10,5)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	428	16 (3,7)	1,59 (0,71; 3,55)	-	0,256	BSC	420	10 (2,4)	Zgony ^A		OMA+BSC	428	0		-	0,193																	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	428	40 (9,3)	0,88 (0,56; 1,38)	-	0,582																																															
		BSC	420	44 (10,5)				Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	428	16 (3,7)	1,59 (0,71; 3,55)	-	0,256	BSC	420	10 (2,4)	Zgony ^A		OMA+BSC	428	0		-	0,193																												
Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	<i>Hanania 2011</i>	OMA+BSC	428	16 (3,7)	1,59 (0,71; 3,55)	-	0,256																																															
		BSC	420	10 (2,4)				Zgony ^A		OMA+BSC	428	0		-	0,193																																							
Zgony ^A		OMA+BSC	428	0		-	0,193																																															

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	Hanania 2011	BSC	420	3 (<1)	0,14 (0,01; 2,70)		
Infekcje górnych dróg oddechowych	Hanania 2011	OMA+BSC	428	96 (22) ^{^^}	1,02 (0,74; 1,41)	-	0,920
		BSC	420	93 (22) ^{^^}			
Zapalenie nosogardzieli	Hanania 2011	OMA+BSC	428	36 (8) ^{^^}	0,92 (0,57; 1,49)	-	0,743
		BSC	420	38 (9) ^{^^}			
Zapalenie zatok	Hanania 2011	OMA+BSC	428	81 (19) ^{^^}	1,01 (0,71; 1,42)	-	0,966
		BSC	420	79 (19) ^{^^}			
Ból głowy	Hanania 2011	OMA+BSC	428	41 (10) ^{^^}	1,20 (0,75; 1,94)	-	0,447
		BSC	420	34 (8) ^{^^}			
Grypa	Hanania 2011	OMA+BSC	428	22 (5) ^{^^}	1,28 (0,67; 2,46)	-	0,449
		BSC	420	17 (4) ^{^^}			
Zapalenie oskrzeli	Hanania 2011	OMA+BSC	428	66 (15) ^{^^}	1,09 (0,75; 1,60)	-	0,642
		BSC	420	60 (14) ^{^^}			
Infekcje dróg moczowych	Hanania 2011	OMA+BSC	428	20 (5) ^{^^}	0,77 (0,42; 1,42)	-	0,407
		BSC	420	25 (6) ^{^^}			
Ból pleców	Hanania 2011	OMA+BSC	428	15 (4) ^{^^}	0,63 (0,32; 1,22)	-	0,169
		BSC	420	23 (5) ^{^^}			
Kaszel	Hanania 2011	OMA+BSC	428	25 (6) ^{^^}	0,84 (0,48; 1,45)	-	0,526
		BSC	420	29 (7) ^{^^}			
Astma	Hanania 2011	OMA+BSC	428	17 (4) ^{^^}	1,29 (0,62; 2,70)	-	0,491
		BSC	420	13 (2) ^{^^}			
Zapalenie płuc	Hanania 2011	OMA+BSC	428	1 (<1) ^{^^}	0,49 (0,04; 5,42)	-	0,560
		BSC	420	2 (<1) ^{^^}			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^]Zgony zaistniałe w okresie leczenia oraz w okresie 6 tygodni po przerwaniu badania

^{^^}Dane pochodzą ze strony ClinicalTrials.gov

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiła utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony oraz poszczególne zdarzenia niepożądane były zbliżone pomiędzy grupą otrzymującą OMA+BSC a grupą kontrolną leczoną OMA. Obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ MEP+BSC VS BSC U DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CIĘŻKĄ ASTMĄ EOZYNOFILOWĄ NIEWYSTARCZAJĄCO KONTROLOWANĄ POMIMO ZASTOSOWANIA TERAPII STANDARDOWEJ

6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W ramach przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność terapii produktem leczniczym CINQAERO® z wybranym komparatorem (MEP+BSC) zarówno dla populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego w przypadku ≥ 2 epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, jak i populacji szerszej nieuwzględniającej liczby zaostrzeń notowanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Mając na uwadze powyższe, przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny dla interwencji opcjonalnej (MEP+BSC).

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne analizujące efektywność kliniczną mepolizumabu dodanego do standardowej terapii przeciwastmatycznej vs BSC, a mianowicie próby kliniczne *SIRIUS* (Bel 2014) [1, 2], *MENSA* (Ortega 2014) [3], *MUSCA* (Chupp 2017) [4], *DREAM* (Pavord 2012) [6]. Ze względu na fakt, iż w badaniu *DREAM*, mepolizumab stosowano w postaci dożylniej (iv), tj. niezgodnie z zapisami uwzględnionymi w charakterystyce produktu leczniczego Nucala (zarejestrowanym sposobem podania mepolizumabu we wskazaniu: leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, jest iniekcja podskórna (sc)), niniejsza próba kliniczna nie została poddana analizie. Natomiast z badania *MENSA* zaczerpnięto dane z ramienia mepolizumabu stosowanego zgodnie z ChPL, tj. (100 mg sc). Wyniki dla ramienia MEP 75 mg iv zostały pominięte.

6.2. Heterogeniczność metodologiczna i kliniczna

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy po stronie mepolizumabu znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.8).

Wszystkie zakwalifikowane prace *SIRIUS* (Bel 2014), *MENSA* (Ortega 2014), *MUSCA* (Chupp 2017) były poprawnie zaprojektowanymi wieloośrodkowymi, prospektywnymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi z podwójnym zaślepieniem (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMIT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W analizowanych badaniach klinicznych szczegółowo przedstawiono opis sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych, jak również opis sposobu maskowania próby. Wyjątek stanowi badanie *MUSCA*, w którym nie przedstawiono opisu metody zaślepienia.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych *Cochrane* (ocena „risk of bias”). Wewszystkich badaniach włączonych do przeglądu nie zidentyfikowano potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wynikającego ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, zaślepienia próby czy prezentacji wyników. W związku z powyższym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego uznano za niskie (ang. *low risk*). Fakt ten świadczy o wysokiej jakości niniejszych prób klinicznych. Ponadto, w każdym z badań przedstawiono szczegółowo informację o utracie pacjentów z badania

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

wraz z podaniem przyczyn utraty pacjentów. Badania kliniczne zaprojektowano w metodyce *superiority*. We wszystkich próbach włączonych do przeglądu szczegółowo przedstawiono opis sposobu oszacowania wielkości próby. Regułę ITT w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa zachowano w przypadku badania *SIRIUS*. W próbie *MUSCA* reguła ITT została zachowana w ocenie skuteczności klinicznej, w przypadku bezpieczeństwa reguła ITT nie została zachowana (wyjątek stanowią następujące punkty końcowe: utrata pacjentów z badania ogółem, jak również utrata z powodu zdarzeń niepożądanych). W badaniu *MENSA*, zarówno w ocenie skuteczności klinicznej, jak również bezpieczeństwa reguła ITT nie została zachowana.

W przypadku badań *MENSA* i *SIRIUS* wysokie dawki wGKS zdefiniowano jako stosowanie wziewnego flutikazonu lub ekwiwalentu w dawce ≥ 880 μg na lub ≥ 440 μg dobowo (pacjenci: 12-17 lat). W przypadku badania *MUSCA* nie przedstawiono definicji dotyczącej wysokiej dawki wziewnego glikokortykosteroidu.

Ponadto, do udziału w badaniach *MENSA* oraz *MUSCA* zakwalifikowano pacjentów z ≥ 2 zaostrzeniami objawów astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy. W przypadku badania *SIRIUS*, nie zdefiniowano minimalnej liczby zaostrzeń astmy jako kryterium włączenia do badania. Niemniej jednak średnia liczba zaostrzeń astmy wśród pacjentów uczestniczących w badaniach dla MEP podczas 12 miesięcy przed udziałem w badaniu była zbliżona i wynosiła 2,7-3,8.

Średnia geometryczna liczba eozynofiliów we krwi ($1/\mu\text{l}$), wśród pacjentów zakwalifikowanych do badań *MENSA* oraz *SIRIUS* zawiera się w zakresie od 230-320. W badaniu *MUSCA*, wyniki liczby eozynofiliów we krwi przedstawiono jako średnią geometryczną: $\geq 0,30$ ($10^9/\text{l}$). Odsetek pacjentów z liczbą eozynofiliów we krwi wynoszącą ≥ 300 komórek/ μl wyniósł 68% w grupie MEP oraz 60% w grupie BSC (*MUSCA*).

Średnia wieku pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach klinicznych była podobna i zawierała się w zakresie od 49 do 52,1 lat. Większość analizowanej populacji stanowiły kobiety tj. $>50\%$ (wyjątek stanowi badanie *SIRIUS*, w którym odsetek mężczyzn w grupie BSC wynosi 55%). We wszystkich badaniach zakwalifikowanych do przeglądu uczestniczyli pacjenci z niekontrolowaną astmą wg kwestionariusza ACQ, tj. wyjściowa liczba punktów wg ACQ wyniosła $>1,5$ pkt.

We wszystkich badaniach mepolizumab w postaci podskórnej stosowano w dawce 100 mg co 4 tygodnie. Placebo zastosowano w schemacie analogicznym jak w przypadku MEP. Zarówno mepolizumab, jak również placebo zastosowano jako interwencję dodaną do standardowej terapii przeciwastmatycznej (BSC).

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Ponadto nie stwierdzono istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

6.3. Skuteczność kliniczna

W ocenie skuteczności klinicznej mepolizumabu uwzględniono 3 badania kliniczne z randomizacją, w których stosowanie tego leku z terapią standardową (MEP+BSC) porównywano z samą terapią standardową (BSC): *MENSA*, *SIRIUS* oraz *MUSCA*. W niniejszym raporcie w przypadku badania *MENSA* uwzględniono jedynie dane z ramienia mepolizumabu stosowanego zgodnie z ChPL, tj. (100 mg sc). Wyniki dla ramienia MEP 75 mg iv zostały pominięte. Należy podkreślić, że przedstawiono ocenę tylko tych punktów końcowych, dla których było możliwe wykonanie porównania pośredniego reslizumabu z mepolizumabem.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych włączonych do przeglądu po stronie mepolizumabu (Rozdział 14.8). W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności MEP+BSC w porównaniu z BSC.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 8. Skuteczność kliniczna dla porównania MEP+BSC vs BSC

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	HR (95% CI)	Wartość p			
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy	MENZA	MEP+BSC	194	0,44 (0,32; 0,60)	<0,001			
		BSC	191					
Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Częstość występowania (95% CI)	Rate ratio (95% CI)	Wartość p	Wynik metaanalizy*	Ocena heterogeniczności*
Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok	SIRIUS	MEP+BSC	69	1,44 (bd)	0,68	0,040	0,49 (0,41; 0,59) p<0,001 <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=4,088, p=0,130 I ² (inconsistency)=51,1%
		BSC	66	2,12 (bd)	(0,47; 0,99)			
	MENZA	MEP+BSC	194	0,83 (bd)	0,47	<0,001		
		BSC	191	1,74 (bd)	(0,35; 0,64) [^]			
MUSCA	MEP+BSC	273 274	0,51 (bd)	0,42	<0,0001			
	BSC	278 277	1,21 (bd)	(0,31; 0,56)				
Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji	MENZA	MEP+BSC	194	0,08 (bd)	0,39	0,020	0,36 (0,20; 0,67) p<0,001 p<0,001 <i>fixed effects model</i>	Cochran Q=0,094, p=0,759 I ² (inconsistency)=0,0%
		BSC	191	0,20 (bd)	(0,18; 0,83) [^]			
	MUSCA	MEP+BSC	273 274	0,03 (bd)	0,32	0,031		
		BSC	278 277	0,10 (bd)	(0,12; 0,90)			

[^]Podane przez autorów badania, jako różnica w procentowym zmniejszeniu częstości zdarzeń względem BSC (rate ratio obliczono jako 1- przedstawiona różnica).

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść MEP+BSC względem BSC w czasie do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy, średniej liczbie klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok oraz średniej liczbie zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji.

6.4. Bezpieczeństwo

W ocenie bezpieczeństwa omalizumabu uwzględniono 3 badania kliniczne z randomizacją, w których stosowanie tego leku z terapią standardową (MEP+BSC) porównywano z samą terapią standardową (BSC): *MENSA*, *SIRIUS* oraz *MUSCA*.

W niniejszym raporcie w przypadku badania *MENSA* uwzględniono jedynie dane z ramienia mepolizumabu stosowanego zgodnie z ChPL, tj. (100 mg sc). Wyniki dla ramienia MEP 75 mg iv zostały pominięte.

Należy podkreślić, że przedstawiono ocenę tylko tych punktów końcowych, dla których było możliwe wykonanie porównania pośredniego reslizumabu z mepolizumabem.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku Charakterystyka badań klinicznych włączonych do przeglądu po stronie mepolizumabu (Rozdział 14.8).

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki z zakresu oceny skuteczności MEP+BSC w porównaniu z BSC.

Tabela 9. Bezpieczeństwo dla porównania MEP+BSC z BSC (*MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	Wynik metaanalizy (95% CI)*	Ocena heterogeniczności
Utrata pacjentów z badania ogółem	<i>SIRIUS</i>	MEP+BSC	69	3 (4,35)	0,70 (0,15;3,28)	OR = 0,55 (0,30; 1,01) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q 0,551 I ² = 0,0%
		BSC	66	4 (6,06)			
	<i>MENSA</i>	MEP+BSC	194	9 (4,64)	0,73 (0,30; 1,76)		
		BSC	191	12 (6,28)			
	<i>MUSCA</i>	MEP+BSC	273	5 (1,83)	0,35 (0,12; 0,99)		
		BSC	278	14 (5,04)			
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>SIRIUS</i>	MEP+BSC	69	3 (4,35)	0,95 (0,19; 4,91)	OR = 0,65 (0,23; 1,84) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q 0,553 I ² = 0,0%
		BSC	66	3 (4,55)			
	<i>MENSA</i>	MEP+BSC	194	1 (0,52)	0,24 (0,03; 2,19)		
		BSC	191	4 (2,09)			
	<i>MUSCA</i>	MEP+BSC	273	2 (0,73)	1,02 (0,14; 7,28)		
		BSC	278	2 (0,72)			
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>SIRIUS</i>	MEP+BSC	69	57 (82,61)	0,39 (0,13; 1,17)	OR = 0,75 (0,56; 1,00) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q 0,463 I ² = 0,0%
		BSC	66	61 (92,42)			
	<i>MENSA</i>	MEP+BSC	194	152 (78,35)	0,76 (0,46; 1,26)		
		BSC	191	158 (82,72)			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	Wynik metaanalizy (95% CI)*	Ocena heterogeniczności
Ciężkie zdarzenia niepożądane	MUSCA	MEP+BSC	273	192 (70,33)	0,81 (0,56; 1,18)	OR = 0,49 (0,32; 0,77) <i>fixed effects model</i> NNT = 19 (12; 48)	Cochran Q 0,103 I ² = 56,0%
		BSC	278	207 (74,46)			
	SIRIUS	MEP+BSC	69	1 (1,45)	0,07 (0,01; 0,53)		
		BSC	66	12 (18,18)			
	MENSA	MEP+BSC	194	16 (8,25)	0,55 (0,28; 1,05)		
		BSC	191	27 (14,14)			
MUSCA	MEP+BSC	273	15 (5,49)	0,68 (0,34; 1,33)			
	BSC	278	22 (7,91)				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	SIRIUS	MEP+BSC	69	3 (4,35)	0,95 (0,19; 4,91)	OR = 0,58 (0,21; 1,62) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q 0,611 I ² = 0,0%
		BSC	66	3 (4,55)			
	MENSA	MEP+BSC	194	1 (0,52)	0,24 (0,03; 2,19)		
		BSC	191	4 (2,09)			
	MUSCA	MEP+BSC	273	2 (0,73)	0,68 (0,11; 4,08)		
		BSC	278	3 (1,08)			
Zgony	SIRIUS	MEP+BSC	69	0 (0,00)	0,32 (0,01; 7,9)	OR = 0,03 (3,13) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q 0,993 I ² = 0,0%
		BSC	66	1 (1,52)			
	MENSA	MEP+BSC	194	0 (0,00)	0,33 (0,01; 8,08)		
		BSC	191	1 (0,52)			
	MUSCA	MEP+BSC	273	0 (0,00)			
		BSC	278	0 (0,00)			
Infekcje górnych dróg oddechowych	SIRIUS	MEP+BSC	69	3 (4,35)	0,55 (0,13; 2,42)	OR = 0,95 (0,61; 1,46) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q 0,554 I ² = 0,0%
		BSC	66	5 (7,58)			
	MENSA	MEP+BSC	194	24 (12,37)	0,86 (0,48; 1,55)		
		BSC	191	27 (14,14)			
	MUSCA	MEP+BSC	273	17 (6,23)	1,25 (0,60; 2,59)		
		BSC	278	14 (5,04)			
Zapalenie nosogardzieli	SIRIUS	MEP+BSC	69	10 (14,49)	0,95 (0,37; 2,45)	OR = 0,68 (0,49; 0,94) <i>fixed effects model</i> NNT = 19	Cochran Q 0,758 I ² = 0,0%
		BSC	66	10 (15,15)			
	MENSA	MEP+BSC	194	33 (17,01)			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	n (%)	OR (95% CI)*	Wynik metaanalizy (95% CI)*	Ocena heterogeniczności
Zapalenie zatok	MUSCA	BSC	191	46 (24,08)	0,65 (0,39; 1,07)	OR =1,02 (0,57; 1,84) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q 0,839 I ² = 0,0%
		MEP+BSC	273	31 (11,36)	0,65 (0,40; 1,05)		
	SIRIUS	BSC	278	46 (16,55)	1,13 (0,36; 3,55)		
		MEP+BSC	69	7 (10,14)	0,98 (0,49; 1,95)		
	MENZA	BSC	66	6 (9,09)	0,98 (0,49; 1,95)		
		MEP+BSC	194	18 (9,28)	0,98 (0,49; 1,95)		
Ból głowy	SIRIUS	BSC	66	14 (21,21)	0,95 (0,41; 2,17)	OR =0,91 (0,67; 1,23) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q 0,345 I ² = 6,1%
		MEP+BSC	69	14 (20,29)	1,20 (0,72; 2,01)		
	MENZA	BSC	191	33 (17,28)	0,73 (0,48; 1,13)		
		MEP+BSC	194	39 (20,10)	0,73 (0,48; 1,13)		
	MUSCA	BSC	278	59 (21,22)	0,73 (0,48; 1,13)		
		MEP+BSC	273	45 (16,48)	0,73 (0,48; 1,13)		
Grypa	MENZA	BSC	191	6 (3,14)	0,65 (0,18; 2,34)	OR =0,65 (0,18; 2,34)	-
		MEP+BSC	194	4 (2,06)	0,65 (0,18; 2,34)		
Zapalenie oskrzeli	SIRIUS	BSC	66	6 (9,1)	1,25 (0,40; 3,592)	OR =0,65 (0,34; 1,25) <i>fixed effects model</i>	Cochran Q, wartość p 0,174 I ² =45,8%
		MEP+BSC	69	7 (10,14)	0,47 (0,20; 1,07)		
	MENZA	BSC	191	18 (9,42)	0,47 (0,20; 1,07)		
		MEP+BSC	194	9 (4,64)	0,47 (0,20; 1,07)		
Ból pleców	MENZA	BSC	191	7 (3,66)	2,04 (0,81; 5,18)	OR =1,17 (0,42; 3,22) <i>random effects model</i>	Cochran Q 0,085 I ² = 66,3%
		MEP+BSC	194	14 (7,22)	0,72 (0,35; 1,50)		
	MUSCA	BSC	278	18 (6,47)	0,72 (0,35; 1,50)		
		MEP+BSC	273	13 (4,76)	0,72 (0,35; 1,50)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść MEP+BSC względem BSC w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zapalenia nosogardzieli. Dla pozostałych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

7. WYNIKI PORÓWNANIA POŚREDNIEGO RES+BSC VS OMA+BSC

7.1. Wstęp

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranym w drodze analizy problemu decyzyjnego komparatorem (OMA+BSC). Zdecydowano, zatem o próbie porównania pośredniego przez wspólną referencję – tj. przez BSC. Oba leki (RES, OMA) stanowiły terapię dodaną do standardowej terapii przeciwastmacyjnej.

Porównanie pośrednie RES+BSC vs OMA+BSC (komparator dodatkowy) zostanie przeprowadzone w oparciu o wyniki badań 4 randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiły wykonanie takiego porównania, w tym 2 badania dotyczące reslizumabu: *Castro 2015b* oraz *Castro 2015b* oraz 2 badania dotyczące omalizumabu: *ETOPA (Niven 2008)* oraz *Hanania 2011*. Dotyczyły one szerszej populacji niż wnioskowana, ale w związku z brakiem dostępnych doniesień naukowych dla populacji dorosłych pacjentów z ciężką, eozynofilową astmą oskrzelową, u których choroba jest niewystarczająco kontrolowana przy zastosowaniu kortykosteroidów wziewnych w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego oraz raportuje się ≥ 2 zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, autorzy niniejszej analizy uznali za zasadne uwzględnienie ww. prób klinicznych, celem przeprowadzenia porównania pośredniego.

7.2. Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział14.5 oraz Rozdział14.7).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 10. Metodologia badań włączonych do analizy pośredniej (ocena heterogeniczności metodologicznej)

Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zasłепienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia (tyg.)	Testowana hipoteza	Analiza ITT	Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Liczba ośrodków
Badania dotyczące porównania: RES+BSC vs BSC									
<i>Castro 2015a</i>	TAK	TAK	równoległe	RES+BSC: 245 BSC: 244	52	Superiority (lub inna)	Skuteczność: zachowana Bezpieczeństwo: niezachowana*	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	128
<i>Castro 2015b</i>	TAK	TAK	równoległe	RES+BSC: 232 BSC: 232	52	Superiority (lub inna)	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	104
Badania dotyczące porównania: OMA+BSC vs BSC									
<i>ETOPA (Niven 2008)</i>	TAK	NIE	równoległe	OMA+BSC: 115 BSC: 49	52	Superiority	Skuteczność: zachowana [^]	Duże ryzyko błędu (badanie o niskiej wiarygodności)	49
<i>Hananía 2011</i>	TAK	TAK	równoległe	OMA+BSC: 427 BSC: 421	48	Superiority	Skuteczność: zachowana Bezpieczeństwo: analizę przeprowadzono dla safety population	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	197

*Z wyjątkiem: utraty pacjentów z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia

[^]Z wyjątkiem punktu końcowego: ocena jakości życia wg kwestionariusza AQLQ – zmiana względem wartości wyjściowej

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wszystkie zakwalifikowane prace były wieloośrodkowymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Większość badań przeprowadzona z zastosowaniem podwójnej ślepej próby (*double-blind*) z wyjątkiem badania ETOPA (Niven 2008), które było badaniem typu *open-label*.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”). W badaniach: *Castro 2015a*, *Castro 2015b*, *Hanania 2011* 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 niniejszych prób klinicznych. Natomiast w przypadku badania ETOPA potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego uznano za wysokie.

Wszystkie włączone próby kliniczne zostały zaprojektowane w metodyce typu *superiority*. Okres leczenia w poszczególnych badaniach wynosił od 48 do 52 tygodni.

Liczebności populacji w większości włączonych badaniach były wysokie, przekraczające 100 pacjentów w jednej z analizowanych grup. Wyjątek stanowi badanie ETOPA, w którym liczebność populacji w jednym z ramion była stosunkowo niska i wynosiła 49 pacjentów.

W analizie skuteczności reguła ITT została zachowana we wszystkich próbach klinicznych. Natomiast w przypadku oceny bezpieczeństwa reguła ITT została zachowana w badaniu *Castro 2015b*.

7.3. Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów oraz kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.5 oraz Rozdział 14.7).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 11. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Populacja	Średni wiek (lata)	Mężczyźni, n (%)	Wartość % FEV ₁ , średnia w % (SD)	Odwracalność FEV ₁ , średnia w % (SD)	Średnia liczba zaostrzeń astmy w ciągu 12 miesięcy przed badaniem, (SD)	Czas od diagnozy astmy w latach, średnia (SD)	Wynik AQLQ w pkt., średnia (SD)
Badania dotyczące porównania: RES+BSC vs BSC								
Castro 2015a	Astma eozynoflowa, niewystarczająco kontrolowana pomimo stosowania wziewnego flutykazonu lub ekwiwalentu w dawce ≥440 µg na dzień z lub bez innych leków kontrolujących przebieg choroby. 80% pacjentów stanowiłi pacjenci z ciężką astmą eozynoflową (GINA 4 i 5)	RES+BSC: 48 (38-57)* BSC: 49 (38-57)*	RES+BSC: 103 (42) BSC: 83 (34)	RES+BSC: 63,6 (18,6)^ BSC: 65,0 (19,8)^	RES+BSC: 26,1 (15,5) BSC: 26,3 (18,1)	RES+BSC: 1,9 (1,6)\$ BSC: 2,1 (2,3)\$	RES+BSC: 19,7 (15,2) BSC: 18,8 (14,2)	RES+BSC: 4,30 (1,12) BSC: 4,16 (1,09)
Castro 2015b	Astma eozynoflowa, niewystarczająco kontrolowana pomimo stosowania wziewnego flutykazonu lub ekwiwalentu w dawce ≥440 µg na dzień z lub bez innych leków kontrolujących przebieg choroby. 80% pacjentów stanowiłi pacjenci z ciężką astmą eozynoflową (GINA 4 i 5)	RES+BSC: 48 (37-56,5)* BSC: 48 (39,5-57)	RES+BSC: 88 (38) BSC: 82 (35)	RES+BSC: 70,4 (21,0) BSC: 68,0 (18,9)	RES+BSC: 28,1 (16,1) BSC: 28,7 (23,8)	RES+BSC: 1,9 (1,6)\$ BSC: 2,0 (1,8)\$	RES+BSC: 18,2 (14,4) BSC: 18,7 (13,3)	RES+BSC: 4,35 (1,02) BSC: 4,22 (1,08)
Badania dotyczące porównania: OMA+BSC vs BSC								
ETOPA (Niven 2008)	Przewlekła (>2 lata), ciężka astma alergiczna (wg wytycznych NHLBI), słabo kontrolowana pomimo stosowania wysokich dawek	OMA+BSC: 38,7 (15,52);	OMA+BSC: 29 (25,2)	OMA+BSC: (20,45)	bd	bd	bd	bd
				BSC: 64,1 (19,17)				

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynoflową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Badanie	Populacja	Średni wiek (lata)	Mężczyźni, n (%)	Wartość % FEV ₁ , średnia w % (SD)	Odwrotność FEV ₁ , średnia w % (SD)	Średnia liczba zaostrzeń astmy w ciągu 12 miesięcy przed badaniem, (SD)	Czas od diagnozy astmy w latach, średnia (SD)	Wynik AQLQ w pkt., średnia (SD)
	wziewnych kortykosteroidów (>1000 µg ekwiwalentu beklometazonu) z LABA	37,0 (12,0-73,0)**	BSC: 15 (30,6)					
		BSC: 39,3 (13,39); 40,0 (15,0-71,0)						
Honania 2011	Przewlekła (≥1 rok), ciężka, astma alergiczna (wg wytycznych NAEPP), niewystarczająco kontrolowana przy zastosowaniu wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów oraz LABA z lub bez terapii kontrolującej przebieg choroby (w tym doustne kortykosteroidy)	OMA+BSC: 43, 7 (14,3) BSC: 45,3 (13,9)	OMA+BSC: 165 (38,6) BSC: 126 (29,9)	OMA+BSC: 65,4 (15,2) BSC: 64,4 (13,9)	bd	OMA+BSC: 2,0 (2,2)& BSC: 1,9 (1,5)&	OMA+BSC: 22,8 (15,4) BSC: 24,7 (15,8)	OMA+BSC: 4,0 (1,1) BSC: 3,9 (1,1)

**Mediana (zakres międzylkowy)

**Mediana (zakres)

^Przed bronchodilatacją

\$Kliniczne zaostrzenia astmy (liczba/pacjenta)

& Zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Do wszystkich badań włączano pacjentów obu płci w wieku 12-75 lat. Średnia wieku w większości badań była podobna i wynosiła 37-49 lat. Większość analizowanej populacji stanowiły kobiety (>58%). Średnia wartość % FEV₁ wynosiła 63,6-70,7%. Średnią odwracalność FEV₁ przedstawiono wyłącznie w badaniach po stronie reslizumabu i wynosiła ona: 26,1-28,7%. Czas trwania choroby został przedstawiony tylko w 3 badaniach i wynosił 18,2-24,7 lat. Średni wynik AQLQ, oceniony w trzech badaniach (*Castro 2015a, Castro 2015b, Hanania 2011*), był zbliżony pomiędzy włączonymi badaniami i wahał się w zakresie od 3,9-4,35 pkt.

Populację porównania pośredniego stanowili pacjenci z ciężką astmą, kwalifikujący się do leczenia z zastosowaniem leków biologicznych (reslizumab, omalizumab), czyli pacjenci stosujący wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów wraz z innymi lekami kontrolującymi przebieg choroby, u których pomimo zastosowanego leczenia występuje niewystarczająca kontrola choroby (zaostżenia).

Badania po stronie reslizumabu dotyczyły pacjentów z astmą eozynofilową, natomiast w przypadku omalizumabu do badań włączano pacjentów z astmą alergiczną IgE zależną. Kryterium dotyczące fenotypu astmy stanowiło znaczące kryterium różnicujące badania. W przypadku badań oceniających efektywność kliniczną reslizumabu (*Castro 2015a, Castro 2015b*) odsetek pacjentów z ciężką astmą stanowił 80%. W związku z powyższym do niniejszej analizy w badaniach po stronie omalizumabu w przypadku badania *ETOPA* uwzględniono wyniki pochodzące z publikacji *Niven 2008*, które dotyczyły populacji pacjentów z ciężką astmą alergiczną (w niniejszej analizie nie uwzględniono natomiast danych dla populacji ogółem z badania *ETOPA* [Ayres 2004], ponieważ 47% pacjentów stanowili chorzy z umiarkowaną astmą alergiczną). Populację w badaniu *Hanania 2011* stanowili pacjenci z ciężką astmą alergiczną.

Średnia liczba zaostżeń odnotowana u pacjentów w ciągu ostatnich 12 miesięcy była zbliżona pomiędzy badaniami po stronie reslizumabu (*Castro 2015a, Castro 2015b*) oraz badaniem po stronie omalizumabu (*Hanania 2011*) i wynosiła 1,9-2,1 zaostżeń/pacjenta/rok. Natomiast w badaniu *ETOPA* nie przedstawiono informacji na temat średniej liczby zaostżeń.

Badania dotyczące reslizumabu oraz omalizumabu uwzględniały populacje chorych, które były zbliżone do populacji definiowanych w charakterystykach produktów leczniczych.

7.4. Opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowe charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.5 oraz Rozdział 14.7).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące interwencji zastosowanych w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 12. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Terapia standardowa (BSC)	Inne leki dozwolone w czasie trwania badania
Badania dotyczące porównania: RES+BSC vs BSC					
<i>Castro 2015a</i>	RES+BSC PL+BSC	RES: w dawce 3,0 mg/kg co 4 tygodnie (13 dawek) PL: co 4 tygodnie (13 dawek)	Infuzja, dożylnie	Standardowe leczenie astmy, uwzględniające (ale nie wyłącznie): LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy (≤ 10 mg na dobę prednizolonu lub ekwiwalentu prednizolonu), antagonistów receptora leukotrienu oraz kromoglikan sodowy w stałych dawkach.	SABA
<i>Castro 2015b</i>	RES+BSC PL+BSC	RES: w dawce 3,0 mg/kg co 4 tygodnie (13 dawek) PL: co 4 tygodnie (13 dawek)	Infuzja, dożylnie	Standardowe leczenie astmy, uwzględniające (ale nie wyłącznie): LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy (≤ 10 mg na dobę prednizolonu lub ekwiwalentu prednizolonu), antagonistów receptora leukotrienu oraz kromoglikan sodowy w stałych dawkach.	SABA
Badania dotyczące porównania: OMA+BSC vs BSC					
<i>ETOPA (Niven 2008)</i>	OMA+BSC PL+BSC	OMA: co 2 [u chorych wymagających dawki leku ≥ 300 mg] lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE	Podskórnie	Opieka medyczna i leczenie wg wytycznych NHLBI: średnie lub wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów, z lub bez LABA, systemowe kortykosteroidy w najcięższej postaci astmy [4. stopień leczenia astmy])	Salbutamol jako lek ratunkowy
<i>Hananian 2011</i>	OMA+BSC PL+BSC	OMA: co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE PL	Podskórnie	Wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg/ 2 x dzień [flutkazon] + LABA	Albuterol jako lek ratunkowy, doustne kortykosteroidy w celu leczenia zaostrzeń astmy [§] , leki przeciweleukotrienu (w tym montelukast i zafirlukast), zileuton, doustne, wziewne lub donosowe leki przeciwwchłonięciowe; stabilizatory komórek tucznych (w tym kromoglikan i nedokromil); immunoterapia swoista, teofilina, leczenie podtrzymujące doustnymi kortykosteroidami stosowanymi przewlekłe

[§] Dozwolone dostosowywanie dawkowania

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

W 2 badaniach dotyczących ocenianej interwencji (*Castro 2015a, Castr 2015b*) reslizumab podawano w dawce 3 mg/kg, co 4 tygodnie, dożylnie za pomocą infuzji.

W próbach klinicznych po stronie komparatora (*ETOPA, Hanania 2011*) omalizumab podawano za pomocą iniekcji podskórnych, co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE.

Zarówno reslizumab, jak i omalizumab stosowano jako terapie uzupełniające standardowe leczenie przeciwastmatyczne.

Wspólną grupą referencyjną pomiędzy badaniami dla RES+BSC a komparatorem (OMA+BSC) była standardowa terapia przeciwastmatyczna (BSC).

Oprócz standardowej terapii przeciwastmatycznej we wszystkich włączonych badaniach (*Castro 2015a, Castro 2015b, ETOPA, Hanania 2011*) dopuszczono możliwość stosowania leków z grupy SABA jako terapii ratunkowej.

7.5. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Należy podkreślić, że w badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach włączonych do bezpośredniego porównania ocenianej interwencji (RES+BSC vs BSC).

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną:

- Odsetek chorych z ≥ 1 klinicznym zaostrzeniem astmy;
- Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy;
- Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok;
- Ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ;
- Częstość stosowania SABA [liczba wziewów/dzień];
- Zmiana wartości FEV₁ [L].

W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa porównanie pośrednie zostało przeprowadzone dla kluczowych punktów końcowych pozwalających wnioskować o bezpieczeństwie porównywanych interwencji:

- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania;
- Zgony;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane;
- Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.

7.6. Wyniki porównania pośredniego – skuteczność kliniczna

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy pośredniej dotyczącej porównania skuteczności klinicznej RES+BSC z OMA+BSC. Szczegółowe dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych zestawiono w tabelach znajdujących się w rozdziałach: 4.3 oraz 5.3.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego skuteczności RES+BSC z komparatorem (OMA+BSC) dla 48-52 tygodni leczenia dla następujących punktów końcowych: odsetek chorych z ≥ 1 klinicznym zaostrzeniem astmy, czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy, średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok, ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ, częstość stosowania SABA [liczba wziewów/dzień] oraz zmiana wartości FEV₁ [L].

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; RES+BSC vs OMA+BSC

Punkt końcowy	RES+BSC vs BSC	OMA+BSC vs BSC	Wynik porównania pośredniego: RES+BSC vs OMA+BSC
	OR/HR/Rate ratio/MD (95% CI)	OR/HR/Rate ratio/MD (95% CI)	OR/HR/Rate ratio/MD (95% CI), wartość p
≥ 1 kliniczne zaostrzenie astmy	0,46 (0,35; 0,60)*	0,75 (0,57; 0,99)^	0,61 (0,42; 0,90) p=0,013
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy	0,537 (0,437; 0,659)&	0,74 (0,60; 0,93)\$	0,73 (0,54; 0,98) p=0,036
Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok	0,46 (0,37; 0,58)**	0,58 (0,25; 0,91)^^	0,79 (0,40; 1,57) p=0,507
Ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ	0,23 (0,16; 0,39)¥	0,63 (-0,27; 1,52)^^	-0,40 (-1,30; 0,50) p=0,385
Częstość stosowania SABA [liczba wziewów/dzień]	-0,16 (-0,39; 0,06)¥	-0,28 (-0,60; 0,04)\$	0,12 (-0,27; 0,51) p=0,548
Wartość FEV ₁ [L]	0,11 (0,067; 0,15)¥	0,31 (0,068; 0,551)	-0,20 (-0,45; 0,05) p=0,110

*Iloraz szans obliczony na podstawie metaanalizy badań: *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b*

^Iloraz szans obliczony na podstawie pojedynczego badania: *Hanania 2011*

&Hazard względny obliczony na podstawie metaanalizy badań: *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b*

\$Hazard względny przedstawiony przez autorów publikacji *Hanania 2011*

**Rate ratio obliczony przez autorów publikacji na podstawie badań: *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b*

^^MD obliczona na podstawie metaanalizy badań: *ETOPA* oraz *Hanania 2011*

¥MD obliczona na podstawie metaanalizy badań: *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b*

§MD obliczona na podstawie pojedynczego badania: *Hanania 2011*

§§ MD obliczona na podstawie pojedynczego badania: *ETOPA*

Wykazano istotną statystycznie przewagę ocenianej interwencji (RES+BSC) nad OMA+BSC odnośnie wystąpienia ≥ 1 klinicznego zaostrzenia astmy po 48-52 tygodniach leczenia. Oszacowany w wyniku porównania pośredniego iloraz szans wynosi 0,61 (95% CI: 0,42; 0,90), co oznacza, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie RES+BSC stanowi 61% tej szansy w grupie OMA+BSC.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Istotną statystycznie przewagę RES+BSC nad OMA+BSC odnotowano również odnośnie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy. Obliczony na podstawie porównania pośredniego hazard względny wynosi 0,73 (95% CI: 0,54; 0,98), co oznacza, że RES+BSC w porównaniu do OMA+BSC zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy podczas 48-52 tygodni leczenia.

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

7.7. Wyniki porównania pośredniego – bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy pośredniej dotyczącej porównania bezpieczeństwa RES+BSC z OMA+BSC. Szczegółowe dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych zestawiono w tabelach znajdujących się w rozdziałach: 4.4 oraz 5.4.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa RES+BSC z komparatorem (OMA+BSC) dla 48-52 tygodni leczenia dla następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane oraz poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.

Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; RES+BSC vs OMA+BSC

Punkt końcowy	RES+BSC vs BSC	OMA+BSC vs BSC	Wynik porównania pośredniego: RES+BSC vs OMA+BSC
	OR (95% CI)*	OR (95% CI)^	OR (95% CI), wartość p
Utrata pacjentów z badania ogółem	0,91 (0,62; 1,33)	0,84 (0,61; 1,18)	1,08 (0,65; 1,79) p=0,756
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	0,74 (0,35; 1,59)	1,46 (0,67; 3,18)	0,51 (0,17; 1,50) p=0,220
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,61 (0,43; 0,85)	1,05 (0,75; 1,48)	0,58 (0,36; 0,94) p=0,027
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0,71 (0,46; 1,08)	0,88 (0,56; 1,38)	0,81 (0,43; 1,50) p=0,498
Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	0,70 (0,33; 1,47)	1,59 (0,71; 3,55)	0,44 (0,15; 1,32) p=0,143
Zgony	0,33 (0,01; 8,13)**	0,14 (0,01; 2,70)	2,36 (0,03; 185,54) p=0,700
Poszczególne zdarzenia niepożądane			
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,83 (0,33; 2,09)	1,02 (0,74; 1,41)	0,81 (0,31; 2,16) p=0,679
Zapalenie nosogardzieli	0,78 (0,56; 1,10)	0,92 (0,57; 1,49)	0,84 (0,47; 1,53) p=0,582

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Punkt końcowy	RES+BSC vs BSC	OMA+BSC vs BSC	Wynik porównania pośredniego: RES+BSC vs OMA+BSC
	OR (95% CI)*	OR (95% CI)^	OR (95% CI), wartość p
Zapalenie zatok	0,75 (0,45; 1,23)	1,01 (0,71; 1,42)	0,74 (0,40; 1,37) p=0,339
Ból głowy	1,12 (0,33; 3,83)	1,20 (0,75; 1,94)	0,93 (0,25; 3,48) p=0,918
Grypa	0,78 (0,45; 1,36)	1,28 (0,67; 2,46)	0,61 (0,26; 1,43) p=0,255
Zapalenie oskrzeli	0,37 (0,20; 0,68)	1,09 (0,75; 1,60)	0,34 (0,17; 0,70) p=0,003
Infekcje dróg moczowych	1,08 (0,49; 2,36)	0,77 (0,42; 1,42)	1,40 (0,52; 3,79) p=0,505
Ból pleców	1,20 (0,66; 2,17)	0,63 (0,32; 1,22)	1,91 (0,78; 4,66) p=0,158
Kaszel	0,69 (0,34; 1,38)	0,84 (0,48; 1,45)	0,82 (0,34; 2,00) p=0,666
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane			
Astma	0,72 (0,36; 1,46)	1,29 (0,62; 2,70)	0,56 (0,20; 1,54) p=0,260
Zapalenie płuc	0,69 (0,21; 2,30)	0,49 (0,04; 5,42)	1,41 (0,09; 21,61) p=0,806

*Iloraz szans obliczony na podstawie pojedynczego badania: *Hanania 2011*

^Iloraz szans obliczony na podstawie metaanalizy badań: *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b*

**Iloraz szans obliczony na podstawie pojedynczego badania: *Castro 2015a*

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano, że po 48-52 tygodniach leczenia częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zapalenia oskrzeli jest znamienne statystycznie niższa w grupie pacjentów leczonych ocenianą interwencją w porównaniu do OMA+BSC. Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

8. WYNIKI PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO RES+BSC VS MEP+BSC

8.1. Wstęp

W procesie systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z wybranym w drodze analizy problemu decyzyjnego komparatorem (MEP+BSC). Zdecydowano, zatem o próbie porównania pośredniego przez wspólną referencję – tj. przez BSC. Oba leki (RES, MEP) stanowiły terapię dodaną do standardowej terapii przeciwastmatycznej.

Porównanie pośrednie RES+BSC vs MEP+BSC (komparator dodatkowy) zostanie przeprowadzone w oparciu o wyniki badań 5 randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiły wykonanie takiego porównania, w tym 2 badania dotyczące reslizumabu: *Castro 2015b* oraz *Castro 2015b* oraz 3 badania dotyczące mepolizumabu: *SIRIUS (Bel 2014)*, *MENSA (Ortega 2014)* i *MUSCA (Chupp 2017)*. Z badania MENSA zacerpnięto dane z ramienia mepolizumabu stosowanego zgodnie z ChPL, tj. (100 mg sc). Wyniki dla ramienia MEP 75 mg iv zostały pominięte.

8.2. Metodologia badań włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.5 oraz Rozdział 14.8).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 15. Metodologia badań włączonych do analizy pośredniej (ocena heterogeniczności metodologicznej)

Badanie	Randomizowane badanie kliniczne	Zasłепienie (double-blind)	Rodzaj badania	Liczebność populacji	Czas trwania leczenia (tyg.)	Testowana hipoteza	Analiza ITT	Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Liczba ośrodków
Badania dotyczące porównania: RES+BSC vs BSC									
Castro 2015a	TAK	TAK	równoległe	RES+BSC: 245 BSC: 244	52	superiority	Skuteczność: zachowana Bezpieczeństwo: niezachowana*	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	128
Castro 2015b	TAK	TAK	równoległe	RES+BSC: 232 BSC: 232	52	superiority	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	104
Badania dotyczące porównania: MEP+BSC vs BSC									
MENSA	TAK	NIE	równoległe	MEP+BSC: 194 BSC: 191	32	superiority	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	270
SIRIUS	TAK	TAK	równoległe	MEP+BSC: 69 BSC: 66	24	superiority	Zachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	38
MUSCA	TAK	TAK	równoległe	MEP+BSC: 274 BSC: 277	20	superiority	Skuteczność: zachowana Bezpieczeństwo: niezachowana*	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)	146

*Z wyjątkiem: utraty pacjentów z badania ogółtem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wszystkie zakwalifikowane prace były poprawnie zaprojektowanymi wieloośrodkowymi, prospektywnymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi z podwójnym zaślepieniem (*podtyp IIA* według klasyfikacji AOTMiT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. W analizowanych badaniach klinicznych szczegółowo przedstawiono opis sposobu randomizacji pacjentów do poszczególnych grup terapeutycznych, jak również opis sposobu maskowania próby.

Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych *Cochrane* (ocena „*risk of bias*”). Wewszystkich badaniach włączonych do przeglądu nie zidentyfikowano potencjalnych czynników ryzyka wystąpienia błędu systematycznego wynikającego ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, zaślepienia próby czy prezentacji wyników. W związku z powyższym ryzyko wystąpienia błędu systematycznego uznano za niskie (ang. *low risk*). Fakt ten świadczy o wysokiej jakości niniejszych prób klinicznych. Ponadto, w każdym z badań przedstawiono szczegółowo informację o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn utraty pacjentów.

Wszystkie włączone próby kliniczne zostały zaprojektowane w metodyce typu *superiority*. Okres leczenia w poszczególnych badaniach wynosił od 20 do 52 tygodni. Agregacja wyników dla odmiennych okresów leczenia i obserwacji została przeprowadzona mając na uwadze specyfikę omawianego problemu zdrowotnego (astma jako choroba wymagającego długoterminowego leczenia) oraz idącą za tym koncepcją wyboru możliwie najdłuższych okresów obserwacji dostępnych w badaniach.

Liczebności populacji w większości włączonych badaniach były wysokie, osiągające lub przekraczające 200 pacjentów w poszczególnych ramionach badań. Wyjątek stanowi badanie *SIRIUS*, w którym liczebność populacji w każdym z ramion była stosunkowo niska i wynosiła 66-69 pacjentów.

Regułę ITT w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa zachowano w przypadku badań *Castro 2015b* oraz *SIRIUS*. W badaniach *Castro 2015a* oraz *MUSCA* reguła ITT została zachowana w ocenie skuteczności klinicznej, w przypadku bezpieczeństwa reguła ITT nie została zachowana (wyjątek stanowią następujące punkty końcowe: utrata pacjentów z badania ogółem, jak również utrata z powodu zdarzeń niepożądanych). W badaniu *MENSA*, zarówno w ocenie skuteczności klinicznej, jak również bezpieczeństwa reguła ITT nie została zachowana.

8.3. Opis populacji badań włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów oraz kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach zakwalifikowanych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.5 oraz Rozdział 14.8).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 16. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Populacja	Średni wiek (lata)	Mężczyźni, n (%)	Wartość % FEV ₁ , średnia w % (SD)	Odwracalność FEV ₁ , średnia w % (SD)	Średnia liczba zaostrzeń astmy w ciągu 12 miesięcy przed badaniem, (SD)	Czas od diagnozy astmy w latach, średnia (SD)	Wynik AQLQ w pkt., średnia (SD)
Badania dotyczące porównania: RES+BSC vs BSC								
Castro 2015a	Astma eozynofilowa, niewystarczająco kontrolowana pomimo stosowania wziewnego flutyzononu lub ekwiwalentu w dawce ≥440 µg na dzień z lub bez innych leków kontrolujących przebieg choroby. 80% pacjentów stanowili pacjenci z ciężką astmą eozynofilową (GINA 4 i 5)	RES+BSC: 48 (38-57)* BSC: 49 (38-57)*	RES+BSC: 103 (42) BSC: 83 (34)	RES+BSC: 63,6 (18,6)^ BSC: 65,0 (19,8)^	RES+BSC: 26,1 (15,5) BSC: 26,3 (18,1)	RES+BSC: 1,9 (1,6)\$ BSC: 2,1 (2,3)\$	RES+BSC: 19,7 (15,2) BSC: 18,8 (14,2)	RES+BSC: 4,30 (1,12) BSC: 4,16 (1,09)
Castro 2015b	Astma eozynofilowa, niewystarczająco kontrolowana pomimo stosowania wziewnego flutyzononu lub ekwiwalentu w dawce ≥440 µg na dzień z lub bez innych leków kontrolujących przebieg choroby. 80% pacjentów stanowili pacjenci z ciężką astmą eozynofilową (GINA 4 i 5)	RES+BSC: 48 (37-56,5)* BSC: 48 (39,5-57)	RES+BSC: 88 (38) BSC: 82 (35)	RES+BSC: 70,4 (21,0) BSC: 68,0 (18,9)	RES+BSC: 28,1 (16,1) BSC: 28,7 (23,8)	RES+BSC: 1,9 (1,6)\$ BSC: 2,0 (1,8)\$	RES+BSC: 18,2 (14,4) BSC: 18,7 (13,3)	RES+BSC: 4,35 (1,02) BSC: 4,22 (1,08)
Badania dotyczące porównania: MEP+BSC vs BSC								
MENSA	Astma eozynofilowa, niewystarczająco kontrolowana pomimo stosowania wziewnego flutyzononu lub ekwiwalentu w dawce ≥880 µg lub ≥440 µg na dobę + LABA lub inny lek kontrolujący objawy astmy ± doustne GSK. Utrwalona obturacja oskrzeli. Liczba eozynofiliów we krwi	MEP+BSC: 51 BSC: 49	MEP+BSC: 78 (40) BSC: 84* (44)	MEP+BSC: 59,3 BSC: 62,4	MEP+BSC: 20,5 BSC: 19,5	MEP+BSC: 3,8 BSC: 3,6	MEP+BSC: 20,5 (12,9) BSC: 19,5 (14,6)	MEP+BSC: 2,26 (1,27) BSC: 2,28 (1,19)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Badanie	Populacja	Średni wiek (lata)	Mężczyźni, n (%)	Wartość % FEV ₁ , średnia w % (SD)	Odwracalność FEV ₁ , średnia w % (SD)	Średnia liczba zaostrzeń astmy w ciągu 12 miesięcy przed badaniem, (SD)	Czas od diagnozy astmy w latach, średnia (SD)	Wynik AQLQ w pkt., średnia (SD)
	≥300/μl w okresie 12 msc. przed skriningiem lub ≥150 w fazie wstępnej. ≥2 zaostrzenia astmy w okresie 12 miesięcy.							
SIRIUS	Astma eozynofilowa, niewystarczająco kontrolowana pomimo stosowania doustnych GKS + wziewnego flutikazonu lub ekwiwalentu w dawce ≥880 μg lub ≥440 μg na dobę + inny lek kontrolujący objawy astmy. Utrwalona obturacja oskrzeli. Liczba eozynofiliów we krwi ≥300/μl w okresie 12 msc. przed skriningiem lub ≥150 w fazie wstępnej.	MEP+BSC: 50 BSC: 50	MEP+BSC: 25 (36) BSC: 36 (55)	MEP+BSC: 59,6 BSC: 57,8	MEP+BSC: 27,3 BSC: 24,7	MEP+BSC: 3,3 BSC: 2,9	MEP+BSC: 17,4 (11,8) BSC: 20,1 (14,4)	MEP+BSC: 2,2 (1,3) BSC: 2,0 (1,2)
MUSCA	Astma eozynofilowa, niewystarczająco kontrolowana pomimo stosowania wysokich dawek wGKS w ciągu 12 msc. przed włączeniem do badania + inny lek kontrolujący objawy astmy. Utrwalona obturacja oskrzeli. Liczba eozynofiliów we krwi ≥300/μl w okresie 12 msc. przed skriningiem lub ≥150 w fazie wstępnej. ≥2 zaostrzenia astmy w okresie 12 miesięcy. ≥2 zaostrzenia astmy w okresie 12 miesięcy.	MEP+BSC: 49,8 BSC: 52,1	MEP+BSC: 125 (46) BSC: 101 (36)	MEP+BSC: 55,5 BSC: 55,2	MEP+BSC: 22,0 BSC: 20,5	MEP+BSC: 2,9 BSC: 2,7	MEP+BSC: 19,5 (14,7) BSC: 19,6 (15,0)	MEP+BSC: 2,2 (1,1) BSC: 2,2 (1,2)

* Mediana (zakres międzykwartylowy)

^ Przed bronchodilatatorem

\$ Kliniczne zaostrzenia a stmy (liczba/pacjenta)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Do wszystkich badań włączano pacjentów obu płci w wieku 12-75 lat. Średnia wieku w większości badań była podobna i wynosiła 48-52 lat. Większość analizowanej populacji stanowiły kobiety (>58%). Średnia wartość % FEV₁ wynosiła 55,5-70,7% natomiast średnia odwracalność FEV₁: 19,5-28,7%. Czas trwania choroby był zliżony dla wszystkich włączonych do analizy badań i wynosił od 17,4 do 20,5 lat. Średni wynik AQLQ w badaniach dla MEP wahał się w zakresie od 2,0 do 2,28 pkt, natomiast w badaniach dla RES był nieco wyższy i wynosił 4,16-4,35 pkt.

Populację porównania pośredniego stanowili pacjenci z ciężką astmą, kwalifikujący się do leczenia z zastosowaniem leków biologicznych (reslizumab, mepolizumab), czyli pacjenci stosujący wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów wraz z innymi lekami kontrolującymi przebieg choroby, u których pomimo zastosowanego leczenia występuje niewystarczająca kontrola choroby (zaostżenia).

Średnia liczba zaostżeń odnotowana u pacjentów w ciągu ostatnich 12 miesięcy była zbliżona pomiędzy badaniami i wynosiła 1,9-3,8 zaostżeń/pacjenta/rok.

Badania dotyczące reslizumabu oraz mepolizumabu uwzględniały populacje chorych, które były zbliżone do populacji definiowanych w charakterystykach produktów leczniczych.

8.4. Opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Szczegółowe charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.5 oraz Rozdział 14.8).

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące interwencji zastosowanych w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania pośredniego.

Tabela 17. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania leku	Terapia standardowa (BSC)	Inne leki dozwolone w czasie trwania badania
Badania dotyczące porównania: RES+BSC vs BSC					
Castro 2015a	RES+BSC PL+BSC	RES: w dawce 3,0 mg/kg co 4 tygodnie (13 dawek) PL: co 4 tygodnie (13 dawek)	Infuzja, dożylnie	Standardowe leczenie astmy, uwzględniające (ale nie wyłącznie): LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy (≤ 10 mg na dobę prednizolonu lub ekwiwalentu prednizolonu), antagonistów receptora leukotrienowego oraz kromoglikan sodowy w stałych dawkach.	SABA
Castro 2015b	RES+BSC PL+BSC	RES: w dawce 3,0 mg/kg co 4 tygodnie (13 dawek) PL: co 4 tygodnie (13 dawek)	Infuzja, dożylnie	Standardowe leczenie astmy, uwzględniające (ale nie wyłącznie): LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy (≤ 10 mg na dobę prednizolonu lub ekwiwalentu prednizolonu), antagonistów receptora leukotrienowego oraz kromoglikan sodowy w stałych dawkach.	SABA
Badania dotyczące porównania: MEP+BSC vs BSC					
MENSA	MEP+BSC PL+BSC	MEP: w dawce 100 mg co 4 tygodnie PL: co 4 tygodnie	Podskórnie	Standardowe leczenie astmy, uwzględniające (ale nie wyłącznie): LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy, jak również inne leki kontrolujące astmę oprócz daustnych GKS (włączając leki z grupy LTRA, LAMA, teofilinę).	-
SIRIUS	MEP+BSC PL+BSC	MEP: w dawce 100 mg co 4 tygodnie PL: co 4 tygodnie	Podskórnie	Standardowe leczenie astmy, uwzględniające (ale nie wyłącznie): LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy, jak również inne leki kontrolujące astmę oprócz daustnych GKS (włączając leki z grupy LTRA, LAMA, teofilinę).	-
MUSCA	MEP+BSC PL+BSC	MEP: w dawce 100 mg co 4 tygodnie PL: co 4 tygodnie	Podskórnie	Standardowe leczenie astmy, uwzględniające (ale nie wyłącznie): LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy, jak również inne leki kontrolujące astmę oprócz daustnych GKS (włączając leki z grupy LTRA, LAMA, teofilinę).	-

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

W badaniach dotyczących ocenianej interwencji (*Castro 2015a, Castr 2015b*) reslizumab podawano w dawce 3 mg/kg, co 4 tygodnie, dożylnie za pomocą infuzji. W próbach klinicznych po stronie komparatora (*MENSA, SIRIUS, MUSCA*) mepolizumab podawano za pomocą iniekcji podskórnych, co 4 tygodnie, w dawce 100 mg.

Zarówno reslizumab, jak i mepolizumab stosowano jako terapie uzupełniające standardowe leczenie przeciwastmatyczne.

Wspólną grupą referencyjną pomiędzy badaniami dla RES+BSC a komparatorem (MEP+BSC) była standardowa terapia przeciwastmatyczna (BSC).

Oprócz standardowej terapii przeciwastmatycznej w badaniach włączonych po stronie RES dopuszczono możliwość stosowania leków z grupy SABA jako terapii ratunkowej. W badaniach dla MEP nie podano informacji o takiej możliwości.

8.5. Zestawienie punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego

Należy podkreślić, że w badaniach zakwalifikowanych do porównia pośredniego poszukiwano i analizowano wyłącznie punkty końcowe, które uznano za homogenne pod względem definicji oraz okresu obserwacji z punktami końcowymi zidentyfikowanymi w badaniach włączonych do bezpośredniego porównania ocenianej interwencji (RES+BSC vs BSC).

Przeprowadzona analiza punktów końcowych wskazała na możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego w zakresie następujących punktów końcowych oceniających skuteczność kliniczną:

- Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy,
- Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok;
- Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji.

W przypadku oceny profilu bezpieczeństwa porównanie pośrednie zostało przeprowadzone dla kluczowych punktów końcowych pozwalających wnioskować o bezpieczeństwie porównywanych interwencji:

- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania;
- Zgony;
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.

8.6. Wyniki porównania pośredniego – skuteczność kliniczna

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy pośredniej dotyczącej porównania skuteczności klinicznej RES+BSC z MEP+BSC. Szczegółowe dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych zestawiono w tabelach znajdujących się w rozdziałach: 4.3 oraz 6.3.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego skuteczności RES+BSC z komparatorem (MEP+BSC) dla 20-52 tygodni leczenia dla następujących punktów końcowych: czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy, średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok oraz średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; RES+BSC vs MEP+BSC

Punkt końcowy	RES+BSC vs BSC	MEP+BSC vs BSC	Wynik porównania pośredniego: RES+BSC vs MEP+BSC
	HR/Rate ratio (95% CI)	HR/Rate ratio (95% CI)	HR/Rate ratio (95% CI), wartość p
Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy	0,54 (0,44; 0,66) ^a	0,44 (0,32; 0,60)	1,22 (0,84; 1,78) p=0,298
Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok	0,46 (0,37; 0,58)	0,49 (0,41; 0,59) ^a	0,94 (0,70; 1,26) P = 0,683
Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji	0,66 (0,38; 1,16)	0,36 (0,20; 0,67) ^{^^}	1,17 (0,61; 2,27) P = 0,632

&Hazard względy/rate ratio obliczony na podstawie metaanalizy badań: *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b*

^aRate ratio obliczony na podstawie metaanalizy badań: *SIRIUS*, *MENSA* oraz *MUSCA*

^{^^}Rate ratio obliczony na podstawie metaanalizy badań: *MENSA* oraz *MUSCA*

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności, tj. czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy (p=0,298), średniej liczby klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok (p=0,683) oraz średniej liczby zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji (p=0,632).

8.7. Wyniki porównania pośredniego – bezpieczeństwo

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy pośredniej dotyczącej porównania bezpieczeństwa RES+BSC z MEP+BSC. Szczegółowe dane jednostkowe dla analizowanych punktów końcowych zestawiono w tabelach znajdujących się w rozdziałach: 4.4 oraz 6.4.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa RES+BSC z komparatorem (MEP+BSC) dla 20-52 tygodni leczenia dla następujących punktów końcowych: utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony oraz poszczególne zdarzenia niepożądane.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; RES+BSC vs MEP+BSC

Punkt końcowy	RES+BSC vs BSC	MEP+BSC vs BSC	Wynik porównania pośredniego: RES+BSC vs MEP+BSC
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI), wartość p
Utrata pacjentów z badania ogółem	0,91 (0,62; 1,33)	0,55 (0,30; 1,01)	1,65 (0,80; 3,40) p = 0,170
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	0,70 (0,33; 1,48)	0,65 (0,23; 1,84)	1,07 (0,30; 3,90) p = 0,912

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Punkt końcowy	RES+BSC vs BSC	MEP+BSC vs BSC	Wynik porównania pośredniego: RES+BSC vs MEP+BSC
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI), wartość p
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,61 (0,43; 0,85)	0,75 (0,56; 1,00)	0,81 (0,52; 1,26) p=0,347
Ciężkie zdarzenia niepożądane	0,71 (0,46; 1,08)	0,49 (0,32; 0,77)	1,44 (0,78; 2,65) p= 0,246
Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	0,70 (0,33; 1,47)	0,58 (0,21; 1,62)	1,20 (0,34; 4,26) p=0,783
Zgony	0,33 (0,01; 8,13)	0,33 (0,03; 3,13)	1,01 (0,02; 51,03) P = 0,995
Poszczególne zdarzenia niepożądane			
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,83 (0,33; 2,10)	0,95 (0,61; 1,46)	0,88 (0,322,45)* p=0,807
Zapalenie nosogardzieli	0,78 (0,56; 1,10)	0,68 (0,49; 0,94)	1,16 (0,72; 1,86) p=0,543
Zapalenie zatok	0,75 (0,45; 1,23)	1,02 (0,57; 1,84)	0,73 (0,34; 1,58) p = 0,427
Ból głowy	1,12 (0,33; 3,83)	0,91 (0,67; 1,23)	1,23 (0,35; 4,39)* P = 0,750
Grypa	0,78 (0,45; 1,36)	0,65 (0,18; 2,34)	1,20 (0,30; 4,87) p=0,795
Zapalenie oskrzeli	0,37 (0,20; 0,68)	0,65 (0,34; 1,25)	0,59 (0,24; 1,45) p=0,249
Ból pleców	1,20 (0,66; 2,17)	1,17 (0,42; 3,22)	1,03 (0,32; 3,33)* p=0,967

* metoda efektów losowych (model random)

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazano, istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.

9. DODATKOWA ANALIZA SKUTECZNOŚCI ORAZ BEZPIECZEŃSTWA RES+BSC

9.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dodatkowo wyniki 3 randomizowanych badań klinicznych niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu: *Castro 2011* [1], *Bjerner 2016* [2] oraz *Corren 2016* [3].

Badanie *Castro 2011* miało na celu ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa RES+BSC w porównaniu z BSC u dorosłych pacjentów (18-75 lat) z astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dawkach ≥ 440 $\mu\text{g}/\text{dzień}$. W uwzględnionym badaniu wyniki zostały przedstawione po 15 tygodniach. W próbie klinicznej nie przedstawiono informacji na temat wcześniejszej liczby zaostrzeń astmy.

Celem eksperymentu *Bjerner 2016* była porównawcza ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa RES+BSC vs BSC w 16-tygodniowym okresie leczenia w populacji pacjentów w wieku 12-75 lat z astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dawkach ≥ 440 $\mu\text{g}/\text{dzień}$. W omawianym badaniu nie było wymogu wystąpienia wcześniejszych zaostrzeń astmy.

Badanie *Corren 2016* miało na celu analizę efektywności klinicznej RES+BSC w porównaniu z BSC u dorosłych pacjentów (18-65 lat) z astmą niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dawkach ≥ 440 $\mu\text{g}/\text{dzień}$. W uwzględnionym badaniu wyniki zostały przedstawione po 16 tygodniach leczenia. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy wynosił 38-42%.

Szczegółowe dane dotyczące metodyki omawianych badań, charakterystyki wyjściowej pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz szczegółowe charakterystyki interwencji znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 14.6).

9.2. Skuteczność kliniczna

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki zraportowane w badaniach: *Castro 2011*, *Bjerner 2016* oraz *Corren 2016* z zakresu oceny skuteczności RES+BSC względem BSC podczas 15-16 tygodni obserwacji.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 20. Skuteczność kliniczna dla porównania RES+BSC vs BSC (Castro 2011, Bjerner 2016, Corren 2016)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)	MD (95% CI)*
Ocena kontroli objawów astmy wg ACQ	Castro 2011**	RES+BSC	53	15 tyg.	2,8 (0,79)	-0,70 (1,02)	-0,38 (-0,76; 0,01) [†] ; p=0,0541
		BSC	53		2,5 (0,73)	-0,30 (1,01)	
Ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ	Bjerner 2016***	RES+BSC	101	16 tyg.	-	-0,838 [^]	-0,323 (-0,553; -0,094); p=0,0058
		BSC	103		-	-0,514 [^]	
Wskaźnik użyteczności kontroli astmy wg ASUI	Corren 2016**	RES+BSC	394	16 tyg.	2,559 (0,70) ^{^^}	-0,844 [^] (0,90) ^{^^}	-0,195 (-0,387; -0,004); p=0,0457
		BSC	97		2,574 (0,69) ^{^^}	-0,648 [^] (0,86) ^{^^}	
% przewidywanej wartości należnej FEV ₁ przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela	Bjerner 2016	RES+BSC	99	16 tyg.	-	1,138 [^] (1,82) ^{^^}	0,359 (0,047; 0,670); p=0,0241
		BSC	101		-	0,779 [^] (1,83) ^{^^}	
Wartość FEV ₁ przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela	Bjerner 2016	RES+BSC	101	16 tyg.	-	0,129 [^] (0,22) ^{^^}	0,047 (0,009; 0,085); p=0,0160
		BSC	103		-	0,082 [^] (0,22) ^{^^}	
Wartość FEV ₁ przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela	Castro 2011	RES+BSC	52	15 tyg.	66,31 (15,134)	6,19 (11,757)	7,978 (3,304; 12,652) [†] ; p=0,0010
		BSC	52		68,90 (16,325)	-2,44 (12,927)	
Wartość FEV ₁ przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela	Castro 2011#	RES+BSC	52	15 tyg.	2,08 (0,609)	0,18 (0,372)	0,240 (0,088; 0,392) [†] ; p=0,0023
		BSC	52		2,26 (0,746)	-0,08 (0,413)	
Wartość FEV ₁ przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela	Bjerner 2016#	RES+BSC	102	16 tyg.	-	0,286 [^] (0,56) ^{^^}	0,160 (0,060; 0,259); p=0,0018
		BSC	103		-	0,126 [^] (0,56) ^{^^}	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynoflową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Corren 2016 <i>a</i>	RES+BSC	394	16 tyg.	2,089 (0,69) ^{^^}	0,255 [^] (0,46) ^{^^}	0,068 (-0,030; 0,165); p=0,1719
	BSC	97		2,172 (0,63) ^{^^}	0,187 [^] (0,44) ^{^^}	
Castro 2011	RES+BSC	52	15 tyg.	3,13 (0,830)	0,18 (0,460)	0,271 (0,082; 0,460)[^]; p=0,0054
	BSC	52		3,43 (1,020)	-0,13 (0,521)	
Bjerner 2016	RES+BSC	102	16 tyg.	-	0,301 [^] (0,62) ^{^^}	0,130 (0,023; 0,237); p=0,0174
	BSC	103		-	0,172 [^] (0,62) ^{^^}	
Corren 2016 <i>a</i>	RES+BSC	394	16 tyg.	3,041 (0,95) ^{^^}	0,247 [^] (0,52) ^{^^}	0,012 (-0,98; 0,122); p=0,8361
	BSC	97		3,209 (0,91) ^{^^}	0,236 [^] (0,50) ^{^^}	
Bjerner 2016	RES+BSC	102	16 tyg.	-	-0,9 [^] (2,73) ^{^^}	-0,624 (-1,126; -0,121); p=0,0151
	BSC	102		-	-0,3 [^] (2,83) ^{^^}	
Corren 2016 <i>a</i>	RES+BSC	392	16 tyg.	1,9 (1,78) ^{^^}	-0,3 [^] (1,98) ^{^^}	0,063 (-0,340; 0,466); p=0,7589
	BSC	96		2,0 (1,87) ^{^^}	-0,4 (1,86) ^{^^}	
Castro 2011 <i>&</i>	RES+BSC	38	15 tyg.	10,7 (1,7; 67,6)	-95,4 (-100,0; 315,9)	-125 (-214,81; -35,77)[^]; p=0,0068
	BSC	36		8,5 (3,0; 77,0)	-38,7 (-96,0; 1480)	
Castro 2011 <i>&</i>	RES+BSC	52	15 tyg.	0,5 (0,10; 1,50)	-0,40 (-1,50; 0,00)	-0,42 (-0,49; -0,35)[^]; p<0,0001
	BSC	50		0,5 (0,00; 1,20)	0,00 (-0,80; 0,80)	
Bjerner 2016	RES+BSC	102	16 tyg.	-	-529 [^] (272,7) ^{^^}	-494 (-542; -447); p=0,0000
	BSC	103		-	-35 [^] (275) ^{^^}	
Punkt końcowy	Badanie	N	Okres obserwacji	n (%)	OR	Wartość p*
					(95% CI)*	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Zaostrzenie astmy	Castro 2011		15 tyg.	4 (8)	0,33 (0,10; 1,15)	p=0,0833
	RES+BSC	BSC				
	53	53				

* Dane obliczone przez autorów badania

^LSM (least-square mean)

#Wartość FEV₁ wyrażona w L/s

‡Wartość FEV1 wyrażona w L

**W badaniu Castro 2011 oraz w badaniu Corren 2016 zastosowano wersję ACQ-7 tego kwestionariusza (zawierającą 7 pytań)

***W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla wersji ACQ-6 tego kwestionariusza (zawierającą 6 pytań)

& Wynik wyrażony w postaci mediany (zakres)

^^Obliczono na podstawie dostępnych danych

αW badaniu Corren 2016 nie przedstawiono informacji na temat momentu (czasu) pomiaru wartości FEV₁ oraz wartości FVC

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

W badaniu *Castro 2011* zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji (RES+BSC) względem terapii standardowej w ocenie większości punktów końcowych: % przewidywanej wartości należnej FEV₁, wartości parametru FEV₁ oraz parametru FVC przy ocenie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, poziomie eozynofilii w płwocinie indukowanej oraz we krwi.

W przypadku badania *Bjerner 2016* uzyskano znamienność statystyczną na korzyść RES+BSC w porównaniu z BSC w ocenie kontroli objawów astmy wg ACQ-6, w ocenie jakości życia wg instrumentu AQLQ, w ocenie wskaźnika użyteczności kontroli objawów astmy wg ASUI, w zmianie wartości parametru FEV₁ oraz parametru FVC, jak również w przypadku zmiany w częstotliwości stosowania SABA oraz poziomie eozynofilii we krwi.

Natomiast w próbie klinicznej *Corren 2016* znamienność statystyczną odnotowano w ocenie kontroli objawów astmy wg ACQ-7.

Dla pozostałych punktów końcowych uwzględnionych w badaniach *Castro 2011*, *Bjerner 2016* oraz *Corren 2016* przedstawionych w powyższej tabelce nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem (RES+BSC vs BSC).

W poniższej tabelce przedstawiono dodatkowo wyniki skuteczności dla subpopulacji pacjentów z poziomem eozynofilii ≥ 400 komórek/ μ L pochodzące z badania *Corren 2016*.

Tabela 21. Subpopulacja pacjentów z poziomem eozynofilii ≥ 400 komórek/ μ L (*Corren 2016*)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	N	Okres obserwacji	Wartość baseline średnia (SD)	Zmiana względem baseline, średnia (SD)	MD (95% CI)*
Ocena kontroli objawów astmy wg ACQ-7	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	77	16 tyg.	2,501 (0,74)*	-0,858 [^] (0,97)*	-0,490 (-1,010; 0,030); p=0,0643
		BSC	19		2,677 (0,74)*		
Wartość FEV ₁ (L)	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	77	16 tyg.	2,224 (0,81)*	0,272 [^] (0,49)*	0,270 (0,008; 0,532); p=0,0436
		BSC	19		2,153 (0,61)*		
Wartość FVC (L)	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	77	16 tyg.	3,321 (1,08)*	0,230 [^] (0,60)*	0,175 (-0,137; 0,487); p=0,2675
		BSC	19		3,206 (0,77)*		
Częstość stosowania SABA (liczba wziewów/dzień)	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	76	16 tyg.	1,9 (1,83)*	-0,8 (1,83)*	-0,708 (-1,619; 0,204); p=0,1264
		BSC	18		2,2 (1,87)*		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[^]LSM (least-square mean)

#Dane obliczone przez autorów badania

W przeprowadzonej przez autorów badania *Corren 2016* analizie skuteczności w subpopulacji pacjentów z poziomem eozynofilii ≥ 400 komórek/ μ L wykazano, że podczas terapii RES+BSC obserwowano istotny statystycznie wzrost wartości FEV₁. Nie odnotowano natomiast znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych punktów końcowych.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

9.3. Bezpieczeństwo

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono wyniki zaraportowane w badaniach: *Castro 2011*, *Bjemer 2016* oraz *Corren 2016* z zakresu oceny bezpieczeństwa RES+BSC względem BSC podczas 15-16 tygodni obserwacji.

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa dla porównania RES+BSC vs BSC (*Castro 2011*, *Bjemer 2016*, *Corren 2016*)

Punkt końcowy	Badanie	Interw.	Okres obserwacji	N	n (%)
Utrata pacjentów z badania ogółem	<i>Castro 2011</i>	RES+BSC	15 tyg.	53	3 (5,7)*
		BSC		53	9 (17)*
	<i>Bjemer 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	106	18 (17)
		BSC		105	20 (19)
	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	398	58 (15)
		BSC		98	16 (16)
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Castro 2011</i>	RES+BSC	15 tyg.	53	0
		BSC		53	1 (2)*
	<i>Bjemer 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	106	7 (7)
		BSC		105	9 (9)
	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	398	32 (8)
		BSC		98	12 (12)
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia	<i>Castro 2011</i>	RES+BSC	15 tyg.	53	2 (3,8)*
		BSC		53	8 (15,1)*
	<i>Bjemer 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	106	1 (<1)
		BSC		105	2 (2)
	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	398	1 (<1)
		BSC		98	0
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>Castro 2011</i>	RES+BSC	15 tyg.	53	38 (71,7)
		BSC		53	42 (79,2)
	<i>Bjemer 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	103	61 (59)
		BSC		105	66 (63)
	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	395	217* (55)
		BSC		97	72* (74)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (<i>treatment-related AEs</i>)	<i>Bjemer 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	103	12 (12)
		BSC		105	8 (8)
	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	395	28* (7)
		BSC		97	16* (16)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	<i>Castro 2011</i>	RES+BSC	15 tyg.	53	2 (3,8)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

		BSC		53	1 (1,9)	
		RES+BSC		103	4 (4)	
	<i>Bjemer 2016</i>	16 tyg.	BSC	105	1 (<1)	
	<i>Corren 2016</i>	16 tyg.	RES+BSC	395	16 (4)	
		BSC	97	4 (4)		
	Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania	<i>Castro 2011</i>	15 tyg.	RES+BSC	53	1 (1,9)
BSC			53	1 (1,9)		
<i>Bjemer 2016</i>		16 tyg.	RES+BSC	103	6 (6)	
		BSC	105	10 (10)		
<i>Corren 2016</i>		16 tyg.	RES+BSC	395	32* (8)	
		BSC	97	12* (12)		
Pogorszenie astmy		<i>Bjemer 2016</i>	16 tyg.	RES+BSC	103	16 (16)
			BSC	105	20 (19)	
Infekcje górnych dróg oddechowych	<i>Castro 2011</i>	15 tyg.	RES+BSC	53	2 (3,8)	
		BSC	53	5 (9,4)		
	<i>Bjemer 2016</i>	16 tyg.	RES+BSC	103	5 (5)	
		BSC	105	3 (3)		
	<i>Corren 2016</i>	16 tyg.	RES+BSC	395	42 (11)	
		BSC	97	11 (11)		
Zapalenie nosogardzieli	<i>Castro 2011</i>	15 tyg.	RES+BSC	53	11 (20,8)	
		BSC	53	5 (9,4)		
	<i>Bjemer 2016</i>	16 tyg.	RES+BSC	103	6 (6)	
		BSC	105	4 (4)		
	<i>Corren 2016</i>	16 tyg.	RES+BSC	395	13 (3)	
		BSC	97	5 (5)		
Zapalenie zatok	<i>Castro 2011</i>	15 tyg.	RES+BSC	53	2 (3,8)	
		BSC	53	2 (3,8)		
	<i>Bjemer 2015</i>	16 tyg.	RES+BSC	103	4 (4)	
		BSC	105	3 (3)		
	<i>Corren 2016</i>	16 tyg.	RES+BSC	395	22 (6)	
		BSC	97	7 (7)		
Ból głowy	<i>Castro 2011</i>	15 tyg.	RES+BSC	53	2 (3,8)	
		BSC	53	5 (9,4)		
	<i>Bjemer 2016</i>	16 tyg.	RES+BSC	103	11 (11)	
		BSC	105	6 (6)		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	395	13 (3)
		BSC		97	4 (4)
Nadwrażliwość	<i>Castro 2011</i>	RES+BSC	15 tyg.	53	2 (3,8)
		BSC		53	1 (1,9)
Ból gardła i krtani	<i>Castro 2011</i>	RES+BSC	15 tyg.	53	3 (5,7)
		BSC		53	0
Zapalenie oskrzeli	<i>Castro 2011</i>	RES+BSC	15 tyg.	53	2 (3,8)
		BSC		53	3 (5,7)
	<i>Bjemer 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	103	2 (2)
		BSC		105	5 (5)
	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	395	14 (4)
		BSC		97	6 (6)
Zmęczenie	<i>Castro 2011</i>	RES+BSC	15 tyg.	53	4 (7,5)
		BSC		53	2 (3,8)
Rumień	<i>Castro 2011</i>	RES+BSC	15 tyg.	53	2 (3,8)
		BSC		53	1 (1,9)
Infekcje dróg moczowych	<i>Bjemer 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	103	4 (4)
		BSC		105	3 (3)
	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	395	10 (3)
		BSC		97	0
Ból pleców	<i>Castro 2011</i>	RES+BSC	15 tyg.	53	2 (3,8)
		BSC		53	0
	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	395	6 (2)
		BSC		97	3 (3)
Nudności i wymioty	<i>Bjemer 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	103	2 (2)
		BSC		105	0
Zapalenie gardła	<i>Bjemer 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	103	1 (<1)
		BSC		105	3 (3)
Duszność	<i>Bjemer 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	103	4 (4)
		BSC		105	1 (<1)
Alergiczny nieżyt nosa	<i>Bjemer 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	103	1 (<1)
		BSC		105	4 (4)
	<i>Corren 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	395	9 (2)
		BSC		97	3 (3)
Ostre zapalenie zatok	<i>Bjemer 2016</i>	RES+BSC	16 tyg.	103	1 (<1)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

		BSC		105	2 (2)
	Corren 2016	RES+BSC	16 tyg.	395	6 (2)
		BSC		97	3 (3)
Asthma	Corren 2016	RES+BSC	16 tyg.	395	50 (13)
		BSC		97	19 (20)
Grypa	Corren 2016	RES+BSC	16 tyg.	395	8 (2)
		BSC		97	3 (3)
Biegunka	Corren 2016	RES+BSC	16 tyg.	395	4 (1)
		BSC		97	3 (3)
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	Corren 2016	RES+BSC	16 tyg.	395	4 (1)
		BSC		97	3 (3)
Ból gardła	Corren 2016	RES+BSC	16 tyg.	395	4 (1)
		BSC		97	3 (3)
Nudności	Corren 2016	RES+BSC	16 tyg.	395	3 (<1)
		BSC		97	5 (5)
Zawroty głowy	Corren 2016	RES+BSC	16 tyg.	395	3 (<1)
		BSC		97	3 (3)
Stłuczenie	Corren 2016	RES+BSC	16 tyg.	395	3 (<1)
		BSC		97	3 (3)
Zaburzenia smaku	Corren 2016	RES+BSC	16 tyg.	395	1 (<1)
		BSC		97	3 (3)
Zapalenie żołądka i jelit	Corren 2016	RES+BSC	16 tyg.	395	0
		BSC		97	3 (3)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie danych zamieszczonych w powyższej tabeli można stwierdzić, że częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia była nieznacznie niższa w grupie pacjentów leczonych RES+BSC w porównaniu do grupy chorych otrzymujących terapię standardową BSC. Odsetki pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem były niższe w grupie leczonej RES+BSC (55-71,7%) w porównaniu do BSC (63-79,2%).

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była stosunkowo niska oraz zbliżona w obu porównywanych grupach terapeutycznych (RES+BSC vs BSC).

W żadnym z analizowanych badań nie odnotowano wystąpienia zgonu.

10. POSZERZONA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

10.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest reslizumab (produkt leczniczy CINQAERO®) w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego, w przypadku wystąpienia 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe, a w sytuacji nieodnalezienia doniesień dla wyżej zdefiniowanej populacji pacjentów, uwzględnione zostaną również dane dla szerszego wskazania ograniczonego do ciężkiej astmy eozynofilowej niewystarczająco kontrolowanej kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu CINQAERO® w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego CINQAERO® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 03.08.2018, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

10.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu zdarzeń niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku CINQAERO® (reslizumab).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji zdarzeń niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku CINQAERO®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>],

Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [9].

W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa autorzy niniejszego przeglądu oprócz danych z: ChPL oraz raportów o zdarzeniach niepożądanych (EMA, FDA, MHRA, URPLWMIpB, WHO Uppsala Monitoring Centre) postanowili również uwzględnić opublikowane badania *extension* – niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub AEs generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL CINQAERO®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL CINQAERO® [9], które zaczerpnięto w oparciu o dane z badań klinicznych kontrolowanych placebo.

Odsetek pacjentów, którzy przerwali udział w badaniach (uwzględnionych w ChPL) z powodu dowolnego zdarzenia niepożądanego wynosił 5% zarówno dla grupy otrzymującej 3 mg/kg reslizumabu, jak i placebo.

Ogółem 2 195 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę reslizumabu. Wśród nich 1 006 pacjentów z astmą było narażonych na działanie leku przez co najmniej 6 miesięcy, 759 przez co najmniej 1 rok i 237 przez okres dłuższy niż 2 lata (do 3 lat). Działania niepożądane zgłaszane dla reslizumabu podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych w leczeniu astmy przez okres do 52 tygodni w dawce 3 mg/kg, podawanej dożylnie (1 028 pacjentów) przedstawiono poniżej.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Najczęstszym działaniem niepożądanym notowanym podczas leczenia reslizumabem było podwyższone stężenie kinazy kreatynowej we krwi, które wystąpiło u około 2%. Reakcja anafilaktyczna wystąpiła u >1% pacjentów.

Tabela 23. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego CINQAERO® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna			+		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni			+		
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi		+			

Reakcja anafilaktyczna

Podczas badań z zastosowaniem reslizumabu, kontrolowanych placebo oraz otwartych prób klinicznych przeprowadzonych na pacjentach z astmą, poważne działanie niepożądane w postaci reakcji anafilaktycznej zgłoszono i uznano za powiązane z reslizumabem u 3 pacjentów (0,19%). Reakcje takie obserwowano w czasie lub w ciągu 20 minut od zakończenia infuzji reslizumabu i zgłaszano je już po podaniu drugiej dawki reslizumabu. Reakcje ustąpiły całkowicie po standardowym leczeniu, bez żadnych skutków. Objawy obejmowały zajęcie skóry lub błon śluzowych, duszność, świszczący oddech, objawy jelitowo-żołądkowe i dreszcze. Przypadki te prowadziły do przerwania leczenia. Z powodu nakładania się objawów przedmiotowych i podmiotowych nie było możliwe rozróżnienie we wszystkich przypadkach między reakcją anafilaktyczną, inną reakcją nadwrażliwości i reakcją związaną z infuzją.

Ból mięśni

Ból mięśni zgłaszano u 0,97% pacjentów w grupie przyjmującej 3 mg/kg reslizumabu w porównaniu z 0,55% pacjentów (4 z 730) w grupie otrzymującej placebo.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

Podwyższone stężenie kinazy kreatynowej we krwi miało charakter przejściowy i bezobjawowy oraz nie prowadziło do przerwania leczenia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reslizumabu nie należy stosować w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy. Podczas leczenia mogą wystąpić objawy związane z astmą lub zaostrzenia astmy. Należy poinformować pacjentów, że jeśli po rozpoczęciu leczenia objawy astmy nie będą prawidłowo kontrolowane lub nasilią się, to należy zasięgnąć porady lekarskiej.

Nadwrażliwość i reakcje związane z podaniem

Podczas leczenia reslizumabem zgłaszano występowanie ostrych reakcji ogólnoustrojowych, w tym reakcji anafilaktycznych. Takie działania niepożądane obserwowano w czasie infuzji oraz w ciągu 20 minut od jej zakończenia. Pacjentów należy monitorować w czasie podawania reslizumabu oraz przez odpowiedni czas po podaniu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy natychmiast przerwać na stałe podawanie reslizumabu i zapewnić odpowiednie leczenie.

Zakażenia pasożytnicze (jelitowe)

Eozynofile mogą uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z uprzednio występującymi zakażeniami pasożytami jelitowymi należy zastosować leczenie przeciw pasożytnicze przed rozpoczęciem terapii reslizumabem. Jeśli zakażenie wystąpi u pacjentów podczas otrzymywania leczenia reslizumabem i pacjenci nie będą reagować na leczenie przeciw pasożytnicze, należy rozważyć tymczasowe przerwanie terapii.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych dotyczących interakcji reslizumabu z innymi produktami leczniczymi. Dane *in vitro* wskazują, że jest mało prawdopodobne, aby IL-5 i reslizumab wpływały na aktywność CYP1A2, 3A4 lub 2B6. Na podstawie charakterystyki reslizumabu interakcje z innymi lekami nie są oczekiwane. Wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej potwierdzają, że jednoczesne stosowanie antagonistów leukotrienów lub kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo nie ma wpływu na farmakokinetykę reslizumabu.

Reslizumabu nie badano u pacjentów przyjmujących jednocześnie immunosupresyjne produkty lecznicze inne niż kortykosteroidy doustne; z tego powodu profil bezpieczeństwa stosowania i skuteczności reslizumabu u tych pacjentów jest nieznany. Reslizumabu nie badano także u pacjentów otrzymujących żywe szczepionki. Nie ma dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia zakażenia z osób otrzymujących żywe szczepionki na pacjentów otrzymujących reslizumab lub odpowiedzi na nowe immunizacje u pacjentów otrzymujących reslizumab.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej od niż 300 pacjentek) dotyczące stosowania reslizumabu u kobiet w okresie ciąży. Natomiast badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu CINQAERO® w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy reslizumab przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie reslizumabu do mleka. U ludzi podczas pierwszych kilku dni po porodzie przeciwciała mogą przedostać się do krwioobiegu noworodków wraz z mlekiem. W tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią noworodka. Następnie, produkt leczniczy CINQAERO® można stosować w okresie karmienia piersią, jeśli zajdzie taka potrzeba.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Dostępne dane niekliniczne nie wskazują na istnienie wpływu na płodność.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w skład produktu.

10.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA, WHO UMC i URPL

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2], przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [4], EMA (ang. *European Medicines Agency*) [3], MHRA

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

(ang. *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency*) [6], WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre*) [7] oraz URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) [5]. Zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa reslizumabu, aktualne są na dzień 03.08.2018.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono następującą informację związaną z bezpieczeństwem terapii reslizumabem: w sierpniu 2016 roku, produkt leczniczy CINQAERO został zamieszczony na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem. W grudniu opublikowano dokument przedłużający okres dodatkowej obserwacji reslizumabu [8].

Na stronach FDA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (reslizumab).

10.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dodatkowych badań typu *extension*

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego CINQAERO® rozważono uwzględnienie wyników z dodatkowych badań, które nie spełniły predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono abstrakt *Murphy 2015* [10] dotyczący długoterminowego badania *open-label* (NCT01290887) [11] stanowiącego *extension* badań uwzględnionych w niniejszym raporcie: *Bjerner 2016* (NCT01270464), *Castro 2015a* (NCT01287039) oraz *Castro 2015b* (NCT01285323). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa reslizumabu odnaleziono na stronach rejestrów klinicznych *clinicaltrials.gov* (NCT01290887) [11] oraz *clinicaltrialsregister.eu* (2010-024540-15) [12], gdzie status badania określono jako przerwane, a przyczyną przerwania było wcześniejsze osiągnięcie celu dla pierwszorzędnego punktu końcowego w schemacie otwartym (większa liczba włączonych pacjentów tj. 1052 pacjentów w porównaniu do planowanych pierwotnie ok 740 pacjentów).

Do badania *open-label* włączono 1052 pacjentów na terenie 201 ośrodków zlokalizowanych w 30 krajach. Większość włączonych pacjentów stanowili dorośli, jedynie 28 pts było w wieku <18 lat. 46% (480 pacjentów) we wcześniej prowadzonych badaniach otrzymywało placebo, natomiast w fazie *extension* po raz pierwszy reslizumab. Szczegółowa charakterystyka badania opisana na podstawie danych zamieszczonych na stronach rejestrów klinicznych znajduje się w załączniku.

W ramach profilu bezpieczeństwa na podstawie *extension* NCT01290887 przedstawiono dane dotyczące:

- liczb i odsetków pacjentów, u których wystąpiły TEAEs (*treatment emergent adverse events*) – co najmniej 1 TEAE, ciężkie TEAEs, zależne od leczenia TEAEs, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, poważne TEAEs, zgony, TEAEs występujące do okresu obserwacji oraz TEAEs występujące podczas 90 dni obserwacji;
- liczb i odsetków pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem oraz poszczególne ciężkie AEs u co najmniej 2 pacjentów;
- liczb i odsetków pacjentów, u których wystąpiły inne (nie ciężkie) AEs w okresie obserwacji do 2 lat.

Analiza była przeprowadzona dla populacji safety tj. łącznie 1051 pacjentów (480 pts w podgrupie PL-RES i 571 pts w podgrupie RES-RES).

Poniżej w tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły wszystkie omawiane powyżej punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa długim (2 lata) okresie obserwacji.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa w okresie do 2 lat; RES (NCT01290887)

Badanie	AE	Podgrupa	N	n (%)	
TEAEs					
NCT01290887	≥1 TEAE	PL-RES	480	359 (74,8*)	
		RES-RES	571	385 (67,4*)	
	Poważne TEAEs	PL-RES	480	31 (6,5*)	
		RES-RES	571	47 (8,2*)	
	Zależne od leczenia TEAEs	PL-RES	480	49 (10,2*)	
		RES-RES	571	41 (7,2*)	
	TEAEs prowadzące do przerwania leczenia	PL-RES	480	6 (1,3*)	
		RES-RES	571	12 (2,1*)	
	Ciężkie TEAEs	PL-RES	480	33 (6,9*)	
		RES-RES	571	45 (7,8*)	
	Zgony	PL-RES	480	1 (0,2*)	
		RES-RES	571	2 (0,4*)	
	TEAEs występujące do okresu <i>follow-up</i>	PL-RES	480	344 (71,7*)	
		RES-RES	571	367 (64,3*)	
	TEAEs występujące w okresie <i>follow-up</i>	PL-RES	480	78 (16,3*)	
		RES-RES	571	82 (14,4*)	
	Ciężkie AEs				
	NCT01290887	Ciężkie AEs ogółem		1051	78 (7,42)
Astma			1051	18 (1,71)	
Zawał mięśnia sercowego		Populacja ogółem	1051	2 (0,19)	
Kamica żółciowa			1051	2 (0,19)	
Infekcja dróg moczowych			1051	2 (0,19)	
Rak piersi			1051	3 (0,29)	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Badanie	AE	Podgrupa	N	n (%)
	Czerniak złośliwy		1051	2 (0,19)
	Próba samobójcza		1051	2 (0,19)
	Polipy nosa		1051	2 (0,19)
	Szok hipowolemiczny		1051	2 (0,19)
Inne AEs				
NCT01290887	Ogółem		1051	519 (49,38)
	Zapalenie oskrzeli		1051	62 (5,90)
	Zapalenie nosogardzieli		1051	150 (14,27)
	Zapalenie zatok	Populacja ogółem	1051	77 (7,33)
	Infekcja górnych dróg oddechowych		1051	107 (10,18)
	Ból głowy		1051	73 (6,95)
	Astma		1051	301 (28,64)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

11. WNIOSKI

11.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego CINQAERO® (substancja czynna: reslizumab) stosowanego w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego (RES+BSC), w przypadku wystąpienia 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, z:

- omalizumabem w subpopulacji chorych z astmą alergiczną (OMA+BSC)
- oraz mepolizumabem (MEP+BSC).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych typu *head-to-head* bezpośrednio porównujących efekty leczenia produktem leczniczym CINQAERO® z wybranymi komparatorami (OMA+BSC oraz MEP+BSC) zarówno dla populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego w przypadku ≥ 2 epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, jak i populacji szerszej nieuwzględniającej liczby zaostrzeń notowanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

W związku z powyższym, przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania publikacji dla interwencji (RES+BSC) w celu przeprowadzenia porównania pośredniego. W procesie wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych, porównujących RES+BSC z BSC we wnioskowanej populacji pacjentów.

Odnaleziono natomiast 2 badania randomizowane *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b*, w których porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo RES+BSC z BSC u pacjentów z astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach. Do zidentyfikowanych prób klinicznych włączano pacjentów z co najmniej 1 epizodem zaostrzenia astmy, przy czym średnia liczba zaostrzeń/pacjenta/rok wynosiła 1,9-2,1.

Autorzy niniejszej analizy za zasadne uznali uwzględnienie badań dla szerszej populacji pacjentów, a mianowicie chorych z astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach, w celu wykazania pełnej charakterystyki efektywności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowanej interwencji. Wyniki dwu odnalezionych pierwotnych badań z randomizacją zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja *Castro* z 2015 roku [1]), odnaleziono również dodatkowe dane dotyczące wyników badań w rejestrze *ClinicalTrials.gov* [2], [3].

Zgodnie z zapisami znajdującymi się w ChPL dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) 763 (80%) spośród 953 pacjentów z badań *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* spełniało warunki GINA 4 i 5: populacja pacjentów z ciężką astmą eozynofilową.

W celu przeprowadzenia porównania pośredniego, zastosowano także dodatkową strategię wyszukiwania publikacji dla interwencji opcjonalnych (OMA+BSC oraz MEP+BSC).

W wyniku systematycznego wyszukiwania dla OMA nie odnaleziono badań dla wnioskowanego wskazania. Zidentyfikowano natomiast 2 opublikowane badania kliniczne *ETOPA* (*Ayres 2004*, *Niven 2008*) oraz *Hanania 2011* umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej RES+BSC z OMA+BSC

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

przez wspólną grupę referencyjną (BSC) dla szerszej populacji, tj. dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego. Autorzy analizy uznali za zasadne przeprowadzone analizy pośredniej dla szerszej populacji w celu umożliwienia wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych opcji terapeutycznych w analizowanej jednostce chorobowej.

W wyniku systematycznego wyszukiwania dla MEP zidentyfikowano 4 badania randomizowane analizujące efektywność kliniczną mepolizumabu dodanego do standardowej terapii przeciwastmatycznej vs BSC, a mianowicie próby kliniczne SIRIUS (Bel 2014), MENSA (Ortega 2014), MUSCA (Chupp 2017) oraz DREAM (Pavord 2012). Ze względu na fakt, iż w badaniu DREAM, mepolizumab stosowano w postaci dożylną (iv), tj. niezgodnie z zapisami uwzględnionymi w charakterystyce produktu leczniczego Nucala (zarejestrowanym sposobem podania mepolizumabu we wskazaniu: leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, jest iniekcja podskórna (sc)), niniejsza próba kliniczna nie została poddana analizie. Natomiast z badania MENSA zaczerpnięto dane z ramienia mepolizumabu stosowanego zgodnie z ChPL, tj. (100 mg sc). Wyniki dla ramienia MEP 75 mg iv zostały pominięte.

Podjmując decyzję dotyczącą przeprowadzenia analizy pośredniej (RES+BSC vs OMA+BSC i RES+BSC vs MEP+BSC), autorzy przeglądu wzięli pod uwagę fakt, iż pośrednie porównanie interwencji przez wspólny komparator wymaga, aby badania włączone do obu porównań bezpośrednich były do siebie zbliżone pod względem metodologicznym, wyjściowej charakterystyki populacji, definicji punktów końcowych oraz czasu obserwacji.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT).

Bezpośrednie porównanie reslizumabu dodanego do standardowej terapii stosowanej w astmie wykazało, iż w zakresie wystąpienia ≥ 1 klinicznego zaostrzenia astmy po 52 tygodniach leczenia oraz czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z BSC. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że RES+BSC istotnie statystycznie zmniejszał roczną częstość klinicznych zaostrzeń choroby w porównaniu do BSC, jak również zaostrzeń astmy, które wymagały zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni. Oprócz tego wśród pacjentów leczonych RES+BSC odnotowano poprawę wartości parametru FEV₁, poprawę kontroli objawów astmy, przejawiającą się zmniejszeniem wyniku punktowego kwestionariusza ACQ oraz poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza AQLQ w porównaniu z BSC. Ponadto stosowanie RES+BSC w porównaniu z BSC przyczynia się do uzyskania poprawy wskaźnika użyteczności kontroli objawów astmy oraz zmniejszenia poziomu eozynofilii we krwi.

Świadczy to o wyjątkowej pozycji przedmiotowej interwencji, której stosowanie zapewnia znamienny wpływ względem wszystkich ww. punktów końcowych.

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona dla 52 tygodni wykazała, iż RES+BSC jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do BSC. W przypadku częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, pogorszenia astmy oraz zapalenia oskrzeli RES+BSC wykazał znamienne statystycznie lepsze wyniki względem BSC.

Wyniki porównania pośredniego z komparatorem (OMA+BSC) wykazały przewagę RES+BSC względem OMA+BSC w zakresie wystąpienia ≥ 1 klinicznego zaostrzenia astmy po 48-52 tygodniach leczenia. Porównanie pośrednie wykazało również, iż RES+BSC jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z OMA+BSC w zakresie czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wnioskować, zatem należy, iż skuteczność leczenia reslizumabem jako terapii *add-on* do BSC u dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych, jest bardziej skuteczna w porównaniu do terapii omalizumab + leczenie standardowe.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego dla 48-52 tygodni leczenia wykazano, że oceniana interwencja (RES+BSC) jest terapią o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do komparatora (OMA+BSC). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zapalenia oskrzeli była istotnie statystycznie niższa w przypadku stosowania RES+BSC w porównaniu do OMA+BSC.

Wyniki porównania pośredniego z komparatorem (MEP+BSC) nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności, tj. czasu do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy, średniej liczby klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok oraz średniej liczby zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji.

Wnioskować, zatem należy, iż skuteczność leczenia reslizumabem jako terapii *add-on* do BSC u dorosłych pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną ciężką astmą eozynofilową, pomimo stosowania wysokich dawek kortykosteroidów wziewnych, jest porównywalna do terapii mepolizumab + leczenie standardowe.

Na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego wykazano, że oceniana interwencja (RES+BSC) jest terapią o podobnym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do komparatora (MEP+BSC). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wykazały, iż reslizumab dodany do standardowej terapii stosowanej w astmie jest lekiem o dobrym profilu bezpieczeństwa.

Obecnie refundowane (dostępne w ramach programu lekowego) opcje terapeutyczne w postaci omalizumabu i mepolizumabu, stanowią leczenie z wyboru i są zalecane, podobnie jak RES, przez wytyczne kliniczne w analizowanej populacji pacjentów. Zarówno reslizumab, omalizumab, jak i mepolizumab wpływają na poprawę kluczowych parametrów oceny skuteczności leczenia ciężkiej astmy eozynofilowej, w tym jakości życia i związanym z nią samopoczuciem osób objętych terapią. Należy jednak zauważyć, że OMA jest wskazany głównie w podgrupie pacjentów z astmą alergiczną (IgE zależną). Ponadto, wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego (RES+BSC vs OMA+BSC) wskazują, że reslizumab charakteryzuje się wyższą skutecznością i lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do OMA.

Pomimo dostępnych terapii refundowanych w tym wskazaniu, potrzeby pacjentów z ciężką astmą eozynofilową wciąż są częściowo niezaspokojone i wielu chorych doświadcza niekontrolowanych objawów choroby i ciężkich ataków astmy. Pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego CINQAERO®, stanowiącego skuteczną alternatywę leczenia biologicznego, umożliwi dostęp pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach, niekwalifikujących się do omalizumabu, a wymagających zastosowania leczenia biologicznego, u których raportuje się 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, do skutecznego i bezpiecznego leczenia.

11.2. Wnioski z poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona poszerzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy CINQAERO® jest lekiem bezpiecznym oraz bardzo dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową, niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Zgodnie z informacjami zawartymi w CHPL nie stwierdzono bardzo częstego występowania jakiegokolwiek działania niepożądanego.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację, że produkt leczniczy CINQAERO® został zamieszczony na liście preparatów objętych dodatkowym monitoringiem (sierpień 2016 r.). W grudniu 2016 r. opublikowano dokument przedłużający okres dodatkowej obserwacji reslizumabu.

Na stronach FDA, MHRA, WHO UMC oraz URPL nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji (reslizumab).

W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano także wyniki długoterminowego badania *open-label* (NCT01290887) stanowiącego *extension* badań uwzględnionych w niniejszym raporcie: *Bjerner 2016* (NCT01270464), *Castro 2015a* (NCT01287039) oraz *Castro 2015b* (NCT01285323). Analiza została przeprowadzona dla populacji *safety* obejmującej łącznie 1051 pacjentów (480 pts w podgrupie PL-RES i 571 pts w podgrupie RES-RES) w 2-letnim okresie obserwacji. W badaniu częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w okresie leczenia (TEAE) – co najmniej 1 TEAE, ciężkie TEAEs, zależne od leczenia TEAEs, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, poważne TEAEs, zgony, TEAEs występujące do okresu obserwacji oraz TEAEs występujące podczas 90 dni obserwacji, była zbliżona pomiędzy grupą PL-RES a grupą RES-RES. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, pozostałych zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych została przedstawiona dla populacji ogółem. Najczęściej występującym ciężkim zdarzeniem niepożądanym była astma. Natomiast do najczęściej występujących pozostałych zdarzeń niepożądanych należały: astma, zapalenie nosogardzieli oraz infekcje górnych dróg oddechowych.

Podsumowując, u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach zastosowanie preparatu CINQAERO® można uznać za bezpieczne oraz dobrze tolerowane.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

12. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wyjściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (opisanego w APD).

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

Ograniczenia ogólne

- Brak opublikowanych badań oceniających efektywność kliniczną stosowania reslizumabów w leczeniu uzupełniającym, w populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego w przypadku wystąpienia 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekle przez okres dłuższy niż 3 dni. W związku z powyższym, zasadnym było przedstawienie dostępnych danych dla populacji szerszej niż wnioskowana, tj. dorośli pacjenci z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego;
- Brak badań *head to head* bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego CINQAERO® z wybranymi komparatorami (OMA+BSC oraz MEP+BSC), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w celu oceny efektów leczenia CINQAERO® w porównaniu z wymienionymi wyżej komparatorami;
- Autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz (brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/postery/listy/komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań).
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych (wartość przybliżeń).
- Brak obliczeń statystycznych z powodu niedokładnego sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (np. brak miar rozrzutu, sposób przedstawienia wyników uniemożliwiający agregację danych z kilku badań).

Porównanie bezpośrednie: RES+BSC vs BSC

- Badania *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* uwzględniają pacjentów z astmą eozynofilową w stopniu nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego. W publikacji *Castro 2015*, jak również na stronie *clinicaltrials.gov* nie przedstawiono informacji na temat odsetka pacjentów z ciężką astmą eozynofilową. Jednakże zgodnie z zapisami znajdującymi się ChPL dla produktu leczniczego CINQAERO® 763 (80%) spośród 953 pacjentów z badań *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* spełniało warunki GINA 4 i 5 i stanowiło populację pacjentów z ciężką astmą eozynofilową;
- Badania *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* uwzględniają pacjentów w wieku 12-75 lat. Na podstawie publikacji *Castro 2015* oraz danych dostępnych na stronie *clinicaltrials.gov* trudno jest określić odsetek populacji poniżej 18 roku życia. Natomiast na podstawie danych z badań przedstawionych w analizie

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

ekonomicznej odsetek pacjentów powyżej 18 roku życia wynosi ok 80%, przy czym jest to odsetek pacjentów dorosłych z ciężką astmą eozynofilową (GINA 4 i 5);

- Badania *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* uwzględniają pacjentów z ≥ 1 epizodem zaostrzeń astmy w ciągu roku, jednak średnia liczba zaostrzeń/pacjenta/rok wynosiła 1,9-2,1.
- W przypadku metaanalizy dla porównania RES+BSC vs BSC stwierdzono heterogeniczność wyników dla następujących punktów końcowych: infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, alergiczny nieżyt nosa oraz zawroty głowy. Nie stwierdzono przyczyn heterogeniczności wyników.

Porównanie pośrednie: RES+BSC vs OMA+BSC

- Niska wiarygodność badania włączonego do porównania pośredniego: *ETOPA (Niven 2008)*;
- Brak zaślepienia w badaniu *ETOPA (Niven 2008)*, badanie typu *open-label*;
- W badaniu *ETOPA (Niven 2008)* nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania;
- Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto ze strony *clinicaltrials.gov*;
- Omalizumab stanowi komparator dla reslizumabu w szczególnej populacji chorych wykazujących jednocześnie fenotyp astmy alergicznej IgE-zależnej oraz astmy eozynofilowej – z uwagi jednak na brak dostępnych danych dla takiej subpopulacji, porównanie pośrednie przeprowadzono w całej populacji analizowanych badań.

Porównanie pośrednie: RES+BSC vs MEP+BSC

- Brak opisu metody zaślepienia w badaniu *MUSCA*;
- Czas trwania leczenia różnił się pomiędzy poszczególnymi badaniami i wynosił: 52 tyg. (*Castro 2015a* i *Castro 2015b*) oraz 32 tyg. (*MENSA*), 24 tyg. (*SIRIUS*) i 20 tyg. (*MUSCA*) w badaniach dla porównania MEP+BSC vs PL+BSC. Agregacja wyników dla odmiennych okresów leczenia i obserwacji została przeprowadzona mając na uwadze specyfikę omawianego problemu zdrowotnego (astma jako choroba wymagającego długoterminowego leczenia) oraz idącą za tym koncepcją wyboru możliwie najdłuższych okresów obserwacji dostępnych w badaniach.
- W przypadku badania *MUSCA* (ramię mepolizumabu) nie przedstawiono dokładnej definicji dotyczącej dawki wziewnego glikokortykosteroidu (podano informację, iż były to „wysokie dawki”).

W badaniu *SIRIUS* nie zdefiniowano minimalnej liczby zaostrzeń astmy jako kryterium włączenia. Jednak średnia liczba zaostrzeń astmy wśród pacjentów uczestniczących w badaniach dla MEP podczas 12 miesięcy przed udziałem w badaniu była zbliżona i wynosiła 2,7-3,8. W przypadku prób klinicznych *MENSA* i *MUSCA* (MEP) do badania włączono pacjentów z ≥ 2 zaostrzeniami objawów astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy.

13. Dyskusja

13.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla leku CINQAERO® nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, jednostki chorobowej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych.

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu).

W przypadku projektowania strategii wyszukiwania dla omalizumabu i mepolizumabu zastosowano ograniczenie, co do jednostki chorobowej oraz co do rodzaju badań w celu identyfikacji randomizowanych badań klinicznych.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim. Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, w których analizowano porównanie efektywności klinicznej stosowania reslizumabu w leczeniu uzupełniającym w populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego (RES+BSC) w przypadku wystąpienia 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni.

W związku z powyższym do niniejszej analizy uwzględniono 3 przeglądy systematyczne dla populacji do szerszej tj. ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną (Capon 2017, Wang 2016 oraz Li 2016).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia produktem leczniczym CINQAERO® z wybranymi komparatorami (OMA+BSC oraz MEP+BSC) zarówno dla populacji dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego w przypadku ≥ 2 epizodów zaostrzeń w ciągu ostatniego roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe przez okres dłuższy niż 3 dni, jak i populacji szerszej nieuwzględniającej liczby zaostrzeń notowanych w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

W związku z powyższym, przeprowadzono dodatkową strategię wyszukiwania publikacji dla interwencji (RES+BSC) w celu przeprowadzenia porównania pośredniego. W procesie wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych, porównujących RES+BSC z BSC we wnioskowanej populacji pacjentów.

Odnaleziono natomiast 2 badania randomizowane Castro 2015a oraz Castro 2015b, w których porównywano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo RES+BSC z BSC u pacjentów z astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach. Do zidentyfikowanych prób klinicznych

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

włączano pacjentów z co najmniej 1 epizodem zaostrzenia astmy, przy czym średnia liczba zaostrzeń/pacjenta/rok wynosiła 1,9-2,1.

W związku z powyższym autorzy niniejszej analizy za zasadne uznali uwzględnienie badań dla szerszej populacji pacjentów, a mianowicie chorych z astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach. Wyniki badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowego artykułu (publikacja Castro z 2015 roku).

W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowe strategie wyszukiwania dla OMA+BSC i MEP+BSC pod kątem przeprowadzenia pośredniej analizy efektywności klinicznej z RES+BSC przez wspólną grupę referencyjną – tj. przez BSC.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych dla OMA nie odnaleziono badań dla wnioskowanego wskazania. Zidentyfikowano natomiast 2 opublikowane badania kliniczne *ETOPA* (Ayres 2004, Niven 2008) oraz *Hanania 2011* umożliwiające przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej RES+BSC z OMA+BSC przez wspólną grupę referencyjną (BSC) dla szerszej populacji, tj. dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną korynkosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego.

Ponadto zidentyfikowano 4 badania randomizowane analizujące efektywność kliniczną mepolizumabu dodanego do standardowej terapii przeciwastmatycznej vs BSC, a mianowicie próby kliniczne *SIRIUS* (Bel 2014), *MENSA* (Ortega 2014), *MUSCA* (Chupp 2017) oraz *DREAM* (Pavord 2012). Ze względu na fakt, iż w badaniu *DREAM*, mepolizumab stosowano w postaci dożylniej (iv), tj. niezgodnie z zapisami uwzględnionymi w charakterystyce produktu leczniczego Nucala (zarejestrowanym sposobem podania mepolizumabu we wskazaniu: leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową, jest iniekcja podskórna (sc)), niniejsza próba kliniczna nie została poddana analizie. Natomiast z badania *MENSA* załączono dane z ramienia mepolizumabu stosowanego zgodnie z ChPL, tj. (100 mg sc). Wyniki dla ramienia MEP 75 mg iv zostały pominięte.

W ramach wyszukiwania odnaleziono ponadto 3 randomizowane badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu: *Castro 2011*, *Bjerner 2016* oraz *Corren 2016*. Jednakże w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego CINQAERO® autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dodatkowo wyniki zidentyfikowanych badań.

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). W ramach poszerzonej oceny bezpieczeństwa zaprezentowano także wyniki długoterminowego badania *open-label* (NCT01290887) stanowiącego extension badań uwzględnionych w niniejszym raporcie: *Bjerner 2016* (NCT01270464), *Castro 2015a* (NCT01287039) oraz *Castro 2015b* (NCT01285323).

Nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani postmarketingowych analizujących efektywność kliniczną ocenianej interwencji.

13.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [1, 2] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji - Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [3].

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [3]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1, 2].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla RES+BSC (CINQAERO®) właściwymi komparatorami dla niniejszego preparatu są:

- omalizumab stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (OMA+BSC) w subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną;
- mepolizumab stosowany jako leczenie uzupełniające do terapii standardowej (MEP+BSC).

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory, znajdują się w APD [4].

13.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrakolowaniem wyników badania na populację gencjalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane. Również w większości przypadków kryteria włączenia, jak i wykluczenia z poszczególnych badań były precyzyjne.

Zgodnie z zapisami ChPL [5] wskazaniem do stosowania produktu leczniczego CINQAERO® jest leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego.

W APD zostały przedstawione szczegółowe kryteria proponowanego programu lekowego [4].

Poniżej przeanalizowano zgodność większości kryteriów rejestracyjnych i refundacyjnych z populacją uwzględnioną w badaniach dotyczących oceny reslizumabu włączonych do niniejszego przeglądu (*Castro 2015a*, *Castro 2015b*):

- wiek powyżej 18. roku życia: do badań uwzględnionych w niniejszym przeglądzie (*Castro 2015a*, *Castro 2015b*) włączano pacjentów w wieku 12-75 lat. Mediana wieku wynosiła natomiast 48-49. Na podstawie publikacji *Castro 2015* oraz danych dostępnych na stronie *clinicaltrials.gov* trudno jest określić odsetek populacji poniżej 18 roku życia. Natomiast na podstawie danych z badań przedstawionych w analizie ekonomicznej odsetek pacjentów powyżej 18 roku życia wynosi ok 80%, przy czym jest to odsetek pacjentów dorosłych z ciężką astmą eozynofilową (GINA 4 i 5);

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- ciężka astma eozynofilowa: populację włączoną do badań *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* stanowili pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej astmą eozynofilową. W publikacji *Castro 2015*, jak również na stronie *clinicaltrials.gov* nie przedstawiono informacji na temat odsetka pacjentów z ciężką astmą eozynofilową. Jednakże zgodnie z zapisami znajdującymi się ChPL dla produktu leczniczego CINQAERO® 763 (80%) spośród 953 pacjentów z badań *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* spełniało warunki GINA 4 i 5 i stanowiło populację pacjentów z ciężką astmą eozynofilową;
- astma niekontrolowana – konieczność stosowania średnich-wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (≥ 880 μg dipropionianu beklometazonu, tj. co najmniej 440 μg propionianu flutykazonu na dobę) lub jego równowartość: w badaniach *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* kryterium to zostało spełnione (konieczność stosowania w kryteriach włączenia co najmniej średnich dawek wziewnych kortykosteroidów (≥ 440 μg propionianu flutykazonu na dobę lub jego równowartość) z lub bez innych leków kontrolujących przebieg choroby (włączając doustne kortykosteroidy);
- zwiększona liczba eozynofili w płwocinie o co najmniej 3% lub we krwi obwodowej ≥ 400 komórek/ μL : w badaniach *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* kryterium to zostało spełnione. Do prób klinicznych *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* włączano pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 400 komórek/ μL w trakcie skringingu;
- pacjenci z ≥ 2 epizodami zaostrzeń astmy w ciągu roku: do badań *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* włączano pacjentów ≥ 1 epizodem zaostrzeń astmy w ciągu roku, jednak średnia liczba zaostrzeń/pacjenta/rok wynosiła 1,9-2,1.
- ponadto w badaniach *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* w kryteriach włączenia oraz w charakterystyce wyjściowej pacjentów zostały spełnione następujące kryteria przedstawione w programie lekowym: brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ $\geq 1,5$ punktów, liczba punktów w skali AQLQ $< 5,0$, wartość FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela $< 80\%$.

Podsumowując, populacja uwzględniona w badaniach włączonych do niniejszej analizy ze względu na kryteria włączenia i wybrane charakterystyki wyjściowe jest zbliżona do populacji przedstawionej w proponowanym programie lekowym oraz jest zgodna z populacją zdefiniowaną w oparciu o ChPL produktu leczniczego CINQAERO®.

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania CINQAERO® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

W analizowanych pierwotnych badaniach klinicznych podawano CINQAERO® w dawce zgodnej z zarejestrowaną.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

13.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego CINQAERO® vs BSC (komparator główny) oraz OMA+BSC i MEP+BSC (komparatory dodatkowe) w populacji pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach.

W procesie wyszukiwania odnaleziono badania typu *head-to-head* porównujące ocenianą interwencję (RES+BSC) z komparatorem głównym (BSC). Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych włączone do analizy głównej badania kliniczne porównujące ocenianą interwencję z BSC (*Castro 2015a*, *Castro 2015b*) to odpowiednio liczne, poprawnie zaprojektowane wieloosrodkowe prospektywne próby kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie podwójnie ślepej próby (II A). W każdym z badań, zastosowana w celu losowego

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

przydziału pacjentów do grup, randomizacja została przeprowadzona prawidłowo, podobnie jak prawidłowy był sposób zaślepienia pacjentów przynależnych do poszczególnych grup. Jakość badań oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”). W badaniach: *Castro 2015a* oraz *Castro 2015b* 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 niniejszych prób klinicznych.

Jednakże w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efekty leczenia produktem leczniczym CINQAERO® z komparatorami (OMA+BSC oraz MEP+BSC). Zdecydowano, zatem o próbie porównania pośredniego przez wspólną referencję – tj. przez BSC.

Włączone po stronie komparatora (OMA+BSC) prace (*ETOPA [Niven 2008]*, *Hanania 2011*) również zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT). Badanie *Hanania 2011* przeprowadzono z zastosowaniem podwójnej ślepej próby (*double-blind*), natomiast badanie *ETOPA* było badaniem typu *open-label*.

Jakość badań również oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”). W badaniu *Hanania 2011* 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 niniejszych prób klinicznych. Natomiast w przypadku badania *ETOPA* potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego uznano za wysokie.

Analiza heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego wskazuje na istnienie niewielkiej heterogeniczności pomiędzy badaniami dla RES+BSC a badaniami po stronie OMA+BSC.

Włączone po stronie komparatora (MEP+BSC) prace (*SIRIUS [Bel 2014]*, *MENSA [Ortega 2014]*, *MUSCA [Chupp 2017]*) również zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT).

Jakość badań również oceniano pod kątem wystąpienia ryzyka błędu systematycznego według wytycznych Cochrane (ocena „*risk of bias*”). Jedynie w badaniu *MUSCA* nie przedstawiono opisu metody zaślepienia, jednak nie rzutowało to na ocenę jakości próby klinicznej, przeprowadzonej przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration. Wszystkie badania zakwalifikowane do analizy głównej cechowały się niskim ryzykiem błędu (próby kliniczne wysokiej wiarygodności).

Analiza heterogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego wskazuje na istnienie niewielkiej heterogeniczności pomiędzy badaniami dla RES+BSC a badaniami po stronie MEP+BSC.

13.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

Wnioski z omówionych w rozdziale 2 przeglądów są zgodne z wynikami uzyskanymi w ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzonej na potrzeby niniejszego opracowania.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

14. ZAŁĄCZNIKI

14.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych dla reslizumabu

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	(reslizumab)	3
2	(CINQAERO)	0
3	(sch 55700)	0
4	(sch55700)	0
5	(dcp 835)	0
6	(unii-35a26e427h)	0
7	(jes1 39d10)	0
8	(gtpl8091)	0
9	(cdp835)	0
10	(cdp-835)	0
11	(Cinqair)	0
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR 11	3

Data wyszukiwania: 06.08.2018r.

14.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla reslizumabu

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	reslizumab	137
2	"reslizumab" [Supplementary Concept]	47
3	cinqair	137
4	CINQAERO	1
5	"sch 55700"	8
6	sch55700	142

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
7	"dcp 835"	1
8	"unii-35a26e427h"	0
9	"jes1 39d10"	1
10	gtpl8091	0
11	cdp835	0
12	"cdp-835"	0
13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	148

Data wyszukiwania: 03.08.2018r.

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	reslizumab	79
2	cinqair	4
3	CINQAERO	2
4	"sch 55700"	2
5	sch55700	2
6	"dcp 835"	1
7	"unii-35a26e427h"	0
8	"jes1 39d10"	0
9	gtpl8091	0
10	cdp835	0
11	"cdp-835"	0
12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	81

Data wyszukiwania: 03.08.2018r.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	'reslizumab'/exp OR 'reslizumab'	667
2	cinqair	32
3	CINQAERO	3
4	'sch 55700'	126
5	sch55700	8
6	'dcp 835'	1
7	'unii-35a26e427h'	0
8	'jes1 39d10'	1
9	gtp18091	0
10	cdp835	0
11	'cdp-835'	1
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	673
13	#12 AND [embase]/lim	666

Data wyszukiwania: 25.07.2018r.

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	reslizumab OR CINQAERO OR cinqair	22

Data wyszukiwania: 06.08.2018r.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrialsregister.eu* dla ocenianej interwencji

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	reslizumab OR CINQAERO OR cinqair	9

Data wyszukiwania: 06.08.2018r.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

14.3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla omalizumabu

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	omalizumab	1 977
2	asthma	173 968
3	#1 AND #2	1 277

Data wyszukiwania: 03.08.2018 r.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	omalizumab	712
2	MeSH descriptor: [Omalizumab]	200
3	#1 OR #2	712
4	asthma	30 736
5	#3 AND #4	511

Data wyszukiwania: 03.08.2018 r.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	'omalizumab'/exp OR omalizumab	6 426
2	asthma AND [embase]/lim	247 305
3	#1 AND #2	4 737
4	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	402 600
5	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1 107 795
6	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	718 068
7	randomization:de AND [embase]/lim	50 490
8	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1 567 694
9	#5 AND #11	1 004

Data wyszukiwania: 25.07.2018r.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

14.4. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla mepolizumabu

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"mepolizumab" [Supplementary Concept]	189
2	mepolizumab OR nucala OR bosatria OR "sb-240563" OR sb240563 OR "sb 240563"	400
3	#1 OR #2	400
4	random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR randomized controlled trial[Publication Type] OR single blind method OR double blind method	1 186 908
5	#3 AND #4	73

Data wyszukiwania: 03.08.2018 r.

Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	mepolizumab	181
2	nucala	6
3	bosatria	4
4	'sb-240563'	10
5	sb240563	1
6	'sb 240563	10
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	182
8	#7 AND Trials	171

Data wyszukiwania: 03.08.2018 r.

Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	('mepolizumab'/exp OR mepolizumab) AND [embase]/lim	1 710
2	asthma AND [embase]/lim	247 305
3	#1 AND #2	1 268
4	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	402 600

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1 107 795
6	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	718 068
7	randomization:de AND [embase]/lim	50 490
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1 567 694
9	#3 AND #8	227

Data wyszukiwania: 25.07.2018r.

14.5. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do przeglądu po stronie reslizumabu

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie głównej.

Tabela 37. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Castro 2015a)

Badanie	Castro 2015a
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 128 ośrodków w Azji, Australii, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej, Afryce Południowej oraz Europie
Metodyka	
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>) [podtyp II A]
Randomizacja	Zastosowano randomizację w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej RES w dawce 3 mg/kg oraz do grupy otrzymującej PL. Randomizacja ze stratyfikacją pod względem regularnego stosowania doustnych kortykosteroidów w momencie włączenia oraz regionu (USA vs poza USA). W procedurze randomizacji wykorzystano system IRT (<i>Interactive Response Technology</i>) zapewniający utajenie randomizacji. Randomizacja centralna, komputerowa.
Zaślepienie	Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>). Zaślepienie pacjentów, badaczy oraz personelu medycznego.
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i> (lub inna)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <p><i>I-rzędowe:</i> kliniczne zaostrzenia astmy, średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok, średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy wymagających zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni/pacjenta/rok, średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym/pacjenta/rok.</p> <p><i>II-rzędowe:</i> wartość FEV₁, ocena kontroli objawów astmy (ACQ-7), ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ, wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (ASUI), częstość stosowania SABA (liczba wziewów/dzień), poziom eozynofili w krwi (komórki/μl), czas do pierwszego zaostrzenia astmy</p> <p>Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności. Niezachowana w ocenie bezpieczeństwa (z wyjątkiem utraty pacjentów z badania ogółem, utraty pacjentów z badania powodu zdarzeń niepożądanych, utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia)
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 11% vs 12% (RES+BSC vs BSC).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

	W tym z powodu zdarzeń niepożądanych: 2% vs 3% (RES+BSC vs BSC)	
Źródła finansowania	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D	
Publikacje do badania	Castro 2015 (NCT01287039)	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety i mężczyźni w wieku 12-75 lat z wcześniejszą diagnozą astmy; • ≥ 1 zaostrzenie astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych, domięśniowych lub dożylnych kortykosteroidów przez ≥ 3 dni; • Liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 400/\mu\text{l}$ (w trakcie skringingu); • $\text{FEV}_1 \geq 12\%$ po podaniu β_2-mimetyków; • Astma niewystarczająco kontrolowana [wynik kwestionariusza ACQ $\geq 1,5$ punktów w czasie skringingu oraz na wejściu do badania (przed przyjęciem pierwszej dawki leku) pomimo stosowania wziewnego flutykazonu lub ekwiwalentu w dawce $\geq 440 \mu\text{g}$ na dzień z lub bez innych leków kontrolujących przebieg choroby (włączając doustne kortykosteroidy); • Kobiety – po sterylizacji chirurgicznej, 2 lata po menopauzie lub z negatywnym wynikiem testu β-HCG w trakcie skringingu (we krwi) oraz na wejściu do badania (w moczu); • Kobiety w wieku rozrodczym (które nie przeszły sterylizacji chirurgicznej oraz nie będące 2 lata po menopauzie) stosujące uznane metody antykoncepcji i wyrażające zgodę na kontynuowanie tych metod w okresie trwania badania i w ciągu 30 dni po zakończeniu badania. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotne choroby współistniejące, które mogłyby wpływać na plan badania oraz procedury, lub wpływać na bezpieczeństwo; • Zespół hipereozynofilii; • Inne choroby związane z płucami (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc, zwłóknienia płuc, rak płuc); • Obecni palacze (palenie tytoni w czasie 6 miesięcy przed skringiem); • Stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych, immunomodulujących lub innych leków biologicznych w czasie 6 miesięcy przed skringiem; • Wcześniejsze stosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-IL-5 (np. reslizumab, mepolizumab lub benralizumab); • Niedostatecznie kontrolowane, pogarszające się medyczne czynniki zakłócające (np. nieżyt nosa, refluks żołądkowo-przełykowy lub niekontrolowana cukrzyca); • Uczestnictwo w badaniu dotyczącym leku lub urządzenia w ciągu 30 dni przed skringiem lub w dowolnym badaniu biologicznym w ciągu 6 miesięcy przed skringiem; • Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej metody kontroli urodzin; • Jednoczesna infekcja lub choroba, która uniemożliwiała ocenę aktywnej astmy; • Historia jednoczesnego niedoboru odporności (HIV, AIDS lub wrodzony niedobór odporności); • Nadużywanie alkoholu lub narkotyków; • Aktywna infekcja pasożytnicza w ciągu 6 miesięcy przed skringiem; • Otrzymanie dowolnej żywej atenuowanej szczepionki w okresie 12 tygodni przed skringiem; • Historia reakcji alergicznych lub nadwrażliwości na którykolwiek składnik badanego leku; • Infekcja w ciągu 4 tygodni przed skringiem lub w okresie skringingu wymagająca hospitalizacji przez co najmniej 24 godziny lub leczenie antybiotykami dożylnymi lub doustnymi; • Historia narażenia na pasożyty przenoszone przez wodę w ciągu 6 tygodni przed skringiem lub w okresie skringingu, lub w przebiegu choroby biegunkowej o nieustalonej etiologii w ciągu 3 miesięcy przed skringiem lub w okresie skringingu; • Wymagania do leczenia zaostrzenia astmy w ciągu 4 tygodni przed skringiem lub w okresie skringingu. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	RES+BSC	BSC
Liczebność	245	244

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wiek w latach, mediana (zakres międzykwartylowy)	48 (38-57)	49 (38-57)	
Płeć męska, n (%)	103 (42)	83 (34)	
Pochodzenie etniczne (rasa), n (%)	Biała	173 (71)	182 (75)
	Czarna	14 (6)	20 (8)
	Azjaci	50 (20)	33 (14)
	Inna	8 (3)	9 (4)
BMI w kg/m ² , średnia (SD)	27,7 (6,3)	28,0 (6,2)	
Czas od diagnozy w latach, średnia (SD)	19,7 (15,2)	18,8 (14,2)	
Zużycie wziewnych glikokortykosteroidów na wejściu w µg, średnia (SD)	824,1 (380,3)	847,7 (442,1)	
Pacjenci stosujący doustne glikokortykosteroidy na wejściu, n (%)	46 (19)	46 (19)	
Pacjenci stosujący LABA na wejściu, n (%)	214 (87)	207 (85)	
Wartość FEV ₁ , średnia (SD)	Przed bronchodilatatorem w L	1,89 (0,73)	1,93 (0,80)
	% wartość należna przed bronchodilatatorem	63,6 (18,6)	65,0 (19,8)
	Odwracalność FEV ₁ w %	26,1 (15,5)	26,3 (18,1)
Wartość FVC w L, średnia (SD)	2,96 (0,96)	3,02 (1,13)	
Liczba punktów w skali AQLQ, średnia (SD), średnia (SD)	4,30 (1,12)	4,16 (1,09)	
Liczba punktów w skali ACQ-7, średnia (SD)	2,66 (0,85)	2,76 (0,88)	
Liczba punktów w skali ASUI, średnia (SD)	0,63 (0,19)	0,61 (0,20)	
Pacjenci stosujący SABA w ciągu wcześniejszych 3 dni, n (%)	170 (69)	188 (77)	
Liczba wziewów SABA na dzień, średnia (SD)	2,4 (2,8)	2,7 (3,2)	
Poziom eozynofilii we krwi (liczba komórek/µL)	696 (768)	624 (590)	
Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy w ciągu 12 miesięcy (liczba/pacjenta; SD)	1,9 (1,6)	2,1 (2,3)	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	RES w dawce 3,0 mg/kg co 4 tygodnie (13 dawek)	PL co 4 tygodnie (13 dawek)
Sposób podawania leku	Infuzja, dożylnie	Infuzja, dożylnie
Leczenie dodatkowe	Standardowa terapia BSC: pacjenci kontynuowali standardowe leczenie astmy, uwzględniające (ale nie wyłącznie): LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy (≤ 10 mg na dobę prednizolonu lub ekwiwalentu prednizolonu), antagonistów receptora leukotrienowego oraz kromoglikan sodowy w stałych dawkach. Leczenie musiało pozostawać stabilne na 30 dni przed skринningiem. SABA jako lek ratunkowy.	Standardowa terapia BSC: pacjenci kontynuowali standardowe leczenie astmy, uwzględniające (ale nie wyłącznie): LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy (≤ 10 mg na dobę prednizolonu lub ekwiwalentu prednizolonu), antagonistów receptora leukotrienowego oraz kromoglikan sodowy w stałych dawkach. Leczenie musiało pozostawać stabilne na 30 dni przed skринningiem. SABA jako lek ratunkowy.
Okres leczenia	52 tyg.	
Okres obserwacji	skринning: 2-4 tyg., okres leczenia: 52 tyg., follow-up: 90 dni po zakończeniu 52 tyg. okresu leczenia lub po wczesnym wycofaniu z badania	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Kliniczne zaostrzenia astmy	<p>Zaostrzenie choroby było uznawane za kliniczne zaostrzenia astmy jeśli pacjent spełnił jeden lub dwa z następujących kryteriów: 1) zastosowanie systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenie stosowania wziewnych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni (w przypadku pacjentów, już leczonych systemowymi lub wziewnymi glikokortykosteroidami, dawka glikokortykosteroidów powinna zostać zwiększona co najmniej 2 razy w ciągu ≥ 3 dni); 2) zastosowanie nagłego leczenia związanego z astmą, w tym odbyte co najmniej jednej nieplanowanej wizyty w gabinecie lekarskim w celu leczenia przy zastosowaniu nebulizatora lub innego pilnego leczenia w celu zapobiegnięcia pogorszeniu się objawów astmy, wizytę na oddziale ratunkowym w celu leczenia astmy lub hospitalizacji związanej z astmą.</p> <p>Kryteria te musiały być potwierdzone co najmniej jednym innym pomiarem wskazującym na pogarszające się objawy kliniczne i objawy astmy: zmniejszenie wartości $FEV_1 \geq 20\%$ względem wartości wyjściowej, zmniejszenie wskaźnika PEF o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej w ciągu</p>	n (%), OR (95% CI), średnia, rate ratio (95% CI)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

	dwóch kolejnych dni, lub pogorszenie objawów lub innych objawów klinicznych w ocenie lekarza.	
Zmiana wartości FEV ₁	Definiowana jako zmiana FEV ₁ względem wartości początkowych	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Ocena kontroli objawów astmy	Stopień kontroli objawów astmy oceniany był w każdym z analizowanych badań i oceniano ją za pomocą kwestionariusza ACQ. W badaniach zastosowano wersję ACQ-7 tego kwestionariusza (zawierającą 7 pytań).	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ	Ocenę jakości życia przeprowadzono przeprowadzono za pomocą instrumentu AQLQ (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>). Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, natomiast zmiana o 0,5 punktu jest uznawana za istotną klinicznie.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (ASUI)	Wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (<i>Asthma Symptom Utility Index, ASUI</i>)	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Częstość stosowania SABA	Definiowany jako zmiana w częstość stosowania SABA względem wartości początkowych (liczba wziewów/dzień)	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Poziom eozynofilii we krwi	Definiowany jako zmiana poziomu eozynofilii we krwi względem wartości początkowych	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Utrata pacjentów z badania ogółem, powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia	n (%), OR (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgon, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania, zgonów, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.	n (%), OR (95% CI)

Tabela 38. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Castro 2015b)

Badanie	Castro 2015b
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 104 ośrodki w Azji, Australii, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej, Afryce Południowej oraz Europie
Metody Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>) [podtyp II A]

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Randomizacja	Zastosowano randomizację w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej RES w dawce 3 mg/kg oraz do grupy otrzymującej PL. Randomizacja ze stratyfikacją pod względem regularnego stosowania doustnych kortykosteroidów w momencie włączenia oraz regionu (USA vs poza USA). W procedurze randomizacji wykorzystano system IRT (<i>Interactive Response Technology</i>) zapewniający utajenie randomizacji. Randomizacja centralna, komputerowa.
Zaślepienie	Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>). Zaślepienie pacjentów, badaczy oraz personelu medycznego.
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i> (lub inna)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <p><i>I-rzędowe:</i> kliniczne zaostrzenia astmy, średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy/pacjenta/rok, średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy wymagających zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni/pacjenta/rok, średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym/pacjenta/rok.</p> <p><i>II-rzędowe:</i> wartość FEV1, ocena kontroli objawów astmy (ACQ-7), ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ, wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (ASUI), częstość stosowania SABA (liczba wziewów/dzień), poziom eozynofilii we krwi (komórki/μl), czas do pierwszego zaostrzenia astmy</p> <p>Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 13% vs 14% (RES+BSC vs BSC). W tym z powodu zdarzeń niepożądanych: 3% vs 4% (RES+BSC vs BSC)
Źródła finansowania	<i>Teva Branded Pharmaceutical Products R&D</i>
Publikacje do badania	<i>Castro 2015 (NCT01285323)</i>
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni w wieku 12-75 lat z wcześniejszą diagnozą astmy; ≥ 1 zaostrzenie astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych, domięśniowych lub dożylnych kortykosteroidów przez ≥ 3 dni; Liczba eozynofilii we krwi obwodowej $\geq 400/\mu$l (w trakcie skringingu); FEV1 $\geq 12\%$ po podaniu $\beta 2$-mimetyków; Astma niewystarczająco kontrolowana [wynik kwestionariusza ACQ $\geq 1,5$ punktów w czasie skringingu oraz na wejściu do badania (przed przyjęciem pierwszej dawki leku) pomimo stosowania wziewnego flutykazonu lub ekwiwalentu w dawce $\geq 440 \mu$g na dzień z lub bez innych leków kontrolujących przebieg choroby (włączając doustne kortykosteroidy); Kobiety – po sterylizacji chirurgicznej, 2 lata po menopauzie lub z negatywnym wynikiem testu β-HCG w trakcie skringingu (we krwi) oraz na wejściu do badania (w moczu); Kobiety w wieku rozrodczym (które nie przeszły sterylizacji chirurgicznej oraz nie będące 2 lata po menopauzie) stosujące uznane metody antykoncepcji i wyrażające zgodę na kontynuowanie tych metod w okresie trwania badania i w ciągu 30 dni po zakończeniu badania. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> Klinicznie istotne choroby współistniejące, które mogłyby wpływać na plan badania oraz procedury, lub wpływać na bezpieczeństwo; 	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- Zespół hipereozynofilii;
- Inne choroby związane z płucami (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc, zwłóknienia płuc, rak płuc);
- Obecni palacze (palenie tytoni w czasie 6 miesięcy przed skringiem);
- Stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych, immunomodulujących lub innych leków biologicznych w czasie 6 miesięcy przed skringiem;
- Wcześniejsze stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-IL-5 (np. reslizumab, mepolizumab lub benralizumab);
- Niedostatecznie kontrolowane, pogarszające się medyczne czynniki zakłócające (np. nieżyt nosa, refluks żołądkowo-przełykowy lub niekontrolowana cukrzyca);
- Uczestnictwo w badaniu dotyczącym leku lub urządzenia w ciągu 30 dni przed skringiem lub w dowolnym badaniu biologicznym w ciągu 6 miesięcy przed skringiem;
- Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej metody kontroli urodzin;
- Jednoczesna infekcja lub choroba, która uniemożliwiła ocenę aktywnej astmy;
- Historia jednoczesnego niedoboru odporności (HIV, AIDS lub wrodzony niedobór odporności);
- Nadużywanie alkoholu lub narkotyków;
- Aktywna infekcja pasożytnicza w ciągu 6 miesięcy przed skringiem;
- Otrzymanie dowolnej żywej atenuowanej szczepionki w okresie 12 tygodni przed skringiem;
- Historia reakcji alergicznych lub nadwrażliwości na którykolwiek składnik badanego leku;
- Infekcja w ciągu 4 tygodni przed skringiem lub w okresie skringu wymagająca hospitalizacji przez co najmniej 24 godziny lub leczenie antybiotykami dożylnymi lub doustnymi;
- Historia narażenia na pasożyty przenoszone przez wodę w ciągu 6 tygodni przed skringiem lub w okresie skringu, lub w przebiegu choroby biegunkowej o nieustalonej etiologii w ciągu 3 miesięcy przed skringiem lub w okresie skringu;
- Wymagania do leczenia zaostrzenia astmy w ciągu 4 tygodni przed skringiem lub w okresie skringu.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	RES+BSC	BSC
Liczebność	232	232
Wiek w latach, mediana (zakres międzykwartylowy)	48 (37-56,5)	48 (39,5-57)
Płeć męska, n (%)	88 (38)	82 (35)
Pochodzenie etniczne (rasa), n (%)	Biała	168 (72)
	Czarna	6 (3)
	Azjaci	16 (7)
	Inna	42 (18)
BSC	169 (73)	4 (2)
BSC	21 (9)	38 (16)
BMI w kg/m ² , średnia (SD)	27,0 (5,3)	27,0 (5,1)
Czas od diagnozy w latach, średnia (SD)	18,2 (14,4)	18,7 (13,3)
Zużycie wziewnych glikokortykosteroidów na wejściu w µg, średnia (SD)	856,0 (588,4)	756,9 (274,2)
Pacjenci stosujący doustne glikokortykosteroidy na wejściu, n (%)	27 (12)	27 (12)
Pacjenci stosujący LABA na wejściu, n (%)	190 (82)	192 (83)
Wartość FEV ₁ , średnia (SD)	Przed bronchodilatatorem w L 2,13 (0,78)	2,00 (0,67)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

% wartość należna przed bronchodilatatorem	70,4 (21,0)	68,0 (18,9)
Odwracalność FEV ₁ w %	28,1 (16,1)	28,7 (23,8)
Wartość FVC w L, średnia (SD)	3,19 (1,05)	3,00 (0,91)
Liczba punktów w skali AQLQ, średnia (SD), średnia (SD)	4,35 (1,02)	4,22 (1,08)
Liczba punktów w skali ACQ-7, średnia (SD)	2,57 (0,89)	2,61 (0,79)
Liczba punktów w skali ASUI, średnia (SD)	0,66 (0,20)	0,65 (0,19)
Pacjenci stosujący SABA w ciągu wcześniejszych 3 dni, n (%)	182 (78)	181 (78)
Liczba wziewów SABA na dzień, średnia (SD)	2,9 (2,8)	2,7 (2,4)
Poziom eozynofili w krwi (liczba komórek/ μ L)	610 (412)	688 (682)
Średnia liczba klinicznych zaostrzeń astmy w ciągu 12 miesięcy (liczba/pacjenta; SD)	1,9 (1,6)	2,0 (1,8)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	RES w dawce 3,0 mg/kg co 4 tygodnie (13 dawek)	PL co 4 tygodnie (13 dawek)
Sposób podawania leku	Infuzja, dożylnie	Infuzja, dożylnie
Leczenie dodatkowe	Standardowa terapia BSC: pacjenci kontynuowali standardowe leczenie astmy, uwzględniające (ale nie wyłącznie): LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy (\leq 10 mg na dobę prednizolonu lub ekwiwalentu prednizolonu), antagonistów receptora leukotrienowego oraz kromoglikan sodowy w stałych dawkach. Leczenie musiało pozostawać stabilne na 30 dni przed skринningiem.	Standardowa terapia BSC: pacjenci kontynuowali standardowe leczenie astmy, uwzględniające (ale nie wyłącznie): LABA, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy (\leq 10 mg na dobę prednizolonu lub ekwiwalentu prednizolonu), antagonistów receptora leukotrienowego oraz kromoglikan sodowy w stałych dawkach. Leczenie musiało pozostawać stabilne na 30 dni przed skринningiem.
Okres leczenia	52 tyg.	
Okres obserwacji	skринning: 2-4 tyg.; okres leczenia: 52 tyg.; follow-up: 90 dni po zakończeniu 52 tyg. okresu leczenia lub po wczesnym wycofaniu z badania	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Kliniczne zaostrzenia astmy	<p>Zaostrzenie choroby było uznawane za kliniczne zaostrzenia astmy jeśli pacjent spełnił jeden lub dwa z następujących kryteriów: 1) zastosowanie systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenie stosowania wziewnych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni (w przypadku pacjentów, już leczonych systemowymi lub wziewnymi glikokortykosteroidami, dawka glikokortykosteroidów powinna zostać zwiększona co najmniej 2 razy w ciągu ≥ 3 dni); 2) zastosowanie nagłego leczenia związanego z astmą, w tym odbycie co najmniej jednej nieplanowanej wizyty w gabinecie lekarskim w celu leczenia przy zastosowaniu nebulizatora lub innego pilnego leczenia w celu zapobiegnięcia pogorszeniu się objawów astmy, wizytę na oddziale ratunkowym w celu leczenia astmy lub hospitalizacji związanej z astmą.</p> <p>Kryteria te musiały być potwierdzone co najmniej jednym innym pomiarem wskazującym na pogarszające się objawy kliniczne i objawy astmy: zmniejszenie wartości $FEV_1 \geq 20\%$ względem wartości wyjściowej, zmniejszenie wskaźnika PEF o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej w ciągu dwóch kolejnych dni, lub pogorszenie objawów lub innych objawów klinicznych w ocenie lekarza.</p>	n (%), OR (95% CI), średnia, rate ratio (95% CI)
Zmiana wartości FEV_1	Definiowana jako zmiana FEV_1 względem wartości początkowych	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Ocena kontroli objawów astmy	Stopień kontroli objawów astmy oceniany był w każdym z analizowanych badań i oceniano ją za pomocą kwestionariusza ACQ. W badaniach zastosowano wersję ACQ-7 tego kwestionariusza (zawierającą 7 pytań).	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ	Ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą instrumentu AQLQ (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>). Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, natomiast zmiana o 0,5 punktu jest uznawana za istotną klinicznie.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (ASUI)	Wskaźnik użyteczności kontroli objawów astmy (<i>Asthma Symptom Utility Index, ASUI</i>)	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Częstość stosowania SABA	Definiowany jako zmiana w częstość stosowania SABA względem wartości początkowych (liczba wziewów/dzień)	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Poziom eozynofilii we krwi	Definiowany jako zmiana poziomu eozynofilii we krwi względem wartości początkowych	Średnia zmiana względem wartości

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

		wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Utrata pacjentów z badania ogółem, powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia	n (%), OR (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania, zgonów, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.	n (%), OR (95% CI)

14.6. Charakterystyka badań klinicznych – dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa oraz poszerzona ocena bezpieczeństwa

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie dodatkowej oraz w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa.

Tabela 39. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Castro 2011)

Badanie	Castro 2011
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 25 ośrodków w 2 krajach (Stany Zjednoczone oraz Kanada)
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>) [podtyp II A]
Randomizacja	Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu centralnego systemu telefonicznego IVRS (<i>Interactive Voice Response System</i>), który zapewnia utajenie randomizacji. Randomizacja w stosunku 1:1 do grupy reslizumabu (3,0 mg/kg) oraz grupy placebo (0,9% sól fizjologiczna). Randomizacja ze stratyfikacją względem początkowych wyników ACQ (≤ 2 lub > 2)
Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> . Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami oraz personelem medycznym (lekarzami, pielęgniarkami). Dawki podawane na początku oraz w czwartym, ósmym, i dwunastym tygodniu terapii. Wszystkie dawki były podawane w takiej samej objętości dla pacjentów o tej samej wadze aby utrzymać badanie zaślepieniem.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: kontrola astmy - wynik ACQ (również w zależności od występowania polipów nosa); II-rzędowe: zmiana od wartości wyjściowej FEV ₁ i FVC, redukcja w liczbie eozynofili w płwocinie i w krwi (również w zależności od występowania polipów nosa). Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności (z wyjątkiem: ocena kontroli objawów astmy wg ACQ oraz zaostrzenia astmy). Zachowana w ocenie bezpieczeństwa.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania
Utrata pacjentów z badania	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> • RES+BSC – 3 pacjentów (5,7%)*; • BSC – 9 pacjentów (17%)*.
Źródła finansowania	Ception Therapeutics Inc.
Publikacje do badania	Castro 2011
Kryteria włączenia	

- Diagnoza astmy potwierdzona przez
 - ≥12% poprawa w FEV₁ po podaniu beta₂-mimetyków;
 - Pozytywny wynik (zmniejszenie FEV₁ o ≥20%) w zakresie prowokacyjnego testu podania metacholiny (≤16 mg/mL);
- Kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat;
- Astma słabo kontrolowana wziewnymi kortykosteroidami oraz przynajmniej jeszcze jednym innym lekiem (wynik w teście ACQ≥1,5);
- Konieczność stosowania wysokich dawek ICS w dawce ≥440 mg dwa razy dziennie flutykazonu lub ekwiwalentu oraz co najmniej jednego innego leku stosowanego w leczeniu astmy (np. długo lub krótko działające beta₂-mimetyki, leki przeciwleukotrienowe, kromoglikan sodu);
- Obecność eozynofili ≥3% w płwocinie indukowanej.

Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotne współistniejące zaburzenia (np. wartość wskaźnika FEV₁ <50% wartości przewidywanej, atak serca lub udar w czasie 3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania, niekontrolowane nadciśnienie); • Zdiagnozowany zespół hipereozynofilowy; • Palenie papierosów w ciągu 6 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie badania; • Przyjmowanie systemowych leków immunosupresyjnych lub immunoregulujących w przeciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie; • Przyjmowanie systemowych kortykosteroidów (włącznie z doustnymi kortykosteroidami);

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- Otrzymanie żywych szczepionek w przebiegu 3 miesięcy przed wejściem do badania;
- Obciążający czynnik nieadekwatnie kontrolowany (np. nieżyt nosa, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa);
- Uczestnictwo w badaniach leków lub urządzeń w przebiegu 30 dni poprzedzających rozpoczęcie badania;
- Uczestnictwo w badaniach produktów biologicznych w przebiegu 3 miesięcy poprzedzających badanie;
- Przyjmowanie mepolizumabu w przebiegu 6 miesięcy przed badaniem;
- Kobiety w wieku rozrodczym;
- Przejście infekcji lub choroby uniemożliwiającej ocenę astmy;
- Równoczesny niedobór odporności;
- Podejrzenie o nadużywanie narkotyków lub alkoholu.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	RES+BSC	BSC
Liczebność	53	53
Płeć żeńska, n (%)	34 (64)	29 (55)
Wiek, średnia w latach (SD)	44,9 (13,94)	45,8 (11,74)
Liczba lat od zdiagnozowania astmy, n (%)	23,3 (11,38)	26,1 (16,06)
Wynik ACQ, n (%)	2,8 (0,79)	2,5 (0,73)
ACQ ze stratyfikacją, n (%)	≤2	11 (21)
	>2	42 (79)
Nadwrażliwość na aspirynę, n (%)	3 (6)	5 (9)
Połipy nosa, n (%)	22 (42)	16 (30)
Przewlekłe zapalenie zatok, n (%)	19 (35)	12 (23)
Atopowe zapalenie skóry, n (%)	9 (17)	6 (11)
Alergiczny nieżyt nosa, n (%)	41 (77)	44 (83)
Wynik FEV ₁ , średnia w L/s (SD)	2,1 (0,50)	2,3 (0,75)
% przewidywanej wartości wskaźnika FEV ₁ , średnia (SD)	66,0 (15,16)	69,3 (16,40)
Wartość FEV ₁ /FVC, średnia (SD)	0,67 (0,098)	0,66 (0,110)
Poprawa FEV ₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, średnia w % (SD)	23,1 (10,07)**	29,5 (21,30)^

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Poziom eozynofilii w płwocinie indukowanej, mediana (min, max) %	10,7 (1,7; 94,5)	9,4 (3,0; 90,0)	
Poziom eozynofilii w płwocinie indukowanej u pacjentów z polipami nosa, mediana (min, max) %	15,9 (1,7; 57,7)	17,7 (3,5; 83,3)	
Poziom eozynofilii w płwocinie indukowanej u pacjentów bez polipów nosa, mediana (min, max) %	7,5 (3,3; 94,5)	6,6 (3,0; 90)	
Poziom eozynofilii we krwi, mediana (min, max) 10 ³ /μl	0,50 (0,1; 1,5)	0,50 (0,0; 1,2)	
Poziom eozynofilii we krwi u pacjentów z polipami nosa, mediana (min, max) 10 ³ /μl	0,60 (0,2; 1,5)	0,60 (0,0; 1,2)	
Poziom eozynofilii we krwi pacjentów bez polipów nosa, mediana (min, max) 10 ³ /μl	0,40 (0,0; 1,2)	0,40 (0,1; 1,5)	
Leki towarzyszące, n (%)	Długodziałające beta2-mimetyki	50 (94)	51 (96)
	Leki przeciwleukotrienne	9 (17,0)	17 (32,1)
	Kromoglikan sodu	1 (1,9)	1 (1,9)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	3,0 mg/kg w 4 dawkach: początkowa, w 4, 8, 12 tygodniu; nie szybciej niż 2 ml/min. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie wziewnych kortykosteroidów.	0,9% sól fizjologiczna w 4 dawkach: początkowa, w 4, 8, 12 tygodniu. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie wziewnych kortykosteroidów.	
Sposób podawania leku	Infuzja, dożylnie	Infuzja, dożylnie	
Leczenie dodatkowe	Standardowa terapia BSC: LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, kromoglikan sodowy, wziewne kortykosteroidy	Standardowa terapia BSC: LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, kromoglikan sodowy, wziewne kortykosteroidy	
Okres leczenia	12 tyg.		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Okres obserwacji	15 tyg. [okres leczenia: 2 tygodnie, okres: 3 tygodnie]
------------------	---

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Dla N=39

Dla N=37

Tabela 40. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Bjermer 2016)

Badanie	Bjermer 2016
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 68 ośrodków
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), przeprowadzone w schemacie grup równoległych [podtyp II A]
Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1:1 do grup: reslizumab w dawce 0,3 mg/kg, reslizumab w dawce 3,0 mg/kg, placebo. Grupa pacjentów otrzymująca reslizumab w dawce 0,3 mg/kg nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy. Randomizacja ze stratyfikacją względem grupy wiekowej (12-17 lat lub ≥ 18 lat) oraz względem historii zaostżeń astmy w ciągu 12 miesięcy przed skринingiem (obecne zaostżnia/brak zaostżeń).
Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> . Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami oraz personelem medycznym*.
Hipoteza badawcza	Superiority lub inna*
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana wartości FEV ₁ ; II-rzędowe: zmiana wartości FVC, poziom eozynofilii, użycie SABA, poprawa w ACQ, poprawa w AQLQ, ASUI. Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia, zdarzenia

	niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania
Utrata pacjentów z badania	Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio: <ul style="list-style-type: none"> • RES+BSC (reslizumab w analizowanej dawce 3,0 mg/kg) – 18 pacjentów (17%); • BSC – 20 pacjentów (19%).
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności. Niezachowana w ocenie bezpieczeństwa (z wyjątkiem: utraty pacjentów z badania ogółem, utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia)
Źródła finansowania	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
Publikacje do badania	Bjerner 2016, NCT01270464

Kryteria włączenia

- Pacjenci w wieku 12-75 lat z niewłaściwie kontrolowaną astmą (wynik ACQ $\geq 1,5$);
- Odwracalność dróg oddechowych ($\geq 12\%$ po podaniu SABA);
- Konieczność leczenia co najmniej średnią dawką wziewnych kortykosteroidów (flutykazon w dawce $\geq 440\mu\text{g/d}$ lub ekwiwalent);
- Przynajmniej jeden pomiar liczby eozynofili w krwi z wynikiem ≥ 400 komórek/ μL podczas skringingu;
- Inne dozwolone leki na wejściu: długodziałające leki rozszerzające oskrzela, inhibitory leukotrienowe, kromoglikan sodu. Dawki dozwolonych wejściowo leków musiały być stabilne przez 30 dni przed skringiem i musiały pozostawać niezmienione;
- Nie wymagano wystąpienia FEV₁ lub zaostrzenia astmy.

Kryteria wykluczenia

- Współistniejące zaburzenia funkcji płuc;
- Inne istotne klinicznie współistniejące choroby, które mogłyby mieć wpływ na plan badania, procedury lub bezpieczeństwo;
- Zespół hipereozynofilowy;
- Przyjmowanie systemowych kortykosteroidów w ciągu 30 dni przed skringiem;
- Czynne palenie (palenie w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed skringiem);

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- Przyjmowanie systemowych leków immunosupresyjnych lub immunoregulujących (np. Anty-immunoglobulin E, metotekstratu, cyklosporyny, interferonu α) w przebiegu 6 miesięcy przed skringiem.
- Utrzymywanie doustnych kortykosteroidów było niedozwolone.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	RES+BSC	BSC
Liczebność	106	105
Płeć żeńska, n (%)	61 [^] (58)	61 [^] (59)
Wiek, średnia w latach (SD)	43,0	44,2
Grupy wiekowe, n (%)	12-17 lat	5 (5)
	≥18 roku	101 (95)
Rasa, n (%)	Biała	90 [^] (85)
	Czarna	5 [^] (5)
	Azjatycka	2 [^] (2)
	Inna	8 [^] (8)
Narodowość, n (%)	Nie iberyjska, nie latynoska	75 [^] (71)
	Iberyjska, Latynoska	31 [^] (29)
BMI, średnia, kg/m ²	27,4	27,7
Cechy choroby	Średni czas od diagnozy w latach	20,4
	Zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy, %	57
	Punktacja ACQ, średnia	2,590
	Punktacja AQLQ, średnia	4,175
	Punktacja ASUI, średnia	0,655
	Odwracalność obturacji w drogach oddechowych, średnia, %	26,2
	FEV ₁ , średnia w L	2,192
	% przewidywanej wartości wskaźnika FEV ₁ , średnia	70,4
	Stosowanie leków doraźnych (ratunkowych), średnia liczba inhalacji/d	2,2
		2,3

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

	Liczba eozynofili w krwi, średnia (zakres), liczba komórek/mL	592 (100-2300)	601 (100-3700)
	Pacjenci przyjmujący LABA, n (%)	80^ (75)	84^ (80)
	Całkowita dzienna dawka GKS, średnia w µg	813,5	756,7
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Reslizumab 3,0 mg/kg, cztery dawki, każda kolejna co cztery tygodnie co jeszcze biorą	Placebo, cztery dawki, każda kolejna co cztery tygodnie co jeszcze biorą	
Sposób podawania leku	Infuzja, dożylnie	Infuzja, dożylnie	
Leczenie dodatkowe	SABA, LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, kromoglikan sodowy, wziewne kortykosteroidy	SABA, LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, kromoglikan sodowy, wziewne kortykosteroidy	
Okres leczenia	16 tygodni		
Okres obserwacji	22-24 tyg. [skining: 2-4 tyg.; okres leczenia: 16 tyg.; ocena finalna: po 4 tyg. po ostatniej infuzji]		

*Dane zaczerpnięte z rejestru *ClinicalTrials.gov*

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 41. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Corren 2016)

Badanie		Corren 2016
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędów (badanie o wysokiej wiarygodności)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 66 ośrodków w Stanach Zjednoczonych	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), przeprowadzone w schemacie grup równoległych [podtyp II A]
	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 4:1 do grupy reslizumabu (3,0 mg/kg) oraz grupy placebo. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem wystąpienia zaostrzeń w ciągu 12 miesięcy poprzedzających obserwację (tak/nie).
	Zaślepienie	Jest, badanie typu <i>double-blind</i> . Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

	w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, badaczami, personelem medycznym oraz osobami opisującymi wyniki.
Hipoteza badawcza	Superiority lub inna*
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Skuteczność: I-rzędowe: zmiana w FEV₁; II-rzędowe: wynik ACQ-7, użycie SABA, wartość FVC, poziom eozynofilii w krwi.</p> <p>Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia, zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania
Utrata pacjentów z badania	<p>Utrata pacjentów z badania wyniosła odpowiednio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RES+BSC – 58 pacjentów (15%); • BSC – 16 pacjentów (16%).
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa
Źródła finansowania	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc.
Publikacje do badania	Corren 2016, NCT01508936
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku 18-65 lat z astmą (ACQ – 7 wynik $\geq 1,5$) niewystarczająco kontrolowaną pomimo przyjmowania wziewnych kortykosteroidów w co najmniej średnich dawkach podczas skriningu (flutykazon w dawce ≥ 440 μg/dzień lubn ekwiwalentu flutykazonu). Inne dozwolone leki na wejściu: LABA, antagoniści receptorów leukotrienowych, inhibitory 5-lipooksygenazy, krcmoglikany; dostarczane w stabilnych dawkach 30 dni przed skriningiem i niezmienniane w trakcie trwania badania; • Odwracalność obturacji dróg oddechowych ($\geq 12\%$ po zastosowaniu SABA) podczas skriningui; • Populacja nie dobierana ze względu na liczbę eozynofilii; • Brak kryterium dotyczącego pomiarów FEV₁ oraz pomiaru liczby eozynofilii we krwi. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Choroby płuc lub inne zaburzenia dróg oddechowych będące powodem takich symptomów jak astma i eozynofilia we krwi; • Inne istotne klinicznie współistniejące choroby mające wpływ na program badania, procedury lub bezpieczeństwo pacjenta; • Zespół hipereozynofilowy; • Czynne palenie (palenie w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed skriningiem); • Przyjmowanie systemowych leków immunosupresyjnych lub immunoregulujących włączając antyimmunoglobuliny E, przeciwciała monoklonalne lub interferon α w przebiegu 6 miesięcy poprzedzających badanie; • Przyjmowanie systemowych kortykosteroidów w przebiegu 30 dni przed skriningiem; • Przyjmowanie doustnych kortykosteroidów. 	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	RES+BSC	BSC
Liczebność	398	98
Płeć męska, n (%)	137 (34)	44 (45)
Wiek, średnia w latach	44,9	45,1
Rasa, n (%)	Biała	260 (65)
	Czarna	113 (28)
	Azjatycka	10 (3)
BMI, średnia, kg/m ²	32,3	31,6
Liczba lat od diagnozy, średnia	26,2	25,8
Stosowanie wziewnych GKS podczas włączenia, średnia w µg/d	615,7	627,8
Zaostrzenie w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)	166 (42)	37 (38)
Wynik ACQ, średnia	2,558	2,564
Odwracalność obturacji, %	26,0	24,2
FEV ₁ , średnia w L	2,101	2,180
% przewidywanej wartości wskaźnika FEV ₁ , średnia	66,8	66,5
Stosowanie leków doraźnych (ratunkowych), średnia liczby inhalacji/ 3 dni	1,9	2,0
Liczba eozynofili w krwi, średnia (zakres), liczba komórek/µL	281 (0-1,584)	277 (0-1,288)
Pacjenci stosujący LABA, n(%)	307 (77)	80 (82)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Reslizumab 3,0 mg/kg, cztery dawki, każda kolejna co cztery tygodnie	Placebo, 4 dawki, każda kolejna co 4 tyg.
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Leczenie dodatkowe	LABA, antagoniści receptorów leukotrienowych, inhibitory 5-lipooksygenazy, kromoglikany, wziewne kortykosteroidy	LABA, antagoniści receptorów leukotrienowych, inhibitory 5-lipooksygenazy, kromoglikany, wziewne kortykosteroidy
Okres leczenia	16 tyg.	
Okres obserwacji	31 tyg. [skrining: 3 tyg.; okres leczenia: 16 tyg; okres <i>follow-up</i> : 12 tyg.]	

*Dane zaczerpnięte z rejestru *ClinicalTrials.gov*

Tabela 42. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (NCT01290887)

Badanie		NCT01290887
Ocena wg. NICE		7/8 pkt
Liczba ośrodków		201 ośrodków w 30 krajach (wieloośrodkowe, w tym w Polsce)
Metodyka	Typ badania	Badanie jednoramienne – faza <i>extension</i> (podtyp IID wg. klasyfikacji AOTMIT)
	Randomizacja	Brak
	Zaślepienie	Brak (<i>open-label</i>)
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAEs (do 65 tygodnia+90 dni follow-up) • Potencjalnie istotne klinicznie nieprawidłowości parametrów laboratoryjnych związane z leczeniem • Potencjalnie istotne klinicznie odstępstwa w wartościach parametrów życiowych związane z zastosowanym leczeniem <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁, FEV₁% • FVC • FEF 25% - 75% • Średnie dzienne użycie SABA • ASUI • ACQ • AQLQ • Dodatni status przeciwiiał anty-reslizumab <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (AEs); • ciężkie zdarzenia niepożądane; • utrata pacjentów z leczenia/badania; • zgony
Utrata pacjentów z badania		<p>Z 481 pacjentów w podgrupie wcześniej stosujących PL, którzy rozpoczęli badanie, 480 pts uwzględniono w analizie safety 15 pts ukończyło fazę <i>extension</i>, zatem 466 pts utracono z badania: 6 pts (Aes), 4 pts (brak skuteczności), 26 pts (wycofanie przez pacjenta), 2 pts (naruszenie protokołu badania), 4 pts (utrata z okresu obserwacji), 1 pt (brak compliance), 420 pts (zakończenie badania przez sponsora), 3 pts (inne przyczyny).</p> <p>Z 571 pacjentów w podgrupie wcześniej leczonych reslizumabem (RES), wszystkich uwzględniono w analizie safety, a badanie ukończyło 35 pts, zatem 536 pts przerwało</p>

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

	badanie: 11 pts (Aes), 5 pts (brak skuteczności), 32 pts (wycofanie przez pacjenta), 1 pt (naruszenie protokołu badania), 4 pts (utrata z okresu obserwacji), 1 pt (brak compliance), 476 pts (zakończenie badania przez sponsora), 6 pts (inne przyczyny).		
Źródła finansowania	Teva Pharmaceutical Industries		
Publikacje do badania/inne źródła	Murphy 2015 [10]		
Identyfikatory badania	NCT01290887 2010-024540-15		
Kryteria włączenia*			
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci, którzy ukończyli leczenie we wcześniej prowadzonych badaniach sponsorowanych przez Cephalon podwójnie zaślepionych dotyczących zaostrzeń astmy lub którzy otrzymali co najmniej 2 dawki badanej interwencji w badaniu funkcji płuc; • Chęć i zdolność do przestrzegania ograniczeń badania i pozostania w ośrodku przez wymagany okres czasu podczas trwania badania oraz chęć powrotu do ośrodka w celu oceny w okresie follow-up sprecyzowanego w protokole badania • Pisemna zgodna na udział w badaniu. 			
Kryteria wykluczenia*			
<ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotne choroby współistniejące, które mogłyby wpływać na plan badania oraz procedury, lub wpływać na bezpieczeństwo; • Inne choroby związane z płucami (np. Przewlekła obturacyjna choroba płuc, zwłóknienia płuc, rak płuc); • Obecni palacze; • Stosowanie ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych, immunomodulujących lub innych leków biologicznych w czasie 6 miesięcy przed skринingiem; • Spodziewany brak przestrzegania compliance odnośnie stosowanej interwencji, procedur i wizyt; • Kobiety w ciąży, karmiące piersią lub kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznej metody kontroli urodzin; • Niewystarczająco kontrolowane wszelkie inne czynniki zakłócające (GERD); • Obecna infekcja lub choroba, która uniemożliwiła ocenę aktywnej astmy. 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	PL-RES	RES-RES	
Liczebność populacji	481	571	
Kobiety, n (%)	314 (65,3 [^])	332 (58,1 [^])	
Wiek, średnia (SD) [lata]	47,4 (14,53)	47,1 (13,58)	
Waga, średnia (SD) [kg]	75,4 (16,67)	76,5 (17,85)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	27,6 (5,42)	27,7 (6,04)	
Rasa, n (%)	Biała	371 (77,1 [^])	437 (76,5 [^])
	Czarna	22 (4,6 [^])	22 (3,9 [^])
	Azjatycka	39 (8,1 [^])	48 (8,4 [^])
	Inna	49 (10,2 [^])	64 (11,2 [^])

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

FEV ₁ , średnia (SD) [litry]		2,096 (0,786)	2,285 (0,8222)
FEV ₁ %, średnia (SD) [% wartości oczekiwanej EV1]		70,739 (19,756)	75,116 (19,940)
FVC, średnia (SD) [litry]		3,163 (1,036)	3,366 (1,078)
FEF 25%-75%, średnia (SD) [litry/s]		1,467 (0,889)**	1,634 (0,905)^^
Liczba eozynofili we krwi, średnia (SD) [10 ⁹ eozynofili/litr]		0,528 (0,379)	0,078 (0,148)
Stosowanie beta agonisty w ciągu ostatnich 3 dni, n	Tak	300	297
	Nie	180	274
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Reslizumab w dawce 3 mg/kg co 28 dni (±7 dni) przez ok 24 miesiące		
Sposób podawania leku	Dożylnie przez infuzję		
Okres leczenia	24 miesiące		
Okres obserwacji	24 miesiące		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie	
TEAEs	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (co najmniej 1 TEAE, ciężkie TEAE, zależne od leczenia TEAEs, TEAEs prowadzące do przerwania leczenia, poważne TEAEs, zgony, TEAEs występujące do okresu obserwacji i podczas 90 dni obserwacji), zdefiniowane jako jakiegokolwiek niestosowane AE rozwijające się lub pogarszające podczas leczenia, które niekoniecznie miały związek przypadkowy z interwencją	n (%)	
Ciężkie AEs	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie AEs ogółem i poszczególne u co najmniej 2 pacjentów do 65 tygodnia+90 dni follow-up	n (%)	
Inne AEs	Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły inne niż ciężkie AEs ogółem i poszczególne inne AEs do 65 tygodnia+90 dni follow-up	n (%)	

*Nie wszystkie kryteria zostały wymienione na stronie rejestrów klinicznych

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Dla n=478 pts

^^Dla n=568 pts

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

14.7. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do przeglądu po stronie omalizumabu

Tabela 43. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (ETOPA)

Badanie		ETOPA
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration		Duże ryzyko błędu (badanie o niskiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 49 ośrodków w 5 krajach europejskich
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, bez zaślepienia (<i>open-label</i>) [podtyp II A]
	Randomizacja	Zastosowano randomizację w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej OMA+BSC oraz grupy przyjmującej BSC. Nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji.
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p><u>Skuteczność:</u></p> <p><i>I-rzędowe:</i> roczna liczba zdarzeń związanych z zaostrzeniem astmy – ADRI (zapisy w dzienniku pacjenta dotyczące ≥ 1 z następujących zdarzeń: stosowanie systemowych kortykosteroidów lub antybiotyków przez ≥ 2 dni, nieobecność w szkole/pracy z powodu astmy ≥ 2 dni, dodatkowe wizyty lekarskie, hospitalizacje lub wizyty na oddziale ratunkowym)</p> <p><i>II-rzędowe:</i> klinicznie istotne zaostrzenia astmy w ciągu roku zdefiniowane jako epizody pogorszenia wymagające użycia systemowych kortykosteroidów, wartość FEV₁, ratunkowe użycie salbutamolu, ocena jakości życia [kwestionariusz mini AQLQ], objawy astmy (punktacja Wasserfallena).</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> zdarzenia niepożądane ogółem (Ayres 2004)</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania		W publikacji <i>Niven 2008</i> nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT		Zachowana w ocenie skuteczności (z wyjątkiem punktu końcowego: ocena jakości życia wg kwestionariusza AQLQ – zmiana względem wartości wyjściowej). W publikacji <i>Niven 2008</i> nie przedstawiono danych z zakresu oceny bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania		Publikacja <i>Niven 2008</i> – brak danych
Źródła finansowania		<i>Novartis Pharma AG</i>
Publikacje do badania		<i>Ayres 2004, Niven 2008</i>
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Kobiety i mężczyźni w wieku 12-75 lat z przewlekłą (>2 lata), umiarkowaną do ciężkiej alergiczną astmą (według wytycznych NHLBI); w publikacji <i>Niven 2008</i> uwzględniano jedynie chorych z ciężką astmą; Słaba kontrola choroby (≥ 1 nagła wizyta/hospitalizacja oraz ≥ 1 przypadek konieczności użycia dodatkowych doustnych kortykosteroidów w okresie ostatniego roku); Odwracalność obturacji $\geq 12\%$ FEV₁ w ciągu 30 min od inhalacji salbutamolem (w dawce ≤ 400 μg podawanej za pomocą inhalatora lub ≤ 5 mg podawanej za pomocą nebulizatora); Przyjmowanie dipropionianu beklometazonu (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 dipropionianu beklometazonu wynosiła >1000 μg (<i>Niven 2008</i>); 		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- Dodatni wynik skórniego testu punktowego dla ≥ 2 klinicznie istotnych alergenów;
- Całkowity poziom przeciwciał IgE w surowicy 30-700 IU/ml;
- Masa ciała odpowiednia dla optymalnego stosowania omalizumabu.

Kryteria wykluczenia

- Cięża lub karmienie piersią;
- Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych;
- Historia palenia ≥ 10 paczko-lat;
- Aktywne choroby płuc inne niż astma alergiczna lub poważne schorzenia ogólnoustrojowe;
- Pacjenci z upośledzeniem odporności;
- Podwyższony poziom IgE w surowicy z powodów innych niż atopia;
- Zastosowanie terapii odczulającej.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów: subpopulacja pacjentów z ciężką astmą (Niven 2008)

Cecha populacji/parametr	OMA+BSC	BSC
Liczebność	115	49
Wiek w latach, średnia (SD); mediana (zakres)	38,7 (15,52); 37,0 (12,0-73,0)	39,3 (13,39); 40,0 (15,0-71,0)
Płeć, n (%)	Męska	29 (25,2)
	Żeńska	85 (74,8)
Wartość równoważnika dawki dipropionianu beklometazonu w $\mu\text{g}/\text{dzień}$, średnia (SD); mediana (zakres)	2803 (1436,16); 2000 (1250,0-10000,0)	2969,4 (1433,99); 2000,0 (1500,0-8000,0)
Wcześniejsze leczenie przeciwastmatyczne*, n (%)	Leki przeciwcholinergiczne	14 (12,2)
	Leki przeciwhistaminowe	4 (3,5)
	Leki przeciwleukotrienenowe	40 (34,8)
	Wziewne kortykosteroidy	115 (100)
	LABA	112 (97,4)
	SABA	113 (98,7)
	ksantyny i ich pochodne	33 (28,7)
% wartość należna FEV ₁ , średnia (SD)	65,6 (20,45)	64,1 (19,17)
Ocena objawów astmy Wasserfallena, średnia (SD)	19,1 (10,2)	17,5 (9,44)
4. stopień ciężkości astmy wg GINA 2002, n (%)	115 (100)	49 (100)
4. stopień leczenia wg GINA; n (%)	115 (100)	49 (100)
Pacjenci, którzy odbyli ≥ 1 wizytę na oddziale ratunkowym, n (%)	105 (91,3)	46 (93,9)
Pacjenci ≥ 1 hospitalizacją, n (%)	54 (47,0)	23 (46,9)
Pacjenci przyjmujący cykl doustnych kortykosteroidów, n (%)	115 (100)	48 (98)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Liczba cykli doustnych kortykosteroidów, średnia (SD)	4,1 (3,49)	4,0 (4,06)
Liczba nieobecności w szkole/w pracy, średnia (SD)	47,0 (76,62)	57,0 (94,79)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	OMA co 2 [u chorych wymagających dawki leku ≥ 300 mg] lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE. Dawkowanie OMA było dostosowane do masy ciała pacjenta oraz ilości przeciwciał IgE podczas skriningu.	-
Sposób podawania leku	Podskórnie	-
Leczenie dodatkowe	Standardowaterapia przeciwastmatyczna (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych NHLBI: średnie lub wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów, z lub bez LABA, systemowe kortykosteroidy w najcięższej postaci astmy [4. stopień leczenia astmy]); salbutamol jako lek ratunkowy	Standardowa terapia przeciwastmatyczna (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych NHLBI: średnie lub wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów, z lub bez LABA, systemowe kortykosteroidy w najcięższej postaci astmy [4. stopień leczenia astmy]); salbutamol jako lek ratunkowy
Okres leczenia	52 tyg.	
Okres obserwacji	56 tyg. [skrining: 4 tyg.; okres leczenia: 52 tyg.]	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Klinicznie istotne zaostrzenia astmy	Zaostrzenie choroby zostało zdefiniowane jako pogorszenie objawów astmy wymagające zastosowania leczenia systemowego kortykosteroidami.	średnia, <i>rate ratio</i> (95% CI), WMD (95% CI)
Zmiana wartości FEV ₁	Definiowana jako wartość końcowa FEV ₁ po 52 tygodniach leczenia.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI)
Ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ	Ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą instrumentu AQLQ (<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>). Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, natomiast zmiana o 0,5 punktu jest uznawana za istotną klinicznie. W badaniu zastosowano wersję skróconą tego kwestionariusza: mini-AQLQ. Wszystkie wersje kwestionariuszy są ze sobą zgodne w kontekście ogólnego wyniku i dają podobne wyniki punktowe.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95% CI)

*W ciągu 14 dni przed wejściową wizytą

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 44. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Hanania 2011)

Badanie	Hanania 2011
Charakterystyka badania	
Ocena wg narzędzia Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 197 ośrodków (łącznie): w USA (193 ośrodki) i w Kanadzie (4 ośrodki)
Metodyka	
Typ badania	Prospektywne badanie z randomizacją, RCT, w układzie równoległym, podwójnie zaślepione (double-blind) [podtyp IIA]
Randomizacja	Hierarchiczna, dynamiczna randomizacja 1:1 ze stratyfikacją względem: ośrodka klinicznego, wyjściowej charakterystyki chorych, schematu dawkowania interwencji, leków stosowanych w terapii astmy (grupa M1: wziewne kortykosteroidy + LABA, bez dodatkowych leków przeciwastmatycznych; grupa M2: wziewne kortykosteroidy + LABA + ≥1 dodatkowy lek przeciwastmatyczny; grupa M3: wziewne kortykosteroidy + LABA + doustne kortykosteroidy); randomizacja z użyciem interaktywnego systemu głosowego do dwóch grup: omalizumab (OMA)+BSC i placebo (PL)+BSC
Zaślepienie	Tak, podwójnie zaślepione (double-blind). Zaślepienie utrzymywano względem chorych, badacza i personelu medycznego, a także sponsora i jego przedstawicieli (nie zastosowano zaślepienia odnośnie podmiotu dostarczającego interaktywny system głosowy i statystyka wykonującego analizy, żaden z nich nie uczestniczył jednak w interpretacji wyników)
Hipoteza badawcza	Badanie zaprojektowano w metodyce <i>superiority</i> ; weryfikowano hipotezę wyższości OMA+BSC nad BSC we wpływie na częstość występowania zaostrzeń astmy (określonych protokołem) w okresie 48 tygodni leczenia na poziomie istotności statystycznej $p < 0,05$.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: <i>I-rzędowe:</i> częstość występowania określonych protokołem zaostrzeń astmy w okresie 48 tygodni leczenia (wymagających leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami przez ≥ 3 dni, a u chorych leczonych systemowymi – powodujących zwiększenie dobowej dawki prednizonu o ≥ 20 mg [lub równoważne zwiększenie dawki innego doustnego kortykosteroidu]) <i>II-rzędowe:</i> nasilenie objawów astmy wg skali TASS, wartość wydychanego tlenu azotu, jakość życia wg standaryzowanej wersji kwestionariusza AQLQ(S) Bezpieczeństwo: utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności. W ocenie bezpieczeństwa analizę przeprowadzono dla <i>safety population</i> , czyli pacjentów, otrzymujących ≥ 1 dawkę omalizumabu lub placebo (zgodnie z otrzymywaną interwencją).
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 19% vs 22%\$ (OMA+BSC vs BSC). W tym z powodu zdarzeń niepożądanych: 4% vs <1%\$ (OMA+BSC vs BSC)
Źródła finansowania	Genentech i Novartis Pharma AG

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Publikacje do badania		Hanania 2011 (NCT00314574)	
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci w wieku 12 – 75 lat; • Ciężka, niekontrolowana, astma alergiczna, trwająca ≥ 1 rok przed skryningiem; • Diagnoza astmy wg wytycznych NAEPP; • Brak kontroli objawów choroby pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (≥ 500 μg flutykazonu 2 \times dziennie lub jego równoważnik, ≥ 8 tygodni przed skryningiem) i LABA (salmeterol 50 $\mu\text{g}/2 \times$ dzień lub formoterol 12 $\mu\text{g}/2 \times$ dzień, ≥ 8 tygodni przed skryningiem) i/lub innych leków (w tym doustnych kortykosteroidów); • 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- 4 tygodni przed randomizacją; • ≥ 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. 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • 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 wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr		OMA+BSC	BSC
Liczebność		427	421
Wiek w latach, średnia (SD))		43,7 (14,3)	45,3 (13,9)
Płeć, n (%)	Męska	165 (38,6)	126 (29,9)
	Żeńska	262 (61,4)	295 (70,1)
Wiek, n (%)	12-17 lat	23 (5,4)	16 (3,8)
	18-64 lat	379 (88,8)	376 (89,3)
	≥ 65 lat	25 (5,9)	29 (6,9)
Mieszkańcy, n (%)	USA	425 (99,5)	419 (99,5)
	Kanada	2 (0,5)	2 (0,5)
Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	313 (73,3)	318 (75,5)
	Czarna	90 (21,1)	86 (20,4)
	Azjatycka lub mieszkańcy Pacyfiku	12 (2,8)	11 (2,6)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

	Indianie Ameryki Północnej lub rdzenni mieszkańcy Alaski	3 [0,7]	1 (0,2)	
	Inna	9 [2,1]	5 (1,2)	
Masa ciała w kg, średnia (SD)		87,9 (21,2)	86,2 (21,1)	
BMI w kg/m ² , średnia (SD)		32,0 (7,8)	31,5 (7,3)	
Stężenie IgE w surowicy, średnia (SD) [IU/ml]		178,7 (134,5)	175,1 (133,7)	
% wartość należna FEV ₁ , średnia (SD)		65,4 (15,2)	64,4 (13,9)	
Czas trwania astmy w latach, średnia (SD)		22,8 (15,4)	24,7 (15,8)	
Zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów w ciągu 12 miesięcy przed wejściem do badania, średnia (SD)		2,0 (2,2)	1,9 (1,5)	
Wcześniejsze leczenie przeciwastmatyczne, n (%)	M1 [^]	151 (35,4)	159 (37,8)	
	M2 ^{^^}	203 (47,5)	191 (45,4)	
	M3&	73 [17,1]	71 (16,9)	
Schemat dawkowania, n (%)	Co 2 tygodnie	191 (44,7)	187 (44,4)	
	Co 4 tygodnie	236 (55,3)	234 (55,6)	
Liczba wzięć leku ratunkowego na dzień, średnia (SD)		4,0 (2,9)	4,1 (3,2)	
Wynik AQLQ w pkt., średnia (SD)		4,0 (1,1)	3,9 (1,1)	
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	Faza wstępna (2-4 tygodnie): zabronione dostosowywanie dawek stosowanych leków przeciwastmatycznych i wprowadzenie nowych leków; fazę kontynuowano do momentu stwierdzenia w 2 kolejnych tygodniach niewystarczającej kontroli objawów choroby, pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów i LABA (kryterium kwalifikacji do badania z randomizacją)			
	OMA co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE		PL	
Sposób podawania leku		Podskórnie	Podskórnie	
Leczenie dodatkowe		standardowa terapia przeciwastmatyczna (wysokie dawki ICS, ≥500 mg/ 2 × dzień [flutykazon] + LABA); albuterol jako lek ratunkowy, doustne kortykosteroidy 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,	standardowa terapia przeciwastmatyczna (wysokie dawki ICS, ≥500 mg/2 × dzień [flutykazon] + LABA); albuterol jako lek ratunkowy, doustne kortykosteroidy 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,	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

	leczenie podtrzymujące doustnymi kortykosteroidami stosowanymi przewlekłe¥¥	leczenie podtrzymujące doustnymi kortykosteroidami stosowanymi przewlekłe¥¥
Leczenie zabronione	Zabroniona – zmiana dawkowania omalizumabu, wziewnych kortykosteroidów, LABA i innych leków przeciwastmatycznych (z wyjątkiem doustnych kortykosteroidów stosowanych w leczeniu zaostrzeń astmy). W trakcie fazy wstępnej chorym nie wolno było stosować lewalbuterolu, soli złota, antybiotyków makrolidowych, metotreksatu, cyklosporyny, dożylnych immuno-globulin lub immunosupresantów.	
Okres leczenia	48 tyg.	
Okres obserwacji	50-52 tyg. [skining: obecny; faza run-in: 2-4 tyg. okres leczenia: 48 tyg.]	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zaostrzenia astmy	Zaostrzenie choroby zostało zdefiniowane jako pogorszenie objawów astmy wymagające zastosowania leczenia systemowego kortykosteroidami przez ≥ 3 dni. W przypadku chorych już stosujących długoterminowo doustne kortykosteroidy zaostrzenia astmy wymagały zwiększenia dziennej dawki prednizonu o przynajmniej 20 mg (lub równoważnej dawki innego doustnego kortykosteroidu). W badaniu tym oceniano zaostrzenia astmy zdefiniowane protokołem, bez określenia ich jako kliniczne, jednak przedstawiona definicja odpowiada tej, którą przedstawiono jako kliniczne zaostrzenia astmy w badaniach dla RES+BSC vs BSC.	n (%), OR (95% CI), średnia, rate ratio (95% CI), WMD (95% CI)
Ocena jakości życia wg instrumentu AQLQ	Ocenę jakości życia przeprowadzono za pomocą instrumentu AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire). Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, natomiast zmiana o 0,5 punktu jest uznawana za istotną klinicznie. W badaniu zastosowano wersję standaryzowaną tego kwestionariusza: AQLQ(S). Wszystkie wersje kwestionariuszy są ze sobą zgodne w kontekście ogólnego wyniku i dają podobne wyniki punktowe. W badaniu ocenę średnich zmian ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ wykonano z zastosowaniem dwóch metod – modelu efektów mieszanych (MEM, <i>mixed-effects model</i>) oraz analizy kowariancji z imputowaniem danych ostatnią dostępną wartością (LOCF, <i>last observation carried forward</i>).	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI), WMD (95%CI)
Częstość stosowania SABA	Definiowany jako zmiana w częstość stosowania SABA względem wartości początkowych (liczba wziewów/dzień)	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI)
Utrata pacjentów z badania ogółem, powodu zdarzeń niepożądanych	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych	n (%), OR (95% CI)
Zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem,	n (%), OR (95% CI)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

niepożądane prowadzące do rezygnacji z badania, zgony, poszczególne zdarzenia niepożądane, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane.	ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania, zgonów, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.
--	--

[^]Wziewne kortykosteroidy + LABA (bez dodatkowych leków stosowanych w celu uzyskania kontroli astmy)

^{^^}Wziewne kortykosteroidy + 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%)

[&]Wziewne kortykosteroidy + LABA + doustne kortykosteroidy : n = 144 wśród nich 60 chorych stosujących wyjściowo systemowe kortykosteroidy codziennie lub co drugi dzień i 84 chorych, którzy mieli ≥ 4 zaostrzenia astmy w poprzednim roku wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów; średnia dawka stosowanego prednizonu (lub równoważnika) wynosiła 11,6 mg (SD: 9,2)

[§]Obliczono na podstawie dostępnych danych

[¥]Dozwolone dostosowywanie 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 doustne kortykosteroidy przewlekłe lub mieli ≥ 4 zaostrzenia astmy w trakcie poprzedniego roku wymagające leczenia doustnymi kortykosteroidami

14.8. Charakterystyka badań klinicznych włączonych po stronie mepolizumabu

Tabela 45. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (MUSCA - Chupp 2017)

Badanie		MUSCA
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>		Niskie ryzyko błędu (badanie o wysokiej wiarygodności)
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe: 146 ośrodków w Argentynie, Belgii, Bułgarii, Kanadzie, Czechach, Estonii, Francji, Niemczech, Grecji, Włoszech, Holandii, Norwegii, Peru, Rosji, Słowacji, Hiszpanii, Ukrainie, UK, USA.
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>) [podtyp II A]
	Randomizacja	Zastosowano randomizację w stosunku 1:1 do jednego z następujących ramion terapeutycznych: <ul style="list-style-type: none"> ➤ mepolizumab podskórnie (sc) w dawce 100 mg [dawkowanie zgodne z ChPL]; ➤ placebo (PL). Zastosowano randomizację przy pomocy komputerowo generowanego schematu (w blokach po 8 chorych), za pomocą centralnego interaktywny system odpowiedzi głosowej (<i>interactive voice response system</i>), zapewniający utajenie randomizacji. Zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na kraj.
	Zaślepienie	Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>). Maskowanie próby zastosowano w przypadku pacjentów, badaczy oraz personelu .
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
	Oszacowanie wielkości próby	Celem uzyskania 98% mocy testu dla głównego punktu końcowego tj. jakość życia wg SGRQ, w przypadku stosowania mepolizumabu w porównaniu do placebo, do każdej z grup należy włączyć 272 pacjentów.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<u>Skuteczność:</u>

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

	<p><i>I-rzędowe:</i> Jakość życia wg SGRQ</p> <p><i>II-rzędowe:</i> ocena kontroli objawów astmy (ACQ-5), objawy astmy, wartość FEV₁ mierzona przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, zaostrzenia astmy (klinicznie istotne).</p> <p>Bezpieczeństwo: zgony, utrata pacjentów z badania ogółem, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, utrata pacjentów z badania z powodu wycofania zgody, utrata pacjentów z badania z innych przyczyn, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji.</p>
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania: 2,5% w grupie MEPO, 6% grupie PL.
Analiza ITT	Nie zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (z wyjątkiem utraty pacjentów z badania ogółem, utraty pacjentów z badania powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu wycofania zgody oraz z innych przyczyn).
Źródła finansowania	GlaxoSmithKline
Publikacje do badania	Chupp 2017 (MUSCA/NCT 02281318)
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą eozynofilową; ≥ 2 zaostrzenia choroby wymagające zastosowania systemowych GKS w ciągu ostatnich 12 miesięcy (w przypadku pacjentów stosujących dotychczas doustne GKS; 2-krotne zwiększenie stosowanej dotychczas dawki GKS), pomimo stosowania wysokich dawek doustnych GKS w ciągu 12 miesięcy przed skринingiem oraz pomimo stosowania dodatkowo leków kontrolujących objawy astmy przez co najmniej 3 miesiące przed skринingiem; Utrwalona obturacja oskrzeli: należna wartość FEV₁ <80% przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (FEV₁ <90% w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela. 	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> Współwystępowanie istotnych klinicznie chorób układu oddechowego (infekcja płuc, rozedma płuc, zwłóknienie płuc, zwłóknienie torbielowate, aspergiloza oskrzelowo-płucna, przewlekła obturacyjna choroba płuc lub choroba nowotworowa płuc); Ciężkie lub klinicznie istotne choroby przebiegające ze zwiększeniem liczby eozynofiliów we krwi, inne niż astma; Choroby wątroby; Obecnie występująca choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa w okresie remisji od co najmniej 12 miesięcy przed skринingiem; Klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe niekontrolowane za pomocą standardowej terapii; Klinicznie istotne choroby współwystępujące: endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, przewodu pokarmowego, hematologiczne, wątroby oraz nerek lub inne systemowe nieprawidłowości niekontrolowane za pomocą standardowej terapii; Zakażenia pasożytnicze w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed pierwszą wizytą; Obraz EKG: długość odcinka QTc (F) ≥ 450 msec lub QTc (F) ≥ 480 msec; Uzależnienie od leków lub alkoholu w ciągu 2 lat przed pierwszą wizytą; Obecność wirusa HIV; Leczenie omalizumabem w ciągu 130 dni przed pierwszą wizytą; Zastosowanie leku biologicznego w ciągu 5 okresów półtrwania leku przed pierwszą wizytą; Kobiety w ciąży lub karmiące piersią; Reakcje nadwrażliwości związane z terapią biologiczną; Wcześniejsze uczestniczenie w badaniach klinicznych dla mepolizumabu; Brak <i>adherence</i> i/lub skłonności pacjentów do stosowania się do zaleceń lekarza; Zastosowanie ocenianego leku w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku przed pierwszą wizytą. 	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	MEP+BSC	BSC	
Liczebność, N	274	277	
Wiek pacjentów (lata), średnia (SD)	49,8 (14,0)	52,1 (12,9)	
Liczba kobiet, n (%)	149 (54)	176 (64)	
Liczba mężczyzn, n (%)	125 (46)	101 (36)	
BMI w kg/m ² , średnia (SD)	28,5 (6,6)	27,9 (6,2)	
Byli palacze, n (%)	71 (26)	76 (27)	
Czas trwania astmy, średnia (SD)	19,5 (14,7)	19,6 (15,0)	
Średnia liczba zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 msc. (SD)	2,9 (1,9)	2,7 (1,5)	
Średnia liczba zaostrzeń wymagająca wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 msc. (SD)	87 (32)	92 (33)	
Średnia liczba zaostrzeń wymagająca hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 msc. (SD)	69 (25)	68 (25)	
Stosowanie systemowych GKS, mg/dobę, n (%)	64 (23)	67 (24)	
Średnia dawka doustnych GKS (mg/dobę)	12,6 (11,0)	13,4 (10,8)	
Stosowanie wziewnych GKS, n (%)	273 (>99)	277 (100)	
Stosowanie leków z grupy LABA, n (%)	273 (>99)	274 (99)	
Stosowanie leków z grupy LRA, n (%)	108 (39)	114 (41)	
Stosowanie pochodnych ksantyny, n (%)	59 (22)	56 (20)	
Stosowanie pochodnych LAMA, n (%)	51 (19)	63 (23)	
Średnia wartość FEV ₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, (l) [SD]	1,8 (0,6)	1,7 (0,6)	
Średnia wartość należna FEV ₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, (%) [SD]	55,5 (14,4)	55,2 (14,6)	
Odwracalność obturacji (%), średnia (SD)	22,0 (23,2)	20,5 (21,6)	
Średnia wartość FVC przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (SD)	3,1 (0,9)	2,9 (0,9)	
Średnia wartość FEF ₂₅₋₇₅ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, ml/s [SD]	919 (529)	869 (505)	
Liczba eozynofiliów we krwi	Średnia geometryczna (10 ⁹ /l)	0,30	0,35
	≥150 komórek/μl podczas skriningu, n (%)	234 (85)	240 (87)
	≥300 komórek/μl 12 msc przed skriningiem, n (%)	186 (68)	165 (60)
Liczba punktów w skali ACQ-5, średnia (SD)	2,2 (1,1)	2,2 (1,2)	
Liczba punktów w skali SGRQ, średnia (SD)	47,4 (18,1)	46,3 (18,9)	
Polipy nosa, n (%)	58 (21)	47 (17)	
Atopowe zapalenie skóry, n (%)	127 (46)	124 (45)	
Charakterystyka interwencji			

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Mepolizumab (MEP)+BSC	Mepolizumab podskórnie (sc) w dawce 100 mg [dawkowanie zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego].	
Placebo (PL) + BSC	Roztwór placebo dostosowany wizualnie do mepolizumabu stosowanego (sc).	
Leczenie dodatkowe (BSC)	Standardowa terapia (BSC): Pacjenci kontynuowali terapię wysokimi dawkami wGKS w skojarzeniu z lekami z grupy LABA, jak również innymi lekami kontrolującymi astmę oprócz doustnych GKS (włączając leki z grupy LTRA, LAMA, teofilinę).	
Okres leczenia	20 tyg.	
Okres obserwacji	Okres <i>run-in</i> : 1- 4 tyg., okres leczenia: 20 tyg., obserwacja: 20-24 tydz.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Jakość życia wg SGRQ	Ocena jakości życia w skali SGRQ. Kwestionariusz SGRQ jest narzędziem oceniającym jakość życia w następujących domenach: objawy, aktywność oraz wpływ na jakość życia. Poprawę oznacza wynik malejący. Zmiana o ≥ 4 punkty uznawana jest za zmianę istotną klinicznie.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI)
Kontrola objawów astmy wg ACQ	Stożek kontroli objawów astmy oceniano za pomocą kwestionariusza ACQ. W badaniach zastosowano wersję kwestionariusza zawierającą 5 pytań (ACQ-5). Wynik powyżej 1,5 pkt. w niniejszej skali wskazuje na brak kontroli astmy. Niższy wynik oznacza lepszą kontrolę objawów. Zmiana o 0,5 punkta jest uznawana za zmianę klinicznie istotną.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI),
Wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV ₁)	Definiowana jako zmiana wartości FEV ₁ względem wartości początkowych: FEV ₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI)
Zaostrzenia choroby (klinicznie istotne)	Częstość występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku. Zaostrzenie zdefiniowano jako: pogorszenie objawów astmy, wymagające zastosowania dożylnie GKS przez ≥ 3 dni lub pojedynczej dawki dożylnych GKS lub wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji).	Średnia (95% CI)
Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji	Liczba zaostrzeń objawów astmy, które wymagały wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji.	Średnia (95% CI)
Zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji	Liczba zaostrzeń objawów astmy, które wymagały hospitalizacji.	Średnia (95% CI)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Utrata pacjentów z badania: ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu wycofania zgody oraz z innych przyczyn	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, z powodu wycofania zgody oraz z innych przyczyn	n (%), OR (95% CI)
Zgony, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, poszczególne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji.	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji.	n (%), OR (95% CI)

Tabela 46. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (SIRIUS - Bel 2014)

Badanie	SIRIUS	
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 38 ośrodków (10 krajów: USA, Japonia, Korea, Kanada, Argentyna, Chile, Meksyk, Australia, Rosja, Meksyk)	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), w układzie równoległym, z grupą kontrolą placebo (podtyp IIA)
	Randomizacja	Randomizacja – centralna, w stosunku 1:1, blokowa, za pomocą generowanych komputerowo list, ze stratyfikacją pod względem kraju oraz czasu trwania wcześniejszej terapii doustnymi glikokortykoidami (<5 lat vs ≥5 lat)
	Zaślepienie	Badanie przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem próby (ang. <i>double-blind</i>). Placebo dopasowane wyglądem do mepolizumabu; roztwór do infuzji – przygotowywany przez personel medyczny wiedzący o tym jaka interwencja jest stosowana, nieuczestniczący w interpretacji wyników badania
	Hipoteza badawcza	Hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) mepolizumabu nad placebo (obydwa dodane do zoptymalizowanej terapii OCS) we wpływie na dzienną dawkę stosowanych OCS (pomiędzy 20. a 24. tygodniem badania).
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> redukcja dziennej doustnych GKS o 90-100%, od 75 do <90%, od 50 do <75% oraz w przedziale >0 do <50% lub brak redukcji dawki (procentowa redukcja dawki dziennej OCS w okresie pomiędzy 20 a 24 tyg. badania w porównaniu do dawki ustalonej w fazie wstępnej) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> redukcja dawki GKS o 100%, zastosowanie doustnych GKS w dawce ≤ 5 mg/dobę, mediana dawki doustnych GKS, redukcja dziennej dawki GKS o ≥50%, zaostżenia astmy oraz zaostżenia astmy wymagające hospitalizacji, zmiany FEV₁, jakość życia (wg kwestionariusza SGRQ) 	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

	<ul style="list-style-type: none"> kontrola objawów astmy (wg kwestionariusza ACQ), profil bezpieczeństwa (w tym zgony, AEs, utrata pacjentów z badania).
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono informacje na temat utraty pacjentów z badania: 3 w grupie mepolizumabu oraz 4 osoby w grupie placebo wycofało się z badania przedwcześnie i głównie z powodu działań niepożądanych.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności oraz w ocenie bezpieczeństwa
Źródła finansowania	GlaxoSmithKline
Publikacje do badania	Bel 2014 (SIRIUS/NCT 01691508), Bel 2014_abstrakt
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> wiek >12 lat, waga min.45 kg, w przypadku kobiet – brak możliwości zajścia w ciążę lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji, przestrzeganie stosowania przepisanej dawki doustnych GKS, ustalonej w fazie optymalizacji dawki przez przynajmniej 10 z 14 ostatnich dni, przewlekła obturacja oskrzeli (FEV₁<80%), 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, diagnoza ciężkiej, oprnej na leczenie astmy eozynofilowej lub wysokie prawdopodobieństwo astmy eozynofilowej, 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, kortykosteroidy systemowe: stosowane w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania (prednizon lub inny lek w równoważnej dawce 5,0-25 mg/dzień), kortykosteroidy doustne: stosowane w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania (prednizon lub inny lek w równoważnej dawce 5,0-25 mg/dziennie), kortykosteroidy wziewne: regularne stosowanie wysokich dawek w okresie 6 mies. przed 1 wizytą (≥880 μg/dzień ekwiwalentu flutykazonu – chorzy powyżej 18 lat; ≥440 μg/dzień – chorzy w wieku 12-17 lat, w przypadku leków skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS), stosowanie innych leków kontrolujących astmę przez ≥3 mies., lub udokumentowane niepowodzenie 3-miesięcznej terapii lekiem kontrolującym objawy astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy (LABA, antagoniści receptora leukotrienowego, teofilina), potwierdzenie rozpoznania – spełnienie ≥1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> ✓ próba rozkurczowa – odwracalność FEV₁≥12% i 200 ml, wykazana podczas wizyty 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, 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 Hisa w momencie skryningu, ✓ ALT oraz AST <2×GGN, ALP ≤ 1,5×GGN, ✓ bilirubina ≤ 1,5×GGN (dopuszczalne wyższe wartości jeśli wykonano frakcjonowanie i zawartość wolnej bilirubiny wyniosła <35%). 	
Kryteria wykluczenia	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- palenie tytoniu (lub palenie w przeszłości powyżej ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie),
- choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat: przed rozpoczęciem badania,
- choroba pasożytnicza w przeciągu ostatnich 6 miesięcy, lub schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofiliów (np. zespół Churg- Straussa),
- alergia na przeciwciała monoklonalne lub leki biologiczne,
- inne klinicznie istotne choroby płuc,
- istotne klinicznie choroby: układu krążenia, układu krwotwórczego, choroby metaboliczne, immunologiczne – niekontrolowane standardowym leczeniem,
- stosowanie omalizumabu w przeciągu 130 dni przed pierwszą wizytą,
- 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,
- udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym mepolizumabu (również jeśli był to udział w grupie placebo),
- brak możliwości przestrzegania wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia elektronicznego dziennika choroby).

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji/parametr	MEP+BSC	BSC
Liczebność, N	69	66
Średni wiek (zakres) [lata]	50 (16-74)	50 (28-70)
Liczba kobiet (%)	44 (64)	30 (45)
BMI, średnia (SD)	27,8 (5,9)	29,5 (6,0)
Byli palacze, n (%)	28 (41)	25 (38)
Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	17,4 (11,8)	20,1 (14,4)
Mediana diennej dawki GKS, mg	W czasie skriningu	12,5
	W czasie fazy optymalizacji	10,0
FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela	Średnia (SD), l	2,00 (0,82)
	% zalecanej wartości (SD)	57,8 (18,5)
Współczynnik FEV ₁ /FVC przed podaniem leków rozszerzających oskrzela, %	63 (12,4)	61 (11,7)
Kontrola objawów astmy wg ACQ-5 score, średnia (SD)	2,2 (1,3)	2,0 (1,2)
Jakość życia wg SGRQ, średnia (SD)	50 (18)	45 (18)
Liczba eozynofiliów we krwi, średnia geom. (log _e) (SD), liczba komórek/ μ l	250 (1245)	230 (1001)
Ciężkie zaostrzenia astmy w ciągu ostatniego roku, liczba/pacjenta, średnia (SD)	3,3 (3,4)	2,9 (2,8)
Intubacje związane z astmą w historii choroby, n (%)	2 (3)	3 (5)
Hospitalizacja z powodu zaostrzeń astmy w okresie ostatniego roku, n (%)	14 (20%)	9 (14%)
Stosowanie doustnych GKS przez ≥ 5 lat, n (%)	34 (49%)	31 (47%)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Charakterystyka interwencji											
Faza wstępna (optymalizacja dawkowania doustnych GKS)	3-8 tygodni: optymalizacja leczenia w celu określenia najmniejszej dawki doustnych GKS 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	MEP + BSC mepolizumab (MEP), 100 mg podskórnie (sc), co 4 tygodnie + zoptymalizowana terapia BSC										
	PL + BSC placebo (PL), podskórnie (sc), co 4 tygodnie + zoptymalizowana terapia BSC										
Leczenie dodatkowe: kontynuowanie terapii doustnymi GKS poddanej optymalizacji w fazie wstępnej badania, według schematu	<ul style="list-style-type: none"> 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) 										
Okres leczenia	8 tyg. – faza wstępna 24 tyg. – faza główna										
Okres obserwacji	32 tygodnie										
Leczenie dodatkowe (BSC)	MEP + BSC										
	BSC										
	<table border="0"> <tr> <td>Wziewne kortykosteroidy/LABA : 86,9%</td> <td>Wziewne kortykosteroidy /LABA : 87,8%</td> </tr> <tr> <td>Doustne GKS : 100%</td> <td>Doustne GKS : 100%</td> </tr> <tr> <td>LAMA : 20,0%</td> <td>LAMA : 20,0%</td> </tr> <tr> <td>LTRA : 45,0%</td> <td>LTRA : 38,0%</td> </tr> <tr> <td>Xanthines : 17,0%</td> <td>Xanthines : 15,0%</td> </tr> </table>	Wziewne kortykosteroidy/LABA : 86,9%	Wziewne kortykosteroidy /LABA : 87,8%	Doustne GKS : 100%	Doustne GKS : 100%	LAMA : 20,0%	LAMA : 20,0%	LTRA : 45,0%	LTRA : 38,0%	Xanthines : 17,0%	Xanthines : 15,0%
Wziewne kortykosteroidy/LABA : 86,9%	Wziewne kortykosteroidy /LABA : 87,8%										
Doustne GKS : 100%	Doustne GKS : 100%										
LAMA : 20,0%	LAMA : 20,0%										
LTRA : 45,0%	LTRA : 38,0%										
Xanthines : 17,0%	Xanthines : 15,0%										
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych											
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie									
Redukcja dziennej doustnych GKS o 90-100%, od 75 do <90%, od 50 do <75% oraz w przedziale >0 do <50% lub brak redukcji dawki	Odsetek pacjentów, u których odnotowano procentowe zmniejszenie dawki doustnych GKS (w tygodniach 20-24) na poziomie: 90-100%, od 75 do <90%, od 50 do <75% oraz w przedziale >0 do <50% lub nie nastąpiła zmniejszenie dawki GKS (brak kontroli astmy lub wycofanie z leczenia)	n (%), OR (95% CI)									
Redukcja dziennej dawki GKS o $\geq 50\%$	Średnia redukcja dawki doustnych glikokortykosteroidów o co najmniej 50%	n (%), OR (95% CI)									
Redukcja dawki GKS o 100%	Średnia redukcja dawki doustnych glikokortykosteroidów wynosząca 100%	n (%), OR (95% CI)									
Mediana dawki doustnych GKS	Procentowa zmiana wielkości dawki glikokortykosteroidów stosowanych doustnie podczas wizyty końcowej, względem wartości wyjściowej (mediana).	Mediana (zakres), wartość p									
Zastosowanie doustnych GKS w dawce ≤ 5 mg/dobę	Liczba oraz odsetek pacjentów, u których dawka doustnych GKS wynosi ≤ 5 mg/dobę po	n (%), OR (95% CI)									

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

	zakończeniu leczenia, względem wartości wyjściowej, pozwalających na kontrolę objawów astmy.	
Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV ₁)	Definiowana jako zmiana wartości FEV ₁ względem wartości początkowych: <ul style="list-style-type: none"> ➤ FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela – przeprowadzony pomiar; ➤ FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela – przeprowadzony pomiar. 	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI)
Kontrola objawów astmy wg ACQ	Stopień kontroli objawów astmy oceniano za pomocą kwestionariusza ACQ. W badaniach zastosowano wersję kwestionariusza zawierającą 5 pytań (ACQ-5). Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 6 pkt. Niższy wynik oznacza lepszą kontrolę objawów. Zmiana o 0,5 punkta jest uznawana za zmianę klinicznie istotną.	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI),
Zaostrzenia astmy	Roczny współczynnik wystąpienia zaostrzenia astm (nie zdefiniowano zaostrzenia astmy)	Średnia (95% CI)
Zaostrzenia astmy wymagające hospitalizacji	Liczba zaostrzeń astmy wymagających leczenia szpitalnego	n
Zgony, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem.	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem	n (%), OR (95% CI)
Utrata pacjentów z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu wycofania zgody	Liczba pacjentów, których utraciono z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody	n (%), OR (95% CI)

Tabela 47. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (MENZA- Ortega 2014)

Badanie	MENZA	
Charakterystyka badania		
Ocena wg narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania)	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 270 ośrodków (6 krajów UE, Japonia, Korea Płd., USA, Kanada, Argentyna, Chile, Meksyk, Australia, Rosja, Ukraina)	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>), w układzie równoległym, z kontrolą placebo, badanie III fazy (podtyp IIA)
	Randomizacja	Randomizacja – centralna, blokowa (po 4 chorych), w stosunku 1:1:1, na podstawie komputerowo generowanej listy
	Zaślepienie	Podwójne zaślepienie – placebo dopasowane pod względem wyglądu do mepolizumabu (w iniekcji podskórnej lub dożylniej); zastosowano podwójne maskowanie (ang. <i>double-dummy</i>), placebo – podawane przez personel medyczny, który nie wiedział jaka interwencja jest stosowana
	Hipoteza badawcza	Hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) mepolizumabu nad placebo (obydwa dodane do standardowej terapii przeciwastmatycznej) we wpływie na roczną częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Główny:	

	<ul style="list-style-type: none"> Zaostrzenia astmy (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> <ul style="list-style-type: none"> zaostrzenia astmy (ilość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji rocznie), ocena zmian wartości FEV₁, czas do pierwszego zaostrzenia astmy, ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (wg. kwestionariusza SGRQ), kontrola objawów astmy wg kwestionariusza ACQ, profil bezpieczeństwa (w tym zgony, AEs, utrata pacjentów z badania), odpowiedź na leczenie w ocenie pacjenta i lekarza.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono informacje na temat utraty pacjentów z badania w każdym analizowanym ramieniu: 12 pacjentów w grupie otrzymującej placebo (PL), 16 pacjentów w grupie otrzymującej mepolizumab dożylnie (MEP iv), 9 pacjentów w grupie otrzymującej mepolizumab podskórnie (MEP sc).
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności oraz w ocenie bezpieczeństwa
Źródła finansowania	GlaxoSmithKline
Publikacje do badania	Ortega 2014 –MENZA (NCT01691521)
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 dorosłych), waga ≥ 45 kg, w przypadku kobiet – brak możliwości zajścia w ciążę lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji, diagnoza astmy eozynofilowej lub wysokie prawdopodobieństwo astmy eozynofilowej – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ w okresie 12 mies. przed skryningiem lub $\geq 150/\mu\text{l}$ w fazie wstępnej, konieczność stosowania wysokich dawek wGKS ≥ 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 wGKS/LABA najwyższa dopuszczona dawka wGKS, 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, występowanie 2 lub więcej zaostrzeń wymagających stosowania doustnych lub systemowych glikokortykosteroidów (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie w przypadku chorych otrzymujących przewlekłe glikokortykosteroidy) pomimo stosowania wysokich dawek wGKS, utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość FEV₁ $< 80\%$ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (chorzy ≥ 18 lat), $< 90\%$ lub współczynnik FEV₁/FVC $< 0,8$ (chorzy w wieku 12-17 lat), 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, 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, 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. prawidłowy wynik badań laboratoryjnych, EKG, brak zakażenia HBV, prawidłowe wyniki badań czynności wątroby: 	

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

- QTc(F) ≥ 450 msek. lub ≥ 480 msek. 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 BSC (wGKS + dodatkowe leczenie kontrolujące), z wyjątkiem leczenia zaostrzeń, w czasie fazy wstępnej badania,
- 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

Kryteria wykluczenia

- palenie tytoniu (lub palenie w przeszłości powyżej ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie),
- choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania,
- inne klinicznie istotne choroby płuc,
- omalizumab stosowany w przeciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania,
- regularne stosowanie kortykosteroidów doustnych/systemowych we wskazaniu innym niż astma w przeciągu ostatnich 12 mies. lub przyjmowanie domięśniowo/dostawowo krótkodziałających kortykosteroidów w ciągu 1 miesiąca lub stosowanie długodziałających kortykosteroidów domięśniowo w ciągu 3 miesięcy przed badaniem,
- 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 doustnych GKS), lub niewyrównane upośledzenie funkcji istotnych narządów,
- alergia na przeciwciała monoklonalne lub leki biologiczne,
- brak możliwości przestrzegania wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia elektronicznego dziennika choroby).

Charakterystyka populacji

Cecha populacji/parametr	MEP sc + BSC	MEP iv + BSC	BSC
Liczebność, N	194	191	191
Średni wiek (zakres) [lata]	51 (12-81)	50 (13-82)	49 (12-76)
Liczba kobiet (%)	116 (60)	106 (55)	107 (56)
BMI, średnia (SD)	27,6 (6,2)	27,7 (5,7)	28,0 (5,6)
Byli palacze, n (%)	50 (26)	52 (27)	57 (30)
Alergiczny nieżyt nosa, n (%)	95 (49)	91 (48)	95 (50)
Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	20,5 (12,9)	19,8 (14,0)	19,5 (14,6)
Hospitalizacja z powodu zaostrzeń astmy w okresie ostatniego roku, n (%)	8 (4)	10 (5)	3 (2)
Przewlekłe stosowanie doustnych GKS, n (%)	52 (27)	48 (25)	44 (23)
Średnia dawka dzienna (zakres), mg	12,6 (2-50)	12,0 (1-40)	15,1 (5-80)
FEV ₁ przed podaniem leków rozszerzających oskrzela	Średnia (SD), l	1,73 (0,66)	1,86 (0,70)
	% zalecanej wartości (SD)	59,3 (17,5)	61,4 (18,3)
			62,4 (18,1)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Współczynnik FEV ₁ /FVC przed podaniem leków rozszerzających oskrzela, %	63 (13)	64 (13)	64 (13)
Kontrola objawów astmy wg ACQ-5 score, średnia (SD)	2,26 (1,27)	2,12 (1,13)	2,28 (1,19)
Jakość życia wg SGRQ, średnia (SD)	47,9 (19,4)	44,4 (19,4)	46,9 (19,8)
Liczba eozynofili w krwi, średnia geom. (log _e) (SD), liczba komórek/ μ l	290 (1050)	280 (987)	320 (938)
Ciężkie zaostrzenia astmy w ciągu ostatniego roku, liczba/pacjenta, średnia (SD)	3,8 (2,7)	3,5 (2,2)	3,6 (2,8)
Charakterystyka interwencji			
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: 24 tygodnie	MEP sc + BSC		
	mepolizumab (MEP), 100 mg podskórnie (sc) + placebo dopasowane do mepolizumabu podawanego dożylnie (iv), co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (BSC)		
	MEP iv + BSC		
	mepolizumab (MEP), 75 mg dożylnie (iv) + placebo dopasowane do mepolizumabu podawanego podskórnie (sc), co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (BSC)		
Leczenie dodatkowe: kontynuowanie terapii doustnymi GKS poddanej optymalizacji w fazie wstępnej badania, według schematu	PL + BSC		
	placebo (PL) dopasowane do mepolizumabu podawanego podskórnie (sc) + placebo (PL) dopasowane do mepolizumabu podawanego dożylnie (iv), co 4 tygodnie + standardowa terapia przeciwastmatyczna (BSC)		
Okres leczenia	(1-6 tygodni – faza wstępna) 32 tygodnie – faza główna, okres leczenia		
Okres obserwacji	8 tyg. dodatkowa obserwacja		

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

	MEP 100 mg sc	MEP 75 mg iv	PL
Leczenie dodatkowe (BSC)	<p>Wziewne kortykosteroidy /LABA: 95,9%</p> <p>Doustne GKS: 27%</p> <p>LAMA : 8,2%</p> <p>LTRA : 24,2%</p> <p>Xanthines : 10,8%</p>	<p>Wziewne kortykosteroidy /LABA : 91,1%</p> <p>OCS : 25%</p> <p>LAMA : 8,4%</p> <p>LTRA 24,6%</p> <p>Xanthines 10,5%</p>	<p>Wziewne kortykosteroidy /LABA: 91,1%</p> <p>Doustne GKS: 23%</p> <p>LAMA : 7,3%</p> <p>LTRA : 25,7%</p> <p>Xanthines : 10,5%</p>
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja		Sposób przedstawienia wyników w analizie
Zaostrzenia astmy	<p>Częstość występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku.</p> <p>Zaostrzenia astmy czy też klinicznie istotne zaostrzenia astmy zdefiniowano jako wystąpienie u pacjenta jednego z następujących kryteriów:</p> <p>(1) konieczność zastosowania systemowych glikokortykosteroidów lub okresowe zwiększenie stosowanych uprzednio doustnych dawek GKS przez okres ≥ 3 dni;</p> <p>(2) wizyta na oddziale ratunkowym (<24 godz.), w związku z koniecznością zastosowania leczenia doraźnego w postaci systemowych GKS;</p> <p>(3) konieczność hospitalizacji pacjentów z powodu zaostrzenia astmy (pobyt w szpitalu ≥ 24 godz.).</p> <p>Zaostrzenie zdefiniowano jako pogorszenie objawów astmy u pacjenta, czyli pojawienie się nowego objawu lub nasilenie objawu już istniejącego lub potwierdzenie zaostrzenia za pomocą obiektywnych kryteriów, notowanych w elektronicznym dzienniczku pacjenta (eDiary, PHT).</p>		Średnia, (95% CI)
Zaostrzenia astmy wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji	Liczba pacjentów (%), jak również liczba zaostrzeń objawów astmy, które wymagały wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji.		Średnia, (95% CI)
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy	Czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy.		HR (95% CI)
Zmiana wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV ₁)	<p>Definiowana jako zmiana wartości FEV₁ względem wartości początkowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ FEV₁ przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela – wykonany pomiar wartości ➤ FEV₁ po podaniu leku rozszerzającego oskrzela – wykonany pomiar wartości 		Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI)
Kontrola objawów astmy wg ACQ	<p>Stopień kontroli objawów astmy oceniano za pomocą kwestionariusza ACQ. W badaniach zastosowano wersję kwestionariusza zawierającą 5 pytań (ACQ-5). Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 6 pkt.</p> <p>Niższy wynik oznacza lepszą kontrolę objawów. Zmiana o 0,5 punkta jest uznawana za zmianę klinicznie istotną.</p>		Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, MD (95% CI),

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

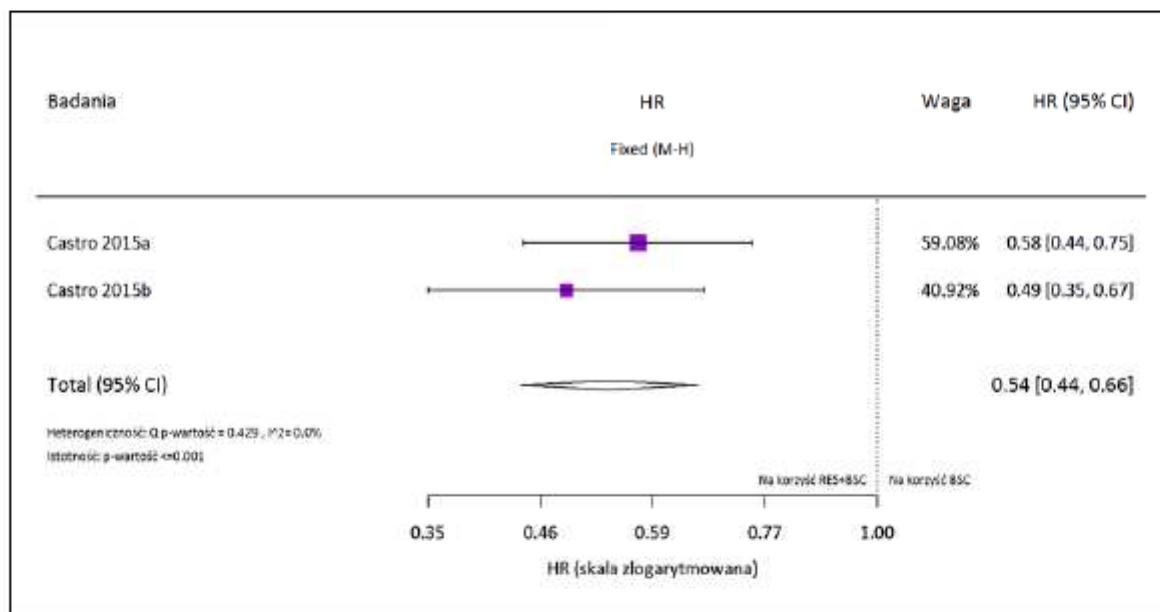
Utrata pacjentów z badania: ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody oraz innych przyczyn	Liczba i odsetek pacjentów, których utracono z badania ogółem, z powodu AEs, wycofania zgody oraz innych przyczyn.	n (%), OR (95% CI)
Zgony, zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, poszczególne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, zdarzenia niepożądane związane z nadwrażliwością.	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, zdarzeń niepożądanych związanych z nadwrażliwością.	n (%), OR (95% CI)

14.9. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz

Porównanie RES+BSC vs BSC

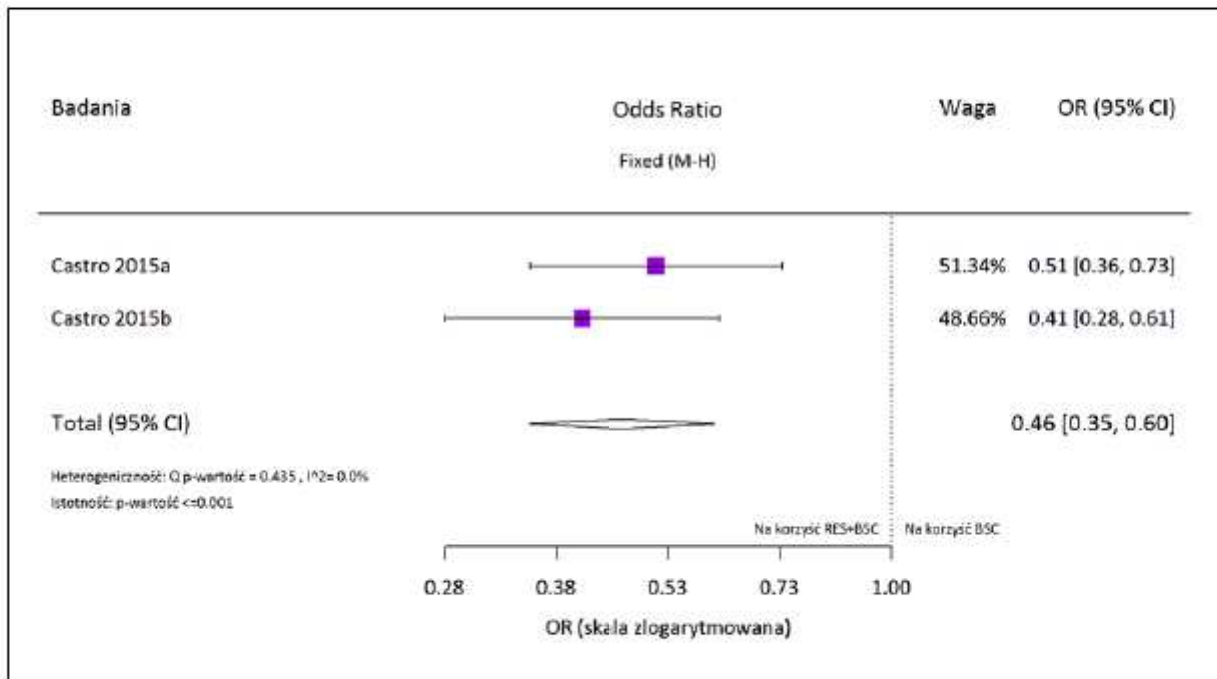
Skuteczność kliniczna

Wykres 1. Metaanaliza hazardu względnego zaostrzenia astmy w grupie RES+BSC wobec grupy BSC

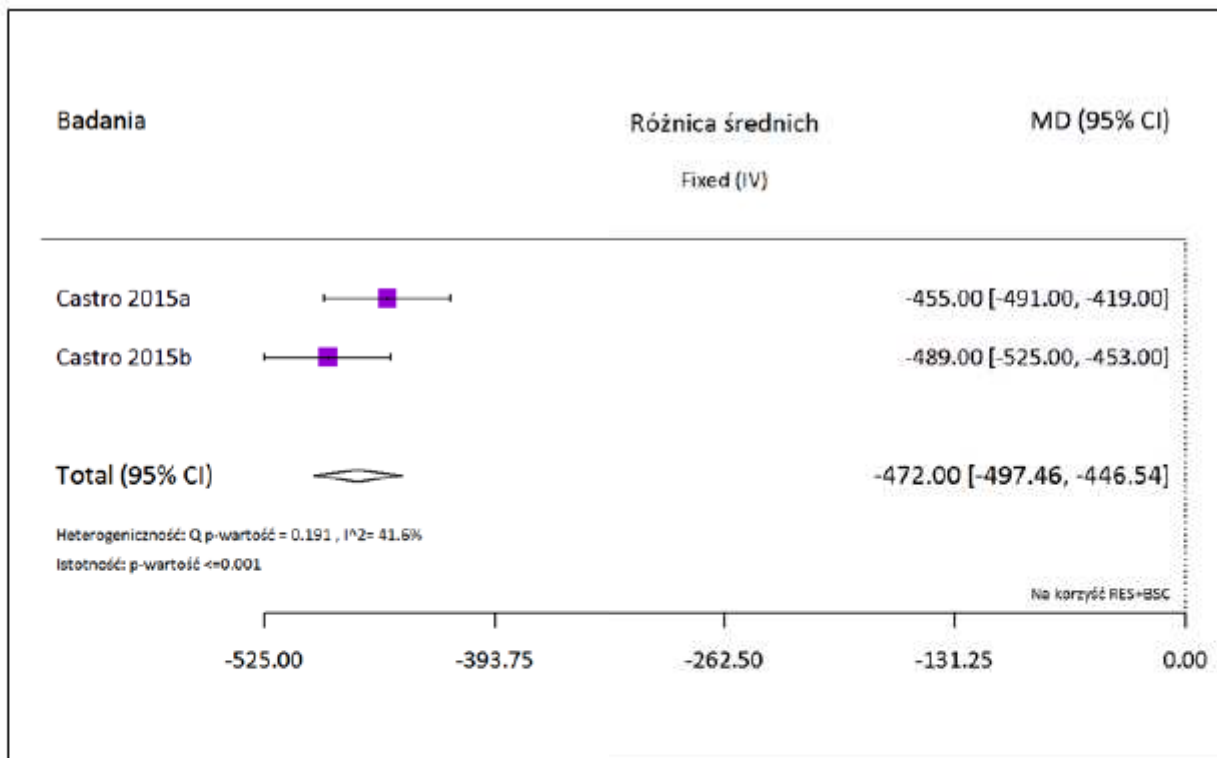


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 2. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ≥1 klinicznego zaostrzenia astmy



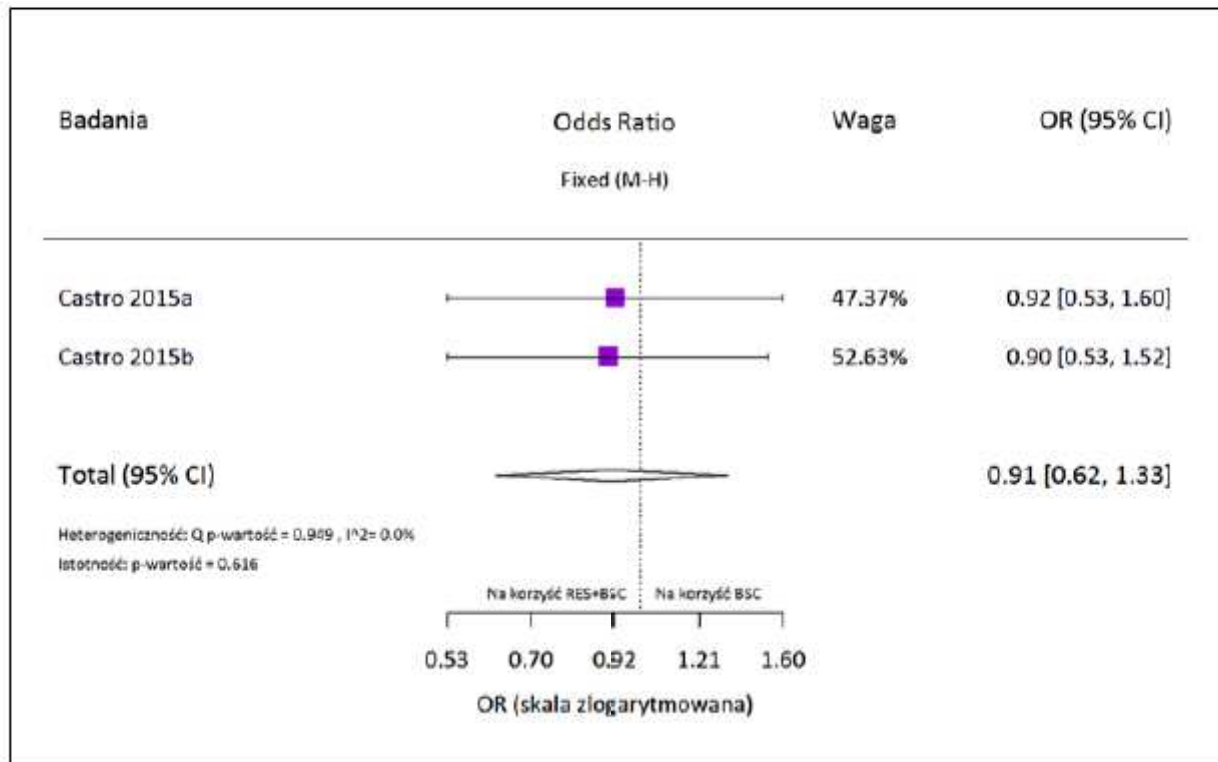
Wykres 3. Metaanaliza średnich różnic zmian w poziomie eozynofili w krwi



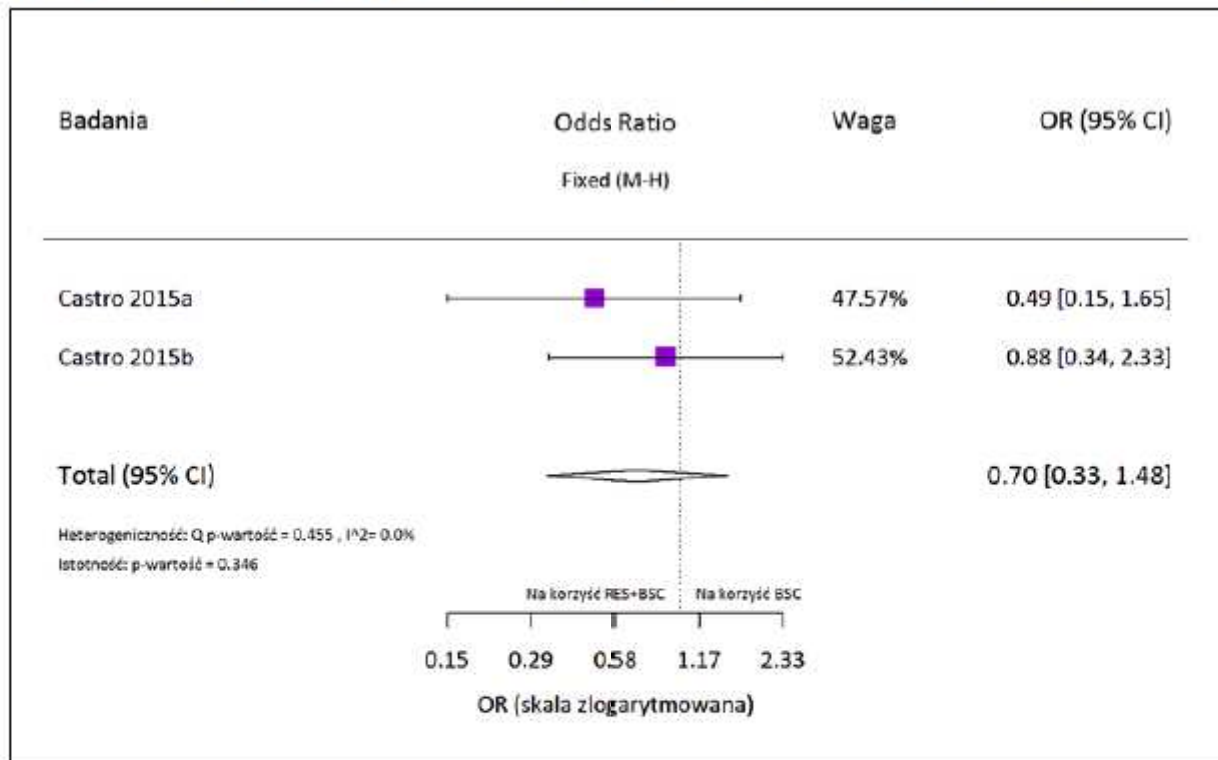
Bezpieczeństwo

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 4. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem

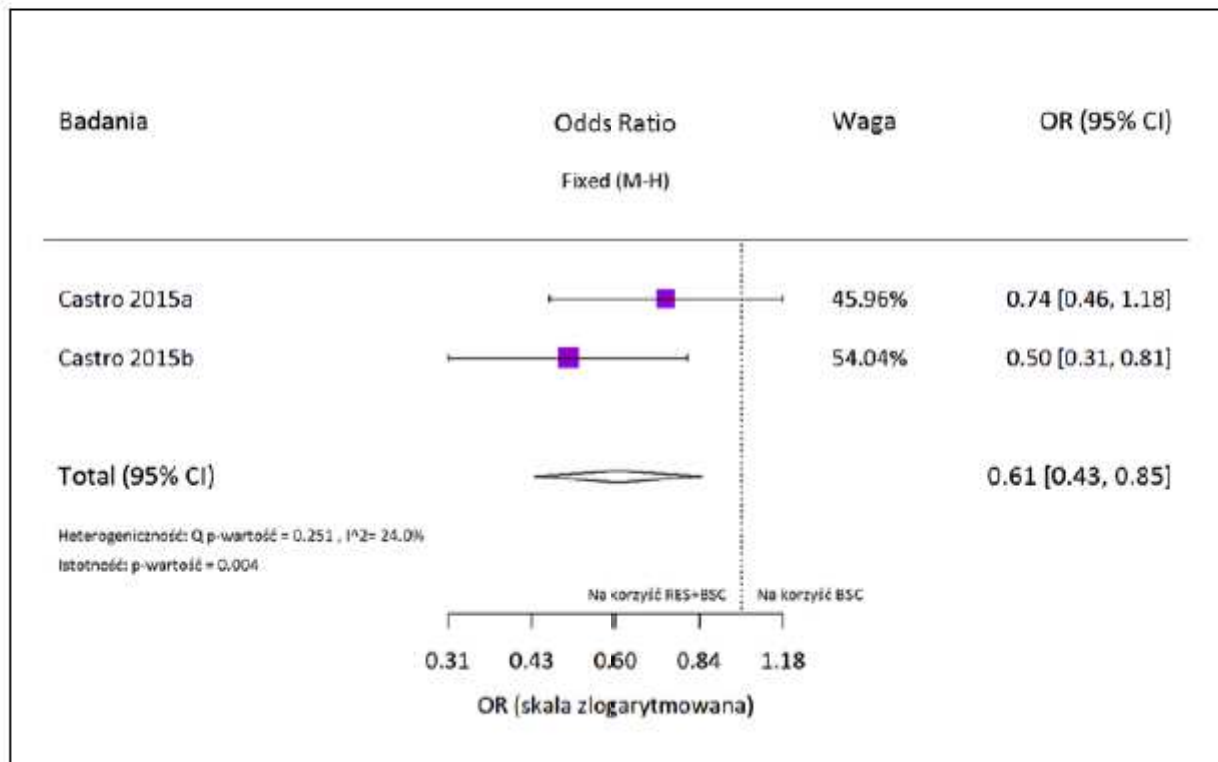


Wykres 5. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych

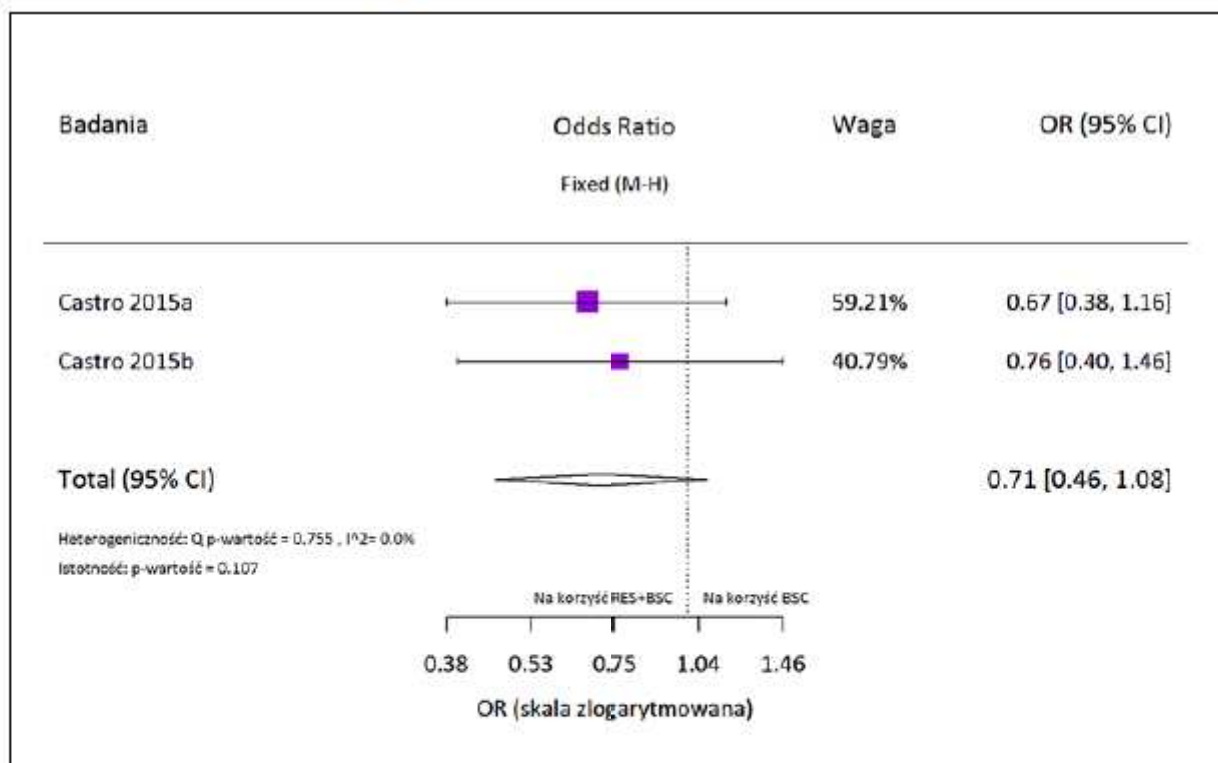


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 6. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem

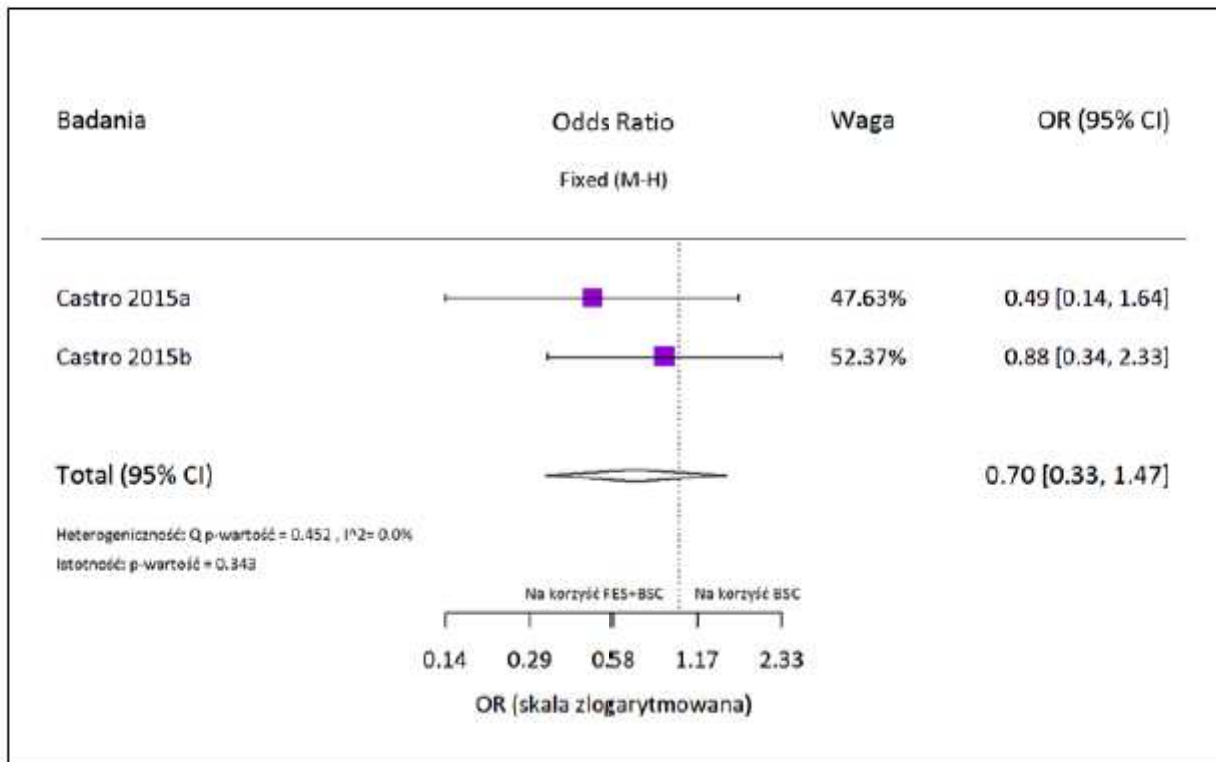


Wykres 7. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych

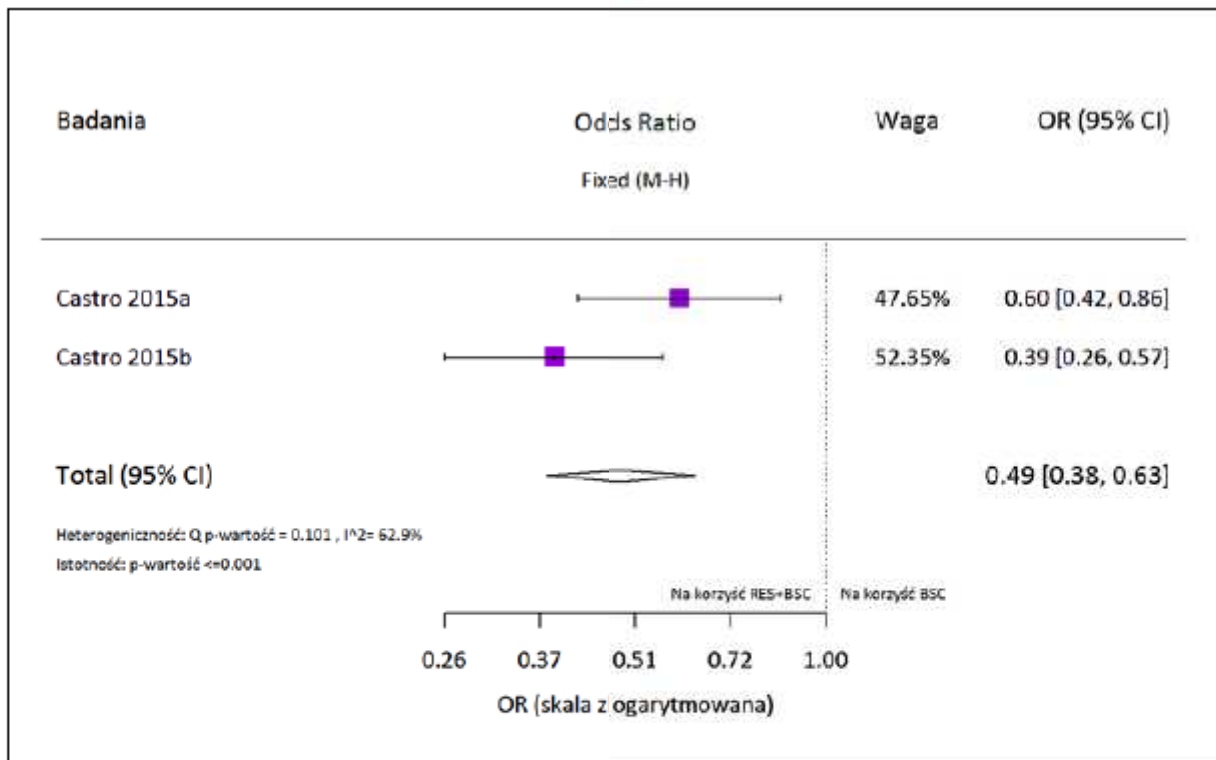


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 8. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania

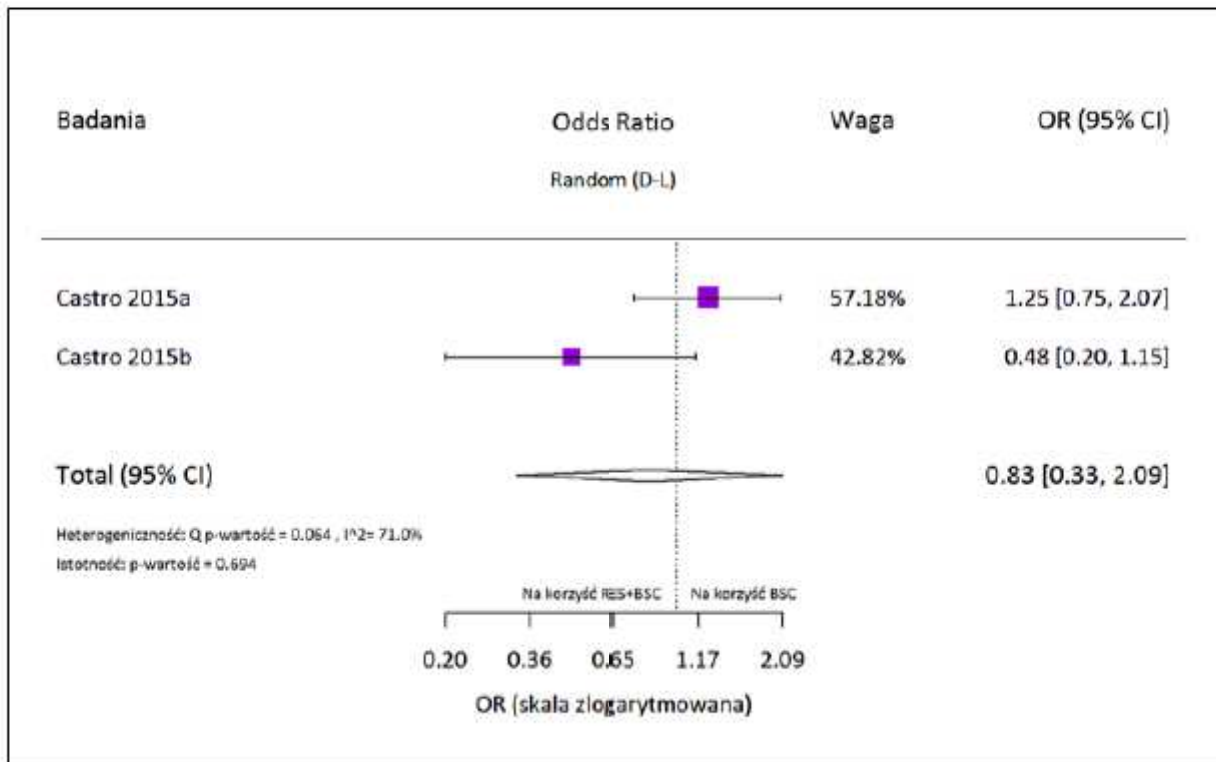


Wykres 9. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia pogorszenia astmy

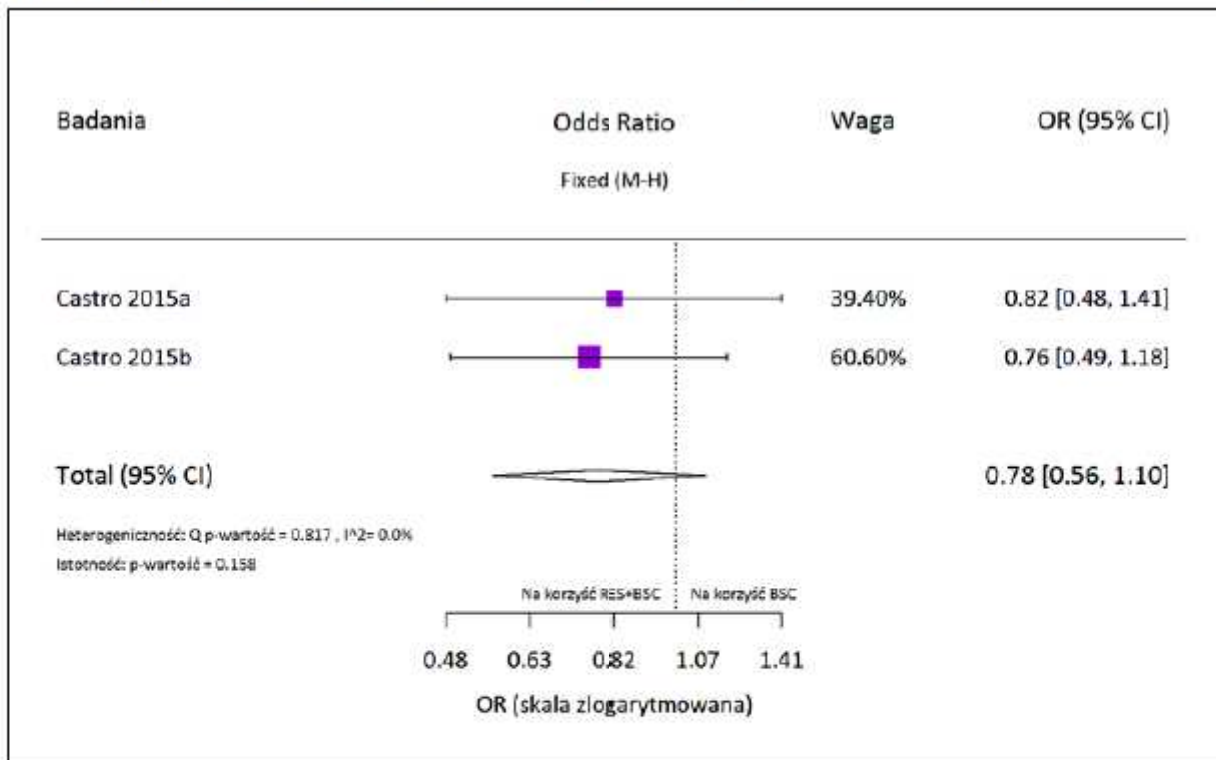


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 10. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych

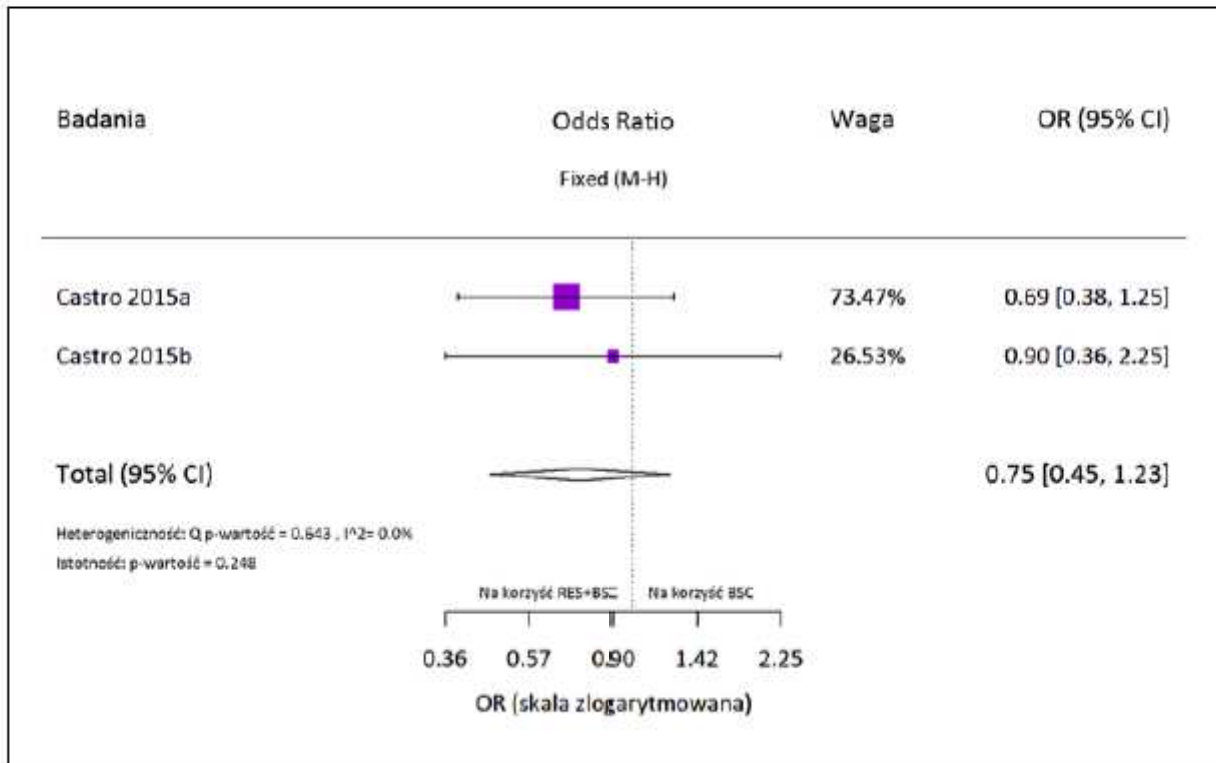


Wykres 11. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia nosogardzieli

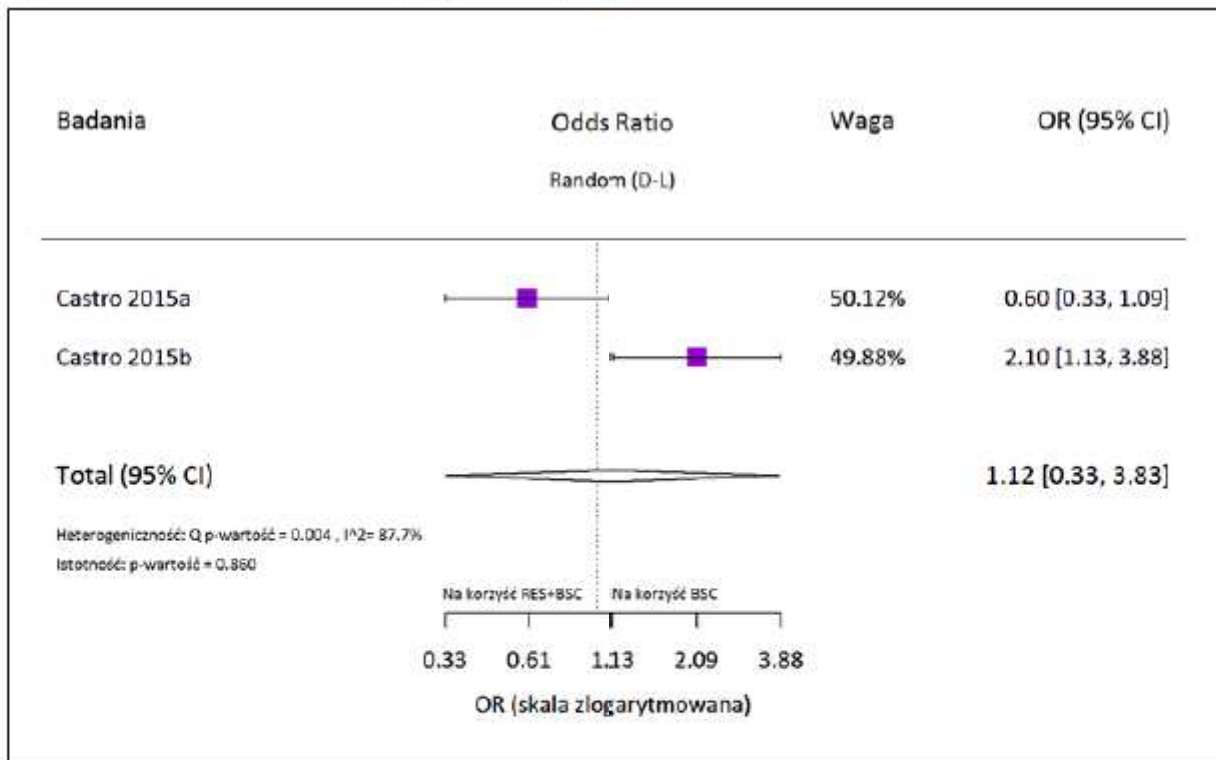


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 12. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia zatok

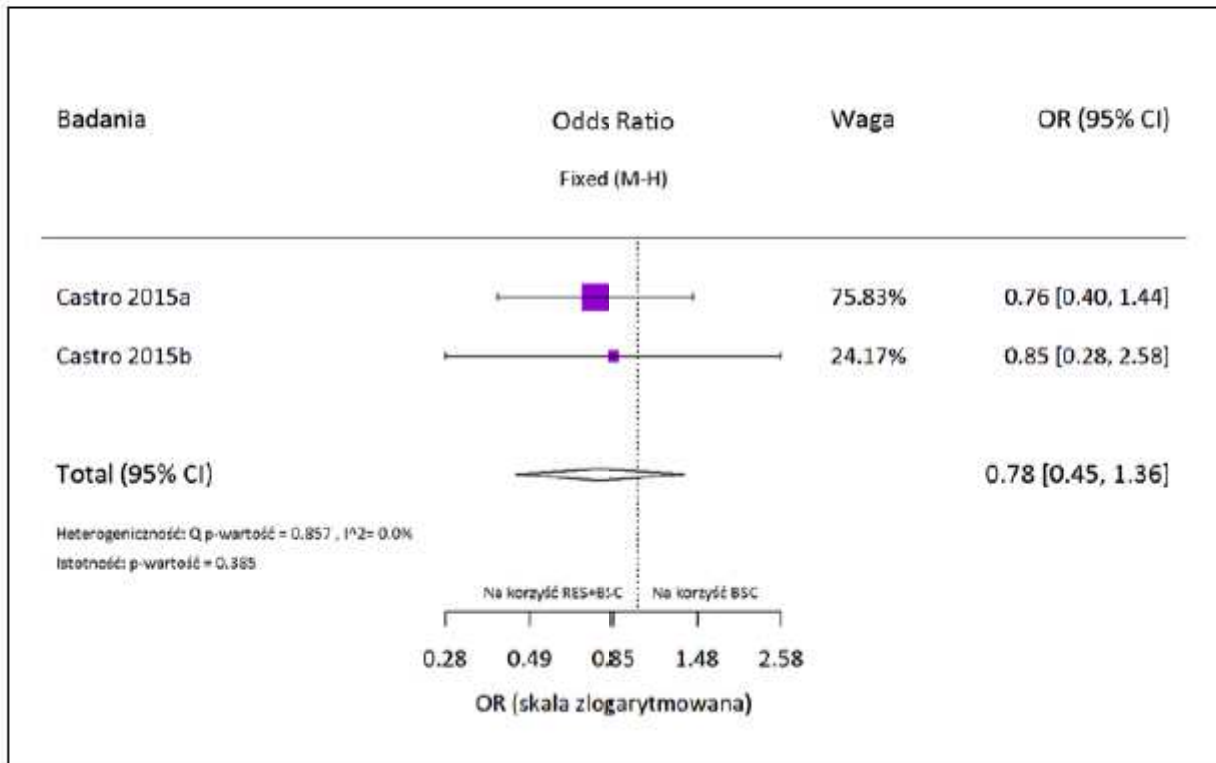


Wykres 13. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu głowy

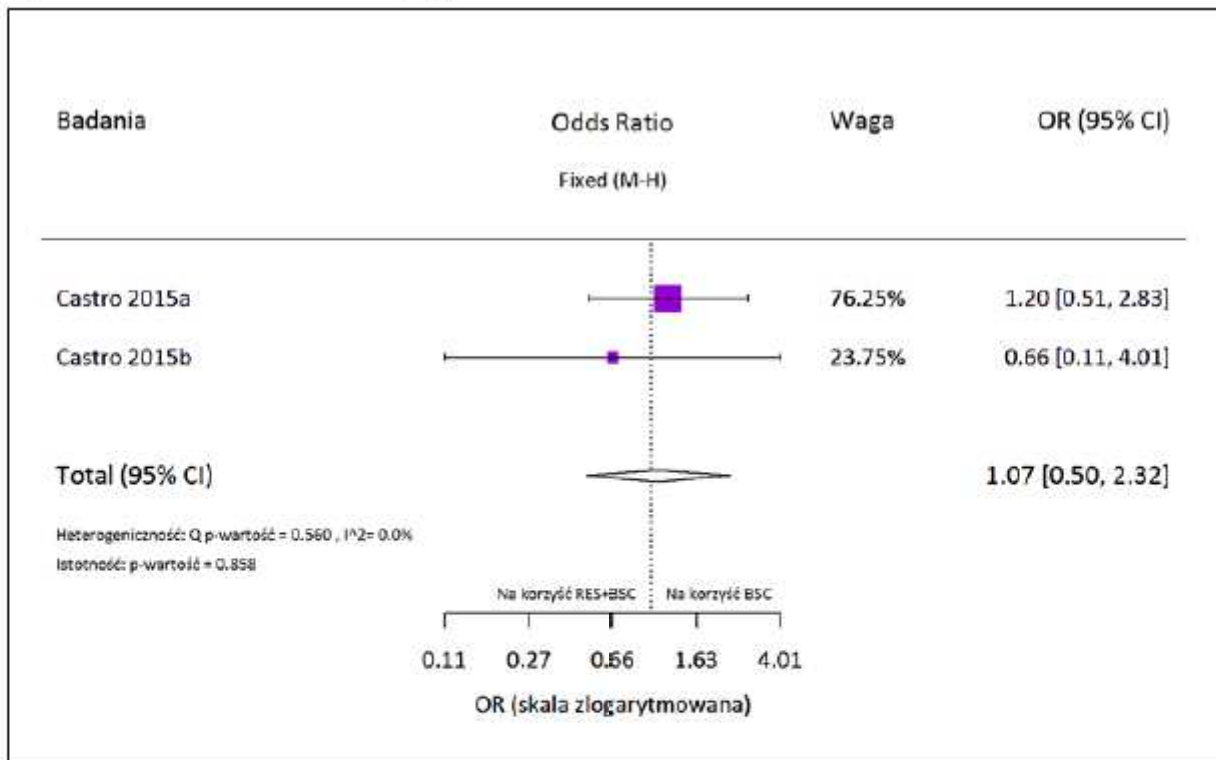


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 14. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia grypy

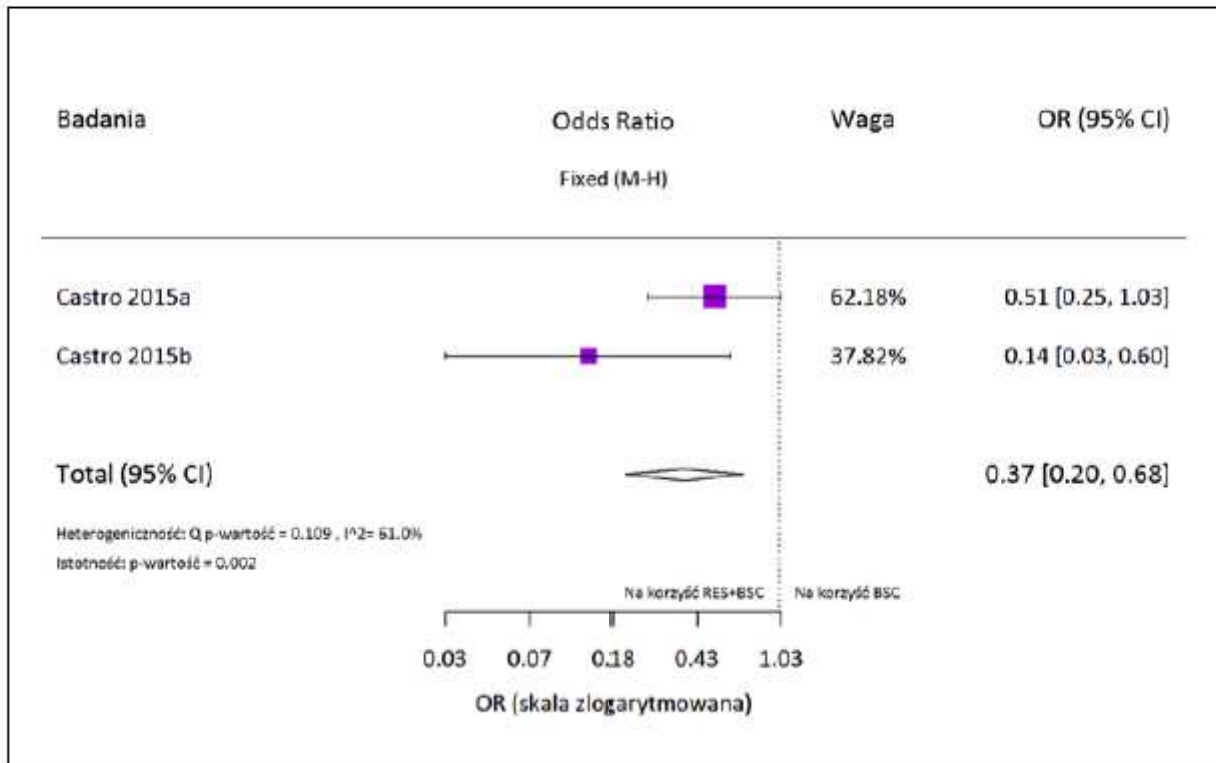


Wykres 15. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nudności

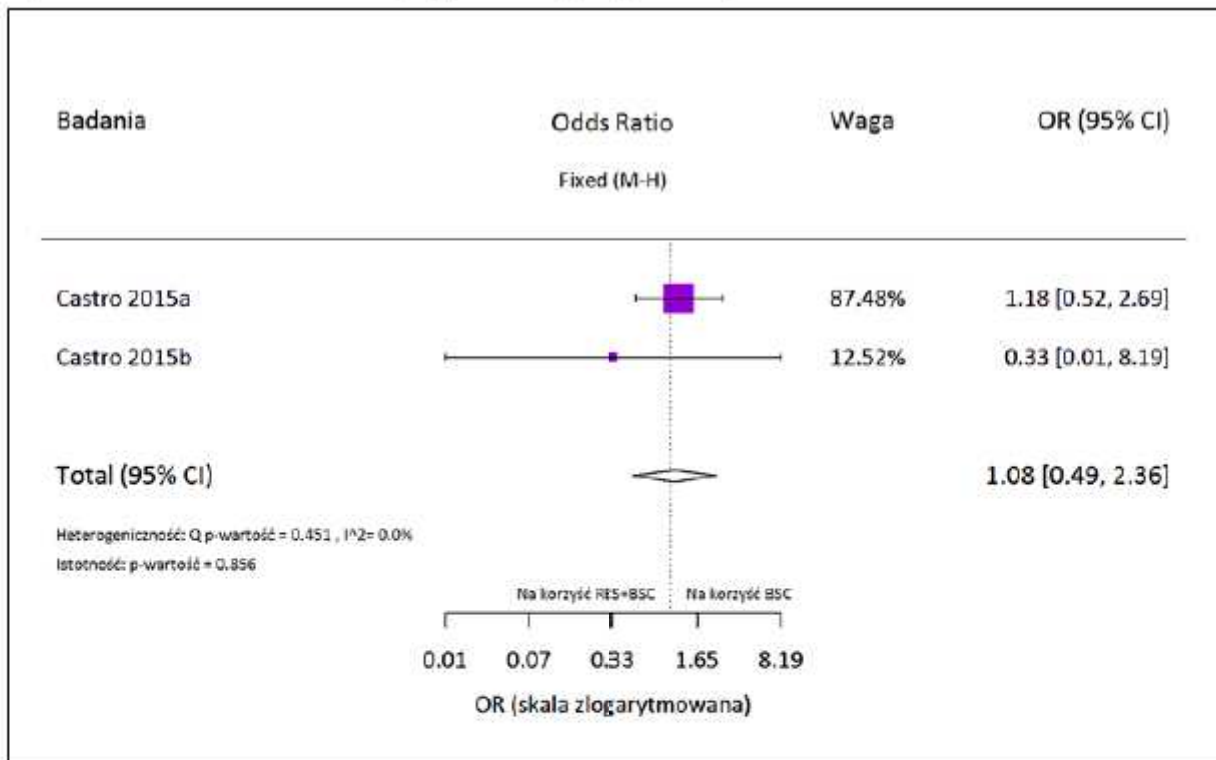


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 16. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia oskrzeli

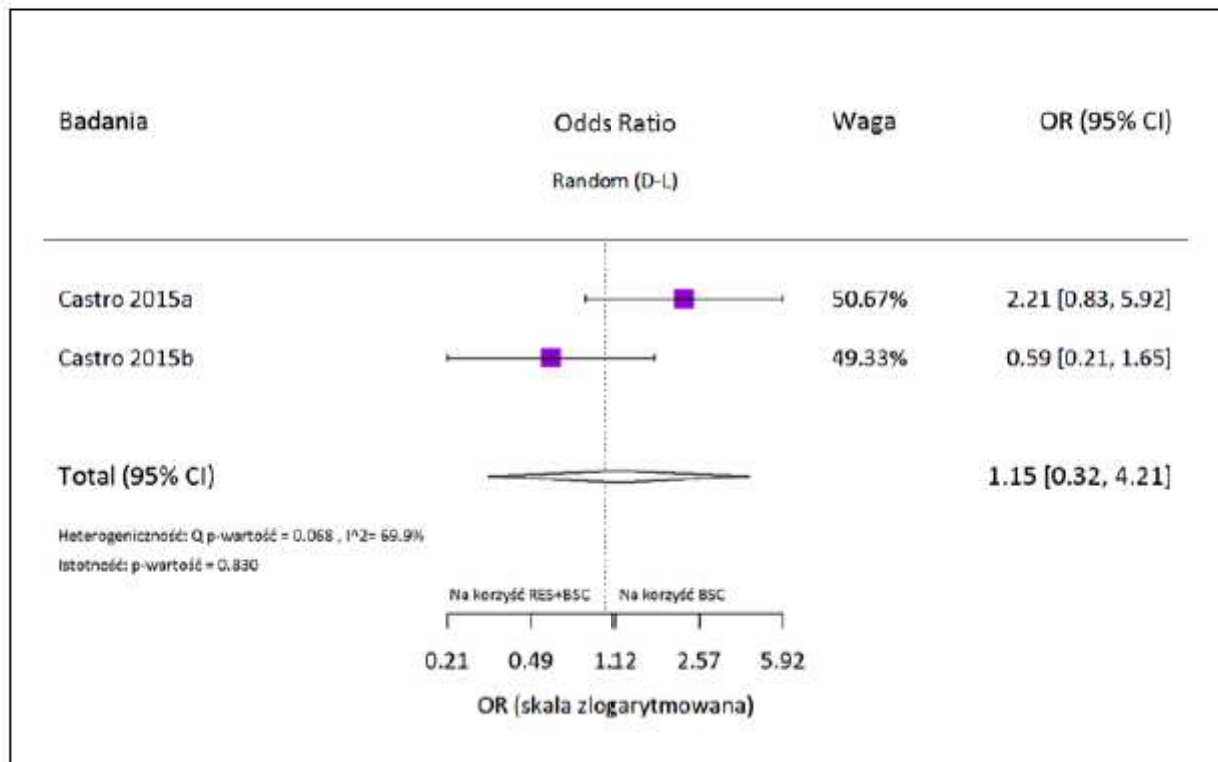


Wykres 17. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji dróg moczowych

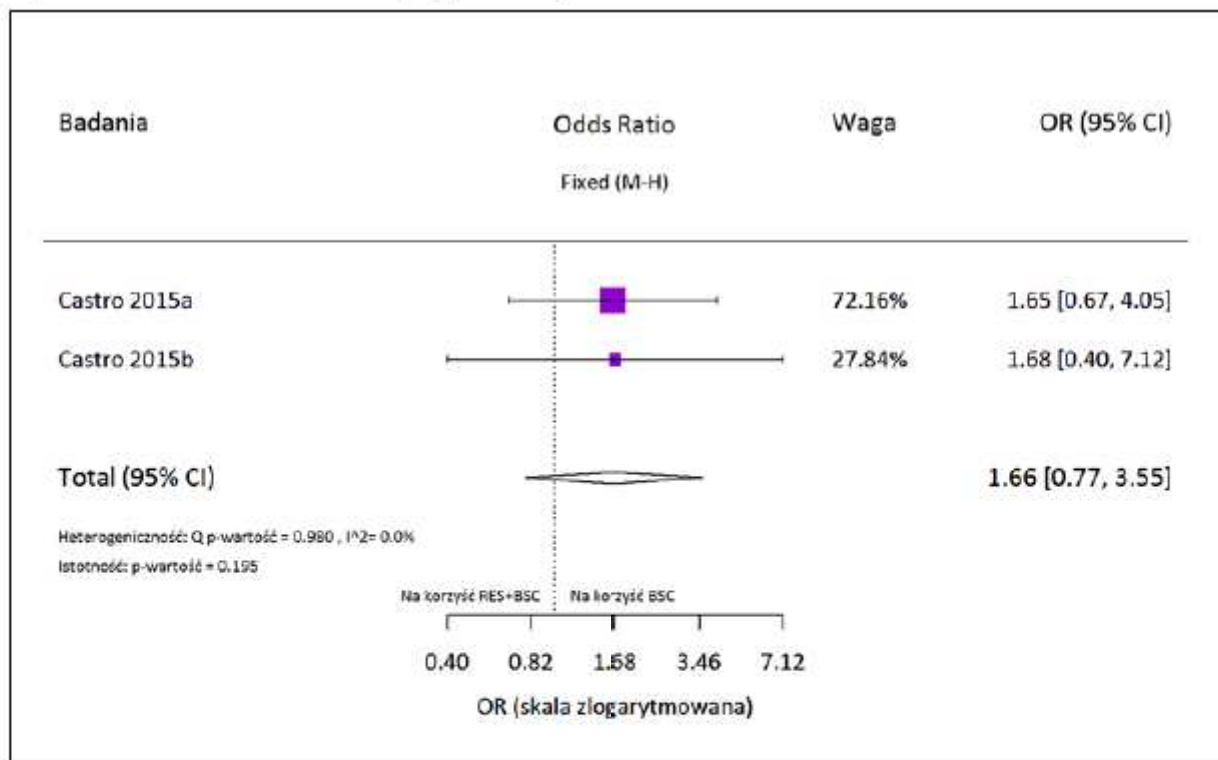


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 18. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia alergicznego nieżytu nosa

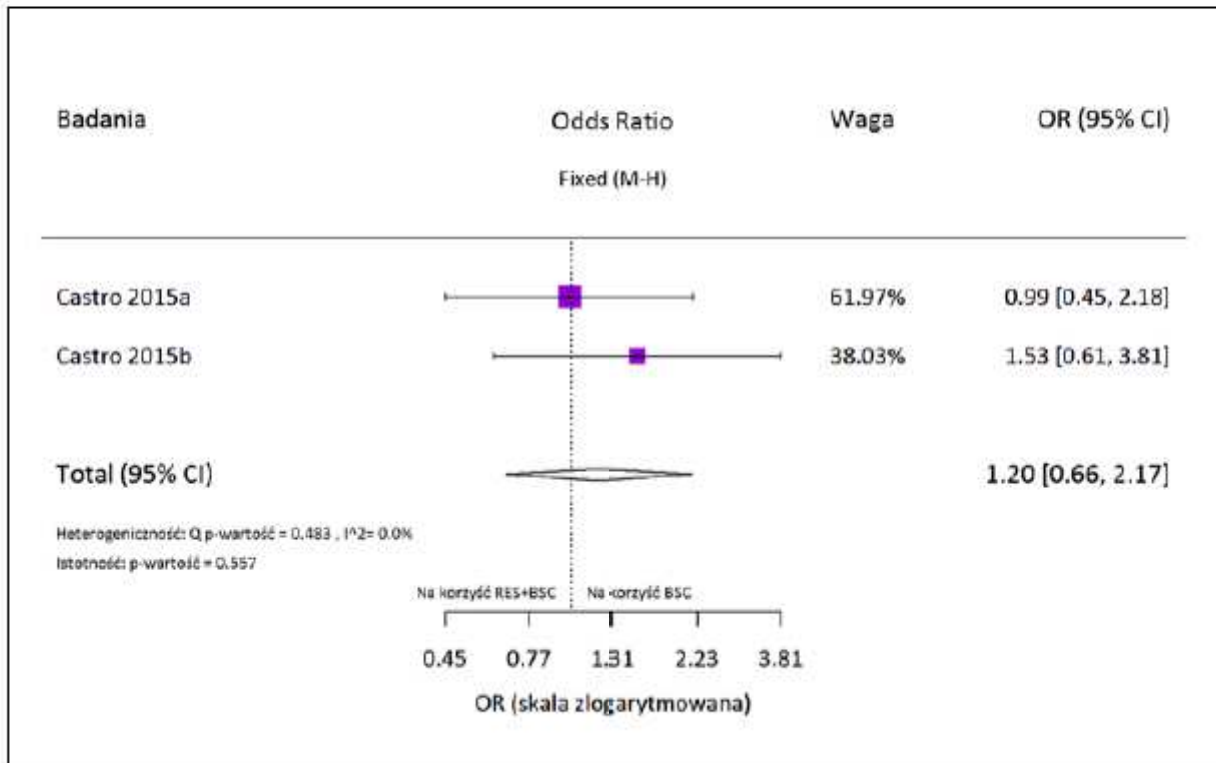


Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu gardła

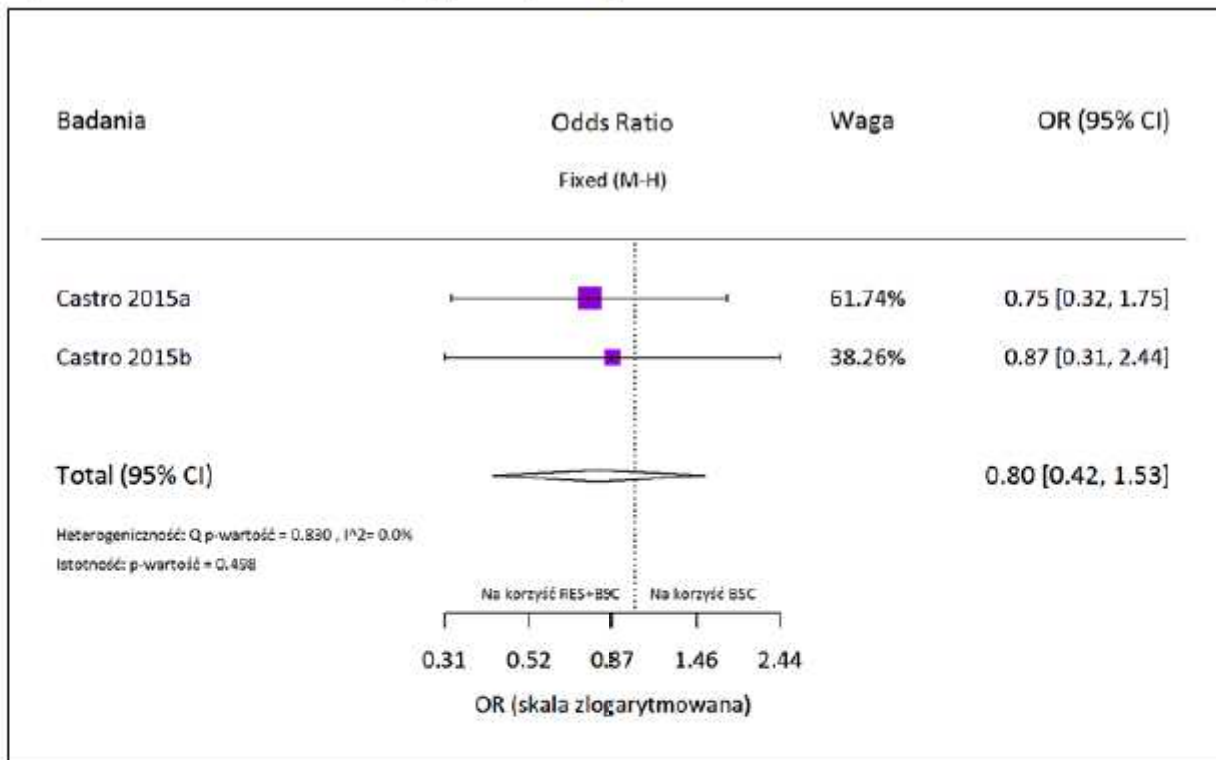


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 20. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu pleców

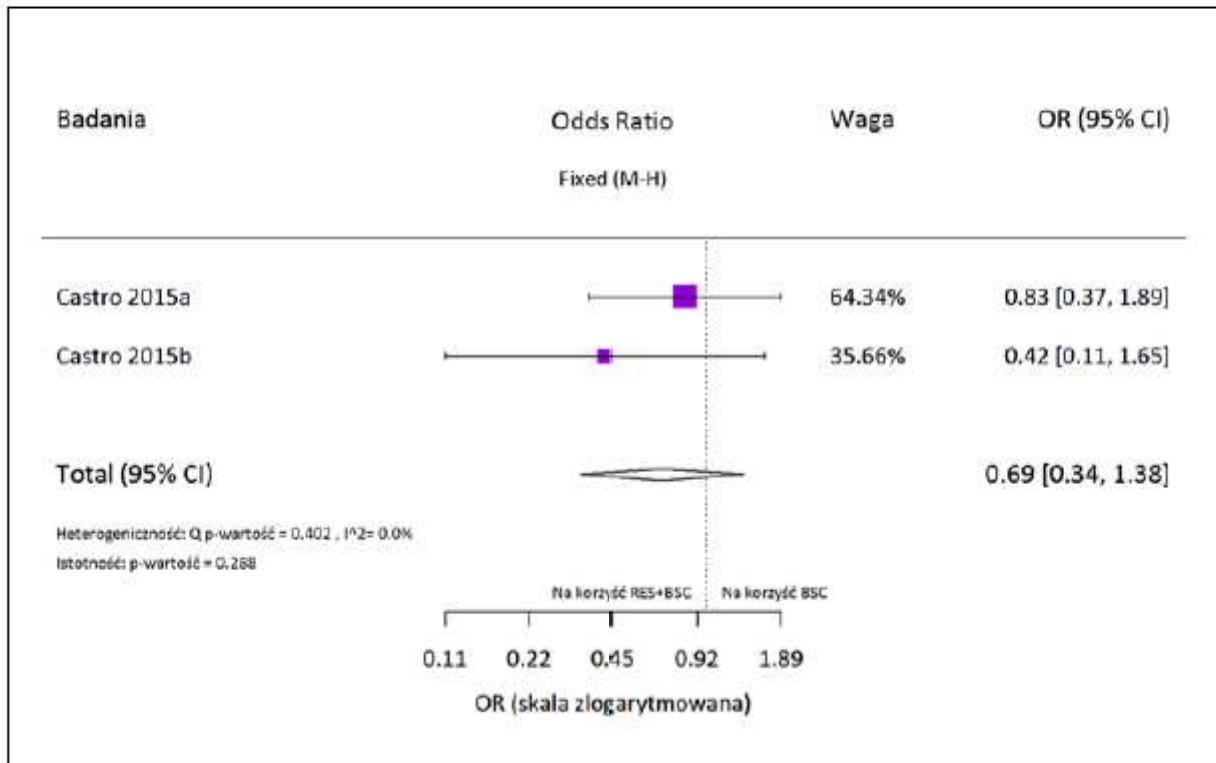


Wykres 21. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia gardła

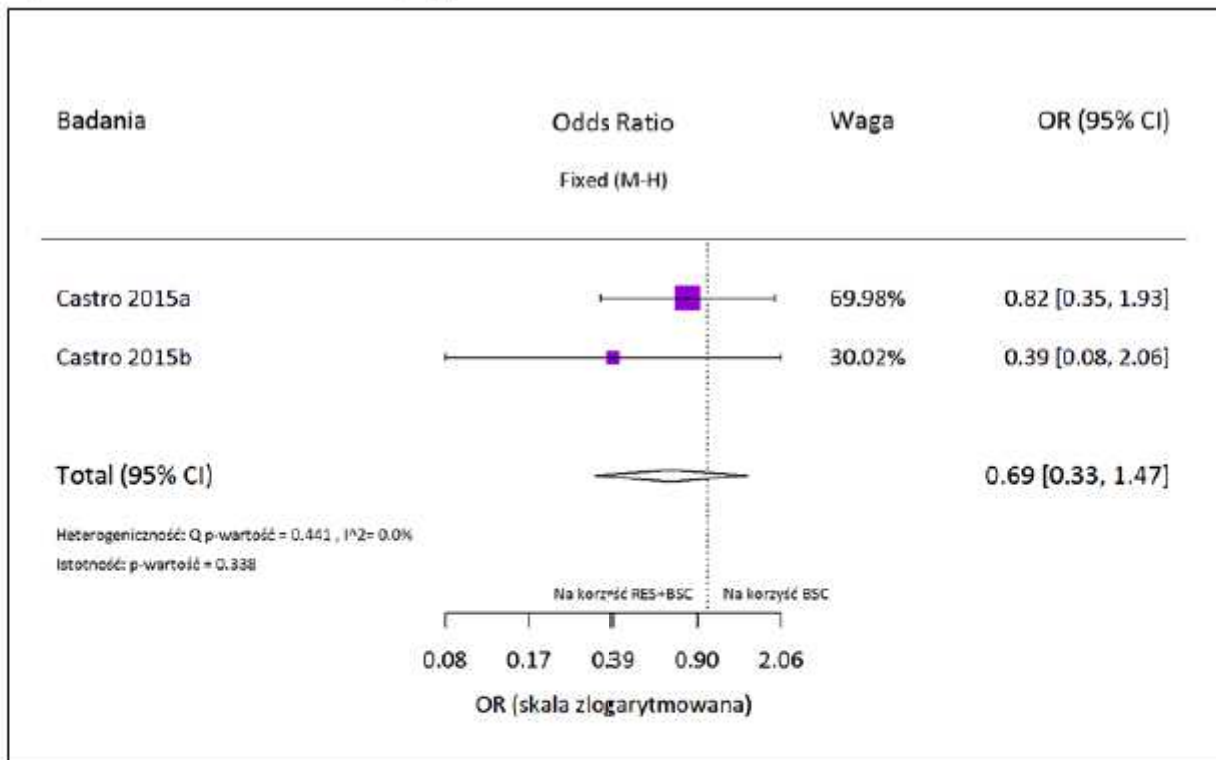


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 22. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia kaszlu

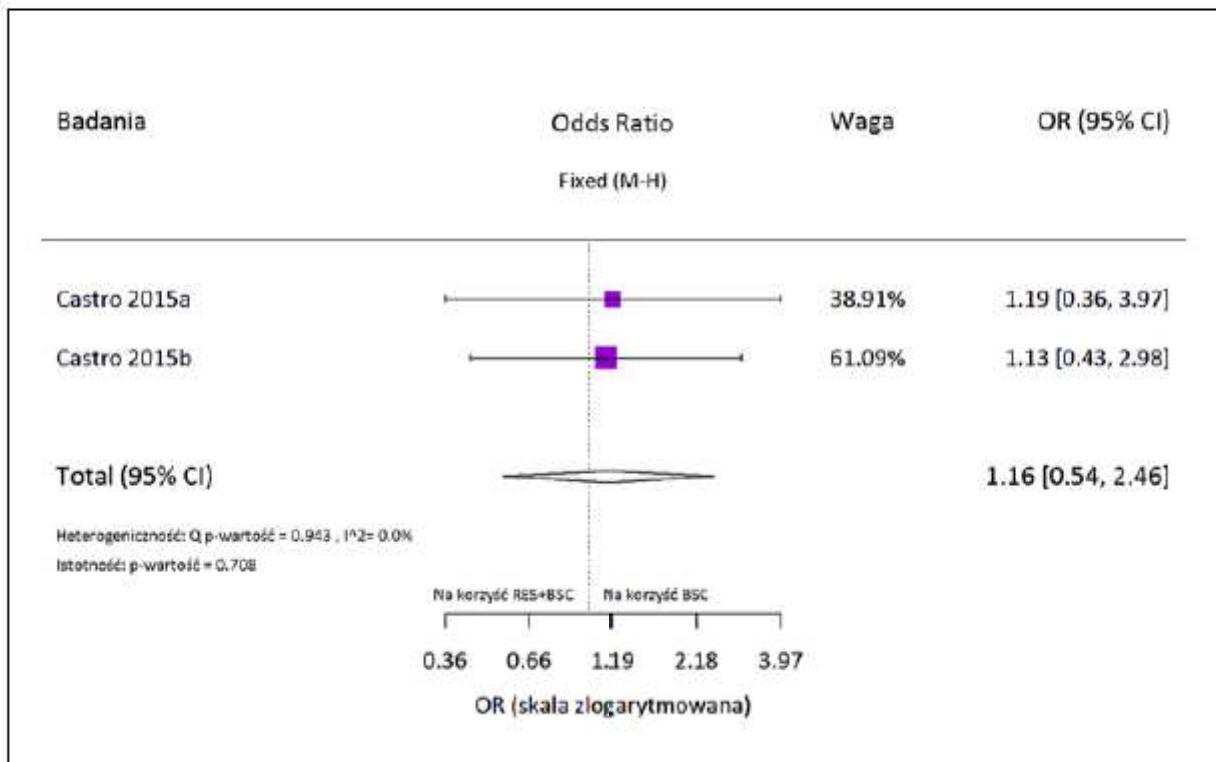


Wykres 23. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia dusznosci

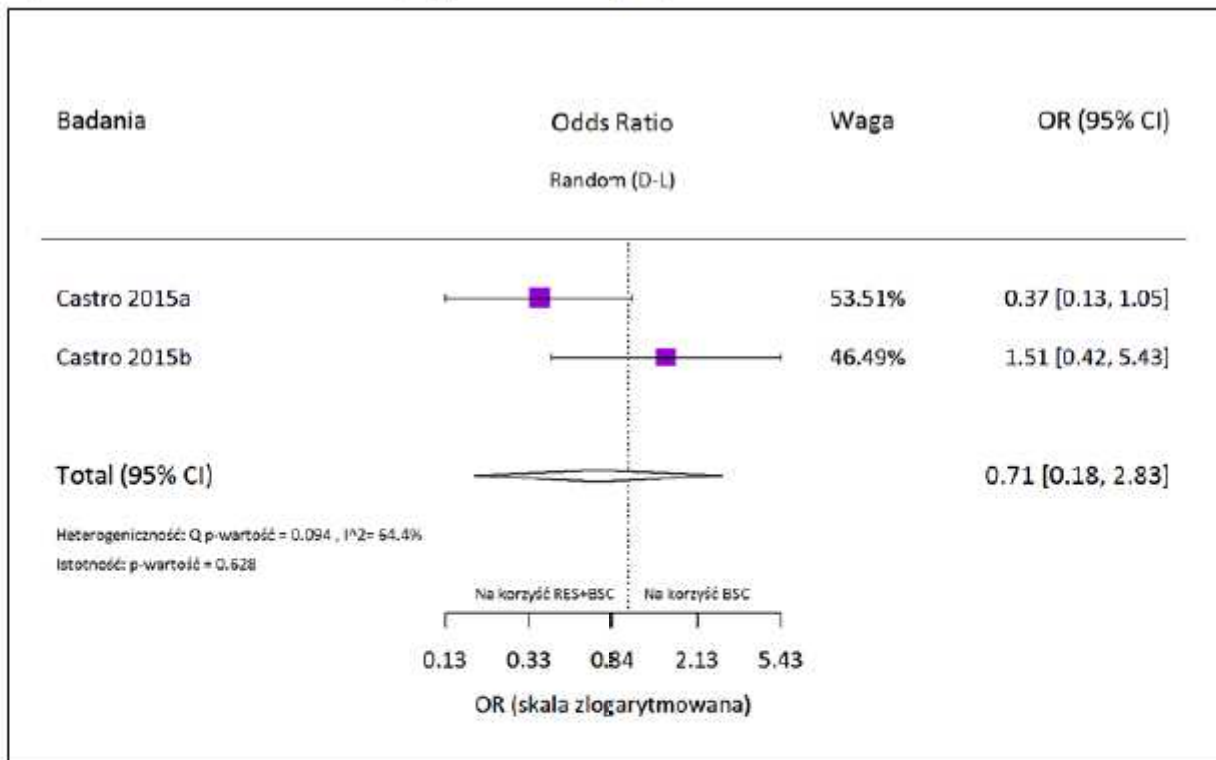


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 24. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji dróg oddechowych

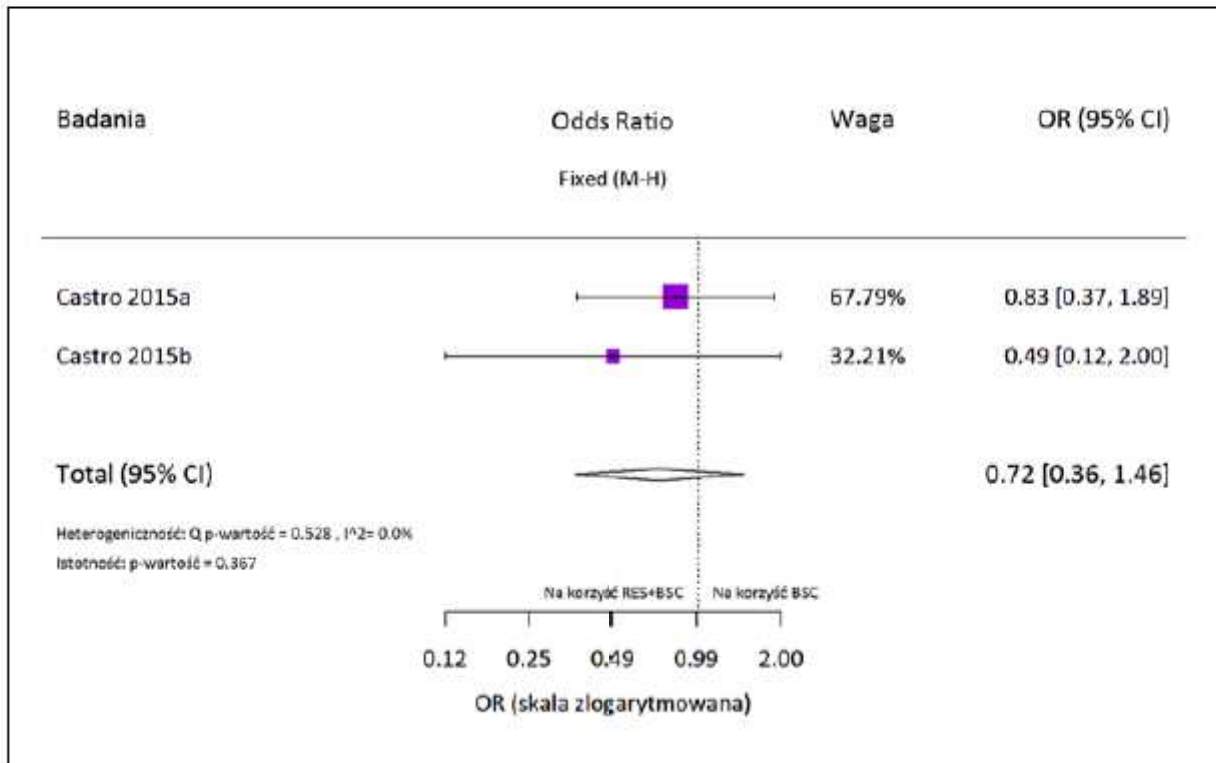


Wykres 25. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zawrotów głowy

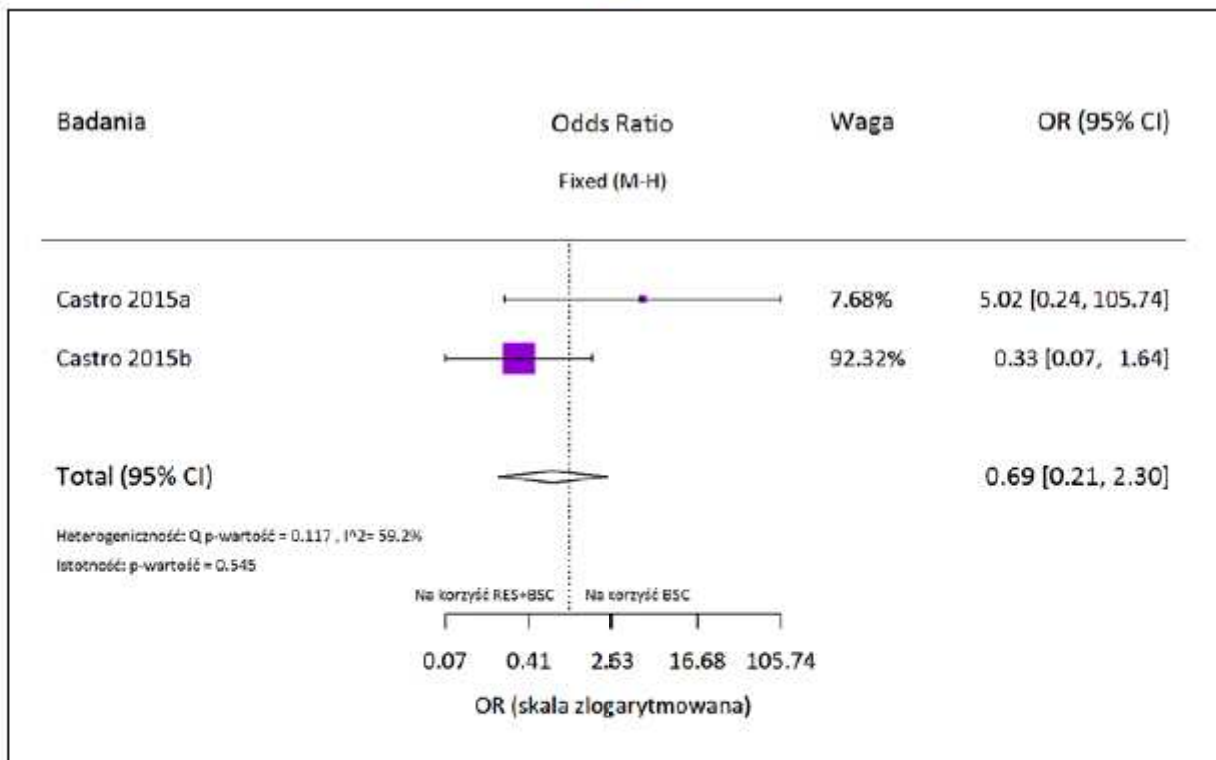


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia astmy



Wykres 27. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia płuc

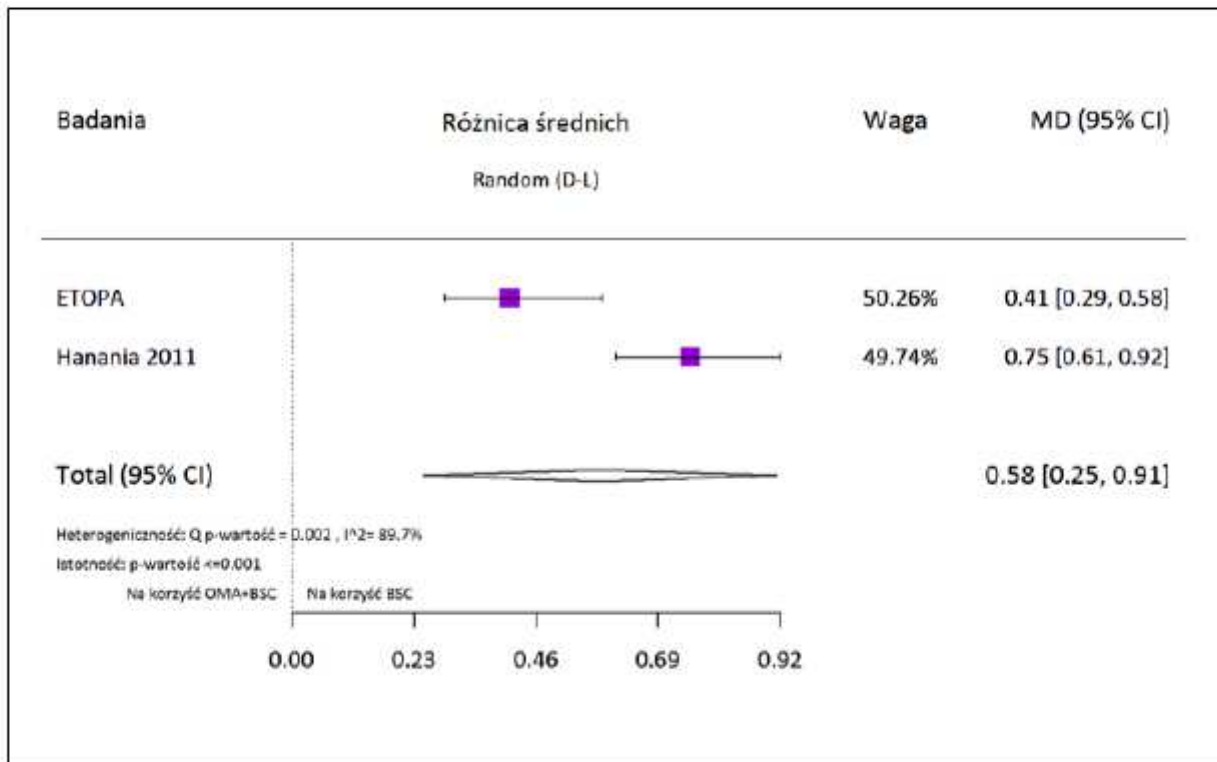


Porównanie OMA+BSC vs BSC

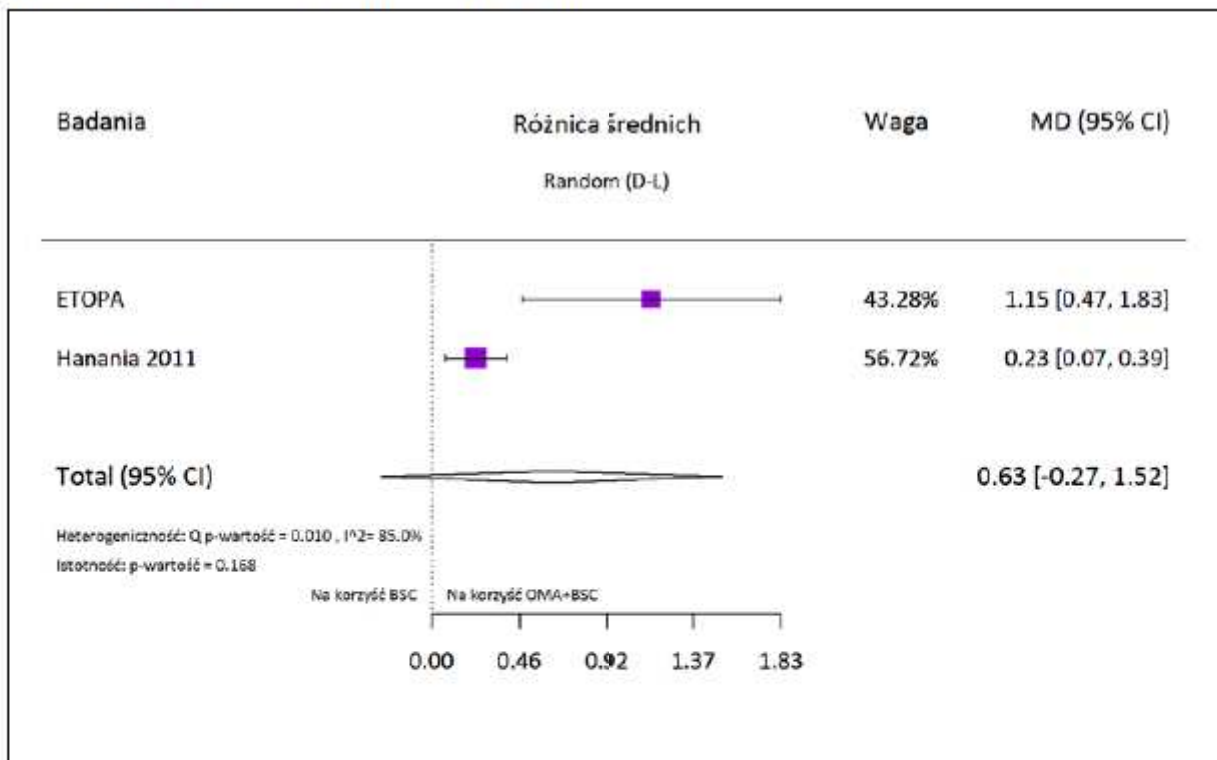
Skuteczność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 28. Metaanaliza stosunku średniej liczby klinicznych zaostrzeń astmy



Wykres 29. Zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ

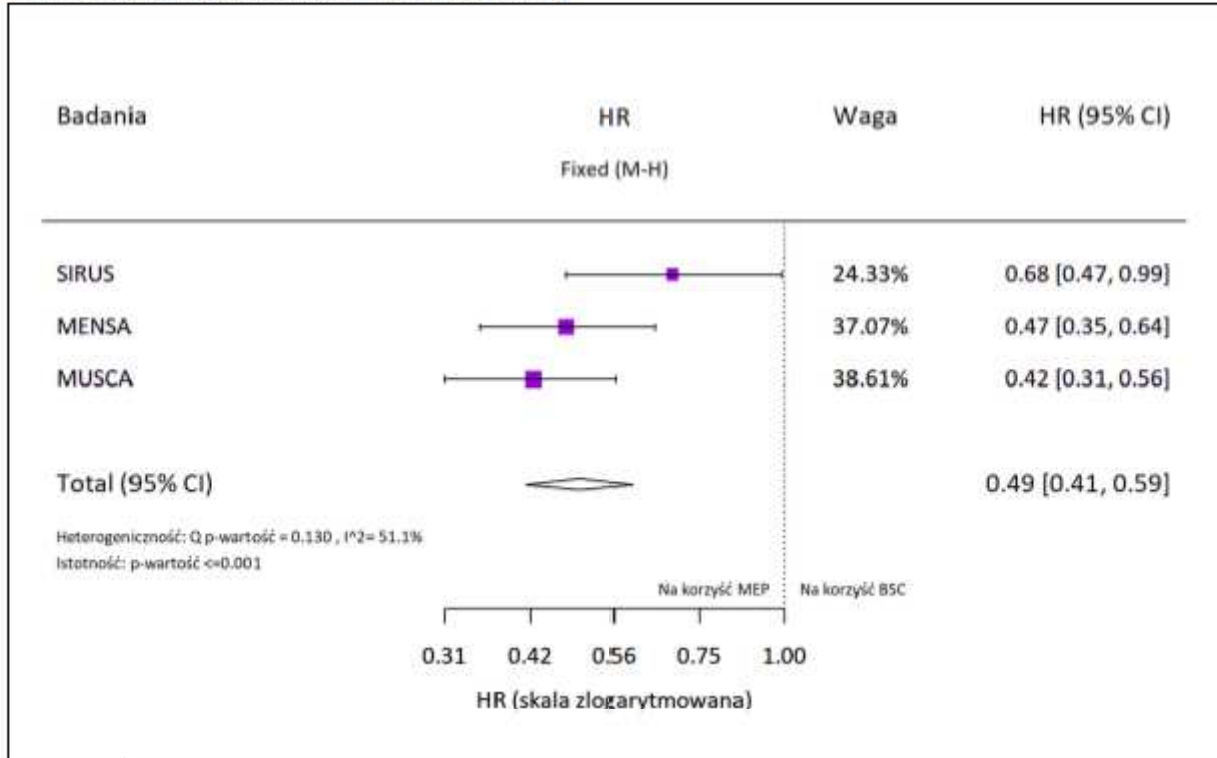


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

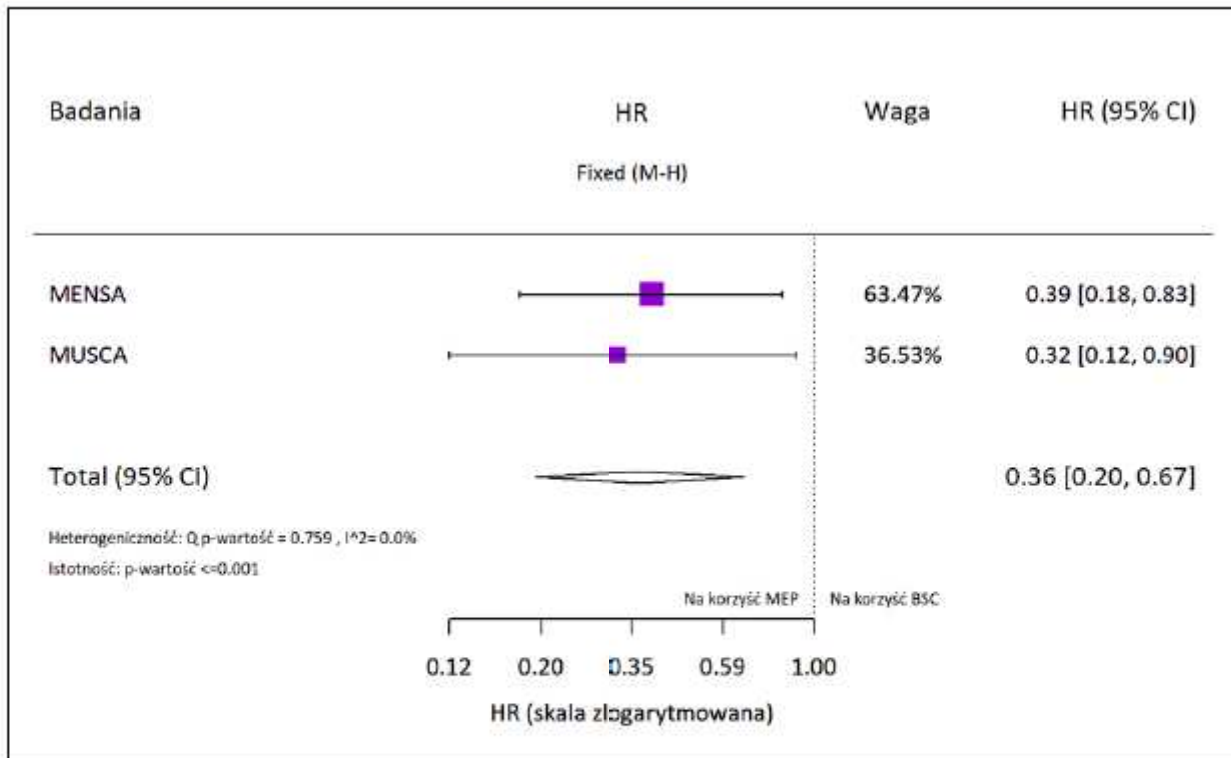
Porównanie MEP+BSC vs BCS

Skuteczność kliniczna

Wykres 30. Średnia liczba zaostrzeń astmy/pacjenta/rok



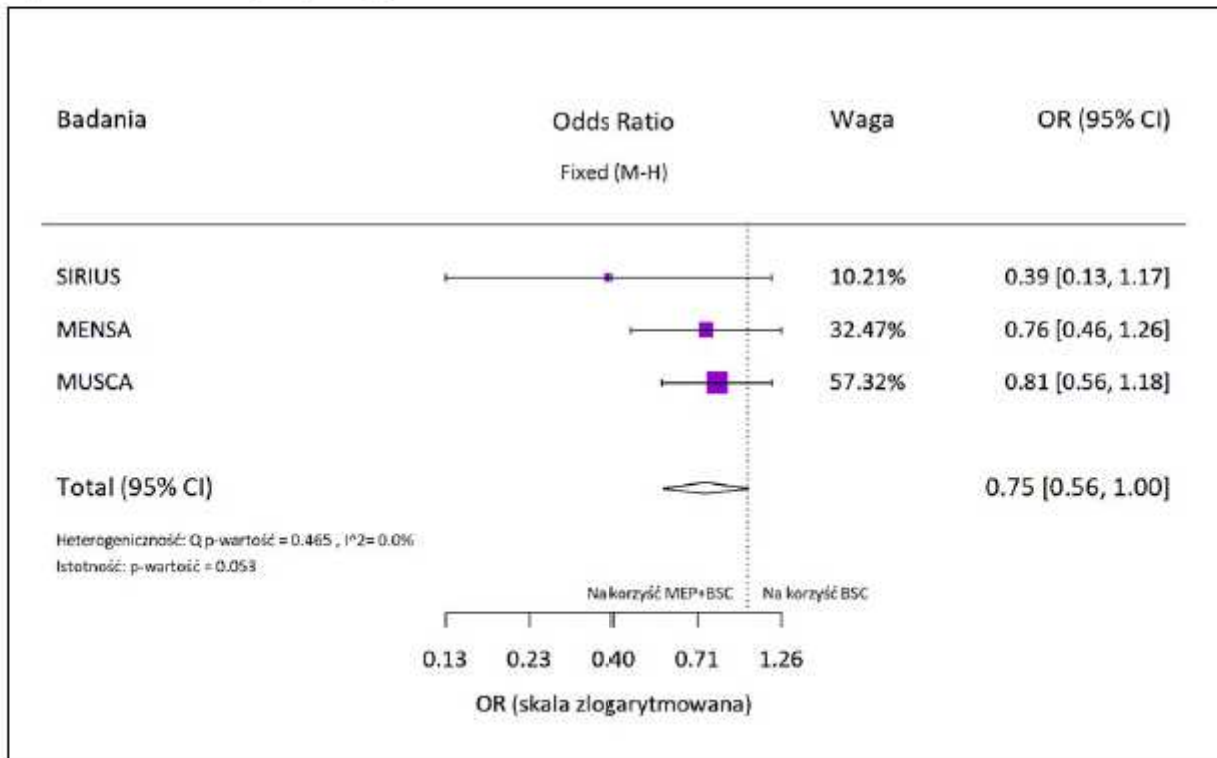
Wykres 31. Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji



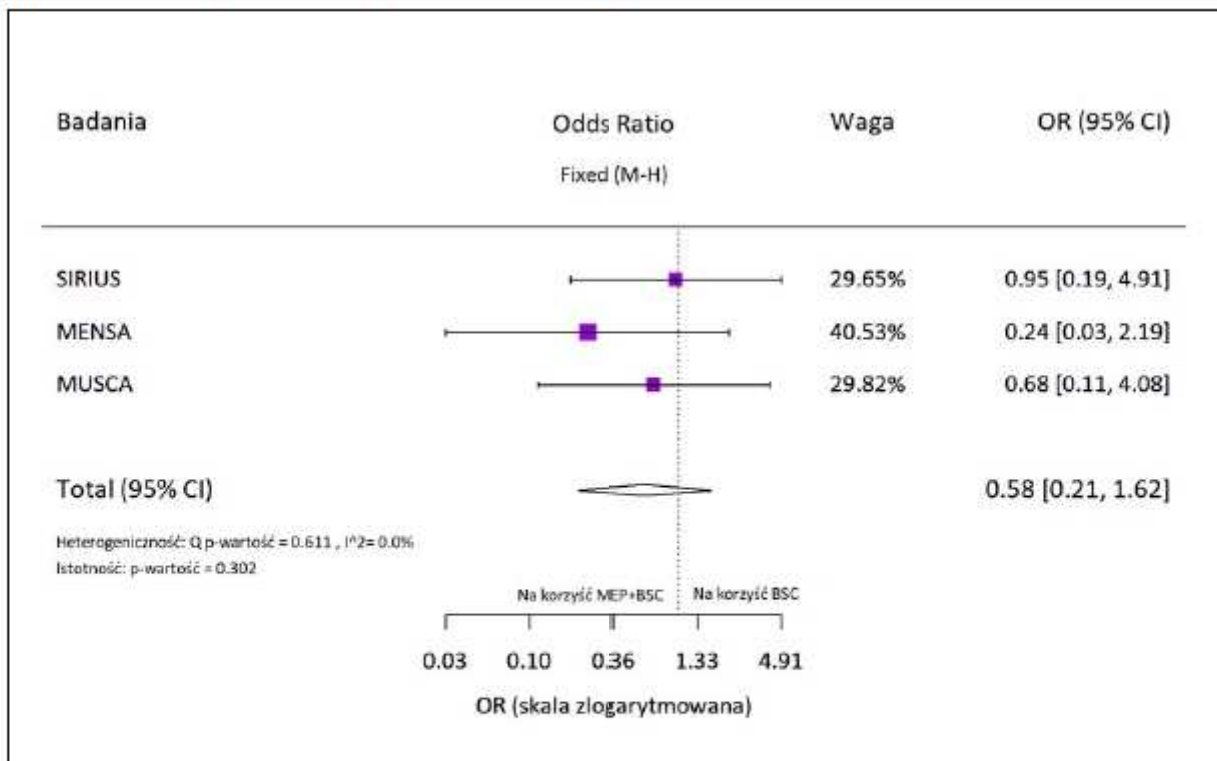
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Bezpieczeństwo

Wykres 32. Zdarzenia niepożądane ogółem

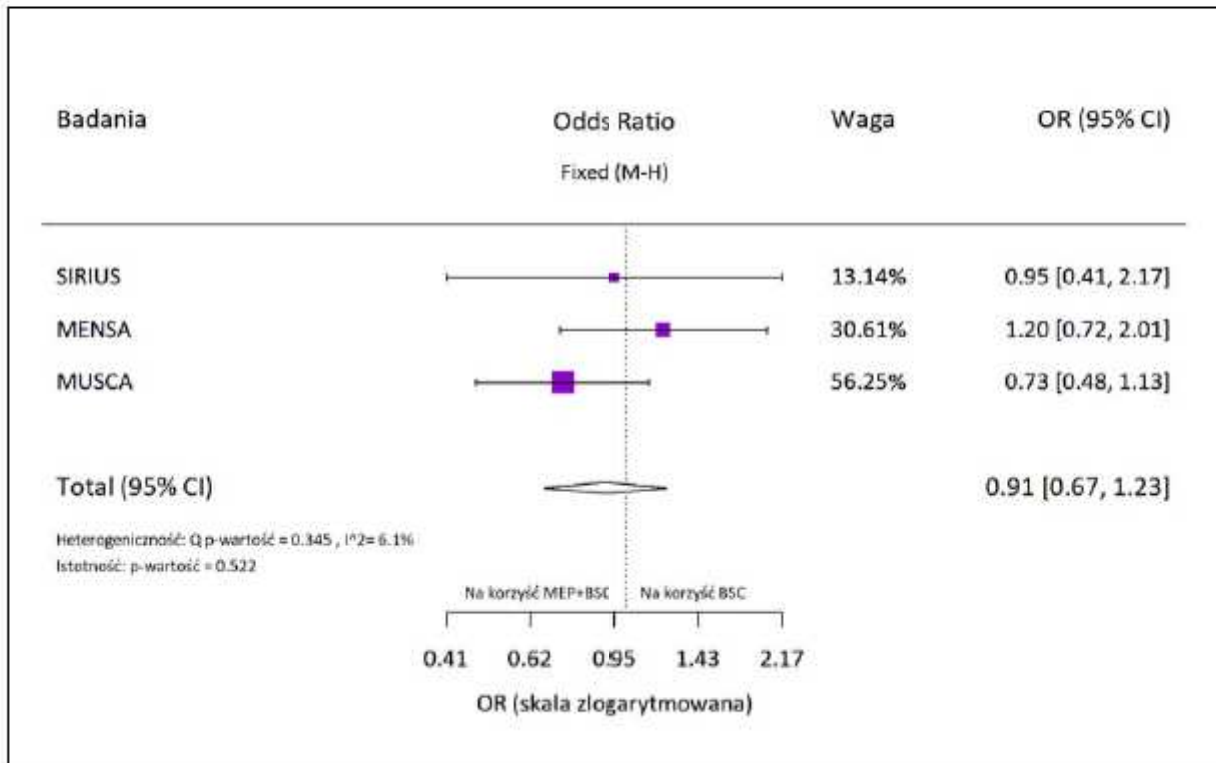


Wykres 33. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

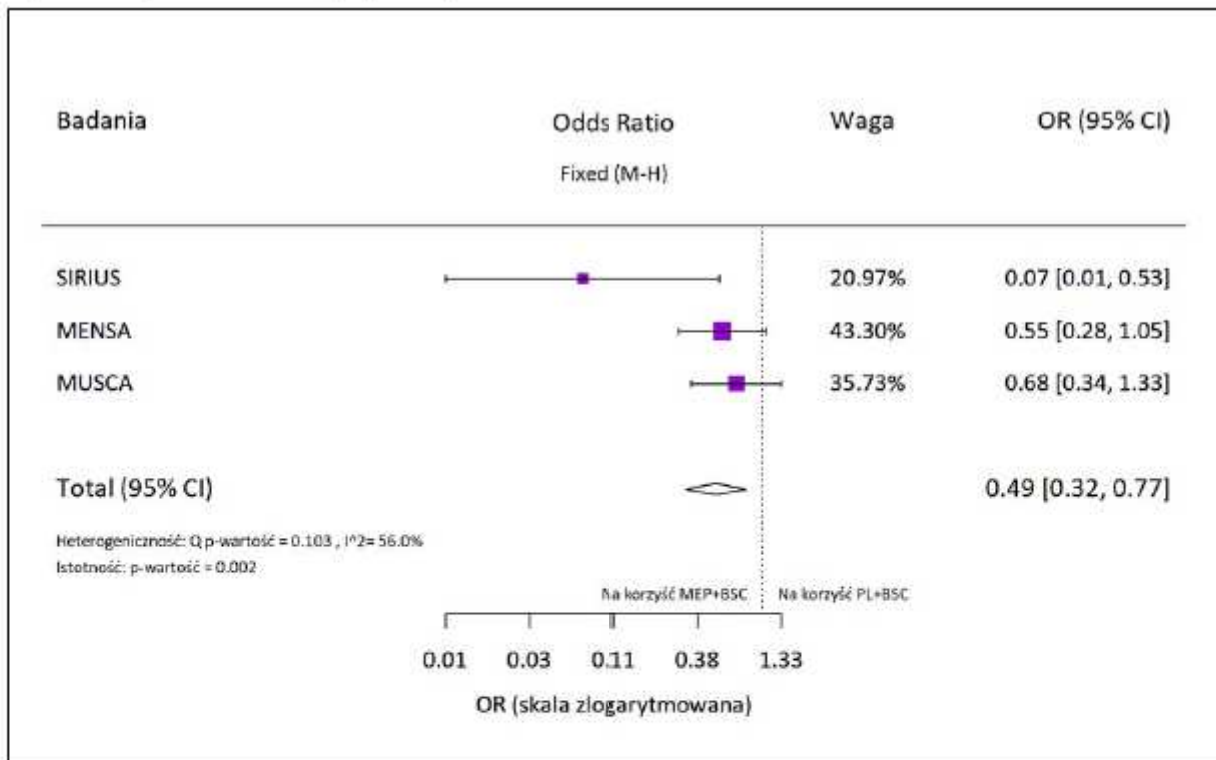


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 34. Ból głowy

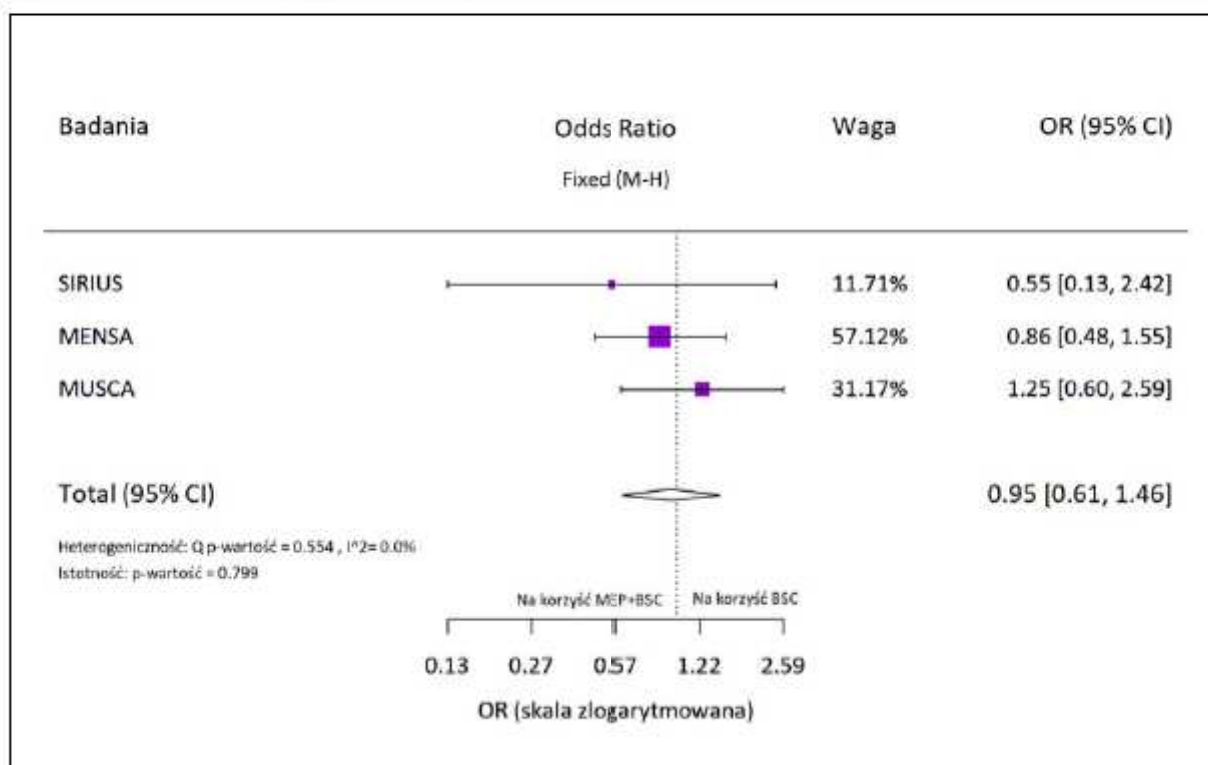


Wykres 35. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

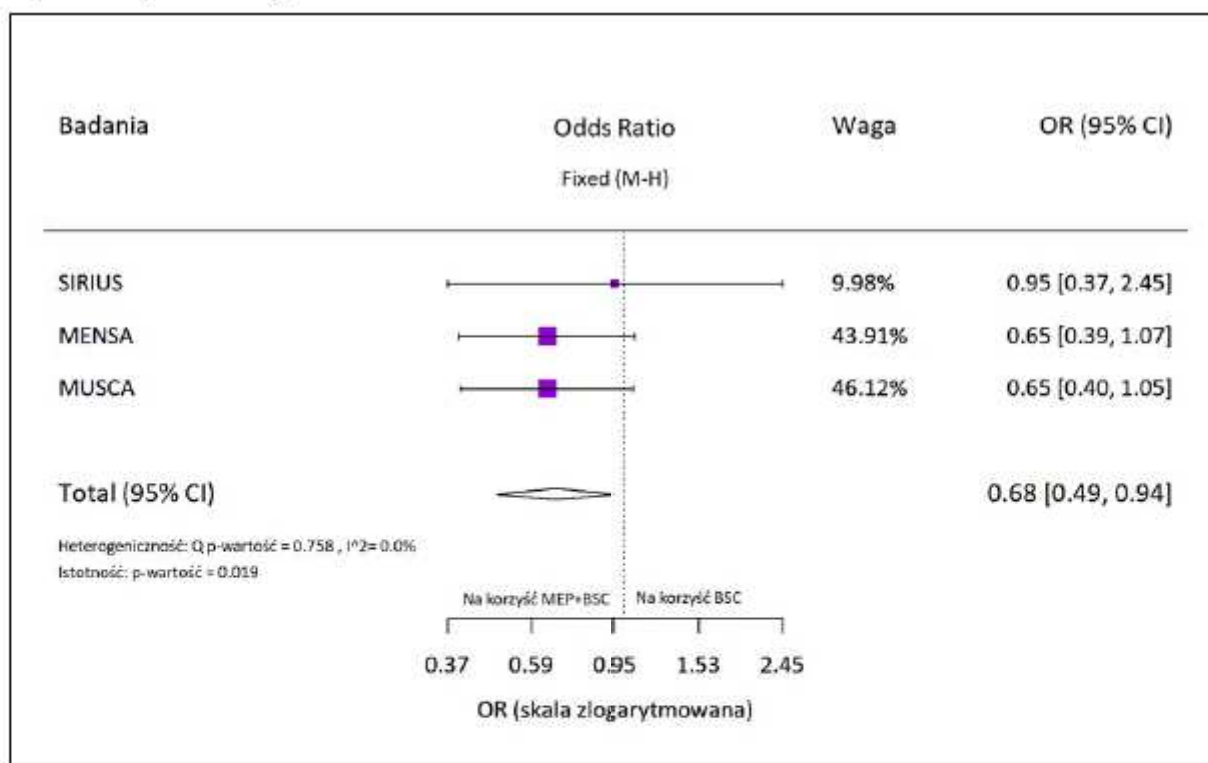


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 36. Infekcje górnych dróg oddechowych

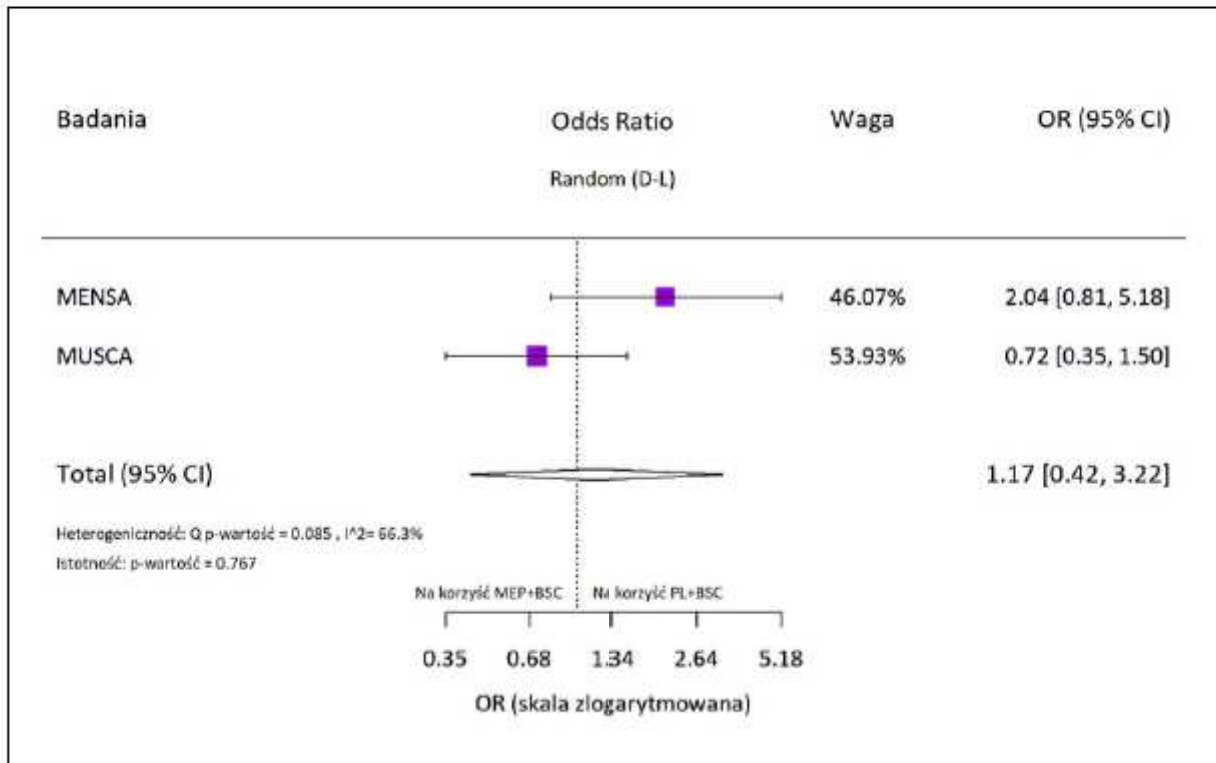


Wykres 37. Zapalenie nosogardzieli

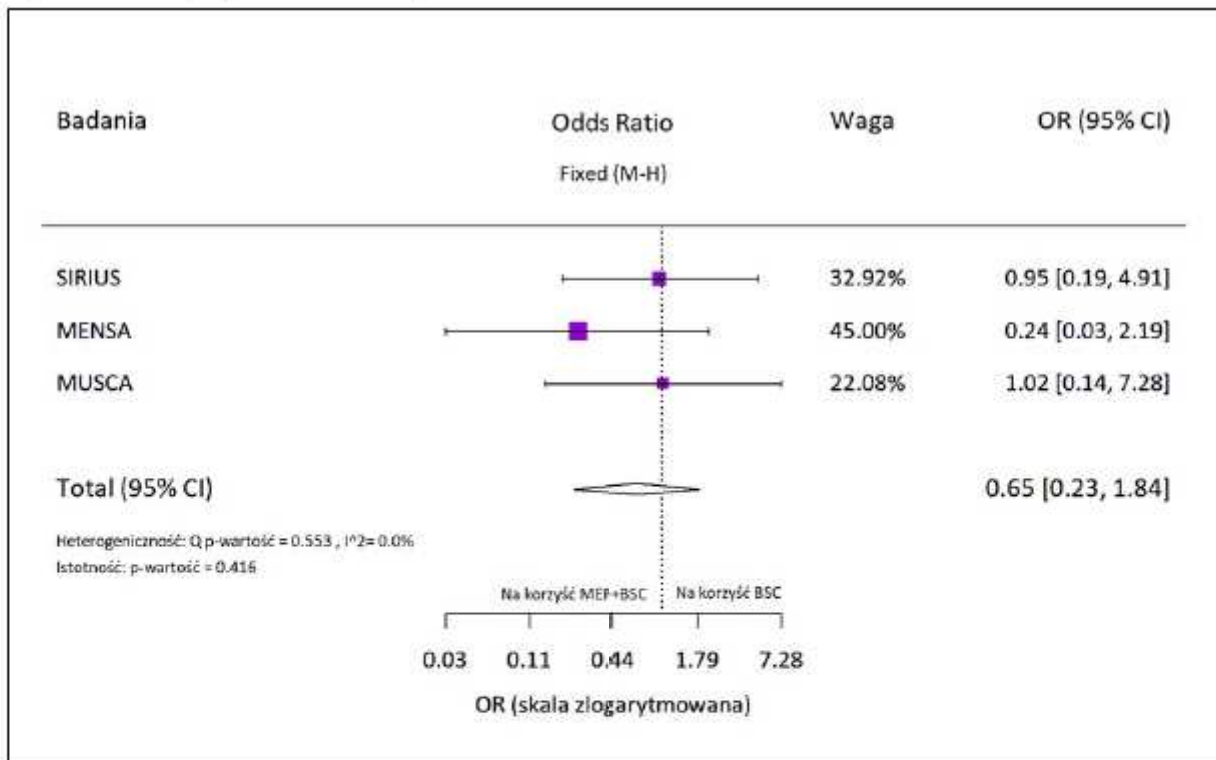


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 38. Ból pleców

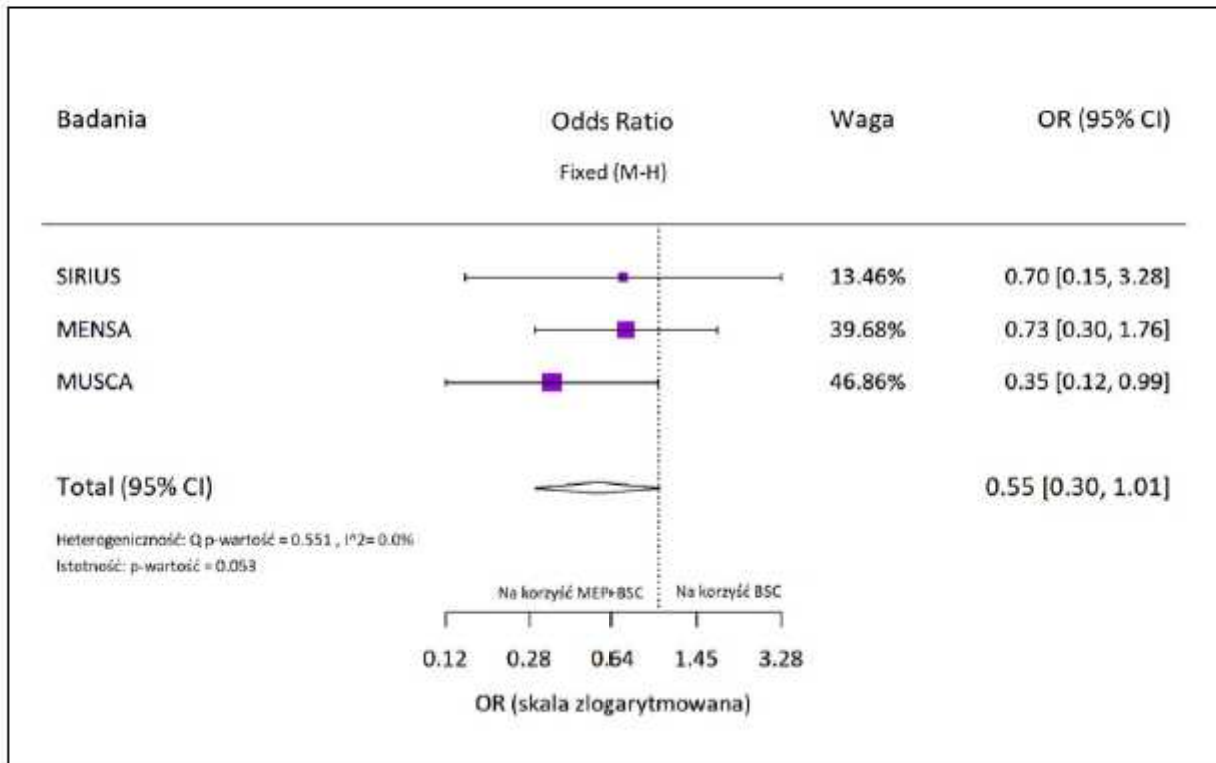


Wykres 39. Utrata pacjentów z badania z powodu AEs

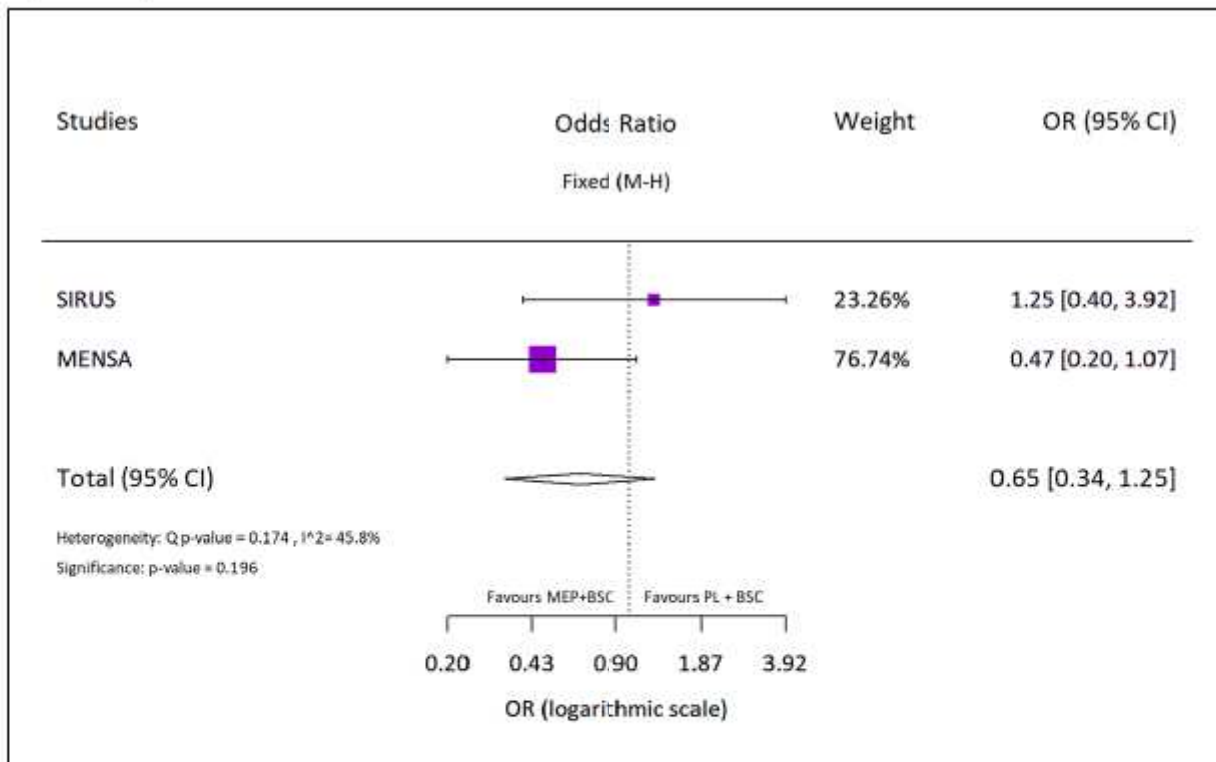


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 40. Utrata pacjentów z badania ogółem

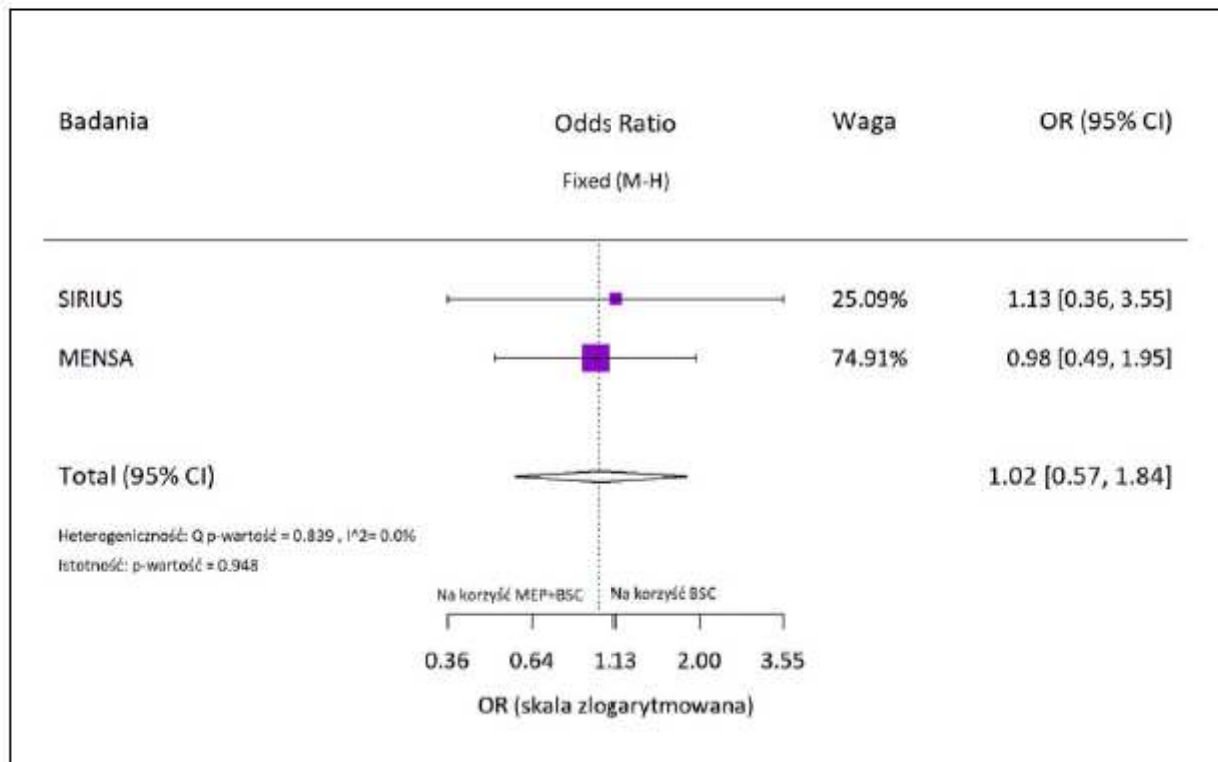


Wykres 41. Zapalenie oskrzeli

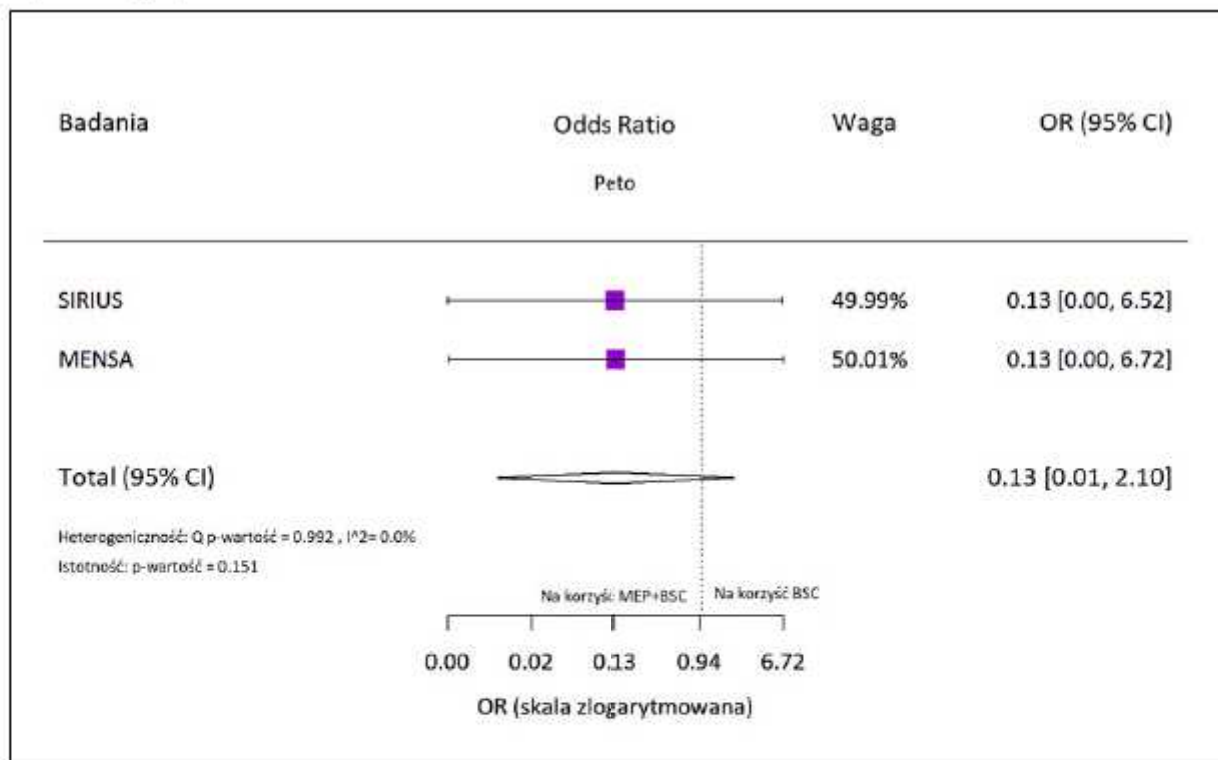


Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 42. Zapalenie zatok

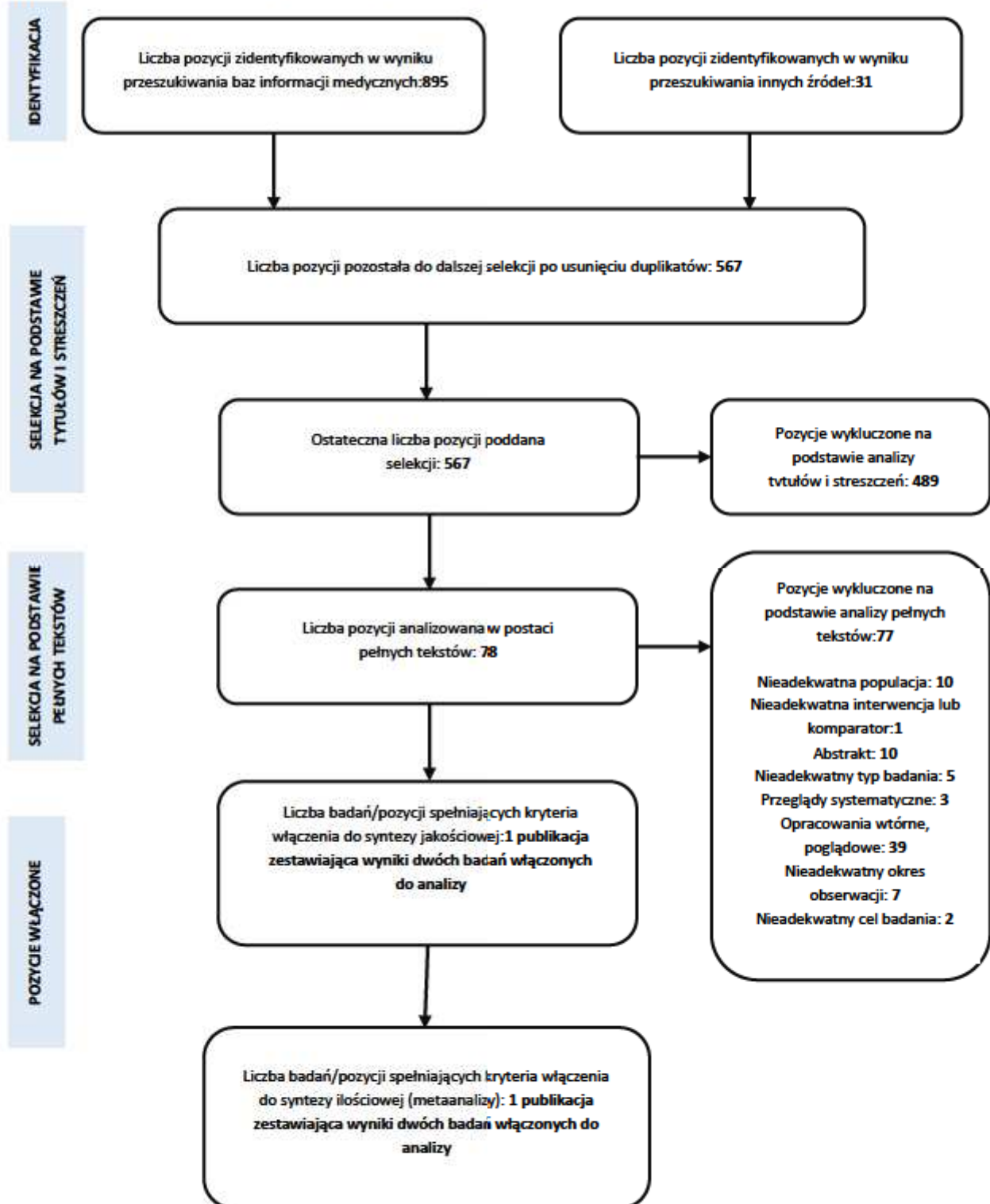


Wykres 43. 7gony



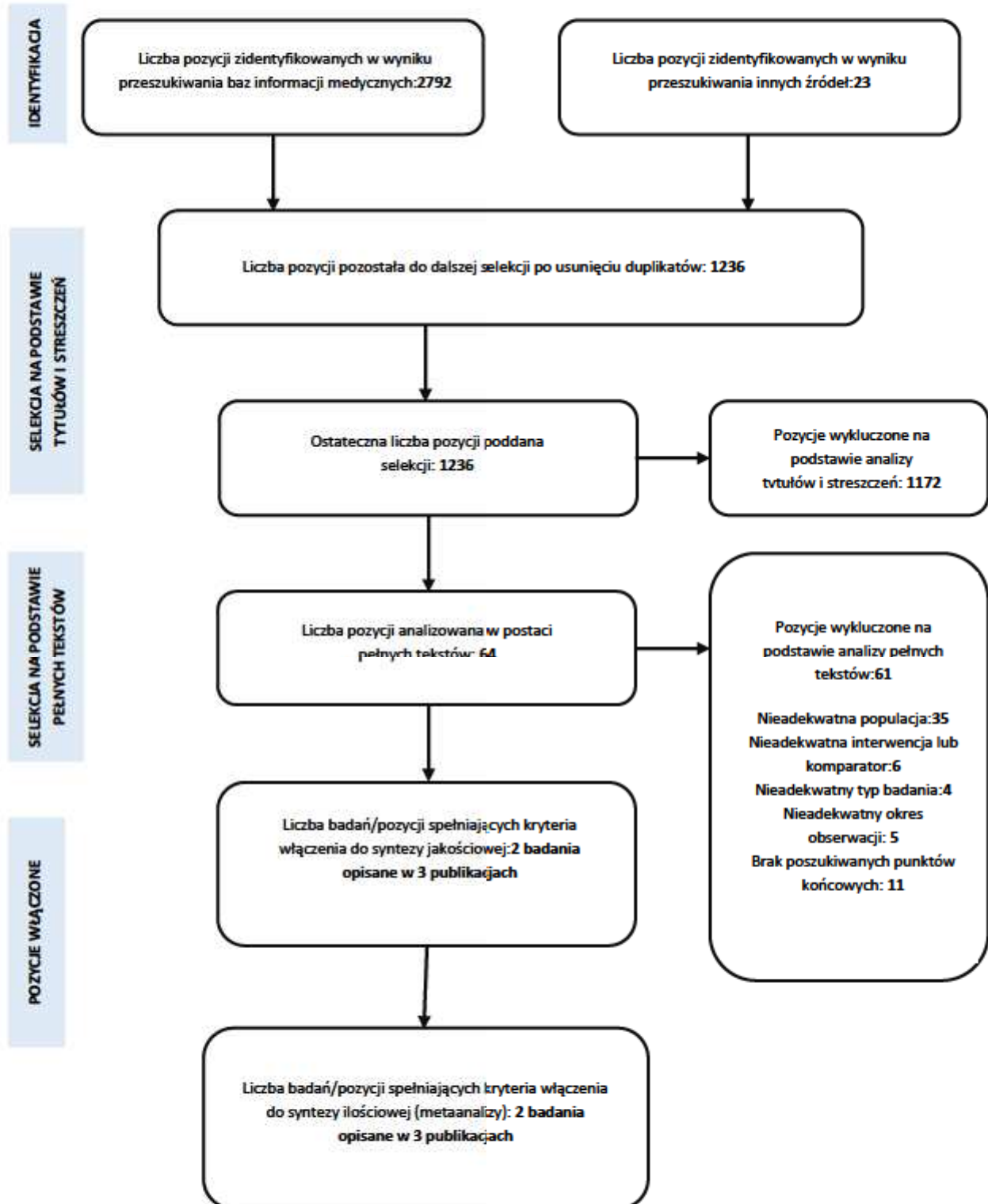
14.10. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 44. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego dla reslizumabuzgodnie z PRISMA



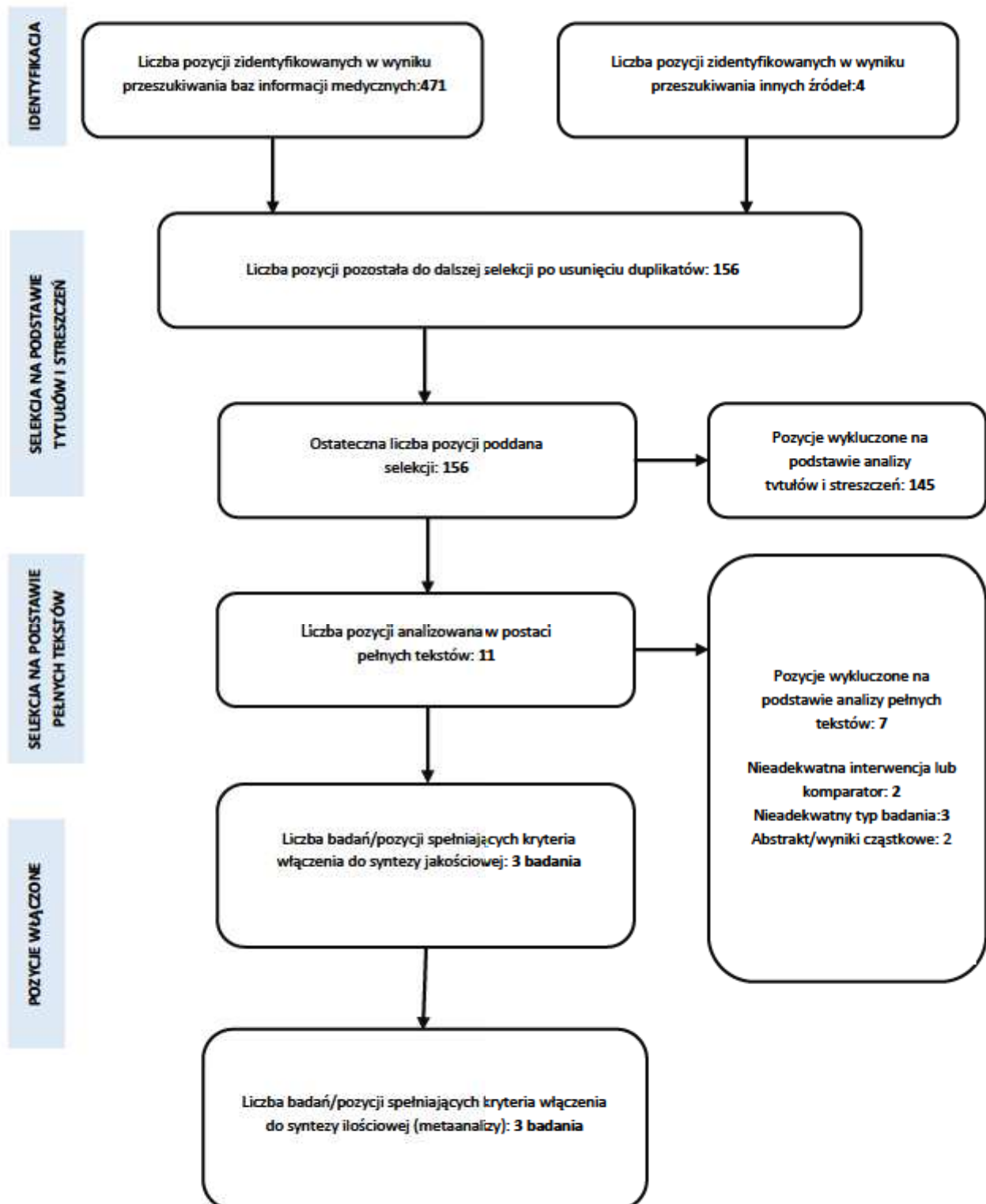
Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 45. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego dla omalizumabuzgodnie z PRISMA



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 46. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego dla mepolizumabuzgodnie z PRISMA



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

14.11. Opis skal/narzędzi służących do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy

Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Castro 2015a* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Castro 2015b* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Castro 2011 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Bjcmcr 2016 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Corren 2016 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania ETOPA zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Wysokie (-)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Wysokie (-)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Wysokie (-)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Wysokie (-)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *Hanania 2011* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *MENSA* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania SIRIUS zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania MUSCA zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 58. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 59. Ocena badania NCT01290887 w skali NICE

Badania	NCT01290887
Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)	Punktacja
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1
Wynik [pkt.]	7

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 60. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?				
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?				
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?				
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ¹ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?				
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?				
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?				
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?				
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?				
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?				
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?				
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?				
Suma				

Tabela 61. Ocena jakości przeglądu systematycznego Cabon 2017 w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	+			
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	+			
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	+			
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ² , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	+			
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?	+			
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	+			

¹ Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

² Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	+			
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?	+			
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?	+			
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?	+			
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?	+			
Suma			11/11	

Tabela 62. Ocena jakości przeglądu systematycznego Wang 2016w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	+			
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	+			
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	+			
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ³ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	+			
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?	+			
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	+			
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	+			
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?	+			
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?	+			
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?	+			
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?			+	
Suma			10/11	

Tabela 63. Ocena jakości przeglądu systematycznego Li 2016w oparciu o skalę AMSTAR

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?	+			
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?	+			

³ Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Pytanie	Tak	Nie	Niejasne	Nie dotyczy
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?	+			
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań z przeglądu systematycznego określano status publikacji ⁴ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?	+			
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?	+			
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?	+			
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?	+			
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?	+			
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?	+			
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?	+			
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?	+			
Suma			11/11	

⁴ Status publikacji dotyczy stopnia kompletności w zakresie opublikowania danej pracy (np. opublikowane jako pełne teksty, jedynie w formie streszczeń/ doniesień konferencyjnych (*grey literature*))

14.1. Formularze ekstrakcji danych

14.1.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTMIT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

14.1.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

14.1.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie

Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

14.1.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Oceniana interwencja		Komparator		Istotność statystyczna różnicy (p)
	N	n %	N	n %	
Okres obserwacji					

14.1.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

14.1.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowany w leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
<hr/>							
<hr/>							

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

2. Raport [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01287039) do badania *Castro 2015a* (NCT01287039) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01287039> [stan na kwiecień 2017 r.].
3. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *Castro 2015b* (NCT01285323) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285323> [stan na kwiecień 2017 r.].
4. NICE 2017, Response to Appraisal Consultation Document (ACD), Reslizumab for treating eosinophilic asthma inadequately controlled by inhaled corticosteroids, ID 872, Teva UK.

Badania uwzględnione po stronie OMA+BSC vs BSC

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Raport *ClinicalTrials.gov* do badania *Hanania 2011* (NCT00314574) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00314574> [stan na maj 2017 r.].

Badania uwzględnione po stronie MEP+BSC vs BSC

1. 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.
2. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID Oral corticosteroid-sparing effect of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: The SIRIUS study, *European Respiratory Journal* 2014 44: 2907 (dodatkowe dane dla Bel 2014).
3. 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.
4. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten B. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial *Lancet Respir Med*. 2017; 5(5): 390 – 400.

Badania uwzględnione w ramach dodatkowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa

1. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1125-32. doi: 10.1164/rccm.201103-0396OC. Epub 2011 Aug 18.
2. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest*. 2016 Oct;150(4):789-798. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.032. Epub 2016 Apr 4.
3. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest*. 2016 Oct;150(4):799-810. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018. Epub 2016 Mar 25.

Badania uwzględnione w ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa: sierpień 2016.
2. 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.
3. <http://www.ema.europa.eu> [stan na kwiecień 2017 r.].
4. <http://www.fda.gov> [stan na kwiecień 2017 r.].
5. <http://www.urpl.gov.pl/> [stan na kwiecień 2017 r.].

10. 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.
11. Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, Bourdin A, Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials, *Clinical & Experimental Allergy*, 2017 (47), 129-138.
12. Cardet JC, Israel E Update on reslizumab for eosinophilic asthma *Expert Opin Biol Ther.* 2015; 15(10): 1531 - 1539
13. Caruso M, Crisafulli E, Demma S, Holgate S, Polosa R Disabling inflammatory pathways with biologics and resulting clinical outcomes in severe asthma *Expert Opin Biol Ther.* 2013; 13(3): 393 - 402
14. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Xie F, Young J, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P Reslizumab in the treatment of poorly controlled asthma in patients with eosinophilic airway inflammation *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105(5): A43.
15. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, Jeffrey Wilkins H, Henkel T, Nair P Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: A randomized, placebo-controlled study *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184(10): 1125 – 1132.
16. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: Results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials *Lancet Respir Med.* 2015; 3(5): 355 - 366
17. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle G, Bardin PG, Murphy KR, Maspero JF, O'Brien C, Korn S Reslizumab treatment for moderate to severe asthma with elevated blood eosinophil levels *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(2): AB381 -
18. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME Corrections. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials *Lancet Respir Med.* 2015; 3(4): e15 -
19. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials *Lancet Respir Med.* 2015; 3(5): 355 - 366
20. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle G, Bardin PG, Murphy KR, Maspero JF, O'Brien C, Korn S Reslizumab treatment for moderate to severe asthma with elevated blood eosinophil levels *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: AB381.
21. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 355 - 366
22. Catley MC, Coote J, Bari M, Tomlinson KL Monoclonal antibodies for the treatment of asthma *Pharmacol Ther.* 2011; 132(3): 333 – 351.
23. Chini L, Monteferrario E, Graziani S, Moschese V Novel treatments of asthma and allergic diseases *Paediatr Respir Rev.* 2014; 15(4): 355 – 362.
24. Chung KF Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma *Lancet.* 2015; 386(9998): 1086 – 1096.
25. Corren J Anti-interleukin-5 antibody therapy in asthma and allergies *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011; 11(6): 565 – 570.
26. Corren J Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases *Discov Med.* 2012; 13(71): 305 – 312.
27. Corren J, Weinstein S, Janka L, O'Brien C, Zangrilli J A randomized phase 3 study of reslizumab efficacy in relation to blood eosinophil levels in patients with moderate to severe asthma *Eur Respir J.* 2014; 44.
28. Corren J, Weinstein S, Janka L, O'Brien C, Zangrilli J A randomized phase 3 study of reslizumab efficacy in relation to blood eosinophil levels in patients with moderate to severe asthma [Abstract] *Eur Respir J.* 2014; 44: 4673.
29. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts *Chest.* 2016; 150(4): 799 – 810.
30. Crouch DR, Akuthota P Asthma at the 2016 American Thoracic Society International Conference *J Thorac Dis.* 2016; 8(7): S556 - S558
31. de Roos EW, in GÖt Veen JCCM, Braunstahl GJ, Lahousse L, Brusselle GGO Targeted Therapy for Older Patients with Uncontrolled Severe Asthma: Current and Future Prospects *Drugs Aging.* 2016; 33(9): 619 - 628

32. Dellon ES Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10(10): 1066 – 1078.
33. Dellon ES Eosinophilic Esophagitis Gastroenterol Clin North Am. 2013; 42(1): 133 – 153.
34. Gillissen A Unmet need in asthma management and future treatment options Pneumologie. 2015; 69(1): 36 - 47
35. Hansbro PM, Scott GV, Essilfie AT, Kim RY, Starkey MR, Nguyen DH, Allen PD, Kaiko GE, Yang M, Horvat JC, Foster PS Th2 cytokine antagonists: Potential treatments for severe asthma Expert Opin Invest Drugs. 2013; 22(1): 49 - 69
36. 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.
37. Hussar DA, Dimaculangan CA Reslizumab, ixekizumab, and pimavanserin tartrate J Am Pharm Assoc (2003). 2016; 56(5): 595 - 598
38. Jacobs J, Murphy K, Bjermer L, Zangrilli J, Garin M Long-term effect of reslizumab on asthma-related quality of life (AQLQ) in asthma patients (PTS) previously enrolled in reslizumab safety and efficacy studies Ann Allergy Asthma Immunol. 2015; 115(5): A57.
39. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HAM, Postma DS, Danzig M, Cuss F, Pauwels RA Results of a phase I trial with SCH55700, a humanized anti-IL-5 antibody, in severe persistent asthma Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: A505.
40. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS, Danzig M, Cuss F, Pauwels RA Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 1655 – 1659.
41. Klion AD, Law MA, Noel P, Kim YJ, Haverty TP, Nutman TB Safety and efficacy of the monoclonal anti-interleukin-5 antibody SCH55700 in the treatment of patients with hypereosinophilic syndrome Blood. 2004; 103(8): 2939 - 2941
42. Korn S, Schiffer T, Buhl R Anti-interleukin-5 in severe asthma: Blood eosinophilia predicts lung function improvement Eur Respir J. 2013; 42
43. Li J, Lin C, Du J, Xiao B, Du C, Sun J, Wang F The efficacy and safety of Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: a systematic review and meta-analysis J Asthma. 2016.
44. Lieberman JA Pharmacotherapy for eosinophilic esophagitis Ann Allergy Asthma Immunol. 2015; 114(5): 357 - 363
45. Lim HF, Nair P Efficacy and safety of reslizumab in patients with moderate to severe eosinophilic asthma Expert Rev Respir Med. 2015; 9(2): 135 - 142
46. Louis R, Demarche S, Van HT, Schleich F [PERSONALIZED TREATMENT OF ASTHMA: THE ISSUE OF ANTI-INTERLEUKIN-5 ANTIBODIES] Rev Med Liege. 2015; 70(5-6): 306 – 309.
47. Markham A Reslizumab: First Global Approval Drugs. 2016; 76(8): 907 – 911.
48. Markham A Erratum to: Reslizumab: First Global Approval Drugs. 2016; 76(11): 1159.
49. Markham A Reslizumab: First Global Approval Drugs. 2016; 76(8): 907 – 911.
50. Markowitz J, Eke R, Frost C Long-term safety and efficacy of reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: A review of 501 doses in 12 children over 8 years J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 63: S143 -
51. Markowitz JE, Jobe L, Miller M, Frost C, Eke R Long-term safety and efficacy of reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: A review of 477 doses in 12 children over 7 years J Allergy Clin Immunol. 2016; 137(2): AB234.
52. Maselli DJ, Velez MI, Rogers L Reslizumab in the management of poorly controlled asthma: The data so far J Asthma Allerg. 2016; 9: 155 - 162
53. Maspero J, Bjermer L, Lemiery C, Ciesielska M, O'Brien C, Zangrilli J A randomized phase 3 study assessing patient-reported outcomes and safety of reslizumab in patients with asthma with elevated eosinophils Ann Allergy Asthma Immunol. 2014; 113(5): A21.
54. Maspero J, Jacobs J, Garin M Improvements in asthma quality of life questionnaire (AQLQ) domains with reslizumab in patients with inadequately controlled asthma and elevated blood eosinophils J Allergy Clin Immunol. 2016; 137(2): AB15.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

55. Maspero J, Jacobs J, Garin M Improvements in asthma quality of life questionnaire (AQLQ) domains with reslizumab in patients with inadequately controlled asthma and elevated blood eosinophils *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: AB15.
56. Mathur S, Castro M, Hargreave F, Xie F, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P Efficacy of reslizumab in patients with poorly controlled eosinophilic asthma: Subgroup analysis of patients with nasal polyps *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(2): AB84.
57. Mathur S, Castro M, Hargreave F, Xie F, Wilkins HJ, Henkel T, Nair P Efficacy of reslizumab in patients with poorly controlled eosinophilic asthma: Subgroup analysis of patients with nasal polyps [Abstract] *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: AB84.
58. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Shalit Y, Garin M Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe asthma and elevated blood eosinophil counts: An open-label extension study *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191.
59. NIHR HSRI Reslizumab for eosinophilic asthma. 2015.
60. Nixon J, Newbold P, Mustelin T, Anderson GP, Kolbeck R Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation *Pharmacol Ther.* 2016.
61. O'Byrne PM Role of monoclonal antibodies in the treatment of asthma *Can Respir J.* 2013; 20(1): 23 – 25.
62. Parmar CD, Attwood SE Emerging clinical evidence in the treatment of eosinophilic esophagitis *Clin Invest.* 2012; 2(5): 527 – 535.
63. Passalacqua G, Matucci A, Vultaggio A, Bagnasco D, Mincarini M, Maggi E, Canonica GW The safety of monoclonal antibodies in asthma *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15(8): 1087 – 1095.
64. Paton DM Reslizumab: Maintenance treatment for eosinophilic asthma inadequately controlled on corticosteroids *Drugs Today (Barc.).* 2016; 52(6): 323 – 329.
65. Patterson MF, Borish L, Kennedy JL The past, present, and future of monoclonal antibodies to IL-5 and eosinophilic asthma: A review *J Asthma Allerg.* 2015; 8: 125 – 134.
66. Pavord ID, Hilvering B, Shrimanker R Emerging Biologics in Severe Asthma *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016; 36(3): 609 – 623.
67. Pelaia G, Vatrella A, Busceti MT, Gallelli L, Preiano M, Lombardo N, Terracciano R, Maselli R Role of biologics in severe eosinophilic asthma - focus on reslizumab *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12: 1075 – 1082.
68. Rubinsztajn R, Chazan R Monoclonal antibodies for the management of severe asthma *Adv Exp Med Biol.* 2016; 935: 35 – 42.
69. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta G, Markowitz JE, Fuchs GJ, Ogorman MA, Abonia JP, Young J, Henkel T, Wilkins HJ, Liacouras CA Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study *Gastroenterology.* 2011; 140: S136.
70. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs III G, O'Gorman MA, Abonia JP, Young J, Henkel T, Wilkins HJ, Liacouras CA Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2): 456 – 463.
71. Stein ML, Munitz A Targeting interleukin (IL) 5 for asthma and hypereosinophilic diseases *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2010; 4(3): 201 – 209.
72. Sulaiman I, Lim JCW, Soo HL, Stanslas J Molecularly targeted therapies for asthma: Current development, challenges and potential clinical translation *Pulm Pharmacol Ther.* 2016; 40: 52 – 68.
73. Walsh GM Reslizumab, a humanized anti-IL-5 mAb for the treatment of eosinophil-mediated inflammatory conditions *Curr Opin Mol Ther.* 2009; 11(3): 329 – 336.
74. Walsh GM Reslizumab for pediatric eosinophilic esophagitis *Immunother.* 2010; 2(4): 461 – 465.
75. Walsh GM Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma *Biologics.* 2013; 7: 7 – 11.
76. Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H, Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis, *PLoS ONE,* 2016 11(11): e0166833.

77. Weinstein SF, Germinaro M, Bardin P, Korn S, Bateman ED Efficacy of reslizumab with asthma, chronic sinusitis with nasal polyps and elevated blood eosinophils *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(2): AB86.

Publikacje wykluczone z analizy po stronie omalizumabu

1. Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, ran-domized, 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.
2. Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in chil-dren with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):182-188.
3. 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.
4. 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 RB, 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.
5. Buhl R, Hanf G, Soler M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, Cham-pain 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.
6. 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.
7. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *Journal of allergy and clinical immunology.* 2001;108(2):184-190.
8. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA, Chmiel JF, Stein-bach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szeffler SJ, Sork-ness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1005-1015.
9. Buttner 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.
10. 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 FcγRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory medicine.* 2010;104(11):1608- 1617.
11. 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 Aller-gy.* 2007;37(2):197-207.
12. 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 anti-body omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2004;170(6):583-593.
13. 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.
14. 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.
15. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wargoo A, Ludwig MS, Barnes N, Robinson D, Kay AB. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithe-lial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest.* 2003;112(7):1029-1036.
16. 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.
17. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eo-sinophil'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.

18. 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, random-ized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest*. 2013;144(2):411-419.
19. Gemicioglu, B.; Caliskaner, Ozturk B.; Duman B: Comparison of allergic asthma patients treated with omalizumab and non-allergic patients treated with continuous oral corticosteroids: Results of five year follow-up therapies. *Tuberk Toraks* 2016, 64: 97-104.
20. 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 patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110-116e1.
21. Haldar P, Brightling C E, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Mon-teiro 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hubert J, Beeh KM, Ramus S, Canonica GW, Hedgercock S, Fox H, Blugg 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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 (Lon-don, England)*. 2000;356(9248):2144-2148.
35. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosen K, Chipps BE et al.: A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2016.
36. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosen K, Chipps BE et al.: A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *Journal of allergy and clinical immunology*, 2016 2017, Date of Publication: June 11.
37. 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.

38. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Humphries M, Greenberg S et al.: Omalizumab improves asthma symptoms, asthma control, and health-related quality of life in Chinese patients with moderate-to-severe asthma. *Chest* 2016, 149: A6
39. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I et al.: Omalizumab improves quality of life and asthma control in Chinese patients with moderate to severe asthma: A randomized phase III study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016, 8: 319-328.
40. Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Humphries M: Omalizumab Responder Analysis in Chinese Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017, 193: A1304.
41. 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.
42. 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.
43. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O'Byrne PM. Mepolizumab for pred-nisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360(10):985-993.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Pouliquen JJ, 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.
49. 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.
50. 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 Bioavailab.* 2011;3(6):144-150.
51. Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-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.
52. Siergiejko Z, Świebicka 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.
53. 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
54. 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.
55. CIGE0250011E3: An open-label extension study to assess long term safety and tolerability of omalizumab treatment in adults and adolescents with severe allergic asthma who participated in the 52 week CIGE025 0011E2 study. <http://www.novctrd.com/ctrdwebapp/clinicaltrialrepository/displayfile.do?Trialresult=2314> 2017.
56. Sheldon E, Schwickart M, Li J, Kim K, Crouch S, Parveer S et al.: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of MEDI4212, an Anti-IgE Monoclonal Antibody, in Subjects with Atopy: A Phase I Study. *Adv Ther* 2016, 33: 225-251.
57. 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.

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

58. 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]
59. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgcock 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 SOLAR. *Allergy*. 2004;59(7):709-717.
60. 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.
61. Zielen S, Lieb A, Motte S, Wagner F, Monchy J, Fuhr R et al.: Omalizumab protects against allergen-induced bronchoconstriction in allergic (immunoglobulin E-mediated) asthma. *International archives of allergy and immunology* 2017, 160: 102-110.

Publikacje wykluczone z analizy po stronie mepolizumabu

1. Prazma CM, Bel EH, Barnes NC, et al. Steroid Sparing Response with Mepolizumab: Durability of Steroid Reduction in Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):AB16.
2. 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.
3. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, Ortega HG Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: a Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study Clinical therapeutics. 2016; 38: 2058 – 2070.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

16. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS).....	16
Tabela 2. Zestawienie odnalezionych nieopublikowanych badań klinicznych oceniających zastosowanie reslizumabu u pacjentów z astmą eozynofilową, spełniających kryteria włączenia do przeglądu lub mogących stanowić uzupełnienie poszerzonej oceny bezpieczeństwa (stan na 06.08.2018 r.)	21
Tabela 3. Tabelaryczne zestawienie wyników przeglądów systematycznych (<i>Cabon 2017, Wang 2016, Li 2016</i>)	28
Tabela 4. Skuteczność kliniczna dla porównania RES+BSC vs BSC podczas 52 tygodniowego okresu leczenia (<i>Castro 2015a, Castro 2015b</i>)	36
Tabela 5. Bezpieczeństwo dla porównania RES+BSC z BSCpodczas 52 tyg. okresu leczenia (<i>Castro 2015a, Castro 2015b</i>)	41
Tabela 6. Skuteczność kliniczna dla porównania OMA+BSC vs BSC podczas 48-52 tygodniowego okresu leczenia (<i>ETOPA, Hanania 2011</i>).....	50
Tabela 7. Bezpieczeństwo dla porównania OMA+BSC z BSC podczas 48 tyg. okresu leczenia (<i>Hanania 2011</i>)	52
Tabela 8. Skuteczność kliniczna dla porównania MEP+BSC vs BSC	56
Tabela 9. Bezpieczeństwo dla porównania MEP+BSC z BSC (<i>MENSA, MUSCA, SIRIUS</i>).....	57
Tabela 10. Metodologia badań włączonych do analizy pośredniej (ocena heterogeniczności metodologicznej).....	61
Tabela 11. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego	63
Tabela 12. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego	66
Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; RES+BSC vs OMA+BSC 68	
Tabela 14. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; RES+BSC vs OMA+BSC	69
Tabela 15. Metodologia badań włączonych do analizy pośredniej (ocena heterogeniczności metodologicznej).....	72
Tabela 16. Charakterystyka wyjściowa populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego	74
Tabela 17. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego	77
Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; RES+BSC vs MEP+BSC 79	
Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego; RES+BSC vs MEP+BSC	79
Tabela 20. Skuteczność kliniczna dla porównania RES+BSC vs BSC (<i>Castro 2011, Bjemer 2016, Corren 2016</i>).....	82
Tabela 21. Subpopulacja pacjentów z poziomem eozynofilii ≥ 400 komórek/ μ L (<i>Corren 2016</i>).....	85
Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa dla porównania RES+BSC vs BSC (<i>Castro 2011, Bjemer 2016, Corren 2016</i>)	86
Tabela 23. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego CINQAERO® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego	91
Tabela 24. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa w okresie do 2lat; RES (<i>NCT01290887</i>).....	95
Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie CRD	108
Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	108
Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	109
Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	110
Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrials.gov</i> dla ocenianej interwencji.....	110
Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrialsregister.eu</i> dla ocenianej interwencji	110
Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	111
Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	111
Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	111

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed	112
Tabela 35. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane	112
Tabela 36. Strategia wyszukiwania w bazie Embase	112
Tabela 37. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Castro 2015a)	114
Tabela 38. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Castro 2015b)	118
Tabela 39. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Castro 2011)	123
Tabela 40. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Bjermer 2016)	127
Tabela 41. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Corren 2016)	130
Tabela 42. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (NCT01290887)	133
Tabela 43. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (ETOPA)	136
Tabela 44. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (Hanania 2011)	139
Tabela 45. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (MUSCA - Chupp 2017)	143
Tabela 46. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (SIRIUS - Bel 2014)	147
Tabela 47. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, charakterystyka interwencji oraz definicje punktów końcowych (MENZA- Ortega 2014)	151
Tabela 48. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Castro 2015a zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	181
Tabela 49. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Castro 2015b zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	181
Tabela 50. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Castro 2011 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	182
Tabela 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Bjermer 2016 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	182
Tabela 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Corren 2016 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	183
Tabela 53. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania ETOPA zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	183
Tabela 54. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania Hanania 2011 zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	184
Tabela 55. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania MENSA zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	184
Tabela 56. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania SIRIUS zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	185
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania MUSCA zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	185
Tabela 58. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE	186
Tabela 59. Ocena badania NCT01290887 w skali NICE	186

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Tabela 60. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR	187
Tabela 61. Ocena jakości przeglądu systematycznego Cabon 2017 w oparciu o skalę AMSTAR.....	187
Tabela 62. Ocena jakości przeglądu systematycznego Wang 2016w oparciu o skalę AMSTAR	188
Tabela 63. Ocena jakości przeglądu systematycznego Li 2016 w oparciu o skalę AMSTAR	188

17. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza hazardu względnego zaostrzenia astmy w grupie RES+BSC wobec grupy BSC	156
Wykres 2. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ≥ 1 klinicznego zaostrzenia astmy	157
Wykres 3. Metaanaliza średnich różnic zmian w poziomie eozynofilii we krwi	157
Wykres 4. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem	158
Wykres 5. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	158
Wykres 6. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem	159
Wykres 7. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych	159
Wykres 8. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania	160
Wykres 9. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia pogorszenia astmy	160
Wykres 10. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych	161
Wykres 11. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia nosogardzieli	161
Wykres 12. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia zatok	162
Wykres 13. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu głowy	162
Wykres 14. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia grypy	163
Wykres 15. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia nudności	163
Wykres 16. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia oskrzeli	164
Wykres 17. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji dróg moczowych	164
Wykres 18. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia alergicznego nieżytu nosa	165
Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu gardła	165
Wykres 20. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia bólu pleców	166
Wykres 21. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia gardła	166
Wykres 22. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia kaszlu	167
Wykres 23. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia duszności	167
Wykres 24. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia infekcji dróg oddechowych	168
Wykres 25. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zawrotów głowy	168
Wykres 26. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia astmy	169
Wykres 27. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zapalenia płuc	169
Wykres 28. Metaanaliza stosunku średniej liczby klinicznych zaostrzeń astmy	170
Wykres 29. Zmiana ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ	170
Wykres 30. Średnia liczba zaostrzeń astmy/pacjenta/rok	171
Wykres 31. Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji	171
Wykres 32. Zdarzenia niepożądane ogółem	172
Wykres 33. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	172
Wykres 34. Ból głowy	173
Wykres 35. Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	173
Wykres 36. Infekcje górnych dróg oddechowych	174
Wykres 37. Zapalenie nosogardzieli	174
Wykres 38. Ból pleców	175

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego CINQAERO® (reslizumab) stosowanego u dorosłych pacjentów z ciężką astmą eozynofilową niewystarczająco kontrolowaną kortykosteroidami wziewnymi w dużych dawkach z innym produktem leczniczym do leczenia podtrzymującego

Wykres 39. Utrata pacjentów z badania z powodu AEs	175
Wykres 40. Utrata pacjentów z badania ogółem	176
Wykres 41. Zapalenie oskrzeli	176
Wykres 42. Zapalenie zatok.....	177
Wykres 43. Zgony	177
Wykres 44. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego dla reslizumabuzgodnie z PRISMA	178
Wykres 45. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego dla omalizumabuzgodnie z PRISMA	179
Wykres 46. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego dla mepolizumabuzgodnie z PRISMA	180