



Dupilumab (Dupixent[®]) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2

Analiza kliniczna

Warszawa, grudzień 2020

Autorzy

[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Zamawiający

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe.....	11
1 Cel pracy.....	12
2 Metodyka.....	13
2.1 Źródła danych.....	13
2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia	13
2.3 Strategia wyszukiwania badań.....	17
2.4 Selekcja informacji	23
2.5 Ocena wiarygodności badań	23
2.6 Strategia ekstrakcji danych.....	24
2.7 Analiza statystyczna	25
3 Wyniki przeglądu systematycznego.....	28
3.1 Opracowania wtórne	28
3.1.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych	28
3.1.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych	29
3.1.3 Raporty opublikowane na stronach agencji	32
3.1.4 Ocena jakości badań wtórnych	32
3.2 Opracowania pierwotne	33
3.2.1 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	33
3.2.2 Metody badań	37
3.2.3 Ocena jakości badań	75
3.2.4 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	78
3.2.5 Charakterystyka populacji.....	94
3.2.6 Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją docelową	103
3.2.7 Zestawienie punktów końcowych.....	109
3.2.8 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia	110
3.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	114
3.4 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	117
4 Analiza skuteczności	119
4.1 Bateman 2020.....	119
4.1.1 Metodyka przeglądu Bateman 2020 i zidentyfikowane dane.....	119
4.1.2 Ocena jakości	121
4.1.3 Wyniki raportowane w Bateman 2020.....	123
4.2 Wyniki z własnego porównania pośredniego.....	126
4.2.1 Astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności.....	126

4.2.2	Astma eozynofilowa ze steroidozależnością	133
4.2.3	Astma alergiczna.....	139
5	Analiza bezpieczeństwa	143
5.1	Profil bezpieczeństwa analizowanych substancji	143
5.2	Profil bezpieczeństwa dupilumabu	144
5.2.1	Badanie QUEST	145
5.2.2	Badanie Wenzel 2016 (DRI12544).....	148
5.2.3	Badanie VENTURE.....	151
6	Poszerzona analiza bezpieczeństwa.....	153
6.1	Dodatkowe wyniki z uwzględnionych badań pierwotnych	153
6.2	Długofalowe efekty leczenia dupilumabem	154
7	Analiza efektywności praktycznej	159
7.1	Liczba zidentyfikowanych badań dotyczących efektywności praktycznej.....	159
7.2	Charakterystyka badań dotyczących efektywności praktycznej	160
7.3	Ocena jakości badań.....	162
8	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	164
8.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 164	
8.2	Europejska Agencja Leków.....	164
8.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA/MedWatch)	164
8.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych.....	164
9	Dyskusja i ograniczenia	167
9.1	Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	167
9.2	Zidentyfikowane ograniczenia.....	172
9.2.1	Ograniczenia analizy	172
9.2.2	Ograniczenia dostępnych danych.....	174
9.3	Wyniki innych analiz	177
9.4	Siła dowodów	178
10	Wnioski	181
	Aneks 1. Spis badań włączonych.....	184
	Aneks 2. Spis badań wykluczonych	189
	Aneks 3. Podsumowanie metodyki badań	226
	Aneks 4. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	232
	Aneks 5. Formularze ekstrakcji danych	236
	Aneks 6. Zestawienie danych wykorzystanych w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich	237
	Astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności	237
	Astma eozynofilowa ze steroidozależnością.....	247

Astma alergiczna	249
Aneks 7. Kwestionariusze oceny kontroli astmy w badaniach włączonych do analizy	251
[REDACTED]	252
[REDACTED]	252
[REDACTED]	255
[REDACTED]	257
Spis rysunków	262
Spis tabel	263
Bibliografia	269

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACQ	<i>Asthma Control Questionnaire</i>
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
ASUI	<i>Asthma Symptom Utility Index</i>
BEN	benralizumab
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CT	tomografia komputerowa
DUPI	dupilumab
EKG	elektrokardiogram
EOS	eozynofile
FEF	wymuszony przepływ wydechowy (ang. <i>forced expiratory flow</i>)
FeNO	frakcja wydychanego tlenu azotu
FEV1	natężona objętość wydechowa 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>
ICS	kortykosteroidy wziewne (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
IgE	immunoglobuliny typu E
IL-5	interleukina-5
IL-5R α	podjednostka alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
LABA	długo działający beta ₂ -agonista
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MEP	mepolizumab
MRI	rezonans magnetyczny
n.d.	nie dotyczy
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OCS	kortykosteroidy doustne (ang. <i>oral corticosteroids</i>)
OMA	omalizumab
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
P	istotność statystyczna
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow rate</i>)
pre-BD	przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
Q2W	dawkowanie co 2 tygodnie

Q8W	dawkowanie co 8 tygodni
QTc	skorygowany odstęp QT
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RES	reslizumab
RR	wskaźnik częstości (ang. <i>rate ratio</i>)
RTG	zdjęcie rentgenowskie
S.C.	podanie podskórne
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SGRQ	<i>St. George's Respiratory Questionnaire</i>
TASS	<i>total asthma symptom severity scores</i>
WMD	ważona średnia różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dupilumabu (Dupixent®) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. pacjenci z:

[REDACTED]

Metody

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

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dupilumabu oraz uwzględnionych technologii opcjonalnych (benralizumab, mepolizumab, reslizumab, omalizumab) stosowanych w skojarzeniu z wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów + innym lekiem kontrolujący astmę w celu leczenia ciężkiej astmy. Przyjęto *a priori*, że kryteria wyszukiwania badań w kontekście populacji docelowej będą szersze względem zapisów wnioskowanego programu lekowego. Rygorystyczne przestrzeganie kryteriów włączenia opisanych w programie lekowym skutkowało by brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Wykorzystano aktualne narzędzie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego – RoB 2 (ang. *risk of bias*) zaprezentowane w Cochrane Handbook v6. Badania jednoramienne oceniono wg skali NICE, natomiast opracowania wtórne wg skali AMSTAR 2.

Wyniki

Do dnia 14 października 2020 r., w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy 14 badań RCT porównujących wnioskowaną interwencję/uwzględnione technologie opcjonalne z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo + BSC), 3 prace pełnotekstowe opisujące badania efektywności praktycznej oraz 4 opracowania wtórne. W przypadku dupilumabu zidentyfikowano trzy badania RCT, porównujące dupilumab z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo + BSC): badanie QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE. Ze względu na niezidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących dupilumab z którąkolwiek z uwzględnionych technologii opcjonalnych, porównanie przeprowadzono metodą porównania pośredniego (metoda Buchera).

Na podstawie zapisów wnioskowanego programu lekowego oraz informacji zawartych w 3 badaniach RCT zidentyfikowanych dla dupilumabu, w ramach niniejszej analizy wyodrębniono trzy subpopulacje pacjentów:

- pacjenci z astmą eozynofilową i brakiem steroidozależności (wyniki badania QUEST i Wenzel 2016);
- pacjenci z astmą eozynofilową i steroidozależnością (wyniki badania VENTURE);
- pacjenci z astmą alergiczną (wyniki badania QUEST).

W ramach niniejszej analizy, uwzględniono wyniki dla wybranych subpopulacji pacjentów włączonych do poszczególnych analizowanych badań klinicznych, dzięki czemu uzyskano dość wysoki stopień zgodności analizowanych subpopulacji względem populacji wynikającej z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Ponadto w ramach niniejszej analizy, uwzględniono również wyniki raportowane w opracowaniu wtórnym Bateman 2020, w którym autorzy idealnie dopasowali

subpopulacje dla dupilumabu do dostępnych danych dla komparatorów. Dobre dopasowanie subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów wiąże się z niską heterogenicznością porównywanych populacji, co wpływa na zwiększenie wiarygodności wniosków płynących z takiego porównania pośredniego.

Podsumowując, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dwa źródła danych:

- opracowanie wtórne Bateman 2020 – przegląd, w którym wyniki przedstawiono dla dobrze dopasowanych subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów, dzięki czemu uzyskano niską heterogeniczność porównywanych subpopulacji;
- wyniki własnego porównania pośredniego – porównanie, w którym wyniki przedstawiono dla subpopulacji z badań dla dupilumabu/komparatorów dopasowanych do kryteriów włączenia we wnioskowanym programie lekowym, dzięki czemu uzyskano dobre dopasowanie do populacji docelowej.

Pacjenci z astmą eozynofilową i brakiem steroidozależności

W przypadku pacjentów z astmą eozynofilową i brakiem steroidozależności, dupilumab (wyniki dla dawki 200 mg i 300 mg) porównano względem benralizumabu, mepolizumabu i reslizumabu.

Wyniki raportowane w Bateman 2020

W przypadku subpopulacji dla dupilumabu uzyskano znacznie większą redukcję częstości ciężkich zaostrzeń (w przypadku większości porównań uzyskano wyniki istotne statystycznie, poniżej zaprezentowano wyniki uzyskane dla łącznej dawki dupilumabu 200 mg + 300 mg):

- vs benralizumab: RR = 0,46 (0,32; 0,67), co oznacza redukcję częstości zaostrzeń o 54%;
- vs mepolizumab: RR = 0,72 (0,57; 0,92), co oznacza redukcję częstości zaostrzeń o 28%;
- vs reslizumab: RR = 0,62 (0,48; 0,79), co oznacza redukcję częstości zaostrzeń o 38%.

W podgrupie pacjentów stosujących dupilumab zaobserwowano również większą poprawę parametru FEV1 ocenianego zarówno w 12., 24. jak i 52. tygodniu (poprawa od 0,06 do 0,15 litrów, w przypadku części porównań uzyskano wyniki istotne statystycznie).

Wyniki własnego porównania pośredniego

W przypadku subpopulacji dla dupilumabu dla większości porównań (z wyjątkiem porównania względem mepolizumabu) uzyskano redukcję częstości ciężkich zaostrzeń (w przypadku części porównań uzyskano wyniki istotne statystycznie, poniżej zaprezentowano wyniki uzyskane dla łącznej dawki dupilumabu 200 mg + 300 mg):

- vs benralizumab: RR = 0,68 (0,45; 1,03), co oznacza redukcję częstości zaostrzeń o 32%;
- vs reslizumab: RR = 0,89 (0,65; 1,22), co oznacza redukcję częstości zaostrzeń o 11%.

W podgrupie pacjentów stosujących dupilumab zaobserwowano również większą poprawę parametru FEV1 ocenianego zarówno w 12., 24. jak i 52. tygodniu (poprawa od 0,06 do 0,19 litrów, w przypadku części porównań uzyskano wyniki istotne statystycznie). Również w przypadku większości porównań spadek średniej wartości zmiany dla kwestionariusza ACQ był wyższy u pacjentów stosujących dupilumab (brak różnic istotnych statystycznie).

Pacjenci z astmą eozynofilową steroidozależnością

Wyniki dla pacjentów z astmą eozynofilową i steroidozależnością uwzględniono jedynie w przypadku własnego porównania pośredniego. W przypadku pacjentów z astmą eozynofilową i steroidozależnością, dupilumab (w przypadku tej subpopulacji pacjentów, zgodnie z zapisami ChPL wyniki oceniano tylko dla dawki 300 mg, tj. taki schemat dawkowania dedykowany jest pacjentom z ciężką astmą, stosującym kortykosteroidy doustne) porównano względem benralizumabu i mepolizumabu.

W przypadku subpopulacji dla dupilumabu dla obu porównań uzyskano redukcję częstości ciężkich zaostrzeń (w przypadku porównania z mepolizumabem uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść dupilumabu):

- vs benralizumab: RR = 0,96 (0,38; 2,43), co oznacza redukcję częstości zaostrzeń o 4%;
- vs mepolizumab: RR = 0,43 (0,19; 0,97), co oznacza redukcję częstości zaostrzeń o 57%;

W podgrupie pacjentów stosujących dupilumab zaobserwowano również większą poprawę parametru FEV1 ocenianego w 24. tygodniu (poprawa o 0,16 litrów w przypadku porównania z benralizumabem oraz o 0,20 litrów w przypadku porównania z mepolizumabem). Również w zakresie punktów końcowych dotyczących redukcji stosowania doustnych glikokortykosteroidów, więcej pacjentów z podgrupy dupilumabu uzyskało zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową jak również zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień, zarówno w przypadku porównania z benralizumabem jak i mepolizumabem.

Pacjenci z astmą alergiczną

W przypadku pacjentów z astmą alergiczną, dupilumab (wyniki dla dawki 200 mg i 300 mg) porównano względem omalizumabu.

Wyniki raportowane w Bateman 2020

W przypadku subpopulacji dla dupilumabu uzyskano większą redukcję częstości ciężkich zaostrzeń (wyniki uzyskane dla łącznej dawki dupilumabu 200 mg + 300 mg):

- vs omalizumab: RR = 0,74 (0,50; 1,10), co oznacza redukcję częstości zaostrzeń o 26%.

W podgrupie pacjentów stosujących dupilumab zaobserwowano również większą poprawę parametru FEV1 ocenianego zarówno w 12., jak i 52. tygodniu – FEV1 oceniane jako % przewidywanej wartości normy (poprawa od 2% do 8%, w przypadku części porównań uzyskano wyniki istotne statystycznie).

Wyniki własnego porównania pośredniego

W przypadku subpopulacji dla dupilumabu uzyskano większą redukcję częstości ciężkich zaostrzeń (w przypadku większości porównań uzyskano wyniki istotne statystycznie, poniżej zaprezentowano wynik uzyskany dla łącznej dawki dupilumabu 200 mg + 300 mg):

- vs omalizumab: RR = 0,76 (0,59; 0,99), co oznacza redukcję częstości zaostrzeń o 24%.

Bezpieczeństwo leczenia

We wszystkich badaniach zidentyfikowanych dla dupilumabu (QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE), wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkie zdarzenia niepożądane ogółem) jak i częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna między ramieniem pacjentów stosujących dupilumab (zarówno w dawce 200 mg jak i w dawce 300 mg) a ramieniem pacjentów stosujących BSC + placebo. Ponadto w przypadku badania QUEST oraz VENTURE, nieco większą liczbę zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane ogółem), odnotowano w przypadku ramienia komparatora (BSC + placebo).

W przypadku porównania z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi, ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne czasy leczenia) nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki dla poszczególnych substancji uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, podsumowano w formie tabelarycznej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla analizowanych substancji wynosiła:

- dupilumab (200 mg + 300 mg): 81%;
- mepolizumab: 78%;
- benralizumab: 75%;
- reslizumab: 78%;
- omalizumab: 80%.

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z częstością od 8% w grupie dupilumabu (dawka 200 mg) do 9% w grupie benralizumabu i omalizumabu.

W zakresie poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla dupilumabu uwzględniono wyniki badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE, badanie ukierunkowane na ocenę długofalowych efektów leczenia dupilumabem.

W badaniu LIBERTY ASTHMA TRAVERSE uwzględniono pacjentów włączonych m.in. do badania QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE – badania pierwotne uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Wyniki raportowane w LIBERTY ASTHMA TRAVERSE (horyzont obserwacji: 108 tygodni), wskazują że profil bezpieczeństwa dupilumabu, oceniany w dłuższym horyzoncie obserwacji jest zgodny z profilem bezpieczeństwa raportowanym w badaniach RCT. Również wyniki raportowane w zidentyfikowanych badaniach, oceniających efektywność praktyczną dupilumabu, wskazują iż terapia dupilumabem jest dobrze tolerowana przez pacjentów.

Dupilumab oprócz astmy (w której zarejestrowany jest do stosowania od 12-go roku życia), dopuszczony jest również w leczeniu atopowego zapalenia skóry oraz przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (dorośli pacjenci). W przypadku atopowego zapalenia skóry, 15.10.2020 roku dupilumab uzyskał rejestrację w populacji dzieci w wieku od 6-go do 11-go roku życia (wcześniej w populacji pacjentów w wieku od 12-go roku życia). We wszystkich powyżej wymienionych populacjach pacjentów wykazano, że dupilumab ma korzystny profil bezpieczeństwa.

Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie dupilumabu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z astmą (zarówno w przypadku pacjentów z astmą eozynofilową jak i astmą alergiczną).

Analizę oparto na istotnych klinicznie punktach końcowych, tj. średniej zmianie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) oraz rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy. Poprawa w zakresie punktów końcowych związanych z badaniami czynnościowymi układu oddechowego (FEV1), dobrze koreluje z poprawą objawów astmy. Obiektywne pomiary czynności (FEV1) są powtarzalne, znormalizowane i łatwe do wykonania, w związku z czym stały się standardem stosowanym w ocenie stanu zdrowia pacjentów z astmą. Również w wytycznych EMA (*European Medicines Agency*), dotyczących oceny leków stosowanych w astmie, zalecano uwzględnianie parametru FEV1 czy też częstości zaostrzeń, jako pierwszorzędowych punktów końcowych. W zakresie powyżej wymienionych punktów końcowy, zarówno w przypadku wyników raportowanych w publikacji Bateman 2020, jak i wyników uzyskanych z własnego porównania pośredniego, wykazano przewagę dupilumabu nad uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi. Dla części porównań przewaga dupilumabu była istotna statystycznie.

Wyniki raportowane w zidentyfikowanych badaniach RCT dla dupilumabu, wyniki przedstawione w fazie otwartej do zidentyfikowanych badań RCT, jak i wyniki raportowane w badaniach oceniających stosowanie dupilumabu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wykazały, że wnioskowana interwencja ma korzystny profil bezpieczeństwa.

Ponadto dupilumab jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby chorych z ciężką astmą, tj. jak wykazano w ramach niniejszej analizy dupilumab przyczynia się do znaczącej redukcji liczby ciężkich zaostrzeń astmy oraz do poprawy czynności układu oddechowego, przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Jego refundacja przyczyni się do poszerzenia możliwych opcji terapeutycznych stosowanych aktualnie w Polsce w leczeniu pacjentów z astmą eozynofilową jak i astmą alergiczną. Aktualnie pacjenci z astmą eozynofilową, mają refundowane dwie opcje terapeutyczne (mepolizumab i benralizumab), natomiast pacjenci z astmą alergiczną mają refundowaną tylko jedną opcję leczenia (omalizumab). Warto również podkreślić, że dupilumab jest rekomendowany w najnowszych wytycznych klinicznych, do stosowania w populacji pacjentów z astmą spełniającą kryteria zapalenia dróg oddechowych typu 2 (wytyczne *Global Initiative for Asthma* z 2019 roku oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego z 2020 roku). Ponadto, dupilumab uzyskał pozytywne rekomendacje refundacyjne od HAS (*Haute Autorite de Sante*) oraz G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) w następującym wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy z zapaleniem dróg oddechowych typu 2, niewystarczająco kontrolowanej za pomocą dużej dawki ICS oraz innego produktu do leczenia podtrzymującego u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat. Uwzględnienie dupilumabu w najnowszych wytycznych klinicznych oraz fakt, że uzyskał pozytywne rekomendacje refundacyjne w innych krajach potwierdza jego dodatkową wartość kliniczną w analizowanym obszarze terapeutycznym.

Słowa kluczowe

dupilumab, astma, analiza kliniczna

1 Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dupilumabu (Dupixent®; DUPI) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Zamieszczony w Tab. 1 schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Dupixent].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z ciężką astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się: [redacted] • [redacted]
Interwencja (I)	Dupilumab w dawce zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
Komparatory (C)	Astma eozynofilowa: • mepolizumab; • benralizumab; • reslizumab jako komparator dodatkowy. Astma alergiczna: • omalizumab.
Efekty zdrowotne (O)	W zakresie skuteczności: • częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy; • badania czynnościowe układu oddechowego (FEV1); • zmniejszenie zużycia doustnych glikokortykosteroidów; • kontrola objawów astmy (ACQ); • jakość życia pacjentów. W zakresie bezpieczeństwa: • Zdarzenia niepożądane
Typ badań (S)	• Badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

ACQ – *Asthma Control Questionnaire*; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*).

2 Metodyka

2.1 Źródła danych

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

- PubMed (Medline);
- EMBASE;
- *The Cochrane Library*;
- *Centre for Reviews and Dissemination*.

Strategię przeszukiwania bazy Medline, *The Cochrane Library* oraz EMBASE przedstawiono w rozdziale 2.3.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*);
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

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

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 14.10.2020.

2.2 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod względem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku angielskim. Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod

względem zgodności z kryteriami selekcji przedstawionymi w Tab. 2, Tab. 3, Tab. 4, odpowiednio dla badań pierwotnych, opracowań wtórnych i efektywności praktycznej.

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	[Redacted]	[Redacted]
Interwencja	Dupilumab dawkowany zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (dawka początkowa 600 mg, a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie lub dawka początkowa 400 mg, a następnie dawka 200 mg co 2 tygodnie podawane we wstrzyknięciach podskórnych) w połączeniu z BSC.	Dupilumab: <ul style="list-style-type: none"> • Stosowany w innych dawkach niż zarejestrowane; • Stosowany w innym schemacie niż ten opisany w ChPL, tj. stosowany bez dawki początkowej lub stosowany w innych odstępach niż co 2 tygodnie.
Komparatory	Subpopulacja pacjentów z astmą eozynofilową: <ul style="list-style-type: none"> • Mepolizumab + BSC – podawany w dawce 100 mg podskórnie co 4 tygodnie; 	Technologie opcjonalne: <ul style="list-style-type: none"> • Stosowane w dawkach innych niż zarejestrowane; • Stosowane w innym schemacie niż ten opisany w ChPL, tj. stosowane w innych odstępach niż te podane w ChPL;

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> Benralizumab + BSC – podawany w dawce 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni; Reslizumab + BSC – podawany w infuzji dożylniej w dawce 3 mg/kg masy ciała (pacjenci o masie ciała poniżej 35 kg lub powyżej 199 kg). W przypadku pacjentów o masie ciała 35-199 kg – zalecana dawka jest osiągana z wykorzystaniem schematu dawkowania fiolek przedstawionego w ChPL. Zalecana dawka zależy od masy ciała pacjenta i należy ją modyfikować wyłącznie w przypadku znaczących zmian masy ciała. <p>Subpopulacja pacjentów z astmą alergiczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> Omalizumab + BSC – podawany w dawce dopasowanej do masy ciała i stężenia IgE według zalecanego schematu przedstawionego w ChPL. <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących dupilumab + BSC vs zdefiniowane powyżej technologie opcjonalne (badania typu <i>head to head</i>), na użytek porównania pośredniego zostanie uwzględniony dodatkowy komparator.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Stosowane w innej formie niż zarejestrowana/refundowana w Polsce, np. mepolizumab podawany dożylnie.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Ciężkie zaostżenia astmy (wymagające zastosowania OCS lub wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji); Badania czynnościowe układu oddechowego (FEV1); Zmniejszenie zużycia OCS; Kontrola objawów astmy (ACQ); Jakość życia pacjentów; Bezpieczeństwo. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną.	Badanie nierandomizowane, bez grupy kontrolnej. Opisy przypadków.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Analizy <i>post-hoc</i> do zidentyfikowanych RCT, w których raportowano wyniki dla uwzględnionych w ramach niniejszej analizy subpopulacji pacjentów.	Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Badania, w których liczebność populacji pacjentów była mniejsza niż 20 chorych. Badanie opublikowane jedynie w formie abstraktu. Abstrakty konferencyjne do badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne do badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post-hoc</i> do badań włączonych do przeglądu, w których nie raportowano wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.

ACQ – *Asthma Control Questionnaire*; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); ICS – kortykosteroidy wziewne (ang. *inhaled corticosteroids*); OCS – kortykosteroidy doustne (ang. *oral corticosteroids*); ppb – liczba cząstek na miliard (ang. *parts per billion*); PL – program lekowy; RCT – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*).



Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Zgodne z kryteriami dla przeglądu badań pierwotnych.	
Interwencja		
Komparatory		
Punkty końcowe		
Typ badań	Opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych, w tym przynajmniej jedną bazę spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.	Opracowania nie mające cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne) Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodycie (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p>Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase).</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania.</p> <p>Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>

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

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

2.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 14 października 2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz *The Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukiwanie baz Medline (Pubmed) i EMBASE prowadzono z wykorzystaniem filtrów (w przypadku *The Cochrane Library* nie ma potrzeby stosowania filtrów ze względu na wbudowany w tę bazę sposób prezentacji wyników wyszukiwania). W przypadku wyszukiwania opracowań pierwotnych zarówno w bazie Medline (Pubmed) jak i EMBASE zastosowano filtr: *randomized controlled trial*, natomiast w przypadku wyszukiwania opracowań wtórnych w obu wyżej wymienionych bazach posłużono się filtrami: *meta-analysis* oraz *systematic review*.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań skuteczności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania dupilumabu zgodnie ze schematem PICO(S) niniejszej analizy.

Identyfikacja opracowań pierwotnych

Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 14.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Asthma"[Mesh]	128 807
#2	Asthma*[Text Word]	181 319
#3	Bronchial Asthma[Text Word]	18 558
#4	Asthma, Bronchial[Text Word]	251
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	181 319
#6	dupilumab [Supplementary Concept]	317
#7	dupilumab[Text Word]	861
#8	SAR231893[Text Word]	3
#9	SAR-231893[Text Word]	1
#10	Dupixent[Text Word]	31
#11	REGN668[Text Word]	6
#12	REGN-668[Text Word]	1
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	862
#14	mepolizumab [Supplementary Concept]	338
#15	mepolizumab[Text Word]	750
#16	Bosatria[Text Word]	2
#17	SB-240563[Text Word]	9
#18	SB240563[Text Word]	7
#19	Nucala[Text Word]	20
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	753
#21	benralizumab [Supplementary Concept]	118
#22	benralizumab[Text Word]	320
#23	MEDI-563[Text Word]	9
#24	MEDI 563[Text Word]	9
#25	Fasenra[Text Word]	13
#26	BIW-8405[Text Word]	1
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	324
#28	reslizumab [Supplementary Concept]	98
#29	reslizumab[Text Word]	261
#30	SCH-55700[Text Word]	8

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#31	SCH55700[Text Word]	6
#32	SCH 55700[Text Word]	8
#33	CEP-38072[Text Word]	0
#34	CEP38072[Text Word]	0
#35	Cinqair[Text Word]	11
#36	DCP-835[Text Word]	1
#37	DCP835[Text Word]	0
#38	DCP 835[Text Word]	1
#39	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	271
#40	"Omalizumab"[Mesh]	1 697
#41	Omalizumab[Text Word]	2 689
#42	Xolair[Text Word]	147
#43	#40 OR #41 OR #42	2 693
#44	#13 OR #20 OR #27 OR #39 OR #43	4 183
#45	#5 AND #44	2 203
#46	randomized controlled trial[Publication Type]	516 211
#47	controlled clinical trial[Publication Type]	605 236
#48	randomized[Title/Abstract]	537 049
#49	placebo[Title/Abstract]	217 498
#50	clinical trials as topic [mesh: noexp]	347 304
#51	randomly[Title/Abstract]	343 193
#52	trial[Title]	226 473
#53	#46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52	1 404 510
#54	animals [mesh] NOT humans [mesh]	4 744 169
#55	#53 NOT #54	1 299 403
#56	#45 AND #55	589

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 14.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'asthma'/exp OR 'asthma'	330 162
#2	'dupilumab'/exp OR 'dupilumab'	2 061
#3	'mepolizumab'/exp OR 'mepolizumab'	2 797
#4	'benralizumab'/exp OR 'benralizumab'	1 052
#5	'reslizumab'/exp OR 'reslizumab'	1 111
#6	'omalizumab'/exp OR 'omalizumab'	8 628
#7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	12 179
#8	#1 AND #7	8 214

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#9	#8 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	614

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy *The Cochrane Library*, dane na dzień 14.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	11 669
#2	Asthma*	36 202
#3	Bronchial Asthma	6 051
#4	Asthma, Bronchial	6 051
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	36 202
#6	dupilumab	380
#7	SAR231893	48
#8	SAR-231893	0
#9	Dupilixent	13
#10	REGN668	48
#11	REGN-668	1
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	393
#13	mepolizumab	288
#14	Bosatria	5
#15	SB-240563	29
#16	SB240563	13
#17	Nucala	16
#18	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	294
#19	benralizumab	184
#20	MEDI-563	32
#21	MEDI 563	478
#22	Fasenra	2
#23	BIW-8405	1
#24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	637
#25	reslizumab	125
#26	SCH-55700	2
#27	SCH55700	3
#28	SCH 55700	3
#29	CEP-38072	5
#30	CEP38072	1
#31	Cinqair	6
#32	DCP-835	2
#33	DCP835	2

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#34	DCP 835	2
#35	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	127
#36	MeSH descriptor: [Omalizumab] explode all trees	262
#37	Omalizumab	911
#38	Xolair	175
#39	#36 OR #37 OR #38	924
#40	#12 OR #18 OR #24 OR #35 OR #39	2 286
#41	#5 AND #40	1 266

Identyfikacja opracowań wtórnych

Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 14.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Asthma"[Mesh]	128 807
#2	Asthma*[Text Word]	181 319
#3	Bronchial Asthma[Text Word]	18 558
#4	Asthma, Bronchial[Text Word]	251
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	181 319
#6	dupilumab [Supplementary Concept]	317
#7	dupilumab[Text Word]	861
#8	SAR231893[Text Word]	3
#9	SAR-231893[Text Word]	1
#10	Dupilumab[Text Word]	31
#11	REGN668[Text Word]	6
#12	REGN-668[Text Word]	1
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	862
#14	#5 AND #13	215
#15	#5 AND #13 AND Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	18

Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 14.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'asthma'/exp OR 'asthma'	330 162
#2	'dupilumab'/exp OR 'dupilumab'	2 061
#3	#1 AND #2	1 008
#4	#3 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de)	57

Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w systemie bazy *The Cochrane Library*, dane na dzień 14.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	11 669
#2	Asthma*	36 202
#3	Bronchial Asthma	6 051
#4	Asthma, Bronchial	6 051
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	36 202
#6	dupilumab	380
#7	SAR231893	48
#8	SAR-231893	0
#9	Dupixent	13
#10	REGN668	48
#11	REGN-668	1
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	393
#13	#5 AND #12	194

Identyfikacja badań efektywności praktycznej

Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 14.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"Asthma"[Mesh]	128 807
#2	Asthma*[Text Word]	181 319
#3	Bronchial Asthma[Text Word]	18 558
#4	Asthma, Bronchial[Text Word]	251
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	181 319
#6	dupilumab [Supplementary Concept]	317
#7	dupilumab[Text Word]	861
#8	SAR231893[Text Word]	3
#9	SAR-231893[Text Word]	1
#10	Dupixent[Text Word]	31
#11	REGN668[Text Word]	6
#12	REGN-668[Text Word]	1
#13	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	862
#14	#5 AND #13	215

Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 14.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'asthma'/exp OR 'asthma'	330 162
#2	'dupilumab'/exp OR 'dupilumab'	2 061
#3	#1 AND #2	1 008

Tab. 13. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w systemie bazy *The Cochrane Library*, dane na dzień 14.10.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	11 669
#2	Asthma*	36 202
#3	Bronchial Asthma	6 051
#4	Asthma, Bronchial	6 051
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	36 202
#6	dupilumab	380
#7	SAR231893	48
#8	SAR-231893	0
#9	Dupixent	13
#10	REGN668	48
#11	REGN-668	1
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	393
#13	#5 AND #12	194

2.4 Selekcja informacji

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

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego (patrz 2.2). Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (█).

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 2016, RCT oceniano wg skali Cochrane – wykorzystano aktualne narzędzie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego – RoB 2 (ang. *risk of bias*) zaprezentowane w Cochrane Handbook v6 [Cochrane Handbook v6.1], badania z grupą

kontrolną bez randomizacji lub retrospektywne oceniano wg skali NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramienne wg skali NICE. Opracowania wtórne podlegają ocenie wg skali AMSTAR 2.

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej;
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej;
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 3.2.3, badań wtórnych w rozdziale 3.1.4 oraz badań efektywności praktycznej w rozdziale 7.3.

2.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz (wzór formularza w aneksie 5). Ekstrahowano przede wszystkim informacje z publikacji pełnotekstowych i ich suplementów, traktując je jako dane o wyższej wiarygodności w stosunku do tych pochodzących z abstraktów lub wyników opublikowanych na stronach rejestrów badań klinicznych[†]. Informacje z abstraktów lub stron rejestrów badań klinicznych ekstrahowano jedynie w przypadku gdy metodyka badań wskazywała na ocenę punktów końcowych, których wyników nie opublikowano w publikacji pełnotekstowej lub w przypadku poszukiwania

[†] <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

wyników dla subpopulacji z badania. W przypadku danych przedstawionych na wykresach, w celu ich odczytania wykorzystywano program WebPlotDigitizer.

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

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

2.7 Analiza statystyczna

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

W przypadku gdy w badaniu nie raportowano surowych wartości umożliwiających oszacowanie własnych statystyk, w niniejszej analizie wykorzystano bezpośrednio statystyki oszacowane przez autorów badania.

W przypadku punktu końcowego dotyczącego zaostrzeń astmy wyniki przedstawiono w formie wskaźnika częstości (RR, ang. *rate ratio* /IRR, ang. *incidence rate ratio*), który stanowi iloraz częstości występowania danego zdarzenia w grupie interwencji do częstości występowania danego zdarzenia w grupie kontrolnej (wzór nr 1). Częstość występowania danego zdarzenia, szacuje się poprzez podzielenie całkowitej liczby zdarzeń w grupie interwencji/kontrolnej przez całkowity czas trwania obserwacji w grupie leczonej, wyrażony jako osobolata (wzór nr 2).

$$RR = \frac{IR_I}{IR_C} \quad (1)$$

gdzie: IR_I/IR_C oznaczają częstość występowania danego zdarzenia.

$$IR = \frac{E}{T} \quad (2)$$

gdzie: E oznacza całkowitą liczbę zdarzeń; T oznacza osobolata.

W przypadku, gdy autorzy badania raportowali RR, w niniejszej analizie wykorzystano statystyki oszacowane przez autorów badania. W przypadku, gdy w badaniu raportowane były tylko częstości występowania zaostrzeń dla grupy interwencji oraz grupy kontrolnej (bez podania statystyki RR), RR oszacowano samodzielnie korzystając ze wzoru nr 1. 95% przedział ufności dla RR oszacowano korzystając ze wzorów zamieszczonych w tabeli Tab. 14 [Rate Ratio website]. W przypadku większości badań, w publikacji nie raportowano całkowitej liczby zdarzeń zaostrzeń, która wystąpiła w grupie interwencji lub w grupie komparatora (parametr niezbędny do oszacowanie 95% CI). W związku z informacjami

przedstawionymi powyżej, liczbę zdarzeń oszacowano samodzielnie korzystając ze wzoru nr 2 (osobolata szacowano przy założeniu, że 1 rok ma 52,177457 tygodni).

Tab. 14. Sposób oszacowania 95% CI dla RR.

Krok	Wzór
Krok 1. Oszacowanie naturalnego logarytmu z RR	$\log(RR)$
Krok 2. Oszacowanie SE dla $\log(RR)$	$SE(\log(RR)) = \sqrt{\left(\frac{1}{E_I}\right) + \left(\frac{1}{E_C}\right)}$ <p>Gdzie: E_I/E_C oznacza całkowitą liczbę zdarzeń dla interwencji/komparatora</p>
Krok 3. Oszacowanie dolnej i górnej granicy 95% CI w skali logarytmicznej	<p>Dolny granica 95% CI: $\log(RR) - [1,96 \times SE(\log(RR))]$ Górna granica 95% CI: $\log(RR) + [1,96 \times SE(\log(RR))]$</p>
Krok 4. Zastosowanie algorytmu umożliwiającego oszacowanie 95% CI dla RR	95% CI dla RR = $[e^{\text{dolna granica}}; e^{\text{górnna granica}}]$

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); SE – błąd standardowy (ang. *standard error*); RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*).

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano – syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*). Metaanalizę dla parametru RR oraz dla parametrów, w przypadku których wykorzystano bezpośrednie statystyki raportowane w badaniach, przeprowadzono z wykorzystaniem metody wariancji odwrotnej (ang. *generic-inverse variance*). Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.5 oraz arkusza Excel 2013.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*), wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia przy użyciu metody Buchera. W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

W przypadku analizy bezpieczeństwa, dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście. Ze względu na zbyt dużą heterogeniczność włączonych badań w zakresie analizy bezpieczeństwa (ze względu na różny czas obserwacji i leczenia w poszczególnych badaniach raportowany w przypadku analizy bezpieczeństwa) odstąpiono od porównania dupilumabu z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi. Statystyki przedstawiono jedynie dla bezpośredniego porównania dupilumabu z placebo, tj. wyniki przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*). Liczbę NNTH obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie.

3 Wyniki przeglądu systematycznego

3.1 Opracowania wtórne

3.1.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W ramach strategii przeszukiwania badań wtórnych spełniających predefiniowane kryteria (przedstawione w rozdziale 2.2), w toku przeszukiwań baz danych 269 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania.

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

Do opracowania włączono 4 opracowania wtórne:

- Ando 2020;
- Edris 2019;
- Ramonell 2020;
- Bateman 2020.

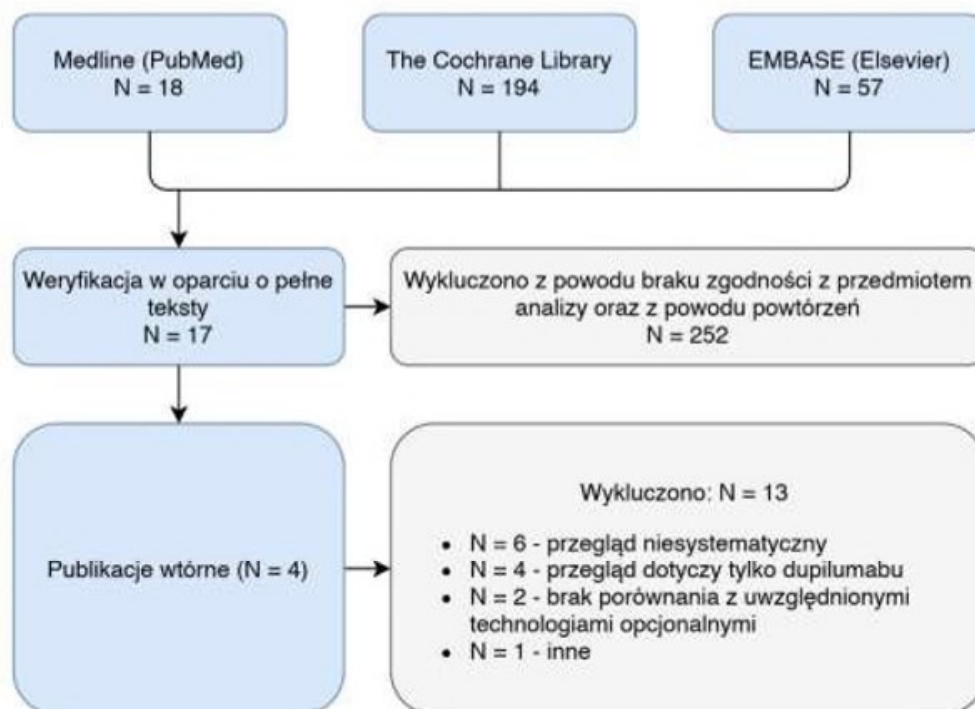
Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

Na podstawie informacji przedstawionych w najnowszych wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016], wszystkie zidentyfikowane opracowanie wtórne sklasyfikowano jako przegląd systematyczny RCT klasa IA – metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w rozdziale 2.3. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 1. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 2.

Diagram przedstawiający proces selekcji opracowań wtórnych włączonych do przeglądu przedstawiono na Rys. 1.

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.1.2 Opracowania wtórne zidentyfikowane w trakcie przeglądu baz danych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 4 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo dupilumabu stosowanego w leczeniu astmy, które spełniły predefiniowane kryteria włączenia przedstawione w rozdziale 2.2 w Tab. 3.

W jednym ze zidentyfikowanych opracowań (Bateman 2020) autorzy idealnie dopasowali subpopulacje dla dupilumabu do dostępnych danych dla komparatorów. W związku z tym, wyniki raportowane w Bateman 2020 omówiono szczegółowo w osobnym rozdziale – patrz rozdział 4.1. Pozostałe ze zidentyfikowanych opracowań wtórnych podsumowano w Tab. 15.

Tab. 15. Opracowania wtórne.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Ando 2020 Źródło finansowania: Brak finansowania. Brak konfliktu interesów.	Cel: Celem niniejszego badania było pośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu i benralizumab stosowanych w zarejestrowanych dawkach z uwzględnieniem różnych grup pacjentów w zależności od poziomu eozynofili.	Populacja: Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej astmą, w wieku 12+, stosujący ICS w dawce ≥ 200 mg flutykazonu (lub ekwiwalent), pacjenci z co najmniej jednym zaostrzeniem astmy.	Włączone badania: Do przeglądu włączono 3 badania: DUPI: QUEST BEN: SIROCCO, CALIMA

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
	<p>Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (CENTRAL), SCOPUS.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1946 - do teraz (nie sprecyzowano daty, przegląd opublikowano w styczniu 2020 roku).</p>	<p>Interwencja/Komparatory: Dupilumab (dawka 600 mg na początku a następnie 300 mg co 2 tygodnie) i benralizumab (30 mg co 4 tygodnie dla 3 pierwszych podarń, a następnie co 8 tygodni).</p> <p>Metodyka: Do przeglądu włączano badania RCT. Jakość badań oceniono przy użyciu skali <i>Cochrane</i>. Ze względu na brak badań typu <i>head to head</i>, w celu porównania uwzględnionych substancji wykonano porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej. W publikacji nie podano wprost czy kilku badaczy dokonywało selekcji badań/ekstrakcji danych, jednak wymienionych jest kilku autorów przeglądu, co może sugerować, że kilka osób uczestniczyło w procesie selekcji badań.</p>	<p>Wyniki:</p> <p>Skuteczność: NMA przeprowadzona dla ITT oraz m.in. dla grupy pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/μl. Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w podgrupie pacjentów z EOS ≥ 300 (kryterium, które również uwzględniono w ramach niniejszej analizy).</p> <p>DUPI vs BEN:</p> <p>Roczna częstość zaostrzeń: RR=0,58 (0,39; 0,84) – wynik istotny statystycznie na korzyść DUPI</p> <p>FEV1: MD=0,106 (-0,007; 0,218)</p> <p>AQLQ: MD=0,042 (-0,220; 0,304)</p> <p>Bezpieczeństwo: NMA przeprowadzono jedynie dla ITT.</p> <p>DUPI vs BEN:</p> <p>Jakiegokolwiek AEs: OR=1,023 (0,688; 1526)</p> <p>Poważne AEs: OR=1,319 (0,768; 2,265)</p> <p>Wnioski: W przeglądzie Ando 2020 wykazano, że dupilumab jest lepszy od benralizumabu w grupie pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną astmą i zwiększoną liczbą eozynofili we krwi.</p>
<p>Edris 2019</p> <p>Źródło finansowania: Wsparcie <i>European Respiratory Society</i>, Stypendium LTRF 2018 i FWO <i>Excellence of Science</i> (EOS) (grant numer GOG2318N).</p>	<p>Cel: Ocena oraz przeprowadzenie metaanalizy z zakresu skuteczności przeciwciał monoklonalnych. Analizowano wpływ przeciwciał monoklonalnych na wskaźnik zaostrzeń astmy.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed i <i>Web of Science</i>.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 2005-2018</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z zapaleniem eozynofilowym w astmie typu 2.</p> <p>Interwencja/Komparatory: dupilumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab, tezepelumab*, tralokinumab*, placebo.</p> <p>Metodyka: Do przeglądu włączano badania RCT II lub III fazy. Odrzucano m.in. badania przeprowadzone w małej próbie (≤ 50 pacjentów), analizy <i>post-hoc</i>, otwarte fazy przedłużone oraz badania, w których pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczył oceny stosowania OCS. Wyszukiwanie badań zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych badaczy. Jakość badań oceniono przy użyciu skali <i>Cochrane</i>. Ze względu na brak badań typu <i>head to head</i>, w celu porównania uwzględnionych substancji wykonano porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej (z wykorzystaniem pakietu R).</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 30 badań (poniżej wymieniono badania włączone dla substancji uwzględnionych również w niniejszej analizie):</p> <p>DUPI: QUEST, Wenzel 2016, Wenzel 2013**</p> <p>BEN: SIROCCO, CALIMA, Park 2016**, Nowak 2015**, Castro 2014**, Ferguson 2017***</p> <p>MEP: MENSA, MUSCA, DREAM**, Halder 2009**, Flood-Page 2007**</p> <p>RES: Castro 2015, Bjermer 2016**, Corren 2016**, Castro 2011**.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Skuteczność: NMA wykonano tylko dla jednego punktu końcowego, tj. roczna częstość zaostrzeń. Wyniki raportowano w postaci różnicy efektu (95% CI).</p> <p>Dupilumab vs:</p> <p>BEN: -0,439 (- 2,070; 1,120)</p> <p>MEP: - 0,472 (- 2,330; 1,530)</p> <p>RES: -0,347 (- 2,430; 1,740)</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
			<p>Bezpieczeństwo: Autorzy przeglądu nie wykonali syntezy ilościowej wyników z zakresu bezpieczeństwa. W przypadku dupilumabu jedynie opisali wyniki dla porównania względem placebo. W RCT zgłaszano podobne odsetki zdarzeń niepożądanych w grupach dupilumabu i placebo (75%-83% dla dupilumabu w porównaniu z 75%-83% dla placebo), zwykle raportowano niespecyficzne AEs, o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego.</p> <p>Wnioski: W przeglądzie nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wszystkich przeprowadzonych porównań.</p>
<p>Ramonell 2020 Źródło finansowania: Brak finansowania. Brak konfliktu interesów.</p>	<p>Cel: Wykonanie metaanalizy sieciowej, porównującej skuteczność terapii przeciwciałami monoklonalnymi zatwierdzonymi przez FDA oraz stosowanymi w celu zapobiegania zaostrzeniom u pacjentów z ciężką astmą eozynofilową.</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Ovid.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: bez ograniczeń - styczeń 2019.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z astmą eozynofilową (liczba eozynofili ≥ 250 komórek/μl), w wieku 12+, stosujący ICS w dawce umiarkowanej do wysokiej, pacjenci z co najmniej jednym zaostrzeniem astmy.</p> <p>Interwencja/Komparatory: dupilumab, benralizumab, mepolizumab, reslizumab.</p> <p>Metodyka: Do przeglądu włączano badania RCT. Wyszukiwanie badań zostało przeprowadzone przez dwóch niezależnych badaczy. Jakość badań oceniono przy użyciu skali <i>Cochrane</i>. Ze względu na brak badań typu <i>head to head</i>, w celu porównania uwzględnionych substancji wykonano porównanie pośrednie za pomocą metaanalizy sieciowej.</p> <p>W przeglądzie wyniki przedstawiono również w formie rankingu, tj. substancje posegregowano od najlepszej do najgorszej. Ranking przeprowadzono na podstawie wyników p. Wyniki p oparte są wyłącznie na szacunkach punktowych i błędach standardowych oszacowań NMA. Mierzą one stopień pewności, że dana terapia jest lepsza niż inna terapia.</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 9 badań: DUPI: QUEST, VENTURE, Wenzel 2016, Wenzel 2013** BEN: SIROCCO, CALIMA MEP: MENSA, MUSCA RES: Castro 2015.</p> <p>Wyniki: Skuteczność: NMA wykonano tylko dla jednego punktu końcowego, tj. roczna częstość zaostrzeń. Wyniki raportowano w postaci logarytmu z RR (95% CI). Wyniki wydzielono dla podgrup pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 250 komórek/μl, najczęściej dysponowano wynikami dla podgrupy ≥ 300 komórek/μl.</p> <p>Dupilumab vs: BEN: - 0,45 (- 1,06; 0,15) MEP: - 0,16 (- 0,76; 0,44) RES: - 0,19 (- 0,91; 0,53)</p> <p>Kolejność terapii w rankingu (wartość p): 1. DUPI (0,83) 2. MEP (0,66) 3. RES (0,62) 4. BEN (0,36) 5. Placebo (0,00)</p> <p>Bezpieczeństwo: W przeglądzie nie analizowano wyników z zakresu bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski: W przeglądzie nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wszystkich przeprowadzonych porównań. Stwierdzono, że dupilumab ma największy wpływ na zmniejszenie współczynnika częstości zaostrzeń astmy.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
---------	----------	-------------------	------------------

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); AQLQ – *Asthma Quality of Life Questionnaire*; BEN – benralizumab; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); DUPI – dupilumab; FDA – *Food and Drug Administration*; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); ITT – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); MEP – mepolizumab; NMA – metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); OCS – kortykosteroidy doustne (ang. *oral corticosteroids*); RCT – randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); RES – reslizumab; RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*).

* Substancje, które nie są zarejestrowane w Europie w leczeniu astmy i nie zostały również uwzględnione w ramach niniejszej analizy, w związku z czym w powyższej tabeli nie analizowano wyników przedstawionych dla tych substancji.

** Badania, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Szczegółowe przyczyny wykluczenia niniejszych badań przedstawiono w aneksie 2.

*** Badanie odrzucone na etapie przeglądu abstraktów, do badania włączano pacjentów z astmą łagodną do umiarkowanej.

3.1.3 Raporty opublikowane na stronach agencji

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) odnalezionych na stronach internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia. Dodatkowo przeszukano również bazę danych *Centre for Reviews and Dissemination* (posłużono się następującymi słowami kluczowymi: dupilumab, Dupixent, asthma). Poszukiwano raportów dotyczących zastosowania dupilumabu w leczeniu pacjentów z astmą. Poszukiwano raportów opublikowanych w języku polskim oraz angielskim. Data ostatniego przeszukiwania: 14.10.2020.

Nie zidentyfikowano żadnego dodatkowego raportu dla dupilumabu. Na stronie NICE odnaleziono informację o przygotowywanym raporcie (przewidywana data publikacji: styczeń 2021 rok). Brak zidentyfikowanych raportów, może wynikać ze stosunkowo niedawnej rejestracji dupilumabu, do stosowania w astmie z zapaleniem typu 2 (zgodnie z informacjami przedstawionymi na EMA dupilumab uzyskał rejestrację we wnioskowanym wskazaniu w lutym 2019 roku).

3.1.4 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2 (szczegółowy arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2 przedstawiono w aneksie 4). Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu;
- selekcji badań;
- jakości badań;
- wskazania konfliktu interesów.

Opracowania wtórne Edris 2019 i Ramonell 2020 charakteryzowały się niską jakością w skali AMSTAR 2, co spowodowane jest głównie brakiem oceny wpływu ryzyka błędu systematycznego oraz brakiem oceny wpływu heterogeniczności na uzyskane wyniki. Opracowanie Ando 2020 charakteryzuje się umiarkowaną jakością. Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w Tab. 16.

Tab. 16. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.

Ocena jakości badań wtórnych	Ando 2020	Edris 2019	Ramonell 2020
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak	Tak	Tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Nie	Tak	Tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Nie	Tak	Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Nie	Tak	Tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Nie	Nie	Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Nie	Nie	Tak
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak	Tak	Tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie	Nie	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Tak	Nie	Tak
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Tak	Nie	Nie
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak	Tak	Nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak	Nie	Nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono	Nie przeprowadzono	Tak
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak	Tak	Tak
Ogólna ocena (oszacowanie z wykorzystaniem algorytmu zamieszczonego na stronie http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)	Umiarkowana jakość	Niska jakość	Niska jakość

3.2 Opracowania pierwotne

3.2.1 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

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

W toku przeszukiwań baz danych 2 469 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu

i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 169 (N = 162 prac zidentyfikowanych w bazach oraz N = 7 prac zidentyfikowanych w wyniku przeglądu referencji oraz materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę) pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod względem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Do opracowania włączono 28 prac (zarówno pełnotekstowych, jak i abstraktów konferencyjnych), które opisywały 14 RCT.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące badania RCT:

- 3 badania dla dupilumabu:
 - QUEST:
 - publikacja Busse 2018 – publikacja z opisem protokołu badania;
 - publikacja Castro 2018 – główna publikacja;
 - publikacja Corren 2019b, Busse 2020b oraz Busse 2020c – publikacje z wynikami dla subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną;
 - publikacja Castro 2020 – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili oraz od poziomu FeNO;
 - publikacja Bourdin 2020b – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili oraz poziomu FeNO plus dodatkowo w zależności od stosowanej dawki wziewnych glikokortykosteroidów;
 - abstrakty (plakaty) Pavord 2018 i Bourdin 2020 – abstrakty z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili oraz poziomu FeNO plus dodatkowo w zależności od stosowanej dawki wziewnych glikokortykosteroidów;
 - Wenzel 2016 (DRI12544):
 - publikacja Wenzel 2016 – główna publikacja;
 - publikacja Corren 2019 – publikacja z wynikami z zakresu jakości życia pacjentów;
 - publikacja Bourdin 2020b – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili oraz poziomu FeNO plus dodatkowo w zależności od stosowanej dawki wziewnych glikokortykosteroidów;
 - abstrakt (plakat) Bourdin 2020 – abstrakt z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili lub od poziomu FeNO oraz dodatkowo w zależności od stosowanej dawki wziewnych glikokortykosteroidów;

- VENTURE:
 - publikacja Rabe 2018 – główna publikacja;
 - publikacja Rabe 2019 – publikacja z wynikami dla dodatkowych punktów końcowych dotyczących oceny czynności płuc;
- 3 badania dla mepolizumab:
 - MENSA:
 - publikacja Ortega 2014 – główna publikacja;
 - publikacja Albers 2019b – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili;
 - MUSCA:
 - publikacja Chupp 2017 – główna publikacja;
 - publikacja Albers 2019b – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili;
 - SIRIUS:
 - publikacja Bel 2014 – główna publikacja;
- 4 badania dla benralizumabu:
 - SIROCCO:
 - publikacja Bleecker 2016 – główna publikacja;
 - CALIMA:
 - publikacja Fitzgerald 2016 – główna publikacja;
 - ZONDA:
 - publikacja Nair 2017 – główna publikacja;
 - SOLANA:
 - publikacja Panettieri 2020 – główna publikacja;
 - publikacja Panettieri 2020b – errata z korektą błędu z głównej publikacji;
- 2 badania dla reslizumabu opisane w jednej publikacji:
 - publikacja Castro 2015 – główna publikacja;
- 2 badania dla omalizumabu:
 - EXTRA:
 - publikacja Hanania 2011 – główna publikacja;
 - publikacja Hanania 2013 – publikacja z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili oraz od poziomu FeNO;

○ INNOVATE:

- publikacja Humbert 2005 – główna publikacja;
- abstrakt Manga 2016 – abstrakt z wynikami dla subpopulacji pacjentów wydzielonych w zależności od poziomu eozynofili.

A także dodatkowe badania mające na celu umożliwienie poszerzonej analizy bezpieczeństwa:

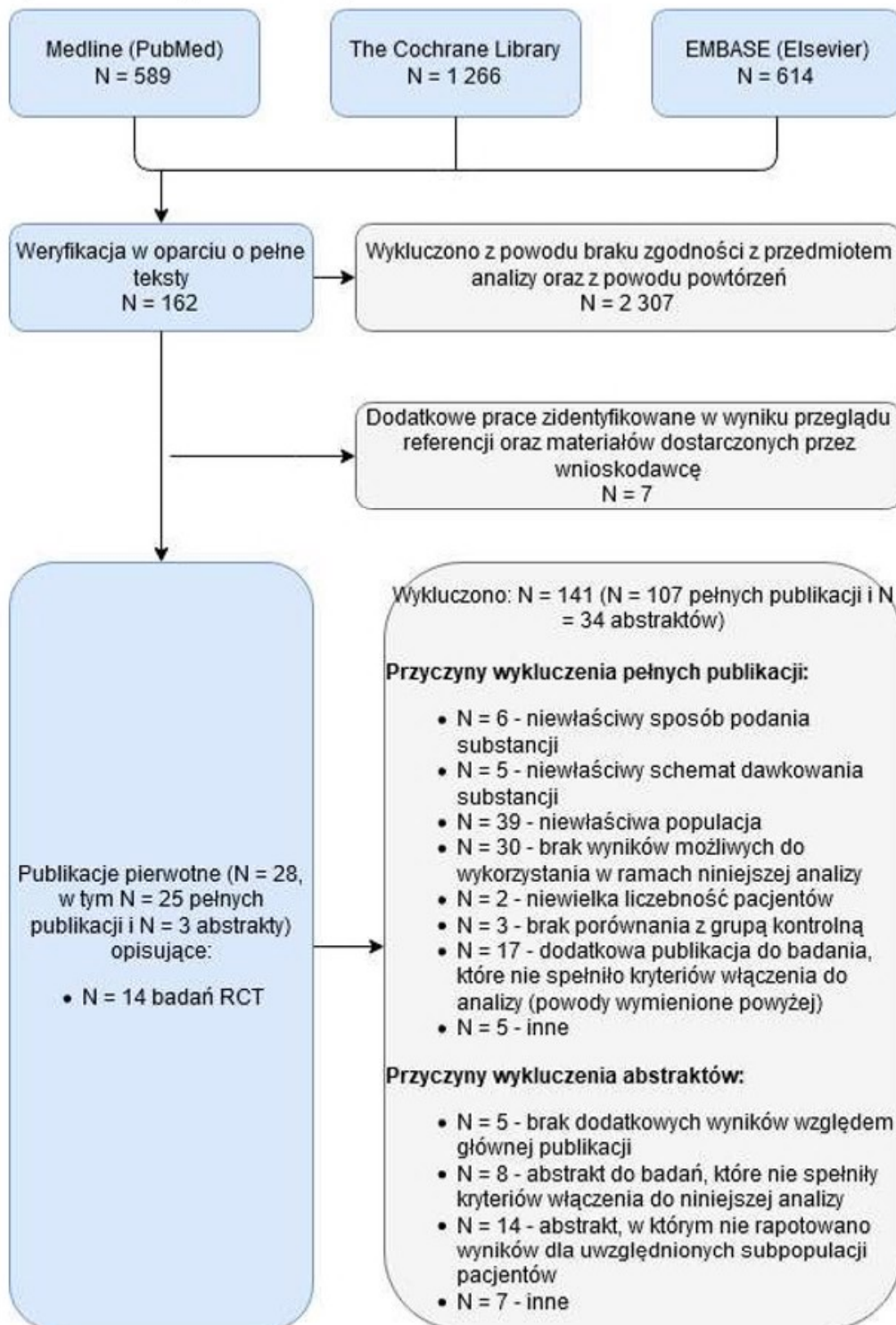
- publikacja Akinlade 2019 – publikacja z dodatkowymi wynikami z zakresu bezpieczeństwa ocenianego w badaniach QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE;
- badanie LIBERTY ASTHMA TRAVERSE – badanie zidentyfikowane w trakcie przeglądu rejestrów badań.

Na podstawie informacji przedstawionych w najnowszych wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016], wszystkie zidentyfikowane opracowania pierwotne sklasyfikowano jako badania eksperymentalne klasy IIA – poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją. Wyjątek stanowi badanie LIBERTY ASTHMA TRAVERSE, uwzględnione w zakresie poszerzonej analizy bezpieczeństwa, które sklasyfikowano jako badanie eksperymentalne klasy IID – badanie jednoramienne.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w rozdziale 2.3. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 1. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 2. Wyniki przeszukiwania rejestru badań klinicznych *U.S. National Institutes of Health* dostępnego na stronie <http://www.clinicaltrials.gov> oraz rejestru EU Clinical Trials Register dostępnego na stronie <https://www.clinicaltrialsregister.eu>, przedstawiono w rozdziale 3.3.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 2.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) – diagram PRISMA [Moher 2009].



3.2.2 Metody badań

Do analizy włączono 14 RCT, które szczegółowo opisano w rozdziałach 3.2.3-3.2.8 oraz aneksie 3. W Tab. 17 zestawiono najważniejsze informacje dotyczące badań włączonych do analizy.

Tab. 17. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
Dupilumab			
BADANIE QUEST Źródło finansowania: Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	Badanie III fazy: międzynarodowe, równoległe wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją Interwencja Dupilumab + BSC, 200 mg, raz na 2 tygodnie Dupilumab + BSC, 300 mg, raz na 2 tygodnie Komparator Placebo + BSC Czas obserwacji 52 tygodnie	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 12 lat; • rozpoznanie astmy przez lekarza na podstawie wytycznych <i>Global Initiative for Asthma (GINA)</i>, astma trwająca ≥ 12 miesięcy; • obecne leczenie średnimi lub wysokimi dawkami wziewnego glikokortykoidu w połączeniu z drugim lekiem kontrolującym przez co najmniej 3 miesiące, ze stabilną dawką wziewnego glikokortykoidu co najmniej 1 miesiąc przed 1. wizytą; • pacjenci wymagający trzeciego leku kontrolującego, aby zostać zakwalifikowani do badania powinni stosować go przez co najmniej 3 miesiące ze stabilną dawką co najmniej 1 miesiąc przed 1. wizytą; • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) $\leq 80\%$ wartości należnej (w przypadku dorosłych pacjentów) oraz $\leq 90\%$ (w przypadku dzieci), wartość zarejestrowana podczas wizyty 1. i 2.; • wynik ACQ-5 $\geq 1,5$ zarejestrowany podczas wizyty 1. i 2.; 	Pierwszorzędowy <ul style="list-style-type: none"> • Ilość rocznych zaostrzeń astmy i zmiana w wynikach FEV1 do tygodnia 12 przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela. Pozostałe <ul style="list-style-type: none"> • Ilość rocznych zaostrzeń astmy i zmiana w wynikach FEV1 do tygodnia 12 przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów z liczbą EOS $>300/\text{ml}$; • zmiana procentowa w wynikach FEV1 przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • poprawa FEV1 o co najmniej 12% i 200 mL, po podaniu 200 do 400 µg albuterolu/salbutamol u lub lewalbuterolu/lewosalbutamolu, co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna; • uprzednio potwierdzona historia co najmniej jednego zaostrzenia wymagającego leczenia systemowymi kortykosteroidami lub hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek <12 lat lub minimalny legalny wiek dla młodzieży w kraju badań; • pacjenci ważący <30kg; • pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc, które mogą wpłynąć na wydajność płuc, np. idiopatyczne zwłóknienie płuc lub syndrom Churga-Straussa; • pacjenci doświadczający poważnego zaostrzenia objawów astmy, definiowanego jako pogorszenie astmy skutkujące potrzebą natychmiastowego leczenia, tj. potrzebą hospitalizacji lub leczenia systemowymi sterydami w ciągu miesiąca przed wizytą przesiewową; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z innymi chorobami płuc niż astma, potwierdzonymi dowodami klinicznymi lub wynikami z badań obrazowych (np. RTG klatki piersiowej, CT, MRI) w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą zgodnie z lokalnymi standardami; • dla Japonii: RTG klatki piersiowej powinno zostać przeprowadzone podczas wizyty przesiewowej (jeśli nie ma dostępnego RTG z 3 miesięcy przed wizytą przesiewową) w celu wykluczenia pacjentów z podejrzeniem aktywnej lub utajonej gruźlicy; • palacze lub osoby, które rzuciły palenie w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą; • byli palacze z historią ≥ 10 paczkolet palenia; • choroba współistniejąca, która może kolidować z oceną badanego produktu medycznego. <p>Liczba pacjentów N=1 902 Placebo 1,14 ml N=317 Dupilumab 200 mg N=631 Placebo 2 ml N=321 Dupilumab 300 mg N=633</p>	
<p>BADANIE WENZEL 2016 (DRI12544) Źródło finansowania: Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie IIB fazy: międzynarodowe, równoległe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją</p> <p>Interwencja</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • rozpoznanie astmy przez lekarza na podstawie wytycznych <i>Global Initiative for Asthma (GINA)</i>, astma trwająca ≥ 12 miesięcy; 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w wynikach FEV1 do tygodnia 12 przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela u pacjentów z liczbą EOS $>300/\text{ml}$. <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w FEV1;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
	<p>Dupilumab 200 mg + BSC, raz na 2 tygodnie</p> <p>Dupilumab 200 mg + BSC, raz na 4 tygodnie</p> <p>Dupilumab 300 mg + BSC, raz na 2 tygodnie</p> <p>Dupilumab 300 mg + BSC, raz na 4 tygodnie</p> <p>Komparator Placebo + BSC raz na 2 tygodnie</p> <p>Czas obserwacji 24 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • obecne leczenie średnimi lub wysokimi dawkami wziewnego glikokortykoidu w połączeniu z drugim lekiem kontrolującym, ze stabilną dawką wziewnego glikokortykoidu + beta 2-agonistą co najmniej 1 miesiąc przed 1. wizytą; • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) 40-80% wartości należnej podczas wizyty przesiewowej i na początku badania; • wynik ACQ-5 $\geq 1,5$ zarejestrowany podczas wizyty przesiewowej i na początku badania; • poprawa FEV1 o co najmniej 12% i 200 mL, po podaniu 200 do 400 μg salbutamolu, co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna; • co najmniej jeden cykl nagłego leczenia systemowymi kortykosteroidami lub przyjęcie do szpitala lub nagła/pilna wizyta medyczna wymagająca leczenia steroidami ogólnoustrojowymi, stosowane w celu leczenia zaostrzenia astmy. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek <18 lat; 	<ul style="list-style-type: none"> • roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy; • czas do wystąpienia ciężkiego zaostrzenia astmy; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w 12. i 24. tygodniu w zakresie oceny objawów astmy rano i wieczorem; • wyniki uzyskane w kwestionariuszu kontroli astmy (ACQ-5); • wyniki uzyskane w kwestionariuszu oceniającym jakość życia swoistą dla astmy (AQLQ); • liczba dziennych inhalacji salbutamolem lub levosalbutamolem, stosowanymi w celu złagodzenia objawów; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie wydychanego tlenu azotu (FeNO); • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc, które mogą wpłynąć na wydajność płuc, np. idiopatyczne zwłóknienie płuc lub syndrom Churga-Straussa; • RTG klatki piersiowej w ciągu 12 miesięcy przed wizytą przesiewową lub podczas wizyty przesiewowej, wskazujące na klinicznie istotne objawy choroby płuc innej niż astma; • pacjenci z innymi chorobami płuc niż astma, potwierdzonymi dowodami klinicznymi lub wynikami z badań obrazowych (np. RTG klatki piersiowej, CT, MRI) w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą zgodnie z lokalnymi standardami; • stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne z dowolnego powodu; • stosowanie systemowych kortykosteroidy w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym lub w trakcie jego trwania; • palacze lub osoby, które rzuciły palenie w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą; • byli palacze z historią ≥ 10 paczkolet** palenia; • choroba współistniejąca, która może kolidować z oceną badanego produktu medycznego. 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<p>Liczba pacjentów N=776 Placebo, raz na 2 tygodnie N=158 Dupilumab 200 mg, raz na 2 tygodnie, N=150 Dupilumab 200 mg, raz na 4 tygodnie, N=154 Dupilumab 300 mg, raz na 2 tygodnie, N=157 Dupilumab 300 mg, raz na 4 tygodnie, N=157</p>	
<p>BADANIE VENTURE Źródło finansowania: Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, równoległe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją</p> <p>Interwencja Dupilumab 300 mg + BSC, raz na 2 tygodnie</p> <p>Komparator Placebo + BSC</p> <p>Czas obserwacji 24 tygodnie</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 12 lat; • rozpoznanie astmy przez lekarza na podstawie wytycznych <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA), astma trwająca ≥ 12 miesięcy; • pacjenci z ciężką astmą i dobrze udokumentowanym, regularnie przepisywanym leczeniem podtrzymującym ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą oraz używający stałej dawki doustnych glikokortykoidów w okresie 4 tygodni przed 1. wizytą; • trwające leczenie z użyciem wysokiej dawki wziewnego glikokortykoidu w połączeniu z drugim lekiem kontrolującym, przez co najmniej 3 miesiące, ze stabilną dawką ICS co najmniej 1 miesiąc przed 1. wizytą. Pacjenci wymagający trzeciego leku kontrolującego również są włączani do badania; 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procentowa redukcji dawki OCS w 24 tygodniu w porównaniu do dawki ustalonej wyjściowo. <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu wartością wyjściową; • odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień; • odsetek pacjentów z maksymalną możliwą redukcją dawki OCS; • odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy; • roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy; • zmiana w wynikach FEV1 przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela względem wartości wyjściowej w 2., 4., 8., 12., 16., 20. i 24. tygodniu; • zmiana w skali ACQ-5 względem wartości wyjściowej w 24. tygodniu;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) <80% wartości należnej (w przypadku dorosłych pacjentów) oraz <90% (w przypadku dzieci), wartość zarejestrowana podczas wizyty 1.; • astma udokumentowano jako: poprawa FEV1 o co najmniej 12% i 200 mL, po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna) lub nadreaktywność dróg oddechowych (metacholina: spirometryczna próba prowokacyjna [PC 20] <8 mg/mL). <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek <12 lat lub minimalny legalny wiek dla młodzieży w kraju badań; • pacjenci ważący <30kg; • pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc, które mogą wpłynąć na wydajność płuc, np. idiopatyczne zwłóknienie płuc lub syndrom Churga-Straussa; • pacjenci, u których wystąpiło pogorszenie astmy skutkujące koniecznością natychmiastowego leczenia lub koniecznością hospitalizacji w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową; 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie wydychanego tlenu azotu (FeNO); • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z innymi chorobami płuc niż astma, potwierdzonymi dowodami klinicznymi lub wynikami z badań obrazowych (np. RTG klatki piersiowej, CT, MRI) w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą zgodnie z lokalnymi standardami; • pacjenci wymagający ≥ 12 wdechów leków ratujących (np. inhalatora z odmierzoną dawką) w jakikolwiek dzień w ciągu tygodnia przed 1. wizytą; • pacjenci, którzy doświadczyli zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową; • palacze lub osoby, które rzuciły palenie w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą; • byli palacze z historią ≥ 10 paczkolet palenia; • choroba współistniejąca, która może kolidować z oceną badanego produktu medycznego. <p>Liczba pacjentów N=210 Placebo N=107 Dupilumab N=103</p>	
Mepolizumab			
<p>BADANIE MENZA Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p>	<p>Badanie IIIB fazy: międzynarodowe, równoległe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, <i>double-dummy</i></p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek >12 lat; • waga minimum 45kg; 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy. <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w wynikach FEV1 przed użyciem oraz po użyciu leku rozszerzającego oskrzela;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
	<p>Interwencja Mepolizumab 75 mg + BSC, dawka dożylna, raz na 2 tygodnie, Mepolizumab 100 mg + BSC, dawka podskórna, raz na 2 tygodnie, Komparator Placebo + BSC Czas obserwacji 32 tygodnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • dobrze udokumentowany wymóg regularnego leczenia dużymi dawkami ICS w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą z podtrzymującymi doustnymi kortykosteroidami lub bez nich; • obecne leczenie dodatkowym lekiem kontrolującym, oprócz ICS, przez co najmniej 3 miesiące lub udokumentowane niepowodzenie leczenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy dodatkowym lekiem kontrolującym przez co najmniej 3 kolejne miesiące; • wcześniej udokumentowana diagnoza astmy eozynofilowej lub wysokie prawdopodobieństwo występowania astmy eozynofilowej; • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela): utrzymująca się niedrożność przepływu powietrza, na co wskazują: FEV1 <80% wartości należnej podczas wizyty 1. (pacjenci w wieku ≥18 lat) oraz FEV1 <90% wartości należnej podczas wizyty 1. (pacjenci w wieku 12-17 lat) lub stosunek FEV1/FVC <0,8 zarejestrowany podczas wizyty 1. (pacjenci w wieku 12-17 lat); 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w wynikach kwestionariusza SGRQ względem wartości wyjściowej; • zmiana w skali ACQ-5 względem wartości wyjściowej; • zmiana poziomu eozynofili; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • uprzednio potwierdzona historia dwóch lub więcej zaostrzeń wymagających leczenia systemowymi kortykosteroidami (podawanymi domięśniowo, dożylnie lub doustnie) w ciągu 12 miesięcy przed wizytą 1.; • ponadto pacjenci musieli mieć jeden lub więcej następujących wyników testów: poprawa FEV1 powyżej 12% (co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna), dodatni wynik prowokacji metacholiną lub mannitolem podczas 1. lub 2. wizyty lub w poprzednim roku i zmienność FEV1 ($\geq 20\%$) między dwiema wizytami klinicznymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • płeć: mężczyzna lub kwalifikująca się kobieta (kobiety w wieku rozrodczym zobowiązane są do konsekwentnego i prawidłowego stosowania akceptowalnej metody kontroli urodzeń przez czas trwania badania i przez 4 miesiące po ostatnim podaniu badanego leku). <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia palenia – obecni palacze lub byli palacze z historią palenia ≥ 10 paczkolet; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • obecność klinicznie istotnej choroby płuc innej niż astma [obejmuje to obecną infekcję, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, aspergilozę oskrzelowo-płucną lub diagnozę rozedmy płuc lub przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekła obturacyjna choroba płuc inna niż astma) lub historię raka płuc]; • obecność zmiany złośliwej lub historia remisji raka na okres krótszy niż 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (pacjenci, którzy mieli zlokalizowanego raka skóry, który został wycięty w celu wyleczenia, nie zostaną wykluczeni); • znana, wcześniej istniejąca, niestabilna choroba wątroby (zdefiniowana przez obecność wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hipoalbuminemii, żylaków przetyku lub żołądka lub uporczywej żółtaczki), marskość wątroby i znane nieprawidłowości dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta lub bezobjawowych kamieni żółciowych); • ciężka lub klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa niekontrolowana standardowym leczeniem; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • wcześniej istniejące, istotne klinicznie zaburzenia endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne lub inne nieprawidłowości układu, które nie są kontrolowane standardowym leczeniem; • inne schorzenia, które mogą prowadzić do podwyższonego poziomu eozynofili, takie jak zespoły hipereozynofilowe, w tym zespół Churga-Straussa lub eozynofilowe zapalenie przetyku; • wyniki elektrokardiogramu (EKG): QTc (F) ≥ 450 ms lub QTc (F) ≥ 480 ms dla pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa podczas wizyty 1.; • historia (lub podejrzenie historii) nadużywania alkoholu lub nadużywania substancji mających negatywny wpływ na zachowanie i zdrowie w ciągu 2 lat przed 1. wizytą; • niedobór odporności (np. ludzki wirus niedoboru odporności), inny niż wyjaśniony przez stosowanie kortykosteroidu jako leku na astmę; • otrzymanie omalizumabu (Xolair) w ciągu 130 dni od wizyty 1.; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • otrzymywanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego (innego niż Xolair) w celu leczenia choroby zapalnej w ciągu 5 okresów półtrwania od wizyty 1.; • otrzymywanie leczenia badanym lekiem w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku w końcowej fazie przed wizytą 1.; • alergia/nietolerancja na przeciwciała monoklonalne lub biologiczne; • ciąża lub karmienie piersią (pacjentki nie powinny być rejestrowane, jeśli planują zajść w ciążę w czasie udziału w badaniu); • brak przestrzegania zaleceń kontrolnych i/lub zdolności do przestrzegania zaleceń lekarza; • wcześniejsze uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu z mepolizumabem i otrzymanie produktu badanego (w tym placebo). <p>Liczba pacjentów N=576 Placebo N=191 Mepolizumab 75 mg, dawka dożylna, N=191 Mepolizumab 100 mg, dawka podskórna N=194</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
<p>BADANIE MUSCA Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p>	<p>Badanie IIIB fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, równoległe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją</p> <p>Interwencja Mepolizumab 100 mg S.C. + BSC, raz na 4 tygodnie</p> <p>Komparator Placebo + BSC</p> <p>Czas obserwacji 24 tygodnie</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 12 lat w momencie podpisywania świadomej zgody; • dobrze udokumentowany wymóg regularnego leczenia dużymi dawkami ICS w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą z podtrzymującymi doustnymi kortykosteroidami lub bez nich; • obecne leczenie dodatkowym lekiem kontrolującym, oprócz ICS, przez co najmniej 3 miesiące lub udokumentowane niepowodzenie leczenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy dodatkowym lekiem kontrolującym przez co najmniej 3 kolejne miesiące; • wcześniej udokumentowana diagnoza astmy eozynofilowej lub wysokie prawdopodobieństwo występowania astmy eozynofilowej; • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela): utrzymująca się niedrożność przepływu powietrza, na co wskazują: FEV1 <80% wartości należnej podczas wizyty 1. (pacjenci w wieku ≥18 lat) oraz FEV1 <90% wartości należnej podczas wizyty 1. (pacjenci w wieku 12-17 lat); 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w wynikach SGRQ w tygodniu 24 względem wartości wyjściowej. <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w wynikach FEV1 przed użyciem oraz po użyciu leku rozszerzającego oskrzela; • odsetek pacjentów z odpowiedzią w kwestionariuszu SGRQ (pacjenci osiągający ≥ 4-punktowe zmniejszenie wyniku SGRQ w stosunku do wartości wyjściowej); • zmiana wyniku w skali ACQ-5 względem wartości wyjściowej; • odsetek pacjentów z odpowiedzią ACQ-5 (tj. pacjentów osiągających ≥0,5-punktowe zmniejszenie wyniku w stosunku do wartości wyjściowej w skali ACQ-5), • ocena dziennych objawów astmy; • poranny szczytowy przepływ wydechowy (PEF); • natężona pojemność życiowa (FVC) przed użyciem oraz po użyciu leku rozszerzającego oskrzela; • wymuszony przepływ wydechowy 25-75% (FEF₂₅₋₇₅) przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • uprzednio potwierdzona historia dwóch lub więcej zaostrzeń wymagających leczenia systemowymi kortykosteroidami (podawanymi domięśniowo, dożylnie lub doustnie) w ciągu 12 miesięcy przed wizytą 1.; • płeć: męczyzna lub kwalifikująca się kobieta (kobiety w wieku rozrodczym zobowiązane są do konsekwentnego i prawidłowego stosowania akceptowalnej metody kontroli urodzeń przez czas trwania badania i przez 4 miesiące po ostatnim podaniu badanego leku); • zdolność do udzielenia pisemnej, świadomej zgody przed udziałem w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia palenia – obecni palacze lub byli palacze z historią palenia ≥ 10 paczkolet; • obecność klinicznie istotnej choroby płuc innej niż astma [obejmuje to obecną infekcję, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, aspergilozę oskrzelowo-płucną lub diagnozę rozedmy płuc lub przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekła obturacyjna choroba płuc inna niż astma) lub historię raka płuc]; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • obecność zmiany złośliwej lub historia remisji raka na okres krótszy niż 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (pacjenci, którzy mieli zlokalizowanego raka skóry, który został wycięty w celu wyleczenia, nie zostaną wykluczeni); • znana, wcześniej istniejąca, niestabilna choroba wątroby (zdefiniowana przez obecność wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hipoalbuminemii, żylaków przetyku lub żołądka lub uporczywej żółtaczki), marskość wątroby i znane nieprawidłowości dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta lub bezobjawowych kamieni żółciowych); • ciężka lub klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa niekontrolowana standardowym leczeniem; • wcześniej istniejące, istotne klinicznie zaburzenia endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne lub inne nieprawidłowości układu, które nie są kontrolowane standardowym leczeniem 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • inne schorzenia, które mogą prowadzić do podwyższonego poziomu eozynofili, takie jak zespoły hipereozynofilowe, w tym zespół Churga-Straussa lub eozynofilowe zapalenie przetyku; • znane, wcześniej występujące zakażenie pasożytnicze w ciągu 6 miesięcy przed 1. wizytą; • wyniki elektrokardiogramu (EKG): QTc (F) ≥ 450 ms lub QTc (F) ≥ 480 ms dla pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa podczas wizyty 1.; • historia (lub podejrzenie historii) nadużywania alkoholu lub nadużywania substancji mających negatywny wpływ na zachowanie i zdrowie w ciągu 2 lat przed 1. wizytą; • niedobór odporności (np. ludzki wirus niedoboru odporności), inny niż wyjaśniony przez stosowanie kortykosteroidu jako leku na astmę; • otrzymanie omalizumabu (Xolair) w ciągu 130 dni od 1. wizyty; • otrzymywanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego (innego niż Xolair) w celu leczenia choroby zapalnej w ciągu 5 okresów półtrwania od wizyty 1.; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • otrzymywanie leczenia badanym lekiem w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku w końcowej fazie przed wizytą 1.; • alergia/nietolerancja na przeciwciała monoklonalne lub biologiczne; • ciąża lub karmienie piersią (pacjentki nie powinny być rejestrowane, jeśli planują zajść w ciążę w czasie udziału w badaniu); • brak przestrzegania zaleceń kontrolnych i/lub zdolności do przestrzegania zaleceń lekarza; • wcześniejsze uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu z mepolizumabem i otrzymanie produktu badanego (w tym placebo). <p>Liczba pacjentów N=551 Mepolizumab 100 mg S.C. N=274 Placebo N=277</p>	
<p>BADANIE SIRIUS Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p>	<p>Badanie: międzynarodowe, wielośrodkowe, równoległe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją</p> <p>Interwencja Mepolizumab 100 mg + BSC, dawka podskórna, raz na 4 tygodnie</p> <p>Komparator Placebo +BSC</p> <p>Czas obserwacji</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek > 12 lat w momencie podpisywania świadomej zgody; • waga minimum 45kg; 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procentowa redukcji dawki OCS pomiędzy 20 a 24 tygodniem w porównaniu do dawki ustalonej wyjściowo. <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu wartością wyjściową;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
	24 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z ciężką astmą i dobrze udokumentowanym, regularnie przepisywanym leczeniem podtrzymującymi ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą oraz używający stałej dawki doustnych glikokortykoidów w okresie 4 tygodni przez 1. wizytą; • udokumentowana potrzeba regularnego leczenia wysoką dawką wziewnych kortykosteroidów podawanych w ciągu 6 miesięcy przed 1. wizytą; • obecne leczenie dodatkowym lekiem kontrolującym, oprócz ICS, przez co najmniej 3 miesiące lub udokumentowane niepowodzenie leczenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy dodatkowym lekiem kontrolującym przez co najmniej 3 kolejne miesiące; • wcześniej udokumentowana diagnoza astmy eozynofilowej lub wysokie prawdopodobieństwo występowania astmy eozynofilowej; 	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów osiagających zmniejszenie dawki OCS do <5 mg/dzień; • odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy; • mediana procentowych zmian dawki OCS; • roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy; • zmiana w wynikach FEV1; • zmiana w skali ACQ-5; • jakość życia oceniana wg kwestionariusza SGRQ; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • płeć: mężczyzna lub kwalifikująca się kobieta (kobiety w wieku rozrodczym zobowiązane są do konsekwentnego i prawidłowego stosowania akceptowalnej metody kontroli urodzeń przez czas trwania badania i przez 4 miesiące po ostatnim podaniu badanego leku); • zdolność do udzielenia pisemnej świadomej zgody przed udziałem w badaniu. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia palenia – obecni palacze lub byli palacze z historią palenia ≥ 10 paczkolet; • obecność klinicznie istotnej choroby płuc innej niż astma [obejmuje to obecność infekcję, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, aspergilozę oskrzelowo-płucną lub diagnozę rozedmy płuc lub przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekła obturacyjna choroba płuc inna niż astma) lub historię raka płuc]; • obecność zmiany złośliwej lub historia remisji raka na okres krótszy niż 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (pacjenci, którzy mieli zlokalizowanego raka skóry, który został wycięty w celu wyleczenia, nie zostaną wykluczeni); 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • znana, wcześniej istniejąca, niestabilna choroba wątroby (zdefiniowana przez obecność wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hipoalbuminemii, żylaków przetyku lub żołądka lub uporczywej żółtaczkii), marskość wątroby i znane nieprawidłowości dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta lub bezobjawowych kamieni żółciowych); • ciężka lub klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa niekontrolowana standardowym leczeniem; • wcześniej istniejące, istotne klinicznie zaburzenia endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne lub inne nieprawidłowości układu, które nie są kontrolowane standardowym leczeniem • inne schorzenia, które mogą prowadzić do podwyższonego poziomu eozynofili, takie jak zespoły hipereozynofilowe, w tym zespół Churga-Straussa lub eozynofilowe zapalenie przetyku; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • wyniki elektrokardiogramu (EKG): QTc (F) \geq450 ms lub QTc (F) \geq480 ms dla pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa podczas wizyty 1.; • niedobór odporności (np. ludzki wirus niedoboru odporności), inny niż wyjaśniony przez stosowanie kortykosteroidu jako leku na astmę; • otrzymanie omalizumabu (Xolair) w ciągu 130 dni od wizyty 1.; • otrzymywanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego (innego niż Xolair) w celu leczenia choroby zapalnej w ciągu 5 okresów półtrwania od wizyty 1.; • otrzymywanie leczenia badanym lekiem w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku w końcowej fazie przed wizytą 1.; • alergia/nietolerancja na przeciwciała monoklonalne lub biologiczne; • ciąża lub karmienie piersią (pacjentki nie powinny być rejestrowane, jeśli planują zajść w ciążę w czasie udziału w badaniu); • historia (lub podejrzenie historii) nadużywania alkoholu lub nadużywania substancji mających negatywny wpływ na zachowanie i zdrowie w ciągu 2 lat przed 1. wizytą; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • brak przestrzegania zaleceń kontrolnych i/lub zdolności do przestrzegania zaleceń lekarza; • wcześniejsze uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu z mepolizumabem i otrzymanie produktu badanego (w tym placebo). <p>Liczba pacjentów N=135 Placebo, N=66 Mepolizumab 100 mg, dawka podskórna N=69</p>	
Benralizumab			
<p>BADANIE CALIMA Źródło finansowania: AstraZeneca i Kyowa Hakko Kirin</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wielośrodkowe, równoległe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją.</p> <p>Interwencja Benralizumab 30 mg + BSC raz na 4 tygodnie N=425 Benralizumab 30 mg + BSC raz na 8 tygodni N=441</p> <p>Komparator Placebo + BSC</p> <p>Czas obserwacji 56 tygodni</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 12-75 lat; • masa ciała 40 kg lub większa; • wywiad w kierunku rozpoznanej przez lekarza astmy wymagającej leczenia kortykosteroidami wziewnymi w średnich dawkach lub w wysokich dawkach plus LABA przez 12 miesięcy lub dłużej przed rekrutacją; • co najmniej dwa zaostrzenia astmy w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją, wymagające zastosowania ogólnoustrojowego kortykosteroidu lub tymczasowego zwiększenia zwykłej dawki podtrzymującej doustnych kortykosteroidów; 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy w populacji pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w wynikach FEV1 przed użyciem oraz po użyciu leku rozszerzającego oskrzela; • całkowita ocena objawów astmy u pacjentów otrzymujących wysokie dawki wziewnych kortykosteroidy plus LABA z wyjściową liczbą eozynofili ≥ 300; • zaostrzenia astmy w ciągu roku wymagające leczenia na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; • zmiana wyniku w skali ACQ-6 względem wartości wyjściowej; • ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza AQLQ; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • leczenie wziewnymi kortykosteroidami plus LABA przez 3 miesiące lub dłużej przed rekrutacją, z lub bez doustnych kortykosteroidów i dodatkowych leków kontrolujących astmę; • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) wynosząca mniej niż 80% wartości należnej (<90% wartości należnej dla pacjentów w wieku 12-17 lat) podczas badania przesiewowego; • wynik pod względem kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6) $\geq 1,5$ w czasie rekrutacji; • poprawa FEV1 wynosząca 12% lub więcej i 200 ml lub więcej w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem, co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna (kryteria upośledzenia czynności płuc zostały uwzględnione na podstawie wytycznych leczenia w momencie opracowania protokołu badania); • pacjenci nadal otrzymywali podstawowe leki kontrolujące astmę w stałej dawce podczas badania, a krótko działający agoniści β_2 byli dopuszczeni jako leki ratunkowe. 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma; • wszelkie zaburzenia, które według badacza nie były stabilne i mogły mieć wpływ na przebieg badania; • wywiad w kierunku anafilaksji po jakiegokolwiek terapii biologicznej; • infekcja pasożytnicza w ciągu 24 tygodni przed terminem świadomej zgody, która nie była leczona lub nie reagowała na leczenie standardowe; • ostre infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych, wymagające antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed datą uzyskania świadomej zgody. <p>Liczba pacjentów N=1306 Placebo, raz na 4 tygodnie, N=440 Benralizumab 30 mg raz na 4 tygodnie N=425 Benralizumab 30 mg raz na 8 tygodni N=441</p>	
<p>BADANIE SIROCCO Źródło finansowania: AstraZeneca i Kyowa Hakko Kirin</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wielośrodkowe, równoległe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją. Interwencja Benralizumab 30 mg + BSC raz na 4 tygodnie</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 12-75 lat; • masa ciała co najmniej 40 kg; • diagnoza astmy wymagającej leczenia ICS w średniej lub wysokiej dawce plus LABA przez co najmniej 1 rok przed rekrutacją (tydzień-4); 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy. <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w wynikach FEV1 przed użyciem oraz po użyciu leku rozszerzającego oskrzela; • całkowita ocena objawów astmy; • czas do pierwszego zaostrzenia astmy;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
	<p>Benralizumab 30 mg + BSC raz na 8 tygodni</p> <p>Komparator Placebo + BSC</p> <p>Czas obserwacji 48 tygodni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwa udokumentowane zaostrzenia astmy wymagające ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami lub przejściowe zwiększenie dawek podtrzymujących doustnych kortykosteroidów w ciągu 1 roku przed rekrutacją; • udokumentowane leczenie ICS plus LABA z doustnymi kortykosteroidami lub bez nich i dodatkowymi lekami kontrolującymi astmę przez co najmniej 3 miesiące przed rekrutacją; • pacjentom w wieku 18 lat lub starszym wolno było stosować kortykosteroidy wziewne wyłącznie w wysokich dawkach, podczas gdy pacjenci w wieku 12-17 lat mogli otrzymywać kortykosteroidy wziewne w umiarkowanych dawkach lub w wysokich dawkach; • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) wynosząca mniej niż 80% wartości należnej (<90% wartości należnej dla pacjentów w wieku 12-17 lat) podczas badania przesiewowego (tydzień -3); 	<ul style="list-style-type: none"> • zaostrzenia astmy w ciągu roku wymagające leczenia na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji; • zmiana wyniku w skali ACQ-6 względem wartości wyjściowej; • ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza AQLQ; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana poprawa FEV1 o co najmniej 12% i co najmniej 200 ml w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją lub stwierdzona podczas badania przesiewowego, co oznacza, że obturacja płuc jest odwracalna; • ocena sześciostopniowa wg kwestionariusza kontroli astmy, (ACQ-6) wynosząca co najmniej 1,5 w chwili rekrutacji. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wywiad w kierunku anafilaksji związanej z jakimkolwiek lekiem biologicznym; • klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma lub pasożytnicza infekcja zdiagnozowana w ciągu 24 tygodni przed rekrutacją, która albo nie była leczona, albo nie odpowiadała na standardowe leczenie. <p>Liczba pacjentów N=1204 Placebo, raz na 4 tygodnie, N=407 Benralizumab 30 mg raz na 4 tygodnie N=399 Benralizumab 30 mg raz na 8 tygodni N=398</p>	
<p>BADANIE SOLANA Źródło finansowania: AstraZeneca</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wielośrodkowe, równoległe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją.</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 18-75 lat; • masa ciała co najmniej 40 kg; • diagnoza astmy wymagającej leczenia ICS w średniej lub wysokiej dawce plus LABA przez co najmniej 1 rok przed rekrutacją (tydzień - 4); 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w wynikach FEV1 przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela. <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana poziomu liczby eozynofili; • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie

	<p>Interwencja Benralizumab 30 mg + BSC, raz na 4 tygodnie</p> <p>Komparator Placebo + BSC</p> <p>Czas obserwacji 12 tygodni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwa udokumentowane zaostrzenia astmy wymagające ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami lub przejściowe zwiększenie dawek podtrzymujących doustnych kortykosteroidów w ciągu 1 roku przed rekrutacją; • zdiagnozowana ciężka astma wymagająca leczenia doustnymi kortykosteroidami (ICS)/długo działającymi beta 2-agonistami (LABA) przez co najmniej 1 miesiąc przed rekrutacją; • liczba eozynofili we krwi obwodowej wynosząca ≥ 300 komórek/μL oceniona przez centralne laboratorium na 1. wizycie; • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) wynosząca mniej niż 80% wartości należnej; • udokumentowana poprawa FEV₁ wynosząca co najmniej 12% i co najmniej 200 ml podczas wizyty 1., 2. lub 3., co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna; • ocena sześciostopniowa wg kwestionariusza kontroli astmy, (ACQ-6) wynosząca co najmniej 1,5 w chwili rekrutacji. <p>Kryteria wykluczenia</p>	<p>wydechany tlenku azotu (FeNO);</p> <ul style="list-style-type: none"> • natężona pojemność życiowa (FVC) przed użyciem oraz po użyciu leku rozszerzającego oskrzela; • zmiana wyniku w skali ACQ-6 względem wartości wyjściowej; • ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SGRQ; • wymuszony przepływ wydechowy 25-75% (FEF₂₅₋₇₅); • profil bezpieczeństwa.
--	---	--	--

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma; • astma zagrażająca życiu w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą; • ostre infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed datą uzyskania świadomej zgody; • $\geq 20\%$ zmiany wyników pomiędzy pre-BD FEV1 na 4. wizycie, a pre-BD FEV1 na 2. i 3. wizycie. <p>Liczba pacjentów N=233 Placebo N=115 Benralizumab 30 mg N=118</p>	
<p>BADANIE ZONDA Źródło finansowania: AstraZeneca</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wielośrodkowe, równoległe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją.</p> <p>Interwencja Benralizumab, 30 mg + BSC raz na 4 tygodnie Benralizumab + BSC, 30 mg raz na 8 tygodni</p> <p>Komparator Placebo + BSC</p> <p>Czas obserwacji 28 tygodni</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci; • liczba eozynofili we krwi wynosząca 150 komórek lub więcej na milimetr sześcienny; • astma, którą leczono glikokortykoidami wziewnymi od średniej do dużej dawki i terapią LABA przez co najmniej 12 miesięcy przed rekrutacją i leczonych dużymi dawkami wziewnych glikokortykoidów i LABA przez co najmniej 6 miesięcy przed rekrutacją; 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procentowa redukcji dawki OCS w porównaniu do dawki ustalonej wyjściowo. <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procentowa redukcji dawki OCS w 24 tygodniu w porównaniu do dawki ustalonej wyjściowo. <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 25\%$/$\geq 50\%$/100% dawki OCS w porównaniu wartością wyjściową; • odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień; • roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • doustna terapia glikokortykoidami przez co najmniej 6 miesięcy pod rząd bezpośrednio przed rekrutacją (co odpowiada dawce prednizolonu lub prednizonu 7,5 do 40,0 mg na dobę). <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma; • wszelkie zaburzenia, które według badacza nie były stabilne i mogły mieć wpływ na przebieg badania; • wywiad w kierunku anafilaksji po jakiegokolwiek terapii biologicznej; • infekcja pasożytnicza w ciągu 24 tygodni przed terminem świadomej zgody, która nie była leczona lub nie reagowała na leczenie standardowe; • ostre infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed datą uzyskania świadomej zgody. <p>Liczba pacjentów N=220 Placebo, raz na 4 tygodnie, N=75 Benralizumab, 30 mg raz na 4 tygodnie, N=72 Benralizumab, 30 mg raz na 8 tygodni, N=73</p>	<ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy; • odsetek pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem astmy; • zmiana FEV1 przed użyciem leku rozszerzającego oskrzela; • zmiana wyniku w skali ACQ-6 względem wartości wyjściowej; • ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza AQLQ; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
Reslizumab			
<p>BADANIE CASTRO 2015 Źródło finansowania: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D.</p>	<p>Badanie III fazy: międzynarodowe, wieloośrodkowe, równoległe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją</p> <p>Interwencja Badanie 1; Reslizumab, 3mg/kg + BSC, raz na 4 tygodnie Badanie 2; Reslizumab, 3mg/kg + BSC, raz na 4 tygodnie</p> <p>Komparator Placebo + BSC</p> <p>Czas obserwacji 52 tygodni</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 12-75 lat; • co najmniej jeden pomiar eozynofili we krwi wynoszący 400 komórek na μl lub więcej podczas 2-4 tygodniowego okresu przesiewowego; • niedostatecznie kontrolowana astma (wynik kwestionariusza kontroli astmy-7 [ACQ-7] $\geq 1,5$); • pacjenci, którzy otrzymywali co najmniej średnią dawkę wziewnych kortykosteroidów z innym lekiem kontrolującym astmę lub bez (w tym doustnymi kortykosteroidami); • ze względu na zmienność liczby eozynofili we krwi w czasie, badanie liczby eozynofili można powtórzyć raz, zanim uczestnicy zostaną wykluczeni na podstawie tego kryterium; • pacjenci kontynuowali zwykłe leczenie astmy, w tym między innymi długo działających agonistów receptorów beta, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy (≤ 10 mg na dobę prednizonu lub równoważnik), modyfikatory leukotrienu i kromolyn sodu, w stałych dawkach; leczenie musiało być stabilne przez 30 dni przed badaniem przesiewowym; 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy w 52-tygodniowym okresie trwania badania; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana FEV1; • zmiana wyniku w skali ACQ-7 względem wartości wyjściowej; • ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza AQLQ; • zmiana wyniku w kwestionariuszu ASUI; • stosowane leków ratunkowych (krótko działających β-antagonistów); • zmiana poziomu eozynofili; • czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy; • immunogenność; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • co najmniej jedno zaostrzenie astmy, które wymagało ogólnoustrojowego kortykosteroidu w ciągu ostatnich 12 miesięcy i poprawa natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) o 12% lub więcej po podaniu albuterolu, co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotne choroby współistniejące, które mogłyby zakłócać harmonogram lub procedury badania lub zagrażać bezpieczeństwu; • rozpoznany zespół hipereozynofilowy; • obecne stosowanie ogólnoustrojowych immunosupresyjnych, immunomodulujących lub innych czynników biologicznych w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • wcześniejsze zastosowanie przeciwciała monoklonalnego przeciw ludzkiej interleukinie-5 (np. reslizumab, mepolizumab lub benralizumab); • aktywne zakażenie pasożytnicze w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • otrzymanie dowolnej żywej atenuowanej szczepionki w okresie 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; • wywiad w kierunku reakcji alergicznych lub nadwrażliwości na którykolwiek składnik badanego leku; • infekcja w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w trakcie okresu badań przesiewowych wymagająca przyjęcia do szpitala na ≥ 24 godziny lub leczenia antybiotykami dożylnymi lub doustnymi; • wymóg leczenia zaostrzenia astmy w ciągu 4 tygodni od badania przesiewowego lub w okresie badań przesiewowych. <p>Liczba pacjentów Badanie 1; N=489 Placebo N=244 Reslizumab, 3mg/kg N=245 Badanie 2; N=464 Placebo N=232 Reslizumab, 3mg/kg N=232</p>	
Omalizumab			
<p>BADANIE EXTRA Źródło finansowania: Genentech and Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie: międzynarodowe, wielośrodkowe, równoległe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją</p>	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 12 do 75 lat; • ciężka astma alergiczna w wywiadzie trwająca co najmniej 1 rok przed badaniem przesiewowym; 	<p>Pierwszorzędowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy w 48-tygodniowym okresie trwania badania; <p>Pozostałe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana nasilenia ciężkich objawów astmy wg skali TASS;

	<p>Interwencja Omalizumab + BSC, dawka oparta na poziomie masy ciała i całkowitym poziomie IgE w surowicy, dawkowany raz na 4 tygodnie</p> <p>Komparator Placebo + BSC</p> <p>Czas obserwacji 48 tygodni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • diagnoza astmy przez lekarzy prowadzących badanie na podstawie kryteriów określonych w wytycznych NAEPP; • pacjenci, u których astma nie była dobrze kontrolowana pomimo leczenia dużymi dawkami ICS i LABA z innymi lekami kontrolującymi astmę lub bez nich (w tym OCS); • astmę uznano za źle kontrolowaną, jeśli pacjenci mieli objawy astmy przy obecnym leczeniu, zdefiniowane jako średnio jedno lub więcej nocnych przebudzeń tygodniowo i objawy w ciągu dnia wymagające leczenia ratunkowego przez 2 lub więcej dni w tygodniu przez 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i przez 2 kolejne tygodnie do 4 tygodni przed randomizacją; • co najmniej 1 udokumentowane zaostrzenie astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, zdefiniowane jako nasilone objawy astmy wymagające leczenia ogólnoustrojową kortykosteroidową terapią ratunkową; • stosowanie wysokich dawek ICS, tj. minimalna dawka 500 mcg suchego proszku flutykazonu dwa razy dziennie lub dawka równoważna przez co najmniej 8 tygodni przed badaniem przesiewowym; 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiany w zakresie zużycia leków ratunkowych; • ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza AQLQ; • zmiana wyniku w skali ACQ-4 względem wartości wyjściowej; • profil bezpieczeństwa.
--	---	---	--

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<ul style="list-style-type: none"> • obiektywne dowody na alergię na całoroczny aeroalergen, zdefiniowane jako pozytywny wynik testu skórniego lub odpowiedź in vitro (test radioalergosorbcyjny) w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • wyjściowa natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) wynosząca od 40% do 80% wartości należnej; • poziom IgE w surowicy od 30 do 700 IU/ml; • masa ciała od 30 do 150 kg. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaostrzenie astmy wymagające intubacji w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub zaostrzenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (lub zwiększenia wyjściowej dawki OCS) w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym; • aktywna choroba płuc inna niż astma; • leczenie omalizumabem w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia, • palenie tytoniu przez 10 lub więcej paczkolet. 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		Liczba pacjentów N=848 Placebo N=421 Omalizumab, 0,016mg/kg na IgE (IU/mL) N=427	
BADANIE INNOVATE Źródło finansowania: Brak danych dotyczących finansowania	Badanie: międzynarodowe, wielośrodkowe, równoległe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją Interwencja Omalizumab dawkowany w oparciu o masę ciała pacjenta i całkowity poziom IgE, podawany co 2 lub 4 tygodnie, aby zapewnić dawkę co najmniej 0,016 mg/kg na IU/ml IgE Komparator Placebo Czas obserwacji 28 tygodni	Kryteria włączenia <ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 12 do 75 lat; • pozytywny punktowy test skórny dla ≥ 1 całorocznego alergenu, na który występuje prawdopodobieństwo narażenia podczas badania oraz łączny poziom IgE w surowicy od ≥ 30 do ≤ 700 IU/ml; • ciężka, uporczywa astma wymagająca regularnego leczenia >1000 μg/dzień dipropionianem beklometazonu lub odpowiednikiem i LABA; • FEV1 ≥ 40 do $<80\%$ przewidywanej normalnej wartości i utrzymujące się objawy astmy; • poprawa FEV1 $\geq 12\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 30 minut od inhalacji (do 400 μg) lub nebulizacji (do 5 mg) salbutamolu, co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna; • pomimo wysokich dawek ICS i LABA, występowanie ≥ 2 zaostrzeń wymagających stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub 1 ciężkie zaostrzenie [szczytowy przepływ wydechowy (PEF)/FEV1 $< 60\%$ rekordu osobistego, wymagający stosowania 	Pierwszorzędowy <ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotny wskaźnik zaostrzeń astmy skorygowany o obserwowany istotny brak równowagi w historii klinicznie istotnych zaostrzeń astmy; Pozostałe <ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotny wskaźnik zaostrzeń astmy; • częstość ciężkich zaostrzeń astmy; • częstość wizyt ratunkowych; • jakość życia związana z astmą; • poranny szczytowy przepływ wydechowy (PEF); • zmiana w wynikach FEV1 (% wartości przewidywanej); • ocena objawów astmy; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
		<p>ogólnoustrojowych kortykosteroidów] skutkującą hospitalizacją lub leczeniem na ostrym dyżurze w ciągu ostatnich 12 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • dozwolone przyjmowanie dodatkowych leków na astmę, regularnie przyjmowane od >4 tygodni przed randomizacją w tym teofiliny, doustne b2-agoniści i przeciwleukotrieny; • dozwolone przyjmowanie doustnych kortykosteroidów podtrzymujących (maksymalnie 20 mg/dobę). <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Palacze lub palący w przeszłości ≥ 10 paczolat; • leczenie zaostrzenia w ciągu 4 tygodni od randomizacji; • stosowanie metotreksatu, soli złota, troleandomycyny lub cyklosporyny w ciągu 3 miesięcy od pierwszej wizyty; • wcześniejsze leczenie omalizumabem. <p>Liczba pacjentów N= 419 Placebo N= 210 Omalizumab, 0,016mg/kg na IgE (IU/mL) N= 209</p>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
---------	----------	-----------	-----------------

ACQ – *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ – *Asthma Quality of Life Questionnaire*; ASUI – *Asthma Symptom Utility Index*; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CT – tomografia komputerowa; EKG – elektrokardiogram; EOS – eozynofilia; FEF – wymuszony przepływ wydechowy (ang. *forced expiratory flow*); FeNO – frakcja wydychanego tlenu azotu; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); ICS – kortykosteroidy wziewne (ang. *inhaled corticosteroids*); LABA – długo działający beta₂-agonista; MRI – rezonans magnetyczny; OCS – kortykosteroidy doustne (ang. *oral corticosteroids*); PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. *peak expiratory flow rate*); pre-BD – przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela; QTc – skorygowany odstęp QT; RTG – zdjęcie rentgenowskie; S.C. – podanie podskórne; SGRQ – *St. George's Respiratory Questionnaire*; TASS – *total asthma symptom severity scores*.

* W kolumnie z punktami końcowymi, wymieniono punkty końcowe raportowane w głównych publikacjach zidentyfikowanych do poszczególnych badań; *** Paczkołata = (liczba papierosów dziennie/20) x liczba lat palenia).

3.2.3 Ocena jakości badań

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w podręczniku Cochrane (wersja 6.1), badania RCT oceniono z wykorzystaniem aktualnego narzędzia *Cochrane Risk of Bias* (RoB 2, wersja 2). Przy użyciu narzędzia RoB 2, ocena jakości badań dokonywana jest w zakresie poszczególnych punktów końcowych. RoB 2 składa się z zestawu 5 domen oceny ryzyka błędu systematycznego, a każda z nich koncentruje się na różnych aspektach projektowania i prowadzenia badań oraz sposobu raportowania wyników. W narzędziu RoB 2 uwzględniono następujące domeny:

- domena 1 – proces randomizacji;
- domena 2 – odchylenia od zaplanowanych interwencji;
- domena 3 – brakujące dane wynikowe;
- domena 4 – pomiar efektu;
- domena 5 – selekcja raportowania wyników.

Każda domena obejmuje serię pytań („pytań sygnalizacyjnych”), na które istnieje 5 wariantów odpowiedzi, tj.: tak/prawdopodobnie tak, nie/prawdopodobnie nie oraz brak informacji. Ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen, jak i ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego generowana jest za pomocą algorytmu opracowanego przez twórców narzędzia RoB 2. Narzędzie RoB 2 dostępne jest w formie skoroszytu programu Microsoft Excel. Szczegółowe wytyczne dotyczące sposobu oceny badań RCT za pomocą narzędzia RoB 2, oraz dostęp do narzędzia RoB 2 jest możliwy poprzez stronę: <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome>.

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

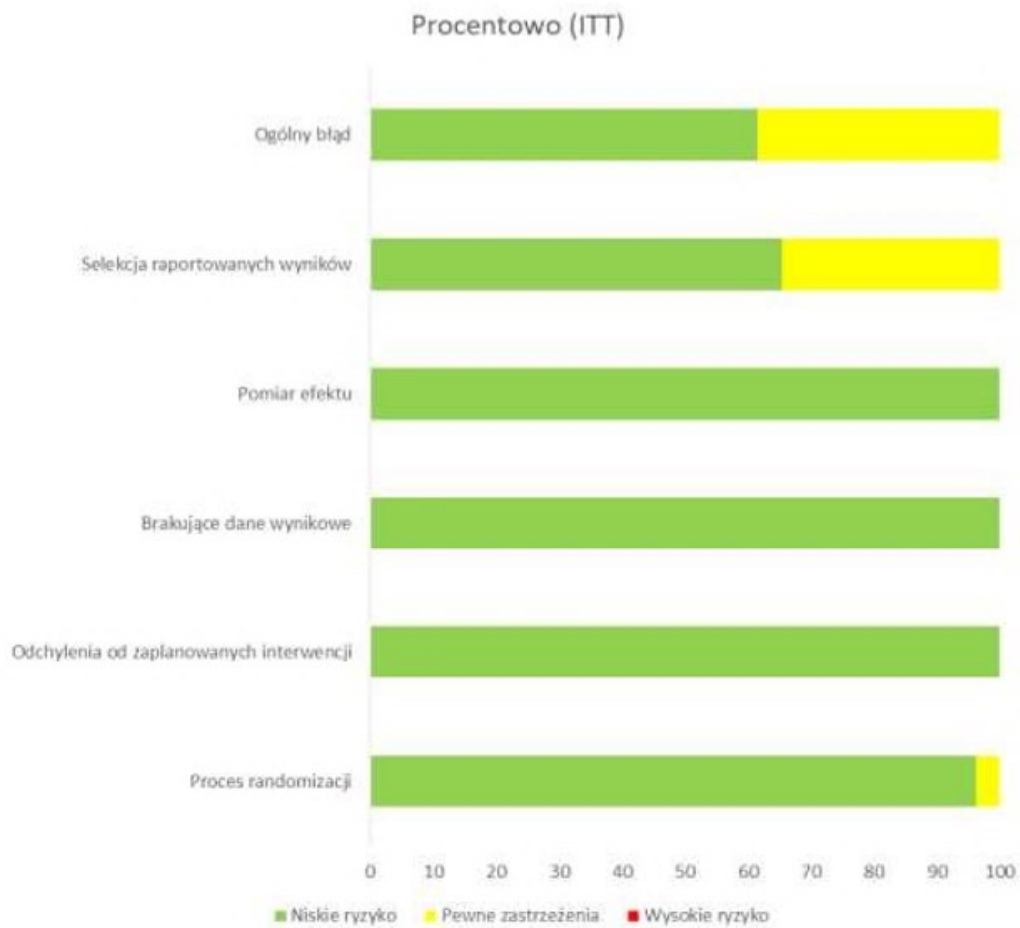
- roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń;

- średnia zmiana w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela FEV1 (L);
- odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową – punkt końcowy oceniany jedynie w przypadku badań dotyczących astmy eozynofilowej, ze steroidozależnością. Wybrano jeden binarny punkt końcowy reprezentujący zmiany w zakresie terapii doustnymi glikokortykosteroidami.

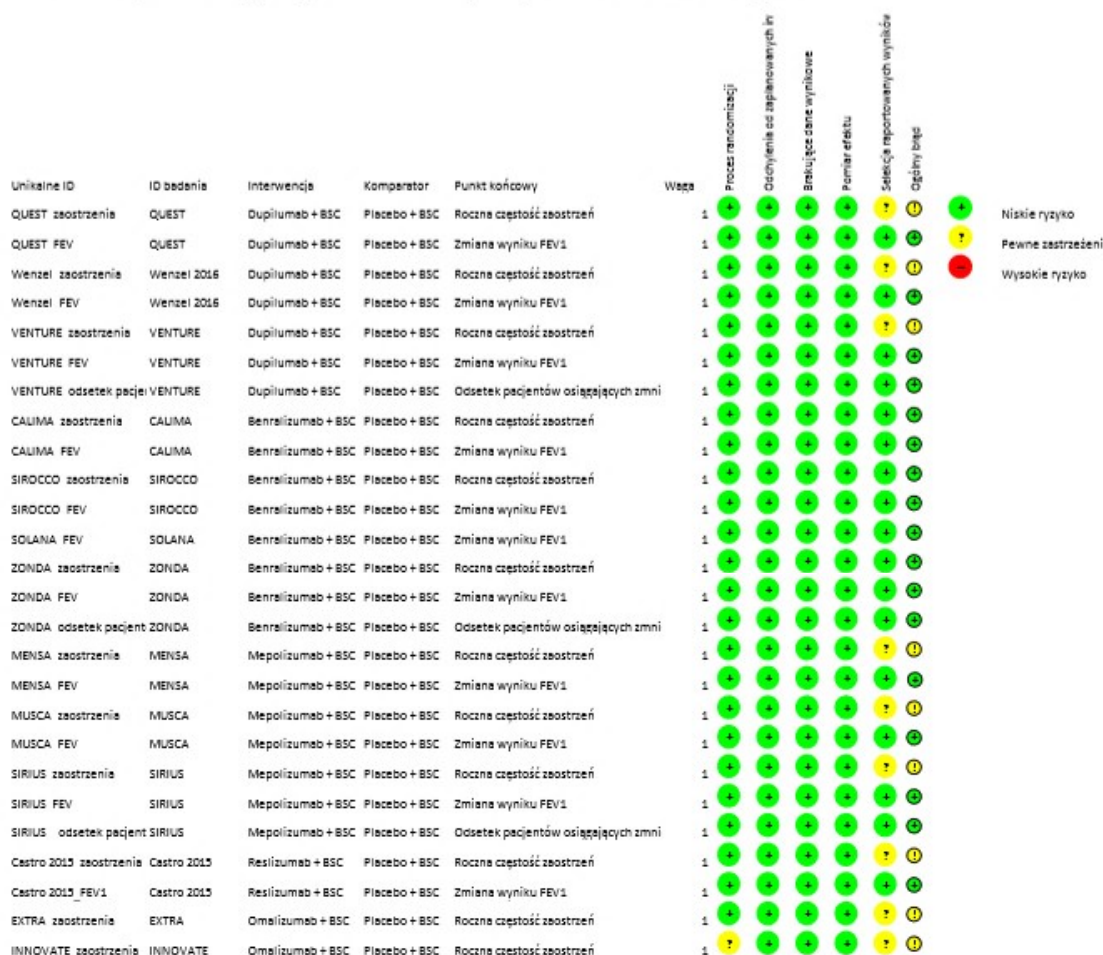
W przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań oraz dla większości analizowanych domen uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. We wszystkich zidentyfikowanych badaniach randomizacja była przeprowadzona w sposób prawidłowy, a jej kod poprawnie ukryty (wyjątek stanowi badanie INNOVATE, w przypadku którego nie podano dokładnego opisu wykorzystanego sposobu randomizacji, co uniemożliwiło ocenę jego poprawności). Wszystkie badania opisano jako podwójnie zaślepione, a wyniki oceniano w populacji ITT (wyjątek stanowi zmienna ciągła, tj. średnia zmiana FEV1, którą raportowano dla liczby pacjentów biorących udział w badaniu w danym punkcie czasowym, praktyka stosowana w przypadku oceny zmiennych ciągłych, która nie przyczynia się do obniżenia jakości badania). We wszystkich badaniach, dla wszystkich ocenianych punktów końcowych zastosowano odpowiednie metody pomiaru wyników. Ponadto w przypadku większości badań (poza badaniem INNOVATE, w przypadku którego dysponowano jedynie informacjami w głównej publikacji o istnieniu protokołu z zaplanowanym opisem sposobu przeprowadzenia badania), dysponowano protokołem badania (informacje przedstawione na rejestrze clinicaltrials.gov lub na rejestrze clinicaltrialsregister.eu lub też w protokole dołączonym do głównej publikacji), w którym z wyprzedzeniem określono szczegółowy plan analizy. Jedynie w przypadku kilku badań, dla oceny rocznej częstość występowania ciężkich zaostrzeń uzyskano pewne zastrzeżenia co do ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Pewne zastrzeżenia wynikają z faktu, że we wszystkich badaniach, w przypadku oceny częstości ciężkich zaostrzeń astmy stosowano korektę uzyskanych wyników i nie we wszystkich publikacjach raportowano wyniki dla wariantu bez korekty. [REDACTED]

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny jakości zidentyfikowanych badań RCT podsumowano na Rys. 3 i Rys. 4.

Rys. 3. Procentowe podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych domenach.



Rys. 4. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych RCT dla poszczególnych ocenianych punktów końcowych.



3.2.4 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

W Tab. 18 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia chorych do badań włączonych do analizy.

Tab. 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Dupilumab		
QUEST	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat; rozpoznanie astmy przez lekarza na podstawie wytycznych <i>Global Initiative for Asthma (GINA)</i>, astma trwająca ≥ 12 miesięcy; obecne leczenie średnimi lub wysokimi dawkami wziewnego glikokortykoidu ($\geq 250 \mu\text{g}$ propionianu flutykazonu 2 razy dziennie lub równoważną dzienną dawką wziewnego glikokortykoidu do maksimum $2000 \mu\text{g}/\text{dzień}$) 	<ul style="list-style-type: none"> wiek < 12 lat lub minimalny legalny wiek dla młodzieży w kraju badań; pacjenci ważący $< 30\text{kg}$; pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc, które mogą wpłynąć na wydajność płuc, np. idiopatyczne zwłóknienie płuc lub syndrom Churga-Straussa;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>propionianu flutykazonu lub odpowiednika) w połączeniu z drugim lekiem kontrolującym, na przykład beta 2-agonistą lub antagonistą receptora leukotrienowego, przez co najmniej 3 miesiące, ze stabilną dawką wziewnego glikokortykoidu co najmniej 1 miesiąc przed 1. wizytą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dla Japonii: dla pacjentów ≥ 18 lat, dawka wziewnego glikokortykoidu musi wynosić ≥ 200 μg propionianu flutykazonu dwa razy dziennie lub odpowiednika; dla pacjentów od 12 do 17 lat ≥ 100 μg dwa razy dziennie; • pacjenci wymagający trzeciego leku kontrolującego, aby zostać zakwalifikowani do badania powinni stosować go przez co najmniej 3 miesiące ze stabilną dawką co najmniej 1 miesiąc przed 1. wizytą; • natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) $\leq 80\%$ wartości należnej (w przypadku dorosłych pacjentów) oraz $\leq 90\%$ (w przypadku dzieci), wartość zarejestrowana podczas wizyty 1. i 2.; • wynik ACQ-5 $\geq 1,5$ zarejestrowany podczas wizyty 1. i 2.; • poprawa FEV1 o co najmniej 12% i 200 mL, po podaniu 200 do 400 μg albuterolu/salbutamolu lub lewalbuterolu/lewosalbutamolu, co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna; • uprzednio potwierdzona historia co najmniej jednego zaostrzenia wymagającego leczenia systemowymi kortykosteroidami lub hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą. 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci doświadczający poważnego zaostrzenia objawów astmy, definiowanego jako pogorszenie astmy skutkujące potrzebą natychmiastowego leczenia, tj. potrzebą hospitalizacji lub leczenia systemowymi sterydami w ciągu miesiąca przed wizytą przesiewową; • pacjenci z innymi chorobami płuc niż astma, potwierdzonymi dowodami klinicznymi lub wynikami z badań obrazowych (np. RTG klatki piersiowej, CT, MRI) w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą zgodnie z lokalnymi standardami: <ul style="list-style-type: none"> • dla Japonii: RTG klatki piersiowej powinno zostać przeprowadzone podczas wizyty przesiewowej (jeśli nie ma dostępnego RTG z 3 miesięcy przed wizytą przesiewową) w celu wykluczenia pacjentów z podejrzeniem aktywnej lub utajonej gruźlicy; • palacze lub osoby, które rzuciły palenie w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą; • byli palacze z historią ≥ 10 paczkolet* palenia; • choroba współistniejąca, która może kolidować z oceną badanego produktu medycznego.
Wenzel 2016 (DRI12544)	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • rozpoznanie astmy przez lekarza na podstawie wytycznych <i>Global</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek < 18 lat; • pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p><i>Initiative for Asthma</i> (GINA), astma trwająca ≥ 12 miesięcy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecne leczenie średnimi lub wysokimi dawkami wziewnego glikokortykoidu (≥ 250 μg propionianu flutykazonu 2 razy dziennie lub równoważną dzienną dawką odpowiednika) w połączeniu z drugim lekiem kontrolującym (beta 2-agonistą), ze stabilną dawką wziewnego glikokortykoidu + beta 2-agonistą co najmniej 1 miesiąc przed 1. Wizytą; • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) 40-80% wartości należnej podczas wizyty przesiewowej i na początku badania; • wynik ACQ-5 $\geq 1,5$ zarejestrowany podczas wizyty przesiewowej i na początku badania; • poprawa FEV1 o co najmniej 12% i 200 mL, po podaniu 200 do 400 μg salbutamolu, co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna; • co najmniej jeden cykl nagłego leczenia systemowymi kortykosteroidami lub przyjęcie do szpitala lub nagła/pilna wizyta medyczna wymagająca leczenia steroidami ogólnoustrojowymi, stosowane w celu leczenia zaostrzenia astmy. 	<p>innymi chorobami płuc, które mogą wpłynąć na wydajność płuc, np. idiopatyczne zwłóknienie płuc lub syndrom Churga-Straussa;</p> <ul style="list-style-type: none"> • RTG klatki piersiowej w ciągu w ciągu 12 miesięcy przed wizytą przesiewową lub podczas wizyty przesiewowej, wskazujące na klinicznie istotne objawami choroby płuc innej niż astma; • pacjenci z innymi chorobami płuc niż astma, potwierdzonymi dowodami klinicznymi lub wynikami z badań obrazowych (np. RTG klatki piersiowej, CT, MRI) w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą zgodnie z lokalnymi standardami; • stosowanie leków blokujących receptory beta-adrenergiczne z dowolnego powodu; • stosowanie systemowych kortykosteroidy w ciągu 28 dni przed badaniem przesiewowym lub w trakcie jego trwania; • palacze lub osoby, które rzuciły palenie w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą; • byli palacze z historią ≥ 10 paczkolet* palenia; • choroba współistniejąca, która może kolidować z oceną badanego produktu medycznego.
VENTURE	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 12 lat; • rozpoznanie astmy przez lekarza na podstawie wytycznych <i>Global Initiative for Asthma</i> (GINA), astma trwająca ≥ 12 miesięcy; • pacjenci z ciężką astmą i dobrze udokumentowanym, regularnie przepisywanym leczeniem podtrzymującymi ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą oraz używający stałej dawki doustnych glikokortykoidów w okresie 4 tygodni przez 1. wizytą. Pacjenci muszą przyjmować od 5 do 35 mg 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek < 12 lat lub minimalny legalny wiek dla młodzieży w kraju badań; • pacjenci ważący $< 30\text{kg}$; • pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub innymi chorobami płuc, które mogą wpłynąć na wydajność płuc, np. idiopatyczne zwłóknienie płuc lub syndrom Churga-Straussa; • pacjenci, u których wystąpiło pogorszenie astmy skutkujące koniecznością natychmiastowego leczenia lub koniecznością

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>prednizonu/prednizolonu na dzień lub odpowiednika podczas 1. wizyty lub wizyty, na której przeprowadzono randomizację. Pacjenci muszą zgodzić się na zamianę ich doustnego glikokortykoidu na prednizon/prednizolon i używać go zgodnie z protokołem na czas trwania badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • trwające leczenie z użyciem wysokiej dawki wziewnego glikokortykoidu (ICS; >500 µg dziennej dawki propionianu flutykazonu lub odpowiednika) w połączeniu z drugim lekiem kontrolującym, na przykład beta 2-agonistą lub antagonistą receptora leukotrienowego, przez co najmniej 3 miesiące, ze stabilną dawką ICS co najmniej 1 miesiąc przed 1. wizytą. Pacjenci wymagający trzeciego leku kontrolującego również są włączani do badania; • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) <80% wartości należnej (w przypadku dorosłych pacjentów) oraz <90% (w przypadku dzieci), wartość zarejestrowana podczas wizyty 1.; • astma udokumentowano jako: <ul style="list-style-type: none"> • poprawa FEV1 o co najmniej 12% i 200 mL, po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna) lub • nadreaktywność dróg oddechowych (metacholina: spirometryczna próba prowokacyjna [PC 20] <8 mg/mL) udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą. 	<p>hospitalizacji w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową;</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z innymi chorobami płuc niż astma, potwierdzonymi dowodami klinicznymi lub wynikami z badań obrazowych (np. RTG klatki piersiowej, CT, MRI) w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą zgodnie z lokalnymi standardami; • pacjenci wymagający ≥ 12 wdechów leków ratujących (np. inhalatora z odmierzoną dawką) w jakikolwiek dzień w ciągu tygodnia przed 1. wizytą; • pacjenci, którzy doświadczyli zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych w ciągu 4 tygodni przed wizytą przesiewową; • palacze lub osoby, które rzuciły palenie w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą; • byli palacze z historią ≥ 10 paczolat* palenia; • choroba współistniejąca, która może kolidować z oceną badanego produktu medycznego.
Mepolizumab		
MUSCA	<ul style="list-style-type: none"> • wiek >12 lat w momencie podpisywania świadomej zgody; 	<ul style="list-style-type: none"> • historia palenia – obecni palacze lub byli palacze

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • dobrze udokumentowany wymóg regularnego leczenia dużymi dawkami ICS w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą z podtrzymującymi doustnymi kortykosteroidami lub bez nich; • obecne leczenie dodatkowym lekiem kontrolującym, oprócz ICS, przez co najmniej 3 miesiące lub udokumentowane niepowodzenie leczenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy dodatkowym lekiem kontrolującym przez co najmniej 3 kolejne miesiące, na przykład beta 2-agonistą, antagonistą receptora leukotrienowego lub teofiliną; • wcześniej udokumentowana diagnoza astmy eozynofilowej lub wysokie prawdopodobieństwo występowania astmy eozynofilowej (eozynofilowe zapalenie zdefiniowane jako poziom eozynofili we krwi ≥ 300 komórek na mikrolitr w okresie 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub ≥ 150 komórek na mikrolitr w trakcie badania przesiewowego); • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela): utrzymująca się niedrożność przepływu powietrza, na co wskazują: <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ <80% wartości należnej podczas wizyty 1. (pacjenci w wieku ≥ 18 lat), • FEV₁ <90% wartości należnej podczas wizyty 1. (pacjenci w wieku 12-17 lat); • uprzednio potwierdzona historia dwóch lub więcej zaostrzeń wymagających leczenia systemowymi kortykosteroidami (podawanymi domięśniowo, dożylnie lub doustnie) w ciągu 12 miesięcy przed wizytą 1.; • płeć: męczyzna lub kwalifikująca się kobieta (kobiety w wieku rozrodczym zobowiązane są do konsekwentnego i prawidłowego stosowania akceptowalnej metody kontroli urodzeń przez czas 	<ul style="list-style-type: none"> z historią palenia ≥ 10 paczkolet*; • obecność klinicznie istotnej choroby płuc innej niż astma [obejmuje to obecną infekcję, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, aspergilozę oskrzelowo-płucną lub diagnozę rozedmy płuc lub przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekła obturacyjna choroba płuc inna niż astma) lub historię raka płuc]; • obecność zmiany złośliwej lub historia remisji raka na okres krótszy niż 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (pacjenci, którzy mieli zlokalizowanego raka skóry, który został wycięty w celu wyleczenia, nie zostaną wykluczeni); • znana, wcześniej istniejąca, niestabilna choroba wątroby (zdefiniowana przez obecność wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hipoalbuminemii, żylaków przetyku lub żołądka lub uporczywej żółtaczką), marskość wątroby i znane nieprawidłowości dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta lub bezobjawowych kamieni żółciowych); • ciężka lub klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa niekontrolowana standardowym leczeniem; • wcześniej istniejące, istotne klinicznie zaburzenia endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne lub inne nieprawidłowości układu, które nie są kontrolowane standardowym leczeniem • inne schorzenia, które mogą prowadzić do podwyższonego poziomu eozynofili, takie jak

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>trwania badania i przez 4 miesiące po ostatnim podaniu badanego leku);</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdolność do udzielenia pisemnej, świadomej zgody przed udziałem w badaniu. 	<p>zespoły hipereozynofilowe, w tym zespół Churga-Straussa lub eozynofilowe zapalenie przetyku;</p> <ul style="list-style-type: none"> • znane, wcześniej występujące zakażenie pasożytnicze w ciągu 6 miesięcy przed 1. wizytą; • wyniki elektrokardiogramu (EKG): QTc (F) ≥ 450 ms lub QTc (F) ≥ 480 ms dla pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa podczas wizyty 1.; • historia (lub podejrzenie historii) nadużywania alkoholu lub nadużywania substancji mających negatywny wpływ na zachowanie i zdrowie w ciągu 2 lat przed 1. wizytą; • niedobór odporności (np. ludzki wirus niedoboru odporności), inny niż wyjaśniony przez stosowanie kortykosteroidu jako leku na astmę; • otrzymanie omalizumabu (Xolair) w ciągu 130 dni od 1. wizyty; • otrzymywanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego (innego niż Xolair) w celu leczenia choroby zapalnej w ciągu 5 okresów półtrwania od wizyty 1.; • otrzymywanie leczenia badanym lekiem w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku w końcowej fazie przed wizytą 1.; • alergia/nietolerancja na przeciwciała monoklonalne lub biologiczne; • ciąża lub karmienie piersią (pacjentki nie powinny być rejestrowane, jeśli planują zajść w ciążę w czasie udziału w badaniu); • brak przestrzegania zaleceń kontrolnych i/lub zdolności do przestrzegania zaleceń lekarza; • wcześniejsze uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		z mepolizumabem i otrzymanie produktu badanego (w tym placebo).
MENZA	<ul style="list-style-type: none"> • wiek >12 lat; • waga minimum 45kg; • dobrze udokumentowany wymóg regularnego leczenia dużymi dawkami ICS w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą z podtrzymującymi doustnymi kortykosteroidami lub bez nich (≥ 880 μg propionianu flutykazonu lub odpowiednika w przypadku pacjentów w wieku ≥ 18 lat oraz ≥ 440 μg propionianu flutykazonu lub odpowiednika w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat); • obecne leczenie dodatkowym lekiem kontrolującym, oprócz ICS, przez co najmniej 3 miesiące lub udokumentowane niepowodzenie leczenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy dodatkowym lekiem kontrolującym przez co najmniej 3 kolejne miesiące, na przykład beta 2-agonistą, antagonistą receptora leukotrienowego lub teofiliną; • wcześniej udokumentowana diagnoza astmy eozynofilowej lub wysokie prawdopodobieństwo występowania astmy eozynofilowej (eozynofilowe zapalenie zdefiniowane jako poziom eozynofili we krwi ≥ 300 komórek na mikrolitr w okresie 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub ≥ 150 komórek na mikrolitr w trakcie badania przesiewowego); • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela): utrzymująca się niedrożność przepływu powietrza, na co wskazują: <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ <80% wartości należnej podczas wizyty 1. (pacjenci w wieku ≥ 18 lat), • FEV₁ <90% wartości należnej podczas wizyty 1. (pacjenci w wieku 12-17 lat) lub stosunek FEV₁/FVC <0,8 zarejestrowany 	<ul style="list-style-type: none"> • historia palenia – obecni palacze lub byli palacze z historią palenia ≥ 10 paczolat**; • obecność klinicznie istotnej choroby płuc innej niż astma [obejmuje to obecność infekcję, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, aspergilozę oskrzelowo-płucną lub diagnozę rozedmy płuc lub przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekła obturacyjna choroba płuc inna niż astma) lub historię raka płuc]; • obecność zmiany złośliwej lub historia remisji raka na okres krótszy niż 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (pacjenci, którzy mieli zlokalizowanego raka skóry, który został wycięty w celu wyleczenia, nie zostaną wykluczeni); • znana, wcześniej istniejąca, niestabilna choroba wątroby (zdefiniowana przez obecność wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hipoalbuminemii, żylaków przełyku lub żołądka lub uporczywej żółtaczką), marskość wątroby i znane nieprawidłowości dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta lub bezobjawowych kamieni żółciowych); • ciężka lub klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa niekontrolowana standardowym leczeniem; • wcześniej istniejące, istotne klinicznie zaburzenia endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne lub inne nieprawidłowości układu, które nie są

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p style="text-align: center;">podczas wizyty 1. (pacjenci w wieku 12-17 lat);</p> <ul style="list-style-type: none"> • uprzednio potwierdzona historia dwóch lub więcej zaostrzeń wymagających leczenia systemowymi kortykosteroidami (podawanymi domięśniowo, dożylnie lub doustnie) w ciągu 12 miesięcy przed wizytą 1.; • ponadto pacjenci musieli mieć jeden lub więcej następujących wyników testów: poprawa FEV1 powyżej 12% (co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna), dodatni wynik prowokacji metacholiną lub mannitolem podczas 1. lub 2. wizyty lub w poprzednim roku i zmienność FEV1 ($\geq 20\%$) między dwiema wizytami klinicznymi w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • płeć: męczyzna lub kwalifikująca się kobieta (kobiety w wieku rozrodczym zobowiązane są do konsekwentnego i prawidłowego stosowania akceptowalnej metody kontroli urodzeń przez czas trwania badania i przez 4 miesiące po ostatnim podaniu badanego leku). 	<p style="text-align: center;">kontrolowane standardowym leczeniem</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne schorzenia, które mogą prowadzić do podwyższonego poziomu eozynofili, takie jak zespoły hipereozynofilowe, w tym zespół Churga-Straussa lub eozynofilowe zapalenie przetyku; • wyniki elektrokardiogramu (EKG): QTc (F) ≥ 450 ms lub QTc (F) ≥ 480 ms dla pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa podczas wizyty 1.; • historia (lub podejrzenie historii) nadużywania alkoholu lub nadużywania substancji mających negatywny wpływ na zachowanie i zdrowie w ciągu 2 lat przed 1. wizytą; • niedobór odporności (np. ludzki wirus niedoboru odporności), inny niż wyjaśniony przez stosowanie kortykosteroidu jako leku na astmę; • otrzymanie omalizumabu (Xolair) w ciągu 130 dni od wizyty 1.; • otrzymywanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego (innego niż Xolair) w celu leczenia choroby zapalnej w ciągu 5 okresów półtrwania od wizyty 1.; • otrzymywanie leczenia badanym lekiem w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku w końcowej fazie przed wizytą 1.; • alergia/nietolerancja na przeciwciała monoklonalne lub biologiczne; • ciąża lub karmienie piersią (pacjentki nie powinny być rejestrowane, jeśli planują zajść w ciążę w czasie udziału w badaniu); • brak przestrzegania zaleceń kontrolnych i/lub zdolności do przestrzegania zaleceń lekarza;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu z mepolizumabem i otrzymanie produktu badanego (w tym placebo).
SIRUS	<ul style="list-style-type: none"> wiek >12 lat w momencie podpisywania świadomej zgody; waga minimum 45kg; pacjenci z ciężką astmą i dobrze udokumentowanym, regularnie przepisywanym leczeniem podtrzymującymi ogólnoustrojowymi kortykosteroidami w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą oraz używający stałej dawki doustnych glikokortykoidów w okresie 4 tygodni przez 1. wizytą. Pacjenci muszą przyjmować od 5 do 35 mg prednizonu/prednizolonu na dzień lub odpowiednika podczas 1. wizyty lub wizyty, na której przeprowadzono randomizację. Pacjenci muszą zgodzić się na zamianę ich doustnego glikokortykoidu na prednizon/prednizolon i używać go zgodnie z protokołem na czas trwania badania; udokumentowana potrzeba regularnego leczenia wysoką dawką wziewnych kortykosteroidów podawanych w ciągu 6 miesięcy przed 1. wizytą (≥ 880 μg propionianu flutykazonu lub odpowiednika w przypadku pacjentów w wieku ≥ 18 lat oraz ≥ 440 μg propionianu flutykazonu lub odpowiednika w przypadku pacjentów w wieku 12-17 lat); obecne leczenie dodatkowym lekiem kontrolującym, oprócz ICS, przez co najmniej 3 miesiące lub udokumentowane niepowodzenie leczenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy dodatkowym lekiem kontrolującym przez co najmniej 3 kolejne miesiące, na przykład beta 2-agonistą, antagonistą receptora leukotrienowego lub teofiliną; wcześniej udokumentowana diagnoza astmy eozynofilowej lub wysokie prawdopodobieństwo występowania astmy eozynofilowej 	<ul style="list-style-type: none"> historia palenia – obecni palacze lub byli palacze z historią palenia ≥ 10 paczolat⁺; obecność klinicznie istotnej choroby płuc innej niż astma [obejmuje to obecną infekcję, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, aspergilozę oskrzelowo-płucną lub diagnozę rozedmy płuc lub przewlekłego zapalenia oskrzeli (przewlekła obturacyjna choroba płuc inna niż astma) lub historię raka płuc]; obecność zmiany złośliwej lub historia remisji raka na okres krótszy niż 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym (pacjenci, którzy mieli zlokalizowanego raka skóry, który został wycięty w celu wyleczenia, nie zostaną wykluczeni); znana, wcześniej istniejąca, niestabilna choroba wątroby (zdefiniowana przez obecność wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii, hipoalbuminemii, żylaków przełyku lub żołądka lub uporczywej żółtaczkii), marskość wątroby i znane nieprawidłowości dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta lub bezobjawowych kamieni żółciowych); ciężka lub klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa niekontrolowana standardowym leczeniem; wcześniej istniejące, istotne klinicznie zaburzenia endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>(eozynofilowe zapalenie zdefiniowane jako poziom eozynofili we krwi ≥ 300 komórek na mikrolitr w okresie 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub ≥ 150 komórek na mikrolitr w trakcie fazy optymalizacji);</p> <ul style="list-style-type: none"> • płeć: męczyzna lub kwalifikująca się kobieta (kobiety w wieku rozrodczym zobowiązane są do konsekwentnego i prawidłowego stosowania akceptowalnej metody kontroli urodzeń przez czas trwania badania i przez 4 miesiące po ostatnim podaniu badanego leku); • zdolność do udzielenia pisemnej świadomej zgody przed udziałem w badaniu. 	<p>lub inne nieprawidłowości układu, które nie są kontrolowane standardowym leczeniem</p> <ul style="list-style-type: none"> • inne schorzenia, które mogą prowadzić do podwyższonego poziomu eozynofili, takie jak zespoły hipereozynofilowe, w tym zespół Churga-Straussa lub eozynofilowe zapalenie przetyku; • wyniki elektrokardiogramu (EKG): QTc (F) ≥ 450 ms lub QTc (F) ≥ 480 ms dla pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa podczas wizyty 1.; • niedobór odporności (np. ludzki wirus niedoboru odporności), inny niż wyjaśniony przez stosowanie kortykosteroidu jako leku na astmę; • otrzymanie omalizumabu (Xolair) w ciągu 130 dni od wizyty 1.; • otrzymywanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego (innego niż Xolair) w celu leczenia choroby zapalnej w ciągu 5 okresów półtrwania od wizyty 1.; • otrzymywanie leczenia badanym lekiem w ciągu ostatnich 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku w końcowej fazie przed wizytą 1.; • alergia/nietolerancja na przeciwciała monoklonalne lub biologiczne; • ciąża lub karmienie piersią (pacjentki nie powinny być rejestrowane, jeśli planują zajść w ciążę w czasie udziału w badaniu); • historia (lub podejrzenie historii) nadużywania alkoholu lub nadużywania substancji mających negatywny wpływ na zachowanie i zdrowie w ciągu 2 lat przed 1. wizytą; • brak przestrzegania zaleceń kontrolnych i/lub zdolności do

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		przestrzegania zaleceń lekarza; <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu z mepolizumabem i otrzymanie produktu badanego (w tym placebo).
Benralizumab		
SIROCCO	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 12-75 lat; • masa ciała co najmniej 40 kg; • diagnoza astmy wymagającej leczenia ICS w średniej lub wysokiej dawce plus LABA przez co najmniej 1 rok przed rekrutacją (tydzień-4); • co najmniej dwa udokumentowane zaostrzenia astmy wymagające ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami lub przejściowe zwiększenie dawek podtrzymujących doustnych kortykosteroidów w ciągu 1 roku przed rekrutacją; • udokumentowane leczenie ICS plus LABA z doustnymi kortykosteroidami lub bez nich i dodatkowymi lekami kontrolującymi astmę przez co najmniej 3 miesiące przed rekrutacją; • pacjentom w wieku 18 lat lub starszym wolno było stosować kortykosteroidy wziewne wyłącznie w wysokich dawkach, podczas gdy pacjenci w wieku 12-17 lat mogli otrzymywać kortykosteroidy wziewne w umiarkowanych dawkach lub w wysokich dawkach; • natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) wynoszącą mniej niż 80% wartości należnej (<90% wartości należnej dla pacjentów w wieku 12-17 lat) podczas badania przesiewowego (tydzień -3); • udokumentowana poprawa FEV1 o co najmniej 12% i co najmniej 200 ml w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją lub stwierdzona podczas badania przesiewowego, co oznacza, że obturacja płuc jest odwracalna; 	<ul style="list-style-type: none"> • wywiad w kierunku anafilaksji związanej z jakimkolwiek lekiem biologicznym; • klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma lub pasożytnicza infekcja zdiagnozowana w ciągu 24 tygodni przed rekrutacją, która albo nie była leczona, albo nie odpowiadała na standardowe leczenie.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ocena sześciostopniowa wg kwestionariusza kontroli astmy, (ACQ-6) wynosząca co najmniej 1,5 w chwili rekrutacji. 	
CALIMA	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat; masa ciała 40 kg lub większa; wywiad w kierunku rozpoznanej przez lekarza astmy wymagającej leczenia kortykosteroidami wziewnymi w średnich dawkach lub w wysokich dawkach (>250 µg [średnia] lub ≥500 µg [wysoka] flutykazonu w postaci suchego proszku lub równoważnej całkowitej dawce dobowej) plus LABA przez 12 miesięcy lub dłużej przed rekrutacją; co najmniej dwa zaostrzenia astmy w ciągu 12 miesięcy przed rekrutacją, wymagające zastosowania ogólnoustrojowego kortykosteroidu lub tymczasowego zwiększenia zwykłej dawki podtrzymującej doustnych kortykosteroidów; leczenie wziewnymi kortykosteroidami (≥500 µg dobę suchego proszku propionianu flutykazonu lub równoważna całkowita dawka dobowe) plus LABA przez 3 miesiące lub dłużej przed rekrutacją, z lub bez doustnych kortykosteroidów i dodatkowych leków kontrolujących astmę; natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) wynosząca mniej niż 80% wartości należnej (<90% wartości należnej dla pacjentów w wieku 12-17 lat) podczas badania przesiewowego; wynik pod względem kwestionariusza kontroli astmy (ACQ-6) ≥1,5 w czasie rekrutacji; poprawa FEV1 wynosząca 12% lub więcej i 200 ml lub więcej w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem, co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna (kryteria upośledzenia czynności płuc zostały uwzględnione na podstawie 	<ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma; wszelkie zaburzenia, które według badacza nie były stabilne i mogły mieć wpływ na przebieg badania; wywiad w kierunku anafilaksji po jakiegokolwiek terapii biologicznej; infekcja pasożytnicza w ciągu 24 tygodni przed terminem świadomej zgody, która nie była leczona lub nie reagowała na leczenie standardowe; ostre infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed datą uzyskania świadomej zgody.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>wytycznych leczenia w momencie opracowania protokołu badania);</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci nadal otrzymywali podstawowe leki kontrolujące astmę w stałej dawce podczas badania, a krótko działający agoniści B2 byli dopuszczeni jako leki ratunkowe. 	
SOLANA	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat; masa ciała co najmniej 40 kg; diagnoza astmy wymagającej leczenia ICS w średniej lub wysokiej dawce plus LABA przez co najmniej 1 rok przed rekrutacją (tydzień -4); co najmniej dwa udokumentowane zaostrzenia astmy wymagające ogólnoustrojowego leczenia kortykosteroidami lub przejściowe zwiększenie dawek podtrzymujących doustnych kortykosteroidów w ciągu 1 roku przed rekrutacją; zdiagnozowana ciężka astma wymagająca leczenia doustnymi kortykosteroidami (ICS)/długo działającymi beta 2-agonistami (LABA) przez co najmniej 1 miesiąc przed rekrutacją; liczba eozynofili we krwi obwodowej wynosząca ≥ 300 komórek/μL oceniona przez centralne laboratorium na 1. wizycie; natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) wynosząca mniej niż 80% wartości należnej; udokumentowana poprawa FEV1 wynosząca co najmniej 12% i co najmniej 200 ml podczas wizyty 1., 2. lub 3., co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna; ocena sześciostopniowa wg kwestionariusza kontroli astmy, (ACQ-6) wynosząca co najmniej 1,5 w chwili rekrutacji. 	<ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma; astma zagrażająca życiu w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą; ostre infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed datą uzyskania świadomej zgody; $\geq 20\%$ zmiany wyników pomiędzy pre-BD FEV1 na 4. wizycie, a pre-BD FEV1 na 2. i 3. wizycie.
ZONDA	<ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci; liczba eozynofili we krwi wynosząca 150 komórek lub więcej na milimetr sześcienny; 	<ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotna choroba płuc inna niż astma; wszelkie zaburzenia, które według badacza nie były

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • astma, którą leczono glikokortykoidami wziewnymi od średniej do dużej dawki i terapią LABA przez co najmniej 12 miesięcy przed rekrutacją i leczonych dużymi dawkami wziewnych glikokortykoidów i LABA przez co najmniej 6 miesięcy przed rekrutacją; • doustna terapia glikokortykoidami przez co najmniej 6 miesięcy pod rząd bezpośrednio przed rekrutacją (co odpowiada dawce prednizolonu lub prednizonu 7,5 do 40,0 mg na dobę). 	<p>stabilne i mogły mieć wpływ na przebieg badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • wywiad w kierunku anafilaksji po jakiegokolwiek terapii biologicznej; • infekcja pasożytnicza w ciągu 24 tygodni przed terminem świadomej zgody, która nie była leczona lub nie reagowała na leczenie standardowe; • ostre infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed datą uzyskania świadomej zgody.
Reslizumab		
Castro 2015	<ul style="list-style-type: none"> • wiek 12-75 lat; • co najmniej jeden pomiar eozynofili we krwi wynoszący 400 komórek na μl lub więcej podczas 2-4 tygodniowego okresu przesiewowego; • niedostatecznie kontrolowana astma (wynik kwestionariusza kontroli astmy-7 [ACQ-7] $\geq 1,5$); • pacjenci, którzy otrzymywali co najmniej średnią dawkę wziewnych kortykosteroidów (propionian flutykazonu ≥ 440 μg dziennie lub równoważnik) z innym lekiem kontrolującym astmę lub bez (w tym doustnymi kortykosteroidami); • ze względu na zmienność liczby eozynofili we krwi w czasie, badanie liczby eozynofili można powtórzyć raz, zanim uczestnicy zostaną wykluczeni na podstawie tego kryterium; • pacjenci kontynuowali zwykłe leczenie astmy, w tym między innymi długo działających agonistów receptorów beta, wziewne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy (≤ 10 mg na dobę prednizonu lub równoważnik), modyfikatory leukotrienu i kromolyn sodu, w stałych dawkach; leczenie musiało być stabilne przez 30 dni przed badaniem przesiewowym pacjenta; 	<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne choroby współistniejące, które mogłyby zakłócać harmonogram lub procedury badania lub zagrażać bezpieczeństwu; • rozpoznany zespół hipereozynofilowy; • obecne stosowanie ogólnoustrojowych immunosupresyjnych, immunomodulujących lub innych czynników biologicznych w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • wcześniejsze zastosowanie przeciwciała monoklonalnego przeciw ludzkiej interleukinie-5 (np. reslizumab, mepolizumab lub benralizumab); • aktywne zakażenie pasożytnicze w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> • otrzymanie dowolnej żywej atenuowanej szczepionki w okresie 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; • wywiad w kierunku reakcji alergicznych lub nadwrażliwości na

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej jedno zaostrzenie astmy, które wymagało ogólnoustrojowego kortykosteroidu w ciągu ostatnich 12 miesięcy i poprawa natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) o 12% lub więcej po podaniu albuterolu, co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna. 	<p>którykolwiek składnik badanego leku;</p> <ul style="list-style-type: none"> infekcja w ciągu 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub w trakcie okresu badań przesiewowych wymagająca przyjęcia do szpitala na ≥ 24 godziny lub leczenia antybiotykami dożylnymi lub doustnymi; wymóg leczenia zaostrzenia astmy w ciągu 4 tygodni od badania przesiewowego lub w okresie badań przesiewowych.
Omalizumab		
EXTRA	<ul style="list-style-type: none"> wiek od 12 do 75 lat; ciężka astma alergiczna w wywiadzie trwająca co najmniej 1 rok przed badaniem przesiewowym; diagnoza astmy przez lekarzy prowadzących badanie na podstawie kryteriów określonych w wytycznych NAEPP; pacjenci, u których astma nie była dobrze kontrolowana pomimo leczenia dużymi dawkami ICS i LABA z innymi lekami kontrolującymi astmę lub bez nich (w tym OCS); astmę uznano za źle kontrolowaną, jeśli pacjenci mieli objawy astmy przy obecnym leczeniu, zdefiniowane jako średnio jedno lub więcej nocnych przebudzeń tygodniowo i objawy w ciągu dnia wymagające leczenia ratunkowego przez 2 lub więcej dni w tygodniu przez 4 tygodnie przed badaniem przesiewowym i przez 2 kolejne tygodnie do 4 tygodni przed randomizacją; co najmniej 1 udokumentowane zaostrzenie astmy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, zdefiniowane jako nasilone objawy astmy wymagające leczenia ogólnoustrojową kortykosteroidową terapią ratunkową; stosowanie wysokich dawek ICS, tj. minimalna dawka 500 mcg suchego proszku flutykazonu dwa razy 	<ul style="list-style-type: none"> zaostrzenie astmy wymagające intubacji w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub zaostrzenie wymagające leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami (lub zwiększenia wyjściowej dawki OCS) w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym; aktywna choroba płuc inna niż astma; leczenie omalizumabem w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym; podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia, palenie tytoniu przez 10 lub więcej paczkat[*].

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>dziennie lub dawka równoważna przez co najmniej 8 tygodni przed badaniem przesiewowym;</p> <ul style="list-style-type: none"> • obiektywne dowody na alergię na całoroczny aeroalergen, zdefiniowane jako pozytywny wynik testu skórniego lub odpowiedź in vitro (test radioalergosorbcyjny) w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym; • wyjściowa natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1, przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela) wynosząca od 40% do 80% wartości należnej; • poziom IgE w surowicy od 30 do 700 IU/ml; • masa ciała od 30 do 150 kg. 	
INNOVATE	<ul style="list-style-type: none"> • wiek od 12 do 75 lat; • pozytywny punktowy test skórny dla ≥ 1 całorocznego alergenu, na który występuje prawdopodobieństwo narażenia podczas badania oraz łączny poziom IgE w surowicy od ≥ 30 do ≤ 700 IU/ml; • ciężka, uporczywa astma wymagająca regularnego leczenia $> 1000 \mu\text{g}/\text{dzień}$ dipropionianem beklometazonu lub odpowiednikiem i LABA; • FEV1 ≥ 40 do $< 80\%$ przewidywanej normalnej wartości i utrzymujące się objawy astmy; • poprawa FEV1 $\geq 12\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 30 minut od inhalacji (do $400 \mu\text{g}$) lub nebulizacji (do 5 mg) salbutamolu, co oznacza, że obturacja oskrzeli jest odwracalna; 	<ul style="list-style-type: none"> • palacze lub palący w przeszłości ≥ 10 paczkolet; • leczenie zaostrzenia w ciągu 4 tygodni od randomizacji; • stosowanie metotreksatu, soli złota, troleandomycyny lub cyklosporyny w ciągu 3 miesięcy od pierwszej wizyty; • wcześniejsze leczenie omalizumabem.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • pomimo wysokich dawek ICS i LABA, występowanie ≥ 2 zaostrzeń wymagających stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub 1 ciężkie zaostrzenie [szczytowy przepływ wydechowy (PEF)/FEV1 < 60% rekordu osobistego, wymagający stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów] skutkujące hospitalizacją lub leczeniem na ostrym dyżurze w ciągu ostatnich 12 miesięcy; • dozwolone przyjmowanie dodatkowych leków na astmę, regularnie przyjmowane od >4 tygodni przed randomizacją w tym teofiliny, doustne b2-agoniści i przeciwleukotrieny; • dozwolone przyjmowanie doustnych kortykosteroidów podtrzymujących (maksymalnie 20 mg/dobę). 	

ACQ – *Asthma Control Questionnaire*; CT – tomografia komputerowa; EKG – elektrokardiogram; FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); FVC – natężona pojemność życiowa (ang. *forced vital capacity*); ICS – kortykosteroidy wziewne (ang. *inhaled corticosteroids*); LABA – długo działający beta₂-agonista; MRI – rezonans magnetyczny; OCS – kortykosteroidy doustne (ang. *oral corticosteroids*); pre-BD – przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela; QTc – skorygowany odstęp QT; RTG – zdjęcie rentgenowskie; S.C. – podanie podskórne.

* Paczkołata = (liczba papierosów dziennie/20) x liczba lat palenia).

3.2.5 Charakterystyka populacji

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji, które zostały uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższych tabelach (Tab. 19, Tab. 20, Tab. 21, Tab. 22, Tab. 23). W tabelach zawartych poniżej, podsumowano dane demograficznie jedynie dla tych ramion leczenia, które uwzględniono w ramach niniejszej analizy (tj. pominięto dane dla ramion leczenia, w których dawkowanie było niezgodne z ChPL/niezgodne z zapisami wnioskowanego/obowiązującego programu lekowego).

Tab. 19. Wyjściowe dane demograficzne dla badań dotyczących dupilumabu.

Charakterystyka	QUEST			VENTURE			Wenzel 2016 (DRI12544)		
	Placebo 1, 14 ml (N=317)	Dupilumab 200 mg Q2W (N=631)	Placebo 2, 00 ml (N=321)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=633)	Placebo (N=107)	300 mg Q2W (N=103)	Placebo (N=158)	200 mg Q2W (N=150)	300 mg Q2W (N=157)
Wiek, lata [średnia (±SD)]	48,2±15,6	47,9±15,3	48,2±14,7	47,7±15,6	50,7±12,8	51,9±12,5	49,0±12,7	51,0±13,4	47,5±12,4
Rasa biała, [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	100 (93,5)	97 (94,2)	119 (75,3)	114 (76,0)	129 (82,2)
Płeć żeńska, [n (%)]	198 (62,5)	387 (61,3)	218 (67,9)	394 (62,2)	65 (60,7)	62 (60,2)	54 (34,2)	54 (36,0)	54 (34,4)
Okres występowania astmy (lata) [średnia (±SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	19,17 (12,97)	20,76 (14,81)	21,96±16,46	23,95±15,73	20,21±13,43
Nigdy niepalący [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Liczba zaostreżeń w poprzednim roku [średnia (±SD)]	2,07±1,58	2,07±2,66	2,31±2,07	2,02±1,86	2,17±2,24	2,01±2,08	2,27±2,25	1,85±1,43	2,37±2,29
Duże dawki ICS [%]	172 (54,3)	317 (50,2)	167 (52,0)	323 (51,0)	107 (100)	103 (100)	77 (49,7)	75 (52,1)	79 (51,6)
FEV1 [l] przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym [średnia (±SD)]	1,76±0,61	1,78±0,62	1,75±0,57	1,78±0,60	1,63±0,61	1,53±0,53	1,82±0,55	1,79±0,52	1,85±0,53
Średni procent przewidywanej wartości FEV1 w punkcie wyjściowym, [% (±SD)]	58,43±13,22	58,38±13,52	58,35±13,87	58,51±13,52	52,69±15,14	51,64±15,28	60,96±10,72	61,23±11,00	60,76±10,39
Odwracalność obturacji oceniana za pomocą poprawy wyniku FEV1, [% (±SD)]	25,06±18,76	27,39±22,79	26,45±17,65	25,73±23,79	0,28±0,32	0,29±0,31	b.d.	b.d.	b.d.
ACQ-5, [średnia (±SD)]	2,71±0,73	2,76±0,80	2,77±0,77	2,77±0,76	2,58±1,09	2,42±1,24	2,69±0,80	2,73±0,82	2,80±0,83
ACQ-LQ, [średnia (±SD)]	4,26 (1,02)	4,31 (1,08)	4,30 (1,03)	4,28 (1,05)	b.d.	b.d.	4,12±1,10	4,03±1,15	3,91±1,13
Całkowita historia chorób atopowych [n (%)]	266 (83,9)	509 (80,7)	266 (82,9)	524 (82,8)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Atopowe zapalenie skóry [n (%)]	35 (11,0)	61 (9,7)	38 (11,8)	62 (9,8)	10 (9,3)	11 (10,7)	16 (10,4)	10 (6,7)	16 (10,4)
Podpowłokę nosa [n (%)]	73 (23,0)	141 (22,3)	80 (24,9)	145 (22,9)	38 (36)	33 (32)	18 (11,7)	25 (16,8)	30 (19,5)
Alergiczy niezbyt nosa [n (%)]	221 (69,7)	421 (66,7)	225 (70,1)	438 (69,2)	61 (57,0)	58 (56,3)	102 (66,2)	99 (66,4)	94 (61,0)
Alergia pokarmowa [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	10 (9,3)	10 (9,7)	b.d.	b.d.	b.d.
FeNO, ppb [średnia (±SD)]	34,47±28,54	34,45±34,91	38,39±38,00	34,01±29,74	39,62±34,12	35,55±28,34	38,95±34,79	39,25±36,67	37,16±29,86
FeNO, ppb ≥ 25 [%]	51,1	47,4	53,6	49,0	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Charakterystyka	QUEST		VENTURE		Wenzel 2016 (DRI12544)				
	Placebo 1,14 ml (N=317)	Dupilumab 200 mg Q2W (N=631)	Placebo 2,00 ml (N=321)	Dupilumab 300 mg Q2W (N=633)	Placebo (N=107)	300 mg Q2W (N=103)	Placebo (N=158)	200 mg Q2W (N=150)	300 mg Q2W (N=157)
FeNO, ppb \geq 50 [%]	22,4	18,9	23,4	19,6	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
IgE, IU/ml [średnia (\pm SD)]	394 \pm 625	461 \pm 818	448 \pm 797	415 \pm 701	b.d.	b.d.	419,31 \pm 736,31	416,21 \pm 607,07	367,83 \pm 555,50
Liczba eozynofili [komórek/mikrolitr] [średnia (\pm SD)]	370 \pm 338	349 \pm 345	391 \pm 419	351 \pm 369	325 \pm 298	370 \pm 316	b.d.	b.d.	b.d.
Pacjenci z liczbą EOS \geq 150 komórek/mikrolitr [n (%)]	232 (73,2)	438 (69,4)	237 (73,8)	452 (71,4)	69 (64,5)	81 (78,60)	b.d.	b.d.	b.d.
Pacjenci z liczbą EOS \geq 300 komórek/mikrolitr [n (%)]	148 (46,7)	264 (41,8)	142 (44,2)	277 (43,8)	41 (38,3)	48 (46,6)	68 (43,0)	65 (43,3)	64 (40,8)

ACQ-5 – Kwestionariusz Kontroli Astmy-5; AQLQ – Kwestionariusz Jakości Życia w Astmie; EOS – liczba eozynofili we krwi; FeNO – frakcja wydychanego tlenu azotu; FEV1 – nasłona objętość wydychowa w ciągu 1 sekundy; ICS – wziewny kortykosteroid; IgE – immunoglobulina typu E; Q2W – dawkowanie co 2 tygodnie; SD – odchylenie standardowe.

Tab. 20. Wyjściowe dane demograficzne dla badań dotyczących mepolizumabu.

Charakterystyka	MENSA		SIRIUS		MUSCA	
	Mepolizumab 100 mg (N=194)	Placebo (N=191)	Mepolizumab 100 mg (N=69)	Placebo (N=66)	Mepolizumab (N=274)	Placebo (N=277)
Wiek, lata [średnia (\pm SD)]	51 (b.d.)	49 (b.d.)	49,8	49,9	49,8 (14,0)	52,1 (12,9)
Rasa biała, [n (%)]	152 (78)	148 (77)	67 (97)	61 (92)	b.d.	b.d.
Płeć żeńska, [n (%)]	116 (60)	107 (56)	44 (64)	30 (45)	149 (54)	176 (64)
Okres występowania astmy (lata) [średnia (\pm SD)]	20,5 (12,9)	19,5 (14,6)	17,4 (11,8)	20,1 (14,4)	19,5 (14,7)	19,6 (15,0)
Nigdy niepalący [%]	144 (74)	134 (70)	41 (59)	41 (62)	203 (74)	201 (73)
Liczba zastrzeżeń w poprzednim roku [średnia (\pm SD)]	3,8 (2,74)*	3,6 (2,75)*	3,3 (3,39)*	2,9 (2,76)*	2,9 (1,9)	2,7 (1,5)
Duże dawki ICS [%]	194 (100)	191 (100)	69 (100)	66 (100)	274 (100)	277 (100)
FEV1 [l] przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym [średnia (\pm SD)]	1,73 (0,66)	1,86 (0,63)	1,90 (0,66)	2,00 (0,82)	19,5 (14,7)	1,7 (0,6)
Średni procent przewidywanej wartości FEV1 w punkcie wyjściowym, [% (\pm SD)]	59,3 (17,5)	62,4 (18,1)	59,6 (17,0)	57,8 (18,5)	55,5 (14,4)	55,2 (14,6)

Charakterystyka	MENZA		SIRIUS		MUSCA	
	Mepolizumab 100 mg (N=194)	Placebo (N=191)	Mepolizumab 100 mg (N=69)	Placebo (N=66)	Mepolizumab (N=274)	Placebo (N=277)
Odwracalność obturacji oceniana za pomocą poprawy wyniku FEV1, [% (± SD)]	27,9 (24,0)	27,4 (20,8)	27,3 (17,4)	24,7 (18,1)	22,0 (23,2)	20,5 (21,6)
ACQ-5, [średnia (± SD)]	2,26 (1,27)**	2,28 (1,19)**	b.d.	b.d.	2,2 (1,1)	2,2 (1,2)
ACQLQ, [średnia (± SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Całkowita historia chorób atopowych [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Atopowe zapalenie skóry [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	127 (46)	124 (45)
Polipowatość nosa [n (%)]	28 (14)	33 (17)	16 (23)	17 (26)	58 (21)	47 (17)
Alergiczny nieżyt nosa [n (%)]	95 (49)	95 (50)	28 (41)	34 (52)	b.d.	b.d.
FENO, ppb [średnia (± SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FENO, ppb ≥ 25 [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FENO, ppb ≥ 50 [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
IgE, IU/ml [średnia (±SD)]	150 (1,5) †	150 (1,5) †	117 (1,2) †	114 (1,3) †	b.d.	b.d.
Liczba eozynofili [komórek/mikrodlitr] [średnia (± SD)]	290 (1050) †	320 (938) †	250 (1,245) †	230 (1,001) †	0,30 ††	0,35 ††
Pacjenci z liczbą EOS ≥150 komórek/mikrodlitr [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	234 (85)	240 (87)
Pacjenci z liczbą EOS ≥300 komórek/mikrodlitr [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	186 (68) †††	165 (60) †††

ACQ-5 – Kwestionariusz kontroli astmy-5; ACQLQ – Kwestionariusz Jakości Życia w Astmiej; EOS – liczba eozynofili we krwi; FENO – frakcja wydychanego tlenu azotu; FEV1 – nasilona objętość wydechowa w ciągu 1 sekundy; ICS – wziewny kortykosteroid; IgE – immunoglobuliny typu E; SD – odchylenie standardowe.

* – ciężkie zaostżenia, ** – wyniki kwestionariusza kontroli astmy wynoszą od 0 do 6, przy czym wyższe wyniki wskazują na gorszą kontrolę; † – średnia geometryczna (SD w skali logarytmicznej) loge); †† – średnia geometryczna [109/1]; ††† – w ciągu 12 miesięcy/ przed badaniem.

Tab. 21. Wyjściowe dane demograficzne dla badań dotyczących benralizumabu.

Charakterystyka	SIROCCO	CALIMA	SOLANA	ZONDA
	Placebo (N=407)	Benralizumab 30 mg Q8W (N=398)	Placebo (N=440)	Benralizumab 30 mg Q8W (N=441)
Wiek, lata [średnia (±SD)]	48,7 (14,9)	47,6 (14,5)	48,8 (15,1)	49,0 (14,3)
Rasa biała, [n (%)]	302 (74)	287 (72)	372 (85)	369 (84)
Płeć żeńska, [n (%)]	269 (66%)	252 (63%)	264 (60%)	273 (62%)
Okres występowania astmy (lata) [średnia (±SD)]	14,2 (1,1-72,4)*	14,4 (1,1-66,9)*	16,2 (1,2-69,9)*	16,8 (1,1-64,6)*
Nigdy niepalący [%]	b.d.	b.d.	349 (79)	348 (79)
Liczba zaostreżeń w poprzednim roku [średnia (±SD)]	3,0 (1,8)	2,8 (1,5)	2,7 (1,6)	2,7 (1,4)
Duże dawki ICS [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FEV1 [l] przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym [średnia (± SD)]	1,660 (0,584)	1,680 (0,582)	1,771 (0,645)	1,759 (0,641)
Średni procent przewidywanej wartości FEV1 w punkcie wyjściowym, [% (± SD)]	56,6 (15,0)	56,1 (14,6)	58,0% (14,9)	57,9 (14,9)
Odwrotność oceniana za pomocą poprawy wyniku FEV1, [% (± SD)]	20 (-26 do 154)*	22 (-12 do 157)*	20 (-18 do 814)*	20 (-13 do 171)*
ACQ-6, [średnia (± SD)]	2,87 (0,94)	2,80 (0,88)	2,69 (0,92)	2,75 (0,93)
ACQLO ₂ , [średnia (± SD)]	3,90 (1,02)	3,94 (1,00)	3,96 (1,03)	3,85 (1,02)
Całkowita historia chorób atopowych [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Atopowe zapalenie skóry [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Polipowatość nosa [n (%)]	79 (19)	74 (19)	73 (17)	65 (15)
Alergiczy nieżyt nosa [n (%)]	220 (54)	219 (55)	248 (56)	227 (51)
FENO ₁ , ppb [średnia (±SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FENO ₂ , ppb ≥ 25 [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FENO ₂ , ppb ≥ 50 [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
IgE, IU/ml [średnia (±SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Placebo (N=115)	Benralizumab 30 mg Q8W (N=118)	Placebo (N=75)	Benralizumab 30 mg Q8W (N=73)
Wiek, lata [średnia (±SD)]	50,9 (12,34)	49,9 (13,62)	50,9 (12,34)	49,9±11,7
Rasa biała, [n (%)]	67 (58)	69 (59)	74 (63)	70 (93)
Płeć żeńska, [n (%)]	83 (72)	83 (72)	83 (72)	48 (64)
Okres występowania astmy (lata) [średnia (±SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	10,5 (1,1-54,5)*
Nigdy niepalący [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Liczba zaostreżeń w poprzednim roku [średnia (±SD)]	2,4 (0,83)	2,5 (1,27)	2,4 (0,83)	2,5±1,8
Duże dawki ICS [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FEV1 [l] przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym [średnia (± SD)]	1,655 (556)	1,740 (636)	1,655 (556)	1,931±0,662
Średni procent przewidywanej wartości FEV1 w punkcie wyjściowym, [% (± SD)]	59,6 (14,4)	60,4 (14,6)	59,6 (14,4)	62,0±16,5
Odwrotność oceniana za pomocą poprawy wyniku FEV1, [% (± SD)]	32,6 (21,2)	30,7 (17,0)	32,6 (21,2)	16,4 (-5,4 do 93,4)*
ACQ-6, [średnia (± SD)]	2,61 (0,89)	2,65 (0,88)	2,61 (0,89)	2,7±1,0
ACQLO ₂ , [średnia (± SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	4,1±1,1
Całkowita historia chorób atopowych [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	37 (49)
Atopowe zapalenie skóry [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Polipowatość nosa [n (%)]	28 (37)	28 (37)	28 (37)	20 (27)
Alergiczy nieżyt nosa [n (%)]	30 (40)	30 (40)	30 (40)	40 (55)
FENO ₁ , ppb [średnia (±SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FENO ₂ , ppb ≥ 25 [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FENO ₂ , ppb ≥ 50 [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
IgE, IU/ml [średnia (±SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	2,4±1,2	2,4±1,2	2,4±1,2	2,4±1,2
	4,4±1,2	4,4±1,2	4,4±1,2	4,4±1,2
	29 (40)	29 (40)	29 (40)	29 (40)
	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	20 (27)	20 (27)	20 (27)	20 (27)
	40 (55)	40 (55)	40 (55)	40 (55)
	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Charakterystyka	SIROCCO		CALIMA		SOLANA		ZONDA	
	Placebo (N=407)	Bernalizumab 30 mg Q8W (N=398)	Placebo (N=440)	Bernalizumab 30 mg Q8W (N=441)	Bernalizumab 30 mg (N=118)	Placebo (N=115)	Placebo (N=75)	Bernalizumab 30 mg Q8W (N=73)
Liczba eozynofili [komórek/mikrolitr] [średnia (± SD)]	370 (0-2690)*	360 (0-3100)*	371 (0-4494)*	400 (0-2600)*	434,3 (233,44)	441,9 (258,29)*	535 (160-4550)*	437 (154-2140)*
Pacjenci z liczbą EOS \geq 150 komórek/mikrolitr [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	75 (100)	73 (100)
Pacjenci z liczbą EOS \geq 300 komórek/mikrolitr [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	64 (85)	61 (84)

ACQ-5 – Kwestionariusz Kontroli Astmy-5; AQLQ – Kwestionariusz Jakości Życia w Astmie; EOS – liczba eozynofili we krwi; FEV₀ – frakcja wydychanego tlenu azotu; FEV₁ – nasilona objętość wydechowa w ciągu 1 sekundy; ICS – wziewny kortykosteroid; Ige – immunoglobuliny typu E; Q8W – dawkiowanie co 8 tygodni; SD – odchylenie standardowe.
* mediana (zakres).

Tab. 22. Wyjściowe dane demograficzne dla badań dotyczących reslizumabu.

Charakterystyka	Castro 2015 (Badanie 1)		Castro 2015 (Badanie 2)	
	Placebo (N=244)	Reslizumab (N=245)	Placebo (N=232)	Reslizumab (N=232)
Wiek, lata [średnia (IQR)]	49 (38-57)	48 (38-57)	48 (39,5-57)	48 (37-56,5)
Rasa biała, [n (%)]	182 (75)	173 (71)	169 (73)	168 (72)
Płeć żeńska, [n (%)]	161 (66)	142 (58)	150 (65)	144 (62)
Okres występowania astmy (lata) [średnia (±SD)]	18,8 (14,2)	19,7 (15,2)	18,7 (13,3)	18,2 (14,4)
Nigdy niepalący [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Liczba zastrzeżeń w poprzednim roku [średnia (±SD)]	2,1 (2,3)	1,9 (1,6)	2,0 (1,8)	1,9 (1,6)
Duże dawki ICS [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FEV ₁ [l] przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym [średnia (± SD)]	1,93 (0,80)	1,89 (0,73)	2,00 (0,67)	2,13 (0,78)
Średni procent przewidywanej wartości FEV ₁ w punkcie wyjściowym, [% (± SD)]	65,0 (19,8)	63,6 (18,6)	68,0 (18,9)	70,4 (21,0)

Charakterystyka	Castro 2015 (Badanie 1)		Castro 2015 (Badanie 2)	
	Placebo (N=244)	Reslizumab (N=245)	Placebo (N=232)	Reslizumab (N=232)
Odwrotność obturacji oceniana za pomocą poprawy wyniku FEV ₁ , [% (± SD)]	26,3 (18,1)	26,1 (15,5)	28,7 (23,8)	28,1 (16,1)
ACQ-7, [średnia (± SD)]	2,76 (0,88)	2,66 (0,85)	2,61 (0,79)	2,57 (0,89)
ACQLQ, [średnia (± SD)]	4,16 (1,09)	4,30 (1,12)	4,22 (1,08)	4,35 (1,02)
Całkowita historia chorób atopowych [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Atopowe zapalenie skóry [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Polipowatość nosa [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Alergiczny nieżyt nosa [n (%)]	6 (2)	13 (5)	10 (4)	6 (3)
FENO, ppb [średnia (±SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FENO, ppb ≥ 25 [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FENO, ppb ≥ 50 [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
IgE, IU/ml [średnia (±SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Liczba eozynofili [komórek/mikrolitr] [średnia (± SD)]	624 (590)	696 (768)	688 (682)	610 (412)
Pacjenci z liczbą EOS ≥150 komórek/mikrolitr [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Pacjenci z liczbą EOS ≥300 komórek/mikrolitr [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

ACQ-5 – Kwestionariusz Kontroli Astmy-5; ACQLQ – Kwestionariusz Jakości Życia w Astmie; EOS – liczba eozynofili we krwi; FENO – frakcja wydychanego tlenu azotu; FEV₁ – nasilona objętość wydechowa w ciągu 1 sekundy; ICS – wziewny kortykosteroid; IgE – immunoglobulina typu E; IQR – zakres międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); SD – odchylenie standardowe.

Tab. 23. Wyjściowe dane demograficzne dla badań dotyczących omalizumabu.

Charakterystyka	EXTRA		INNOVATE	
	Placebo (N=421)	Omalizumab (N=427)	Placebo (N=210)	Omalizumab (N=209)
Wiek, lata [średnia (±SD)]	45 (14)	44 (14)	43,3 (13,49)	43,4 (13,29)
Rasa biała, [n (%)]	318 (76)	313 (73)	164 (78,1)	163 (78,0)
Płeć żeńska, [n (%)]	295 (70)	262 (61)	138 (65,7)	141 (67,5)

Charakterystyka	EXTRA		INNOVATE	
	Placebo (N=421)	Omalizumab (N=427)	Placebo (N=210)	Omalizumab (N=209)
Okres występowania astmy (lata) [średnia (±SD)]	22,8 (15,4)	24,7 (15,8)	22,7 (14,72)	23,3 (15,23)
Nigdy niepalący [%]	b.d.	b.d.	77,1	75,1
Liczba zaostrzeń w poprzednim roku [średnia (±SD)]	2 (2)	2 (2)	b.d.	b.d.
Duże dawki ICS [%]	421 (100)	427 (100)	210 (100)	209 (100)
FEV1 [l] przed podaniem dawki leku w punkcie wyjściowym [średnia (± SD)]	b.d.	b.d.	61,6 (13,83)	61,0 (14,42)
Średni procent przewidywanej wartości FEV1 w punkcie wyjściowym, [% (± SD)]	64 (14)	65 (15)	61,6 (13,83)	61,0 (14,42)
Odwracalność obturacji oceniana za pomocą poprawy wyniku FEV1, [% (± SD)]	b.d.	b.d.	24,5 (23,27)	28,9 (23,27)
ACQ-5, [średnia (± SD)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
ACQ-LQ ₂ [średnia (± SD)]	4 (1)	4 (1)	3,9 (1,12)	3,9 (1,05)
Całkowita historia chorób atopowych [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Atopowe zapalenie skóry [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Podpowłoka nosa [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Alergiczny nieżyt nosa [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FeNO ₂ ppb [średnia (±SD)]	29 (30)	29 (27)	b.d.	b.d.
FeNO ₁ ppb ≥ 25 [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
FeNO ₂ ppb ≥ 50 [%]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
IgE _s IU/ml [średnia (±SD)]	175 (134)	179 (135)	189,6 (153,1)	197,6 (145,2)
Liczba eozynofili [komórek/mikrolitr] [średnia (± SD)]	358 (332)	344 (289)	b.d.	b.d.
Pacjenci z liczbą EOS ≥150 komórek/mikrolitr [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
Pacjenci z liczbą EOS ≥300 komórek/mikrolitr [n (%)]	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Charakterystyka	EXTRA		INNOVATE	
	Placebo (N=421)	Omalizumab (N=427)	Placebo (N=210)	Omalizumab (N=209)

ACQ-5 – kwestionariusz kontroli astmy; 5; AQLQ – Kwestionariusz Jakości Życia w Astmie; EOS – liczba eozynofili we krwi; FE_{NO} – frakcja wydychanego tlenu azotu; FEV₁ – nasilona objętość wydechowa w ciągu 1 sekundy; ICS – wziewny kortykosteroid; IGE – immunoglobuliny typu E; SD – odchylenie standardowe.

3.2.6 Zgodność populacji z badań klinicznych z populacją docelową

Na podstawie zapisów wnioskowanego programu lekowego oraz informacji zawartych w 3 badaniach RCT zidentyfikowanych dla dupilumabu, w ramach niniejszej analizy wyodrębniono trzy subpopulacje pacjentów:

- pacjenci z astmą eozynofilową i brakiem steroidozależności;
- pacjenci z astmą eozynofilową i steroidozależnością;
- pacjenci z astmą alergiczną.

W ramach aktualnie obowiązującego PL, w przypadku pacjentów z astmą eozynofilową refundowany jest benralizumab oraz mepolizumab, natomiast w przypadku pacjentów z astmą alergiczną refundowany jest omalizumab. W 2018 roku, pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w astmie eozynofilowej otrzymał również reslizumab, który jak dotąd nie jest jednak refundowany w Polsce. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową, dupilumab porównano z benralizumabem, mepolizumabem oraz reslizumabem jako komparatorem dodatkowym. Natomiast w przypadku astmy alergicznej, dupilumab porównano z omalizumabem.

W [REDACTED] podsumowano kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. W celu porównania zgodności populacji z badań klinicznych z populacją docelową, uwzględniono główne kryteria włączenia. W ramach kryteriów włączenia badań do niniejszej analizy, przyjęto *a priori*, że kryteria wyszukiwania badań w kontekście populacji docelowej będą szersze względem zapisów wnioskowanego/obowiązującego PL, ponieważ mało prawdopodobne jest odnalezienie dedykowanego badania klinicznego adresującego wszystkie kryteria włączenia jak i wykluczenia z PL. Oprócz kryteriów wymienionych w [REDACTED], we wnioskowanym programie lekowym pojawia się m.in. kryterium dotyczące stopnia ciężkości astmy, tj. astma ciężka. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w najnowszych wytycznych GINA [GINA 2020], ciężka astma definiowana jest jako astma która wymaga leczenia 4-5 stopnia, tj. stosowania średnich/wysokich dawek ICS + inny lek kontrolujący astmę. W badaniach zidentyfikowanych dla dupilumabu, wszyscy pacjenci stosowali średnie/wysokie dawki ICS oraz dodatkowo stosowali inny lek kontrolujący astmę, co oznacza, że spełnili definicję astmy stopnia ciężkiego podaną w wytycznych GINA.

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

W pierwszej kolejności przeanalizowano populacje ITT (populacje z 3 zidentyfikowanych badań dla dupilumabu) pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do PL wymienionych w [REDACTED]. Przeprowadzona analiza wykazała, że cała populacja pacjentów włączona do badań (ITT) jest znacznie szersza niż populacja zdefiniowana we wnioskowanym programie lekowym, a tym samym uwzględnienie w niniejszym opracowaniu wyników raportowanych dla populacji ITT wiąże się z dość wysokim stopniem niezgodności populacji włączonej do badań RCT względem populacji wynikającej z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego – patrz [REDACTED]. W celu zniwelowania tych różnic, zidentyfikowane badania RCT dla dupilumabu, przejrano pod kątem wyników opublikowanych dla subpopulacji pacjentów najbardziej zbliżonych do zapisów wnioskowanego programu lekowego – patrz [REDACTED]. W przypadku większości analizowanych kryteriów (zwłaszcza w przypadku pól oznaczonych kolorem czerwonym dla ITT, co oznaczało dość wysoki stopień niezgodności z populacją docelową), uwzględnienie wyników dla subpopulacji przyczyniło się do uzyskania całkowitej/częściowej zgodności z populacją docelową. Podsumowując, w przypadku uwzględnienia wyników dla subpopulacji pacjentów wyodrębnionych z badań dla dupilumabu, wszystkie analizowane pola dotyczące zgodności subpopulacji z populacją docelową oznaczano kolorem żółtym (częściowa zgodność) lub kolorem zielonym (całkowita zgodność). Wyjątek stanowi subpopulacja pacjentów z astmą alergiczną z badania Wenzel 2016, w przypadku której nie zidentyfikowano wyników dla subpopulacji ograniczonej ze względu na poziom eozynofili, w związku z czym subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną z badania Wenzel 2016 nie uwzględniono w ramach analizy (badanie Wenzel 2016 uwzględniono jedynie w przypadku astmy eozynofilowej).

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

Uwzględnienie wyników dla subpopulacji z badań dla dupilumabu, przyczyniło się do poprawienia stopnia zgodności z populacją docelową, przy czym nie udało się zapewnić 100% zgodności w zakresie analizowanych kryteriów. W przypadku części pól uzyskano zgodność częściową (pola oznaczone kolorem żółtym). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

W przypadku komparatorów, podobnie jak w przypadku badań dla dupilumabu, również poszukiwano wyników raportowanych dla subpopulacji pacjentów, najbardziej zbliżonych do subpopulacji opracowanych dla dupilumabu (patrz [REDACTED]). W Tab. 28 przedstawiono zgodność subpopulacji z badań dla dupilumabu z subpopulacjami z badań dla komparatorów. Największe niezgodności uzyskano w zakresie liczby zastrzeżeń. W przypadku badań dla komparatorów, najczęściej kryterium włączenia stanowiła liczba zastrzeżeń ≥ 2 , natomiast w przypadku badań dla dupilumabu liczba zastrzeżeń ≥ 1 . Heterogeniczność porównywanych populacji przyczynia się do obniżenia wiarygodności wniosków płynących z porównania pośredniego. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki opracowania wtórnego, w którym autorzy subpopulacje dla dupilumabu idealnie dopasowali do dostępnych danych dla komparatorów [Bateman 2020]. Lepsze dopasowanie do komparatorów wiąże się z wyższą wiarygodnością wniosków

płynących z porównania pośredniego. Wyniki raportowane w Bateman 2020 omówiono w rozdziale 4.1.

Tab. 28. Porównanie subpopulacji z badań dla dupilumabu z subpopulacjami z badań dla komparatorów.

Badanie	Dawka ICS [mcg]	Poziom eozynofili [komórek/ μ l] /poziom IgE w przypadku astmy alergicznej [IU/ml]	Liczba zastrzeżeń	Wiek pacjentów [lata]
Astma eozynofilowa, z brakiem steroidozależności				
Dupilumab				
QUEST	>500 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 1	≥ 12
Wenzel 2016	>500 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 1	≥ 18
Mepolizumab				
MENSA	≥ 880 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 2	≥ 12
MUSCA	≥ 880 mcg ≥ 18 lat i ≥ 440 mcg 12-17 lat	≥ 300	≥ 2	≥ 12
Benralizumab				
CALIMA	≥ 500 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 2	≥ 12
SIROCCO	>500 mcg ≥ 18 lat i ≥ 500 mcg 12-17 lat	≥ 300	≥ 2	≥ 12
SOLANA	≥ 500 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 2	≥ 18
Reslizumab				
Castro 2015	≥ 440 mcg flutykazonu	≥ 400	≥ 1	≥ 12
Astma eozynofilowa, ze steroidozależnością				
Dupilumab				
VENTURE	>500 mcg flutykazonu	≥ 300	Brak ograniczeń (średnio 2,09 zastrzeżeń/pacjenta)	≥ 12
Mepolizumab				
SIRIUS	≥ 880 mcg ≥ 18 lat i ≥ 440 mcg 12-17 lat	≥ 150 lub ≥ 300 ; około 63% ≥ 300	Brak ograniczeń (średnio 3,1 zastrzeżeń/pacjenta)	≥ 12
Benralizumab				
ZONDA	>500 mcg flutykazonu	≥ 150 ; około 85% ≥ 300	≥ 1	≥ 18

Badanie	Dawka ICS [mcg]	Poziom eozynofili [komórek/ μ l] /poziom IgE w przypadku astmy alergicznej [IU/ml]	Liczba zastrzeń	Wiek pacjentów [lata]
Astma alergiczna (we wszystkich poniżej wymienionych badaniach, w przypadku astmy alergicznej uwzględniono subpopulację pacjentów z alergią na alergeny całoroczne)				
Dupilumab				
QUEST	≥ 500 mcg flutykazonu	EOS ≥ 150 /IgE ≥ 30	≥ 1	≥ 12
Omalizumab				
EXTRA	≥ 500 mcg flutykazonu	EOS ≥ 260 /IgE 30-700	≥ 1	≥ 12
INNOVATE	> 500 mcg flutykazonu	EOS ≥ 300 /IgE 30-700	≥ 2	≥ 12

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

3.2.7 Zestawienie punktów końcowych

W pierwszej kolejności zidentyfikowano punkty końcowe, raportowane dla wyodrębnionych subpopulacji pacjentów z badań dla dupilumabu. W kolejnych krokach poszukiwano adekwatnych punktów końcowych raportowanych dla subpopulacji pacjentów z badań dla komparatorów. Punkty końcowe uwzględnione w ramach niniejszej analizy podsumowano w Tab. 29.

Tab. 29. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.

Punkt końcowy	Komentarz
Skuteczność – punkty uwzględnione w analizie	
Roczna częstość występowania ciężkich zastrzeń astmy	Zdefiniowana jako pogorszenie astmy prowadzące do konieczności leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami (≥ 3 dni) lub hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym prowadzącej do leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami.
Średnia zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	Wyniki z zakresu niniejszego punktu końcowego uwzględniono dla następujących punktów czasowych: 12., 24. oraz 52. tydzień leczenia. W analizie uwzględniono średnią zmianę FEV1 raportowaną w litrach (w przypadku analizy subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową) oraz raportowaną w procentach (w przypadku analizy subpopulacji z astmą alergiczną i jedynie w przypadku wyników raportowanych w opracowaniu wtórnym Bateman 2020).
Kontrola objawów astmy (skala ACQ)	Oceniana za pomocą kwestionariusza <i>Asthma Control Questionnaire</i> . W przypadku badań dla dupilumabu, zastosowano skróconą wersję kwestionariusza, tj. ACQ-5 (wariant zawierający 5 pytań). Niższy wynik otrzymany w ACQ oznacza lepszą kontrolę objawów choroby. Szczegółowe informacje na temat powyższego kwestionariusza zamieszczono w aneksie 7.

Punkt końcowy	Komentarz
Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową	Binarne punkty końcowe, uwzględnione jedynie w przypadku subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową i steroidozależnością.
Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień	
Odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy	
Skuteczność – punkty nieuwzględnione w analizie	
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza AQLQ	Punkt końcowy uwzględniony w kryteriach włączenia w zakresie ocenianych efektów. Nie uwzględniono jego w analizie, ze względu na brak zidentyfikowania jego wyników raportowanych dla wyodrębnionych subpopulacji pacjentów z badań dla dupilumabu. Powyższego punktu końcowego nie analizowano również w opracowaniu Bateman 2020.
Procentowe zmniejszenie dawki OCS względem wartości wyjściowej przy jednoczesnym utrzymaniu kontroli astmy	Pierwszorzędowy punkt końcowy z badania VENTURE. Nie uwzględniono go w analizie, ponieważ w przypadku komparatorów raportowany był w formie mediany, natomiast w przypadku badania VENTURE (dla subpopulacji pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300) raportowany był w formie średniej zmiany.
Pozostałe punkty końcowe	W analizie przedstawiono wyłącznie te punkty końcowe, w przypadku których możliwe było przeprowadzenie analizy porównawczej. Nie przedstawiano punktów końcowych w sytuacji, gdy dane dostępne były tylko dla interwencji lub tylko dla komparatora, a także w sytuacji, gdy sposób zdefiniowania punktu końcowego lub przedstawienia wyniku uniemożliwił przeprowadzenie porównania.
Bezpieczeństwo	
Zdarzenia niepożądane	W celu określenia profilu bezpieczeństwa, analizę oparto na wynikach z populacji ITT, a więc populacji szerszej niż wnioskowana, co pozwala na dobre określenie profilu bezpieczeństwa leku. W przypadku analizy bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawiania statystyk, a dane z zakresu profilu bezpieczeństwa podsumowano jedynie w formie tabelarycznej.

ACQ – *Asthma Control Questionnaire*; AQLQ – *Asthma Quality of Life Questionnaire*; ASUI – *Asthma Symptom Utility Index*; FEV1 – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); OCS –kortykosteroidy doustne (ang. *oral corticosteroids*).

3.2.8 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach włączonych do analizy przedstawiono w poniższej tabeli. W tabelach zawartych poniżej, podsumowano dane jedynie dla tych ramion leczenia, które uwzględniono w ramach niniejszej analizy (tj. pominięto dane dla ramion leczenia, w których dawkowanie było niezgodne z ChPL/niezgodne z zapisami wnioskowanego/obowiązującego programu lekowego).

Tab. 30. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w poszczególnych badaniach.

Ramie leczenia	Populacja ITT, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia			
			Zdarzenia niepożądane, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Naruszenie protokołu, n (%)	Inne, n (%)
Badania dla dupilumabu						
QUEST						
Placebo 1,14 ml	317	22 (6,9%)	9 (40,9%)	–	1 (4,5%)**	12 (54,5%)
Dupilumab 200 mg Q2W	631	45 (7,1%)	7 (15,6%)	–	1 (2,2%)**	37 (82,2%)
Placebo 2,00 ml	321	20 (6,2%)	1 (5,0%)	–	2 (10,0%)**	17 (85,0%)
Dupilumab 300 mg Q2W	633	51 (8,1%)	12 (23,5%)	–	2 (3,9%)**	37 (72,5%)
Wenzel 2016 (DRI12544)						
Placebo	158	12 (7,6%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)	3 (25,0%)**	3 (25,0%)
200 mg Q2W	150	13 (8,7%)	6 (46,2%)	–	2 (23,1%)**	5 (38,5%)
300 mg Q2W	157	8 (5,1%)	4 (50,0%)	–	–	4 (50,0%)
VENTURE						
Placebo	107	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
300 mg Q2W	103	3 (2,9%)	1 (33,3%)	–	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Badania dla mepolizumabu						
MENSA						
Placebo	191	12 (6,3%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	–	7 (58,3%)
Mepolizumab 100 mg	194	9 (4,6%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	–	6 (66,7%)
SIRIUS						
Placebo	66	4 (6,1%)	3 (75,0%)	–	–	1 (25,0%)
Mepolizumab 100 mg	69	3 (4,3%)	3 (100%)	–	–	–
MUSCA						
Placebo	277	14 (5,1%)	2 (14,3%)	2 (14,3%)	–	10 (71,4%)
Mepolizumab	274	5 (1,8%)	2 (40%)	–	–	3 (60,0%)
Badania dla benralizumabu						
SIROCCO						
Placebo	407	40 (9,8%)	1 (2,5%)	–	2 (5,0%)***	37 (92,5%)
Benralizumab 30 mg Q8W	398	40 (10,1%)	5 (12,5%)	–	2 (5,0%)***	33 (82,5%)
CALIMA						
Placebo	440	38 (8,6%)	4 (10,5%)	–	2 (5,3%)***	32 (84,2%)
Benralizumab 30 mg Q8W	441	51 (11,6%)	3 (5,9%)	–	1 (2,0%)***	47 (92,2%)
SOLANA						
Placebo	115	2 (1,7%)	–	–	–	2 (100,0%)
Benralizumab 30 mg	118	3 (2,5%)	1 (33,3%)	–	–	2 (66,7%)
ZONDA						
Placebo	75	3 (4,0%)	1 (33,3%)	–	–	2 (66,7%)
Benralizumab 30 mg Q8W	73	4 (5,5%)	–	–	–	4 (100,0%)
Badania dla restlizumabu						

Ramie leczenia	Populacja ITT, N	Przerwanie leczenia łącznie, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia			
			Zdarzenia niepożądane, n (%)	Brak skuteczności, n (%)	Naruszenie protokołu, n (%)	Inne, n (%)
Castro 2015 (Badanie 1)						
Placebo	244	29 (11,9%)	7 (24,1%)	–	2 (6,9%)	20 (69,0%)
Reslizumab	245	27 (11,0%)	4 (14,8%)	–	3 (11,1%)	20 (74,1%)
Castro 2015 (Badanie 2)						
Placebo	232	33 (14,2%)	9 (27,3%)	4 (12,1%)	1 (3,0%)	19 (57,6%)
Reslizumab	232	30 (12,9%)	8 (26,7%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	18 (60,0%)
Badania dla omalizumabu						
EXTRA						
Placebo	421	94 (23,3%)	11 (11,7%)	–	–	83 (88,3%)
Omalizumab	427	83 (19,4%)	16 (19,3%)	–	–	67 (80,7%)
INNOVATE						
Placebo	210	b.d.†	b.d.†	b.d.†	b.d.†	b.d.†
Omalizumab	209	b.d.†	b.d.†	b.d.†	b.d.†	b.d.†

b.d. – brak danych; Q2W – dawkowanie co 2 tygodnie; Q8W – dawkowanie co 8 tygodni.

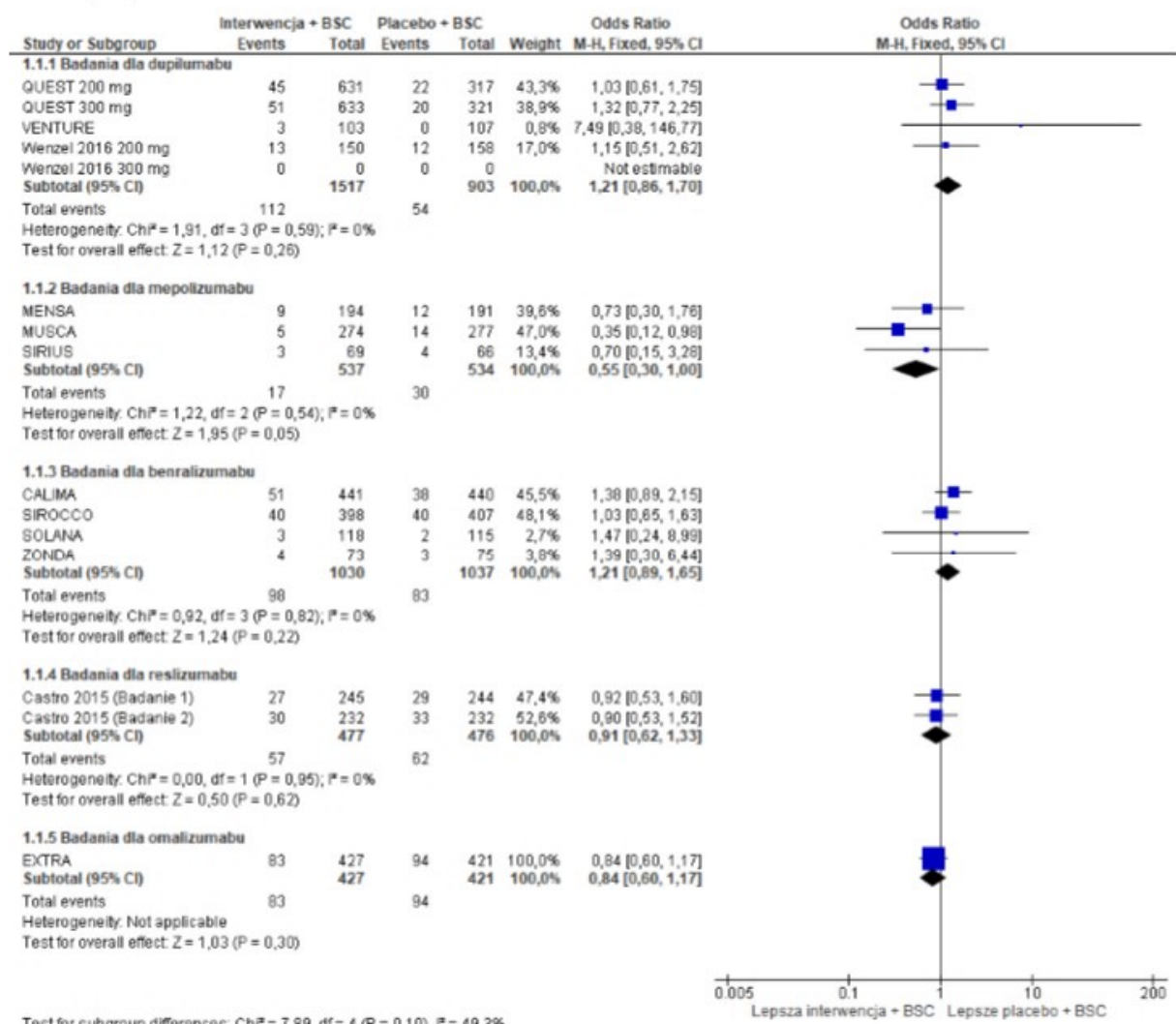
* Wartości procentowe odnoszą się do łącznej liczebności pacjentów, którzy przegrali liczenie; ** Niska zgodność z protokołem;

*** Poważna niezgodność z protokołem.

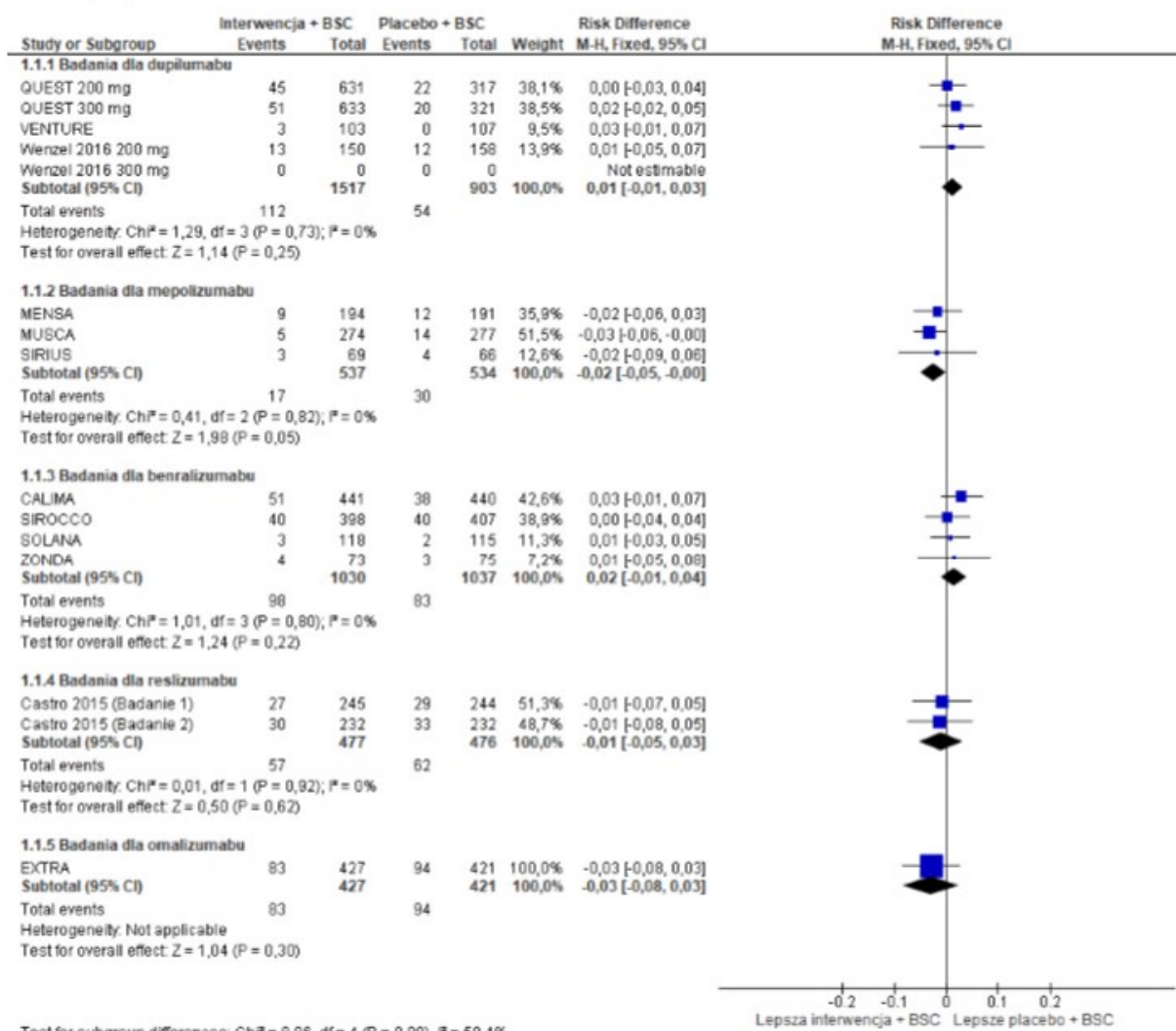
† W badaniu raportowano jedynie dane dotyczące przerwania leczenia dla pacjentów po randomizacji [łącznie 482 pacjentów, z których 52 zaprzestało leczenia – 30 pacjentów (12,2%) oraz 22 pacjentów (9,3%) odpowiednio w grupie omalizumabu oraz placebo, w tym z powodu występowania zdarzeń niepożądanych – 11 pacjentów (4,5%) oraz 4 pacjentów (1,7%) odpowiednio w grupie omalizumabu oraz placebo]. Brak danych dotyczących populacji PITT (populacja pierwotna zgodna z intencją leczenia).

W przypadku wszystkich uwzględnionych badań, odsetek chorych, którzy przegrali leczenie był porównywalny w grupie interwencji + BSC i w grupie placebo + BSC (jedynie w przypadku badania MUSCA, istotnie statystycznie więcej pacjentów przerwało leczenie z ramienia placebo niż z ramienia mepolizumabu, wynik istotny statystycznie zarówno w przypadku OR jak i RD). Uzyskane wyniki podsumowano na Rys. 5 i Rys. 6.

Rys. 5. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w analizowanych badaniach (OR).



Rys. 6. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w analizowanych badaniach (RD).



3.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. Poszukiwano badań RCT, zawierających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dupilumabu oraz uwzględnionych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu astmy, które spełniałyby kryteria włączenia opisane w rozdziale 2.2. Podczas przeszukiwania posłużono się następującymi słowami kluczowymi: *dupilumab*, *mepolizumab*, *benralizumab*, *reslizumab*, *omalizumab*, *asthma*. Pod uwagę wzięto jedynie badania zakończone z opublikowanymi wynikami. W trakcie przeszukiwania rejestrów, zidentyfikowano wszystkie badania uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Nie zidentyfikowano żadnego nowego badania, które spełniłoby kryteria włączenia do analizy.

W Tab. 31 i Tab. 32 podsumowano wyniki przeszukiwania obu rejestrów.

Tab. 31. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 06.08.2020.

Numer badania (<i>ClinicalTrials.gov Identifier</i>)	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Dupilumab		
NCT02528214	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Severe Steroid Dependent Asthma.	VENTURE – badanie włączone do analizy
NCT02414854	A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Persistent Asthma.	QUEST – badanie włączone do analizy
NCT01854047	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients With Moderate to Severe Uncontrolled Asthma.	Wenzel 2016 – badanie włączone do analizy
Mepolizumab		
NCT01691508	MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects With Severe Refractory Asthma.	SIRIUS – badanie włączone do analizy
NCT01691521	MEA115588 A Randomised, Double-blind, Double-dummy, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre Study of the Efficacy and Safety of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Uncontrolled Refractory Asthma.	MENSA – badanie włączone do analizy
NCT02281318	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multi-centre 24-week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Mepolizumab Adjunctive Therapy in Subjects With Severe Eosinophilic Asthma on Markers of Asthma Control.	MUSCA – badanie włączone do analizy
Benralizumab		
NCT02869438	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Onset of Effect and Time Course of Change in Lung Function With Benralizumab in Severe, Uncontrolled Asthma Patients With Eosinophilic Inflammation.	SOLANA – badanie włączone do analizy
NCT02075255	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3 Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) to Reduce Oral Corticosteroid Use in Patients With Uncontrolled Asthma on High Dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist and Chronic Oral Corticosteroid Therapy (ZONDA).	ZONDA – badanie włączone do analizy
NCT01928771	A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase III Efficacy and Safety Study of Benralizumab (MEDI-563) Added to High-dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β_2 Agonist in Patients With Uncontrolled Asthma.	SIROCCO – badanie włączone do analizy

Numer badania (ClinicalTrials.gov Identifier)	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT01914757	A Multicentre, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebocontrolled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Benralizumab in Asthmatic Adults and Adolescents Inadequately Controlled on Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting B2 Agonist (CALIMA).	CALIMA – badanie włączone do analizy
Reslizumab		
NCT01285323	A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma.	Castro 2015 Study 1 – badanie włączone do analizy
NCT01287039	A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the Reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 Years of Age) With Eosinophilic Asthma.	Castro 2015 Study 2 – badanie włączone do analizy
Omalizumab		
NCT00314574	A Phase IIIb Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Xolair in Subjects With Moderate to Severe Persistent Asthma Who Are Inadequately Controlled With High-Dose Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Beta-Agonists.	EXTRA – badanie włączone do analizy

Tab. 32. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu – data ostatniego przeszukania: 06.08.2020.

Numer badania (EudraCT number)	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Dupilumab		
2015-001573-40	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Steroid Dependent Asthma.	VENTURE – badanie włączone do analizy
2014-004940-36	A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Persistent Asthma.	QUEST – badanie włączone do analizy
2013-000856-16	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Uncontrolled Asthma.	Wenzel 2016 – badanie włączone do analizy
Mepolizumab		
2012-001497-29	MEA115575: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study of Mepolizumab Adjunctive Therapy to Reduce Steroid Use in Subjects with Severe Refractory Asthma.	SIRIUS – badanie włączone do analizy

Numer badania (EudraCT number)	Tytuł badania	Informacja o badaniu
2012-001251-40	MEA115588 A randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre study of the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe uncontrolled refractory asthma.	MENSA – badanie włączone do analizy
2014-002513-27	A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre 24-week study to evaluate the efficacy and safety of mepolizumab adjunctive therapy in subjects with severe eosinophilic asthma on markers of asthma control.	MUSCA – badanie włączone do analizy
Benralizumab		
2016-002094-36	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Onset of Effect and Time Course of Change in Lung Function with Benralizumab in Severe, Uncontrolled Asthma Patients with Eosinophilic Inflammation.	SOLANA – badanie włączone do analizy
2013-002523-42	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) to reduce oral corticosteroid use in patients with uncontrolled asthma on high dose inhaled corticosteroid plus long acting beta2 agonist and chronic oral corticosteroid therapy (ZONDA).	ZONDA – badanie włączone do analizy
2013-002345-11	A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to high-dose inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist in patients with uncontrolled asthma (SIROCCO).	SIROCCO – badanie włączone do analizy
2013-002163-26	A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of benralizumab in asthmatic adults and adolescents inadequately controlled on inhaled corticosteroid plus long-acting beta2 agonist (CALIMA).	CALIMA – badanie włączone do analizy
Reslizumab		
2010-024006-35	A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75 years of age) with Eosinophilic Asthma.	Castro 2015 Study 1 – badanie włączone do analizy
Omalizumab		
Nie zidentyfikowano żadnego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy.		

3.4 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Ogółem, przedstawiony zakres danych, poprzez dość wysoki stopień zgodności populacji biorącej udział we włączonych badaniach z populacją określoną w kryteriach wnioskowanego programu lekowego, pozwala na uogólnienie wniosków płynących z analizy na rzeczywistą praktykę medyczną.

Oceniane w badaniach włączonych do analizy i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia astmy [APD Dupixent]. Punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę, najczęściej była roczna częstość występowania zaostrzeń astmy lub średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej (FEV1). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Holgate 2004, poprawa w zakresie punktów końcowych związanych z badaniami czynnościowymi układu oddechowego (FEV1), dobrze koreluje z poprawą objawów astmy. Obiektywne pomiary czynności (FEV1) są powtarzalne, znormalizowane i łatwe do wykonania, w związku z czym stały się standardem stosowanym w ocenie stanu zdrowia pacjentów z astmą [Holgate 2004]. Również w wytycznych EMA (*European Medicines Agency*), dotyczących oceny leków stosowanych w astmie, zalecano uwzględnianie parametru FEV1 czy też częstości zaostrzeń, jako pierwszorzędownych punktów końcowych [EMA 2015].

4 Analiza skuteczności

4.1 Bateman 2020

W opracowaniu wtórnym Bateman 2020 autorzy idealnie dopasowali subpopulacje dla dupilumabu do dostępnych danych dla komparatorów. Dobre dopasowanie subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów wiąże się z niską heterogenicznością porównywanych populacji, co wpływa na zwiększenie wiarygodności wniosków płynących z takiego porównania pośredniego. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wyniki raportowane w opracowaniu wtórnym Bateman przedstawiono w ramach niniejszej analizy, jako źródło danych dotyczących skuteczności dupilumabu w ramach wnioskowanego wskazania.

4.1.1 Metodyka przeglądu Bateman 2020 i zidentyfikowane dane

Głównym celem przeglądu Bateman 2020, była ocena rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy oraz zmiany w zakresie natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] raportowanej jako zmiany w litrach lub zmiany w %, dla porównania dupilumabu względem następujących technologii opcjonalnych:

- benralizumab;
- mepolizumab;
- reslizumab;
- omalizumab.

Zgodnie z zaleceniami opisanymi m.in. w podręczniku Cochrane, wykonano systematyczny przegląd literatury. Przeglądem objęto następujące bazy danych (ramy czasowe przeglądu: 01.01.1980–25.03.2019):

- Embase;
- MEDLINE
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials*.

Przeszukano również najnowsze (2015-2019) materiały konferencyjne opublikowane przez *American Thoracic Society (ATS)* i *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)*. W ramach dodatkowych źródeł danych, przejrano rejestry badań klinicznych oraz referencje odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań RCT, przeprowadzonych w populacji pacjentów z astmą niekontrolowaną przy zastosowaniu co najmniej średniej do wysokiej dawki wziewnego glikokortykosteroidu stosowanego w skojarzeniu z LABA.

Badania zidentyfikowane w trakcie przeglądu systematycznego, oceniono pod kątem porównywalności projektu badania, uwzględnionej populacji pacjentów, raportowanych wyników oraz czasu trwania badania. Ponadto oceniono kluczowe modyfikatory efektów leczenia, aby zidentyfikować badania i podgrupy pacjentów istotne do uwzględnienia w ramach porównania pośredniego. Poproszono o opinię eksperta klinicznego, w celu

potwierdzenia, że wybrane modyfikatory efektów są odpowiednie i wszechstronne. Porównanie pośrednie wykonano z wykorzystaniem metody Buchera. Analizę przeprowadzono w wybranych subpopulacjach pacjentów. Analizowane podgrupy dla dupilumabu utworzono w taki sposób aby dopasować je do kryteriów włączenia pacjentów w badania zidentyfikowanych dla komparatorów. W celu możliwości odniesienia wyników z przeprowadzonego porównania pośredniego do praktyki klinicznej, wszystkie zdefiniowane subpopulacje dla dupilumabu, musiały być zgodne z zarejestrowanym wskazaniem. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w celu porównania dupilumabu względem omalizumabu stosowanym w astmie alergicznej, oprócz ograniczenia dotyczącego poziomu IgE oraz współwystępowania alergii na alergenów całorocznych, zastosowano dodatkowe kryterium dotyczące poziomu eozynofili.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 14 RCT. Zidentyfikowane RCT podsumowano w tabeli poniżej.

Tab. 33. Badania RCT uwzględnione w przeglądzie Bateman 2020.

Substancja	Uwzględnione badania
Dupilumab	QUEST, Wenzel 2016 (DRI12544)
Benralizumab	SIROCCO, CALIMA
Mepolizumab	MENSA, MUSCA ,DREAM*
Reslizumab	Bjermer 2016*, Castro 2015 (badanie 1 i 2), Corren 2016*, Castro 2011*
Omalizumab	EXTRA, INNOVATE

* Badania, które nie spełniły kryteriów włączenia do własnego porównania pośredniego, ze względu na niewłaściwą populację, lub niewłaściwy sposób podania interwencji. Szczegółowe powody wykluczenia powyższych badań przedstawiono w aneksie 2.

W celu zniwelowania różnic występujących w charakterystyce populacji włączonych do poszczególnych zidentyfikowanych badań, w porównaniu pośrednim wykorzystano podgrupy pacjentów z badań dla dupilumabu, które pod względem kluczowych modyfikatorów efektów leczenia (modyfikatory wybrane w oparciu o konsultacje z ekspertem), były porównywalne z populacjami pacjentów z poszczególnych badań dla komparatorów. W Tab. 34 podsumowano kryteria stosowane w celu identyfikacji podgrup dupilumabu, które były porównywalne z populacjami dla komparatorów.

Tab. 34. Subpopulacje uwzględnione w przeglądzie Bateman 2020.

Podgrupa dla dupilumabu	Dawka ICS + LABA	Wyjściowy poziom eozynofili we krwi lub całkowite stężenie IgE w surowicy na początku badania	Liczba ciężkich zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym włączenie do badania [n]	Wiek [lata]	Wielkość uwzględnionej subpopulacji z badań dla dupilumabu względem populacji ITT n/N (%)
Porównanie z benralizumabem	Umiarkowane/ wysokie	≥300 komórek/ μ L	≥2	≥12	QUEST: 439/1902 (23,1) DRI: 100/465 (21,5)
Porównanie z mepolizumabem	Wysokie	≥150 komórek/ μ L	≥2	≥12	QUEST: 406/1902 (21,3) DRI: 112/465 (24,0)

Podgrupa dla dupilumabu	Dawka ICS + LABA	Wyjściowy poziom eozynofili we krwi lub całkowite stężenie IgE w surowicy na początku badania	Liczba ciężkich zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym włączenie do badania [n]	Wiek [lata]	Wielkość uwzględnionej subpopulacji z badań dla dupilumabu względem populacji ITT n/N (%)
Porównanie z reslizumabem	Umiarkowane/ wysokie	≥400 komórek/ μ L	≥1	≥18	QUEST: 556/1902 (29,2) DRI: 128/465 (27,5)
Porównanie z omalizumabem*	Umiarkowane/ wysokie	Astma alergiczna [poziom IgE: 30-700 IU/mL, alergia na ≥1 alergen całoroczny (IgE ≥0,35 kU/L), EOS≥300 komórek/ μ L]	≥1	≥12	QUEST: 300/1902 (15,8) DRI: 84/465 (18,1)

DRI – badanie Wenzel 2016 (DRI12544); EOS – eozynofile; ICS – kortykosteroidy wziewne (ang. *inhaled corticosteroids*); IgE – immunoglobuliny typu E; ITT – *intention-to-treat*; LABA – długo działający β_2 -agonista.

* W badaniach dla dupilumabu nie wykonywano testów skórnych. Całkowite IgE i specyficzne IgE zastosowano jako wskaźnik zastępczy dla astmy alergicznej.

4.1.2 Ocena jakości

Do oceny jakości opracowania Bateman 2020 zastosowano skalę stosowaną do oceny pozostałych przeglądów systematycznych uwzględnionych w niniejszej analizie, tj. skalę AMSTAR 2 (szczegółowy arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2 przedstawiono w aneksie 4). Zidentyfikowane badanie wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu;
- selekcji badań;
- jakości badań;
- wskazania konfliktu interesu.

Jakość opracowania wtórnego Bateman 2020 oceniono w oparciu o dane opublikowane oraz dane dostarczone przez autorów opracowania. Opracowania wtórne Bateman 2020 charakteryzowało się wysoką jakością w skali AMSTAR 2. Autorzy opracowania Bateman 2020, spełnili praktycznie wszystkie kryteria uwzględnione w skali AMSTAR (z wyjątkiem jednego kryterium, tj. nie opisali źródeł finansowania dla poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie). Należy podkreślić, że w Bateman 2020, wykorzystano odpowiednie metody statystyczne w celu przeprowadzenia metaanalizy oraz dokonano oceny heterogeniczności badań włączonych do przeglądu. Ponadto wyniki z przeglądu Bateman 2020 są zgodne z ustaleniami *Institute of Clinical and Economic Review*, tj. niezależnej organizacji badawczej, która również przeprowadziła własną metaanalizę sieciową w celu porównania wszystkich leków biologicznych stosowanych w leczeniu astmy eozynofilowej i w ramach której wykazała, że dupilumab przyczynia się do największej redukcji częstości występowania zaostrzeń astmy w porównaniu do innych substancji uwzględnionych w sieci (tj. mepolizumab, benralizumab, omalizumab i reslizumab) [ICER 2018].

Szczegółową ocenę opracowania Bateman 2020 przedstawiono w Tab. 35.

Tab. 35. Ocena jakości opracowania Bateman 2020 wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Bateman 2020
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	Tak (rozdział 2.1)
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	Tak [rozdział 2.1, przegląd wykonano w oparciu o metody opisane w <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)</i> i wytyczne <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>]
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	Tak (rozdział 2.1., uwzględniono badania RCT)
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	Tak (rozdział 2.1)
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	Tak [zgodnie z wytycznymi <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)</i> i wytyczne <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> , selekcję badań wykonywało dwóch autorów]
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	Tak [zgodnie z wytycznymi <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)</i> i wytyczne <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i> , ekstrakcja była wykonywana przez jednego badacza, a następnie sprawdzana przez drugiego badacza]
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	Tak (rysunek nr 1)
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	Tak (tabela E1 w suplemencie dołączonym do opracowania Bateman 2020)
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	Tak (autorzy ocenili ryzyko popełnienia błędu systematycznego w poszczególnych badaniach zgodnie z wytycznymi <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention</i>)
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	Nie
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	Tak (rozdział 2.3)
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	Tak (rozdział 4)
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	Tak (rozdział 4)
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusje na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	Tak (rozdział 2.2)
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Tak (rozdział 2.2)
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	Tak (dane opisane na stronie 9)
Ogólna ocena (oszacowanie z wykorzystaniem algorytmu zamieszczonego na stronie http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)	Wysoka jakość

4.1.3 Wyniki raportowane w Bateman 2020

4.1.3.1 Astma eozynofilowa

4.1.3.1.1 Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy

W przypadku rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy, dla większości wykonanych porównań pośrednich (z wyjątkiem porównania dawki 300 mg vs mepolizumab i vs reslizumab), odnotowano istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab – patrz Tab. 36.

Tab. 36. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy eozynofilowej, wyniki porównania pośredniego raportowane w Bateman 2020.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie* RR (95% CI)		Porównanie pośrednie*, RR (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab			
200 mg	0,26 (0,19; 0,36)	0,57 (0,43; 0,74)	0,46 (0,32; 0,66)
300 mg	0,26 (0,19; 0,35)		0,45 (0,30; 0,65)
200 mg + 300 mg	0,26 (0,21; 0,33)		0,46 (0,32; 0,67)
Dupilumab vs mepolizumab			
200 mg	0,34 (0,26; 0,45)	0,50 (0,44; 0,56)	0,68 (0,50; 0,93)**
300 mg	0,39 (0,29; 0,53)		0,79 (0,58; 1,09)
200 mg + 300 mg	0,36 (0,29; 0,44)		0,72 (0,57; 0,92)**
Dupilumab vs reslizumab			
200 mg	0,27 (0,20; 0,36)	0,46 (0,41; 0,52)	0,58 (0,43; 0,80)
300 mg	0,21 (0,06; 0,73)		0,45 (0,13; 1,58)
200 mg + 300 mg	0,29 (0,23; 0,36)		0,62 (0,48; 0,79)

BCS – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*).

* W przypadku wszystkich przeprowadzonych porównań zastosowano model efektów losowych;

*** Wyniki zakwestionowane w komentarzu do publikacji Bateman 2020, tj. w komentarzu podano następujące wyniki dla porównania dupilumabu względem mepolizumabu w zakresie rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy: DUPI 200 mg vs MEP: 0,96 (0,64; 1,45) oraz DUPI 200 mg + 300 mg vs MEP: 1,01 (0,71; 1,44). Przy czym należy podkreślić, że autorzy opracowania Bateman 2020, odnieśli się do tych alternatywnych wyników i wyjaśnili zastosowaną przez nich metodykę w celu porównania dupilumabu względem mepolizumabu [Komentarze do Bateman 2020 – szczegółowe referencje podano w Tab. 76].

4.1.3.1.2 Zmiana FEV1

Istotną statystycznie poprawę parametru FEV1 [L] dla grupy pacjentów stosujących dupilumab, odnotowano w przypadku następujących porównań:

- dupilumab vs benralizumab: 300 mg i 200 mg + 300 mg w 12. tygodniu oraz 200 mg i 200 mg + 300 mg w 24. tygodniu;

- dupilumab vs reslizumab: wszystkie analizowane dawki w 24. tygodniu.

W przypadku pozostałych porównań odnotowano przewagę dupilumabu, przy czym wyniki nie były istotne statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 37.

Tab. 37. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela – astma eozynofilowa, wyniki porównania pośredniego, raportowane w Bateman 2020.

Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie* MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie*, MD/WMD (95% CI)
		Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab				
200 mg	12. tydzień	0,24 (0,13; 0,35)	0,11 (0,05; 0,18)	0,12 (-0,01; 0,25)
300 mg		0,24 (0,14; 0,35)		0,13 (0,00; 0,26)
200 mg + 300 mg		0,24 (0,16; 0,31)		0,12 (0,02; 0,22)
200 mg	24. tydzień	0,27 (0,16; 0,38)	0,12 (0,06; 0,17)	0,15 (0,03; 0,27)
300 mg		0,20 (0,06; 0,34)		0,08 (-0,07; 0,24)
200 mg + 300 mg		0,22 (0,14; 0,31)		0,11 (0,01; 0,21)
Dupilumab vs mepolizumab				
200 mg	12. tydzień	0,13 (0,01; 0,25)	0,07 (-0,04; 0,18)	0,06 (-0,10; 0,22)
300 mg		0,17 (0,06; 0,28)		0,10 (-0,05; 0,26)
200 mg + 300 mg		0,15 (0,04; 0,27)		0,08 (-0,08; 0,24)
200 mg	24. tydzień	0,17 (0,07; 0,28)	0,08 (0,02; 0,14)	0,09 (-0,03; 0,21)
300 mg		0,18 (0,02; 0,34)		0,10 (-0,07; 0,27)
200 mg + 300 mg		0,18 (0,04; 0,31)		0,09 (-0,05; 0,24)
Dupilumab vs reslizumab				
200 mg	12. tydzień	0,23 (0,14; 0,32)	0,16 (0,09; 0,24)	0,07 (-0,05; 0,18)
300 mg		0,26 (0,17; 0,35)		0,10 (-0,02; 0,21)
200 mg + 300 mg		0,25 (0,18; 0,31)		0,08 (-0,02; 0,18)
200 mg	24. tydzień	0,26 (0,17; 0,35)	0,11 (0,03; 0,18)	0,15 (0,04; 0,27)
300 mg		0,24 (0,15; 0,33)		0,14 (0,02; 0,25)
200 mg + 300 mg		0,25 (0,18; 0,31)		0,14 (0,04; 0,24)

BCS – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

* W przypadku wszystkich przeprowadzonych porównań zastosowano model efektów losowych.

4.1.3.2 Astma alergiczna

4.1.3.2.1 Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy

W przypadku rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy, dla wszystkich wykonanych porównań pośrednich odnotowano przewagę dupilumabu względem omalizumabu, przy czym wyniki nie były istotne statystycznie – patrz Tab. 38.

Tab. 38. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy alergicznej, wyniki porównania pośredniego raportowane w Bateman 2020.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie* RR (95% CI)		Porównanie pośrednie*, RR (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs omalizumab			
200 mg	0,57 (0,34; 0,95)	0,66 (0,52; 0,84)	0,86 (0,49; 1,51)
300 mg	0,41 (0,24; 0,69)		0,61 (0,35; 1,09)
200 mg + 300 mg	0,49 (0,36; 0,68)		0,74 (0,50; 1,10)

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*).

* W przypadku wszystkich przeprowadzonych porównań zastosowano model efektów losowych.

4.1.3.2.2 Zmiana FEV1

Istotną statystycznie poprawę parametru FEV1 [%] – FEV1 oceniane jako % przewidywanej wartości normy, dla grupy pacjentów stosujących dupilumab, odnotowano w przypadku następujących porównań:

- dupilumab vs omalizumab: wszystkie analizowane dawki w 52. tygodniu;

W przypadku pozostałych porównań odnotowano przewagę dupilumabu, przy czym wyniki nie były istotne statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 39.

Tab. 39. Zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (%) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (FEV1 oceniane jako % przewidywanej wartości normy) – astma alergiczna, wyniki porównania pośredniego, raportowane w Bateman 2020.

Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie* MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie*, MD/WMD (95% CI)
		Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs omalizumab				
200 mg	24. tydzień	4,60 (0,95; 8,25)	2,97 (0,52; 5,42)	1,63 (-2,76; 6,03)
300 mg		7,29 (3,56; 11,02)		4,32 (-0,14; 8,79)
200 mg + 300 mg		5,88 (3,16; 8,60)		2,91 (-0,83; 6,64)
200 mg	52. tydzień	6,31 (1,92; 10,70)	0,80 (-1,54; 3,14)	5,51 (0,53; 10,49)
300 mg		9,21 (4,54; 13,88)		8,41 (3,18; 13,64)

Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie* MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie*, MD/WMD (95% CI)
		Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
200 mg + 300 mg		7,63 (4,43; 10,83)		6,83 (2,86; 10,81)

BCS – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

* W przypadku wszystkich przeprowadzonych porównań zastosowano model efektów losowych.

4.2 Wyniki z własnego porównania pośredniego

W rozdziałach zamieszczonych poniżej, podsumowano ostateczne wyniki uzyskane w zakresie porównania bezpośredniego oraz wynik uzyskany z porównania pośredniego. Szczegółowe dane ekstrahowane w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich podsumowano w aneksie 6.

4.2.1 Astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności

W przypadku astmy eozynofilowej z brakiem steroidozależności, w analizie uwzględniono następujące badania:

- 2 badania dla dupilumabu:
 - QUEST – badanie trwające 52 tygodnie;
 - Wenzel 2016 (DRI12544) – badanie trwające 24 tygodnie;
- 2 badania dla mepolizumab:
 - MENSA – badanie trwające 32 tygodnie;
 - MUSCA – badanie trwające 24 tygodnie;
- 3 badania dla benralizumabu:
 - SIROCCO – badanie trwające 48 tygodni;
 - CALIMA – badanie trwające 56 tygodni;
 - SOLANA – badanie trwające 12 tygodni;
- 2 badania dla reslizumabu opisane w jednej publikacji:
 - Castro 2015 – badania trwające 52 tygodnie.

W badaniach QUEST i Wenzel 2016 uwzględniono m.in. dwie dawki dupilumabu, tj. 200 mg (po dawce początkowej 400 mg) i 300 mg (po dawce początkowej 600 mg) stosowane co 2 tygodnie. Zgodnie z ChPL dawka 600/300 mg jest dedykowana pacjentom z ciężką astmą, którzy stosują OCS lub pacjentom z ciężką astmą i współistniejącymi chorobami (umiarkowane do ciężkiego atopowe zapalenie skóry, ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa). Pozostałym pacjentom dedykowana jest dawka 400/200 mg. W RCT zidentyfikowanych dla dupilumabu, pacjentów przydzielano losowo do analizowanych dawek wnioskowanej substancji (bez względu na zapisy przedstawione

w ChPL). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ze względu na odstępstwa w dawkach stosowanych przez pacjentów uwzględnionych w badaniach QUEST i Wenzel 2016, w ramach niniejszej analizy, oprócz wyników raportowanych dla dawki 200 i 300 mg, uwzględniono również wyniki raportowane łącznie dla obu dawek.

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy [definicja powyższego punktu końcowego była zbliżona we wszystkich badaniach i zawsze obejmowała komponent dotyczący stosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów (≥ 3 dni), komponent dotyczący hospitalizacji oraz komponent dotyczący wizyty na oddziale ratunkowym];
- średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela² – ocena w 12., 24. i 52. tygodniu. W przypadku badań dla reslizumabu dysponowano wynikami dla 16. tygodnia, które uwzględniono w zakresie porównania zmiany FEV1 w 12. tygodniu. W przypadku badań dla mepolizumabu, dane z badania MENSA dla 32. tygodnia uwzględniono w zakresie porównania zmiany FEV1 w 24. tygodniu. W przypadku badań dla benralizumabu, dane z badania SIROCCO dla 48. tygodnia oraz dane z badania CALIMA dla 56. tygodnia uwzględniono w zakresie porównania zmiany FEV1 w 52. tygodniu;
- średnia zmiana w zakresie oceny kontroli objawów astmy (ACQ) w stosunku do stanu wyjściowego – ocena w 12., 24. i 52. tygodniu. W przypadku badań dla dupilumabu oraz mepolizumabu, zastosowano skróconą wersję kwestionariusza zawierającą 5 pytań, tj. ACQ-5. W przypadku badań dla benralizumabu zastosowano wersję zawierającą 6 pytań, tj. ACQ-6, natomiast w przypadku reslizumabu wersję zawierającą 7 pytań (ACQ-7, w przypadku 52 tygodnia dysponowano wynikami dla reslizumabu uzyskanymi z ACQ-5 – powyższe wyniki wykorzystano w analizie). W przypadku badań dla reslizumabu dysponowano wynikami dla 16. tygodnia, które uwzględniono w zakresie porównania w 12. tygodniu. W przypadku badań dla mepolizumabu, dane z badania MENSA dla 32. tygodnia uwzględniono w zakresie porównania zmiany w 24. tygodniu. W przypadku badań dla benralizumabu, dane z badania SIROCCO dla 48. tygodnia oraz dane z badania CALIMA dla 56. tygodnia uwzględniono w zakresie porównania w 52. tygodniu.

W ramach niniejszej analizy, z powyżej wymienionych badań RCT, uwzględniono wyniki raportowane dla wybranych subpopulacji pacjentów. Definicje analizowanych subpopulacji pacjentów omówiono w rozdziale 3.2.6 oraz podsumowano w Tab. 40.

² W przypadku badań Castro 2015, autorzy nie sprecyzowali, czy raportowane przez nich wyniki dla parametru FEV1 dotyczą zmiany przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (w przypadku badań Castro 2015, w tekście publikacji pojawiały się odniesienia do spirometrii przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela). Na potrzeby niniejszej analizy, przyjęto, że w powyżej wymienionych badaniach raportowano FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela.

Tab. 40. Definicje uwzględnionych subpopulacji pacjentów – astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności.

Badanie	Dawka ICS [mcg]	Poziom eozynofili [komórek/ μ l]	Liczba zaostrzeń	Wiek pacjentów [lata]
Dupilumab				
QUEST	>500 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 1 (średnio 2,45 zaostrzeń/pacjenta)*	≥ 12
Wenzel 2016	>500 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 1 (średnio 0,97 zaostrzeń/pacjenta)*	≥ 18
Mepolizumab				
MENSA	≥ 880 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 2	≥ 12
MUSCA	≥ 880 mcg ≥ 18 lat i ≥ 440 mcg 12-17 lat	≥ 300	≥ 2	≥ 12
Benralizumab				
CALIMA	≥ 500 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 2	≥ 12
SIROCCO	>500 mcg ≥ 18 lat i ≥ 500 mcg 12-17 lat	≥ 300	≥ 2	≥ 12
SOLANA	≥ 500 mcg flutykazonu	≥ 300	≥ 2	≥ 18
Reslizumab				
Castro 2015	≥ 440 mcg flutykazonu	≥ 400	≥ 1 (średnio 1,98 zaostrzeń/pacjenta)***	≥ 12

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

* Dane z publikacji Bourdin 2020b, liczba zaostrzeń podana dla pacjentów stosujących wysokie dawki ICS oraz z liczbą eozynofili ≥ 300 ; ** Dane z głównej publikacji, nie zidentyfikowano specyficznych danych dla wyodrębnionej subpopulacji; *** Dane z głównej publikacji Castro 2015.

W przypadku badań QUEST i Wenzel 2016, głównym źródłem danych dla subpopulacji pacjentów zdefiniowanej w Tab. 40 były dane raportowane w abstrakcie (na plakacie) Pavord 2018 i Bourdin 2020 (palakt i pełna publikacja Bourdin 2020b). W przypadku badań dla mepolizumabu, dane dla subpopulacji ekstrahowano z publikacji Albers 2019b. W przypadku badań dla benralizumabu, wyniki dla poszukiwanych subpopulacji, raportowane były w głównych publikacjach. Natomiast w przypadku reslizumabu, jako główne źródło danych wykorzystano suplement do głównej publikacji. W przypadku reslizumabu, w badaniu uwzględniono zarówno pacjentów stosujących wziewne glikokortykosteroidy (ICS) w połączeniu z LABA jak i pacjentów stosujących same ICS (około 16% pacjentów stosowało same ICS). Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, analizowaną populację stanowią pacjenci stosujący ICS w połączeniu z innym lekiem kontrolującym przebieg choroby. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy w przypadku reslizumabu, w pierwszej kolejności uwzględniono wyniki raportowane dla subpopulacji pacjentów stosujących ICS + LABA (wyniki raportowane w suplemencie do publikacji Castro 2015, podane łączenia dla pacjentów uwzględnionych w badaniu 1 i w badaniu 2). W przypadku braku wyników dla subpopulacji pacjentów

stosujących ICS+LABA, wykorzystano wyniki raportowane dla ITT (większość pacjentów z badań Castro 2015 stosowała LABA, tj. około 84% pacjentów). W przypadku pozostałych badań, wszyscy pacjenci stosowali ICS + inny lek kontrolujący astmę.

Heterogeniczność porównywanych subpopulacji:

- niewielkie odstępstwa w zakresie stosowanych dawek ICS – w przypadku badań dla dupilumabu, wysokie dawki zdefiniowane były jako >500 mcg flutykazonu, natomiast w przypadku badań dla benralizumabu wysokie dawki zdefiniowane były jako ≥ 500 mcg flutykazonu. W przypadku badań dla mepolizumabu, kryterium włączenia stanowiło stosowanie wysokich dawek ICS, zdefiniowanych jako ≥ 880 mcg flutykazonu (w przypadku badania MUSCA ≥ 440 mcg dla dzieci w wieku 12-17 lat). Natomiast w przypadku badań dla reslizumabu, pacjenci stosowali umiarkowane-wysokie dawki ICS, zdefiniowane jako ≥ 440 mcg. Niewielkie odstępstwa w zakresie definicji wysokich dawek ICS, mogą wynikać najprawdopodobniej z faktu innego dawkowania ICS w populacji dzieci (pacjenci w wieku 12-17 lat). [REDACTED]
- odstępstwa w zakresie liczby wcześniejszych zaostrzeń – w przypadku badań dla dupilumabu oraz reslizumabu, kryterium włączenia do badania stanowiło ≥ 1 zaostrzenia, natomiast w przypadku badań dla mepolizumabu i benralizumab ≥ 2 zaostrzenia. [REDACTED]
- niewielkie odstępstwa w zakresie poziomu eozynofili w przypadku porównania z reslizumabem – w przypadku dupilumabu wyodrębniono podgrupę pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300 , natomiast w przypadku reslizumabu dysponowano wynikami dla podgrupy pacjentów z EOS ≥ 400 . [REDACTED]
- w przypadku badań dla dupilumabu, w trakcie badania przesiewowego, pacjenci nie mogli stosować doustnych glikokortykosteroidów, natomiast w przypadku badań dla komparatorów, stosowanie doustnych glikokortykosteroidów było dozwolone.

W przypadku pozostałych analizowanych parametrów, uzyskano zgodność w zakresie porównywanych subpopulacji pacjentów.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki raportowane dla wybranych subpopulacji pacjentów, a nie dla populacji ITT, co oznacza, że ich analiza nie stanowiła głównego celu zidentyfikowanych RCT, a co z kolei wpływa na formę ich raportowania, tj. wyniki dla subpopulacji często były raportowane w formie gotowych statystyk, co uniemożliwiło przeprowadzenie własnych obliczeń (w takim przypadku korzystano z gotowych statystyk raportowanych przez autorów publikacji). Szczegółowe informacje odnośnie do charakteru dostępnych danych, dla poszczególnych analizowanych porównań przedstawiono w aneksie 6.

4.2.1.1 Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy

W przypadku rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab odnotowano dla porównania dawki dupilumabu 300 mg z benralizumabem (statystyka RR). W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 41 i Tab. 42.

Tab. 41. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy eozynofilowej z brakiem steroidozależności, wyniki własnego porównania pośredniego dla RR.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab			
200 mg	0,52 (0,29; 0,94)	0,59 (0,41; 0,86)	0,88 (0,44; 1,77)
300 mg	0,35 (0,27; 0,46)		0,59 (0,38; 0,94)
200 mg + 300 mg	0,40 (0,33; 0,48)		0,68 (0,45; 1,03)
Dupilumab vs mepolizumab			
200 mg	0,52 (0,29; 0,94)	0,36 (0,28; 0,48)	1,44 (0,76; 2,76)
300 mg	0,35 (0,27; 0,46)		0,97 (0,67; 1,42)
200 mg + 300 mg	0,40 (0,33; 0,48)		1,11 (0,80; 1,54)
Dupilumab vs reslizumab			
200 mg	0,52 (0,29; 0,94)	0,45 (0,35; 0,58)	1,16 (0,61; 2,19)
300 mg	0,35 (0,27; 0,46)		0,78 (0,54; 1,12)
200 mg + 300 mg	0,40 (0,33; 0,48)		0,89 (0,65; 1,22)

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*).

Tab. 42. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy eozynofilowej z brakiem steroidozależności, wyniki własnego porównania pośredniego dla MD.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie, MD/WMD (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab			
200 mg	-0,72 (-1,14; -0,30)	-0,47 (-0,87; -0,07)	-0,25 (-0,83; 0,33)
300 mg	-0,90 (-1,33; -0,47)		-0,43 (-1,02; 0,16)
200 mg + 300 mg	-0,81 (-1,11; -0,51)		-0,34 (-0,84; 0,16)
Dupilumab vs reslizumab*			
200 mg	-0,72 (-1,14; -0,30)	-0,97 (-1,48; -0,47)	0,25 (-0,41; 0,91)
300 mg	-0,90 (-1,33; -0,47)		0,07 (-0,59; 0,73)
200 mg + 300 mg	-0,81 (-1,11; -0,51)		0,16 (-0,43; 0,75)

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie, MD/WMD (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	

BCS – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

* Wyniki przedstawione dla subpopulacji pacjentów, którzy stosowali ICS + LABA jak i dla pacjentów którzy stosowali samo ICS. Nie dysponowano danymi odnośnie do liczby zaostrzeń w poszczególnych analizowanych ramionach leczenia, w przypadku subpopulacji pacjentów stosujących ICS + LABA, w związku z czym powyższy parametr przedstawiono dla populacji pacjentów leczonych jak i nieleczonych dodatkowym lekiem kontrolującym astmę.

4.2.1.2 Zmiana FEV1

Istotną statystycznie poprawę parametru FEV1 [L] dla grupy pacjentów stosujących dupilumab, odnotowano w przypadku następujących porównań:

- dupilumab vs benralizumab: wszystkie analizowane dawki w 12. tygodniu, dawka 200 mg + 300 mg w 24. tygodniu oraz 200 mg i 200 mg + 300 mg w 52. tygodniu;
- dupilumab vs reslizumab: 300 mg i 200 mg + 300 mg w 52. tygodniu oraz wszystkie analizowane dawki w 52. tygodniu.

W przypadku pozostałych porównań odnotowano przewagę dupilumabu, przy czym wyniki nie były istotne statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 43.

Tab. 43. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela – astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności, wyniki własnego porównania pośredniego.

Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie, MD/WMD (95% CI)
		Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab				
200 mg	12. tydzień	0,22 (0,12; 0,32)	0,08 (-0,01; 0,17)	0,14 (0,01; 0,27)
300 mg		0,25 (0,15; 0,35)		0,17 (0,04; 0,30)
200 mg + 300 mg		0,23 (0,17; 0,30)		0,15 (0,04; 0,26)
200 mg	24. tydzień	0,22 (0,12; 0,32)	0,12 (0,06; 0,18)	0,10 (-0,02; 0,22)
300 mg		0,21 (0,12; 0,31)		0,09 (-0,02; 0,20)
200 mg + 300 mg		0,22 (0,15; 0,29)		0,10 (0,01; 0,19)
200 mg	52. tydzień	0,30 (0,18; 0,41)	0,13 (0,07; 0,20)	0,17 (0,04; 0,30)
300 mg		0,25 (0,14; 0,37)		0,12 (-0,01; 0,25)
200 mg + 300 mg		0,28 (0,19; 0,36)		0,15 (0,04; 0,26)
Dupilumab vs mepolizumab				

Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie, MD/WMD (95% CI)
		Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
200 mg	24. tydzień	0,22 (0,12; 0,32)	0,15 (0,07; 0,22)	0,07 (-0,06; 0,20)
300 mg		0,21 (0,12; 0,31)		0,06 (-0,06; 0,18)
200 mg + 300 mg		0,22 (0,15; 0,29)		0,07 (-0,03; 0,17)
Dupilumab vs reslizumab				
200 mg	12. tydzień	0,22 (0,12; 0,32)	0,12 (0,07; 0,17)	0,10 (-0,01; 0,21)
300 mg		0,25 (0,15; 0,35)		0,13 (0,02; 0,24)
200 mg + 300 mg		0,23 (0,17; 0,30)		0,11 (0,03; 0,19)
200 mg	52. tydzień	0,30 (0,18; 0,41)	0,11 (0,06; 0,16)	0,19 (0,06; 0,32)
300 mg		0,25 (0,14; 0,37)		0,14 (0,01; 0,27)
200 mg + 300 mg		0,28 (0,19; 0,36)		0,17 (0,07; 0,27)

BCS – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

4.2.1.3 Zmiana wyniku ACQ

W przypadku większości porównań spadek średniej wartości zmiany dla kwestionariusza ACQ był wyższy u pacjentów stosujących dupilumab (wyjątek stanowi porównanie wszystkich dawek z mepolizumabem oraz porównanie dawki 200 mg i dawki 200 mg + 300 mg w 12. tygodniu względem benralizumabu), przy czym wyniki nie były istotne statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 44.

Tab. 44. Średnia zmiana w zakresie oceny kontroli objawów astmy (ACQ) w stosunku do stanu wyjściowego – astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności, wyniki własnego porównania pośredniego.

Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie, MD/WMD (95% CI)
		Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab (ACQ-5) vs benralizumab (ACQ-6)				
200 mg	12. tydzień	-0,41 (-0,68; -0,13)	-0,49 (-0,78; -0,19)	0,08 (-0,32; 0,48)
300 mg		-0,50 (-0,77; -0,23)		-0,01 (-0,41; 0,39)
200 mg + 300 mg		-0,45 (-0,65; -0,26)		0,04 (-0,31; 0,39)
200 mg	52. tydzień	-0,49 (-0,81; -0,18)	-0,27 (-0,40; -0,14)	-0,26 (-0,55; 0,03)
300 mg		-0,39 (-0,71; -0,07)		-0,12 (-0,47; 0,23)
200 mg + 300 mg		-0,44 (-0,66; -0,22)		-0,17 (-0,43; 0,09)
Dupilumab (ACQ-5) vs mepolizumab (ACQ-5)				

Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie, MD/WMD (95% CI)
		Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
200 mg	24. tydzień	-0,53 (-0,79; -0,27)	-0,64 (-0,82; -0,45)	0,11 (-0,21; 0,43)
300 mg		-0,58 (-1,00; -0,16)		0,06 (-0,40; 0,52)
200 mg + 300 mg		-0,53 (-0,71; -0,34)		0,11 (-0,15; 0,37)
Dupilumab (ACQ-5) vs reslizumab (ACQ-5 dla 52 tygodnia i ACQ-7 dla 12. tygodnia)				
200 mg	12. tydzień*	-0,41 (-0,68; -0,13)	-0,23 (-0,33; -0,14)	-0,18 (-0,47; 0,11)
300 mg		-0,50 (-0,77; -0,23)		-0,27 (-0,56; 0,02)
200 mg + 300 mg		-0,45 (-0,65; -0,26)		-0,22 (-0,44; 0,00)
200 mg	52. tydzień*	-0,49 (-0,81; -0,18)	-0,25 (-0,36; -0,15)	-0,24 (-0,57; 0,09)
300 mg		-0,39 (-0,71; -0,07)		-0,14 (-0,48; 0,20)
200 mg + 300 mg		-0,44 (-0,66; -0,22)		-0,19 (-0,43; 0,05)

BCS – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

* Wyniki przedstawione dla subpopulacji pacjentów, którzy stosowali ICS + LABA jak i dla pacjentów którzy stosowali samo ICS. Nie dysponowano danymi odnośnie do zmiany wyniku ACQ w poszczególnych analizowanych ramionach leczenia, w przypadku subpopulacji pacjentów stosujących ICS + LABA, w związku z czym powyższy parametr przedstawiono dla populacji pacjentów leczonych jak i nieleczonych dodatkowym lekiem kontrolującym astmę.

4.2.2 Astma eozynofilowa ze steroidozależnością

W przypadku astmy eozynofilowej ze steroidozależnością, w analizie uwzględniono następujące badania:

- 1 badanie dla dupilumabu:
 - VENTURE – badanie trwające 24 tygodnie;
- 1 badanie dla mepolizumabu:
 - SIRIUS – badanie trwające 24 tygodnie;
- 1 badanie dla benralizumabu:
 - ZONDA – badanie trwające 28 tygodni.

W badaniu VENTURE analizowano tylko jedną dawkę dupilumabu, tj. 300 mg (po dawce początkowej 600 mg) stosowane co 2 tygodnie. Pacjenci uwzględnieni w badaniu VENTURE, spełniali przedstawione w ChPL kryterium kwalifikacji do dawki 300 mg (wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu VENTURE stosowali OCS).

W przypadku reslizumabu nie zidentyfikowano żadnego badania przeprowadzonego w subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową i steroidozależnością. Zgodnie z kryteriami włączenia do badań Castro 2015 (badanie 1. i badanie 2.), pacjenci mogli stosować doustne glikokortykosteroidy (OCS) – patrz Tab. 18. W toku przeszukiwania baz danych,

zidentyfikowano dodatkową publikację do badań Castro 2015 – publikacja Nair 2019, w której raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów stosujących OCS na początku badania. Dawki OCS stosowane przez pacjentów włączonych do badania Castro 2015, były znacznie niższe względem dawek stosowanych przez pacjentów włączonych do badań oceniających skuteczność interwencji/komparatorów w populacji pacjentów z astmą steroidozależną, tj. w badaniu Castro 2015 pacjenci stosowali prednizon w dawce <10 mg, w badaniach VENTURE i SIRIUS pacjenci stosowali prednizon w dawce 5-35 mg, natomiast w badaniu ZONDA w dawce 7-40 mg. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wyników raportowanych w publikacji Nair 2019 (badanie 1. i 2. Castro 2015), nie uwzględniono w ramach analizy wyników dla subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową i steroidozależnością.

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy [definicja powyższego punktu końcowego była zbliżona we wszystkich badaniach i zawsze obejmowała komponent dotyczący stosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidami (≥ 3 dni), komponent dotyczący hospitalizacji oraz komponent dotyczący wizyty na oddziale ratunkowym];
- średnia zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej [FEV₁] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela – ocena w 24. tygodniu (w przypadku dupilumabu, dysponowano jedynie wynikami dla 24. tygodnia leczenia);
- punkty końcowe dotyczące redukcji OCS:
 - odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawkę OCS w porównaniu z wartością wyjściową;
 - odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do <5 mg/dzień;
 - odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy – w zakresie definicji powyższego punktu końcowego istniały niewielkie odstępstwa w poszczególnych uwzględnionych badaniach:
 - VENTURE – w ramach analizy powyższego punktu końcowego w badaniu VENTURE uwzględniono tylko pacjentów, u których wyjściowa dawka OCS wynosiła ≤ 30 mg na początku badania;
 - SIRIUS – brak jakichkolwiek ograniczeń;
 - ZONDA – w ramach analizy powyższego punktu końcowego w badaniu ZONDA uwzględniono tylko pacjentów, u których wyjściowa dawka OCS wynosiła $\leq 12,5$ mg na początku badania.

W ramach niniejszej analizy, z powyżej wymienionych badań RCT, uwzględniono wyniki raportowane dla wybranych subpopulacji pacjentów. Definicje analizowanych subpopulacji pacjentów omówiono w rozdziale 3.2.6 oraz podsumowano w Tab. 45.

Tab. 45. Definicje uwzględnionych subpopulacji pacjentów – astma eozynofilowa ze steroidozależnością.

Badanie	Dawka ICS [mcg]	Poziom eozynofili [komórek/ μ l]	Liczba zaostżeń	Wiek pacjentów [lata]
Dupilumab				
VENTURE	>500 mcg flutykazonu	≥ 300	Brak ograniczeń (średnio 2,09 zaostżeń/pacjenta)	≥ 12
Mepolizumab				
SIRIUS	≥ 880 mcg ≥ 18 lat i ≥ 440 mcg 12-17 lat	≥ 150 lub ≥ 300 ; około 63% $\geq 300^*$	Brak ograniczeń (średnio 3,1 zaostżeń/pacjenta)	≥ 12
Benralizumab				
ZONDA	>500 mcg flutykazonu	≥ 150 ; około 85% ≥ 300	≥ 1 (średnio 2,8 zaostżeń/pacjenta)	≥ 18

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

* Dane opracowane na podstawie informacji przedstawionych w publikacji Yancey 2019.

W przypadku wszystkich badań, głównym źródłem danych dla subpopulacji pacjentów zdefiniowanych w Tab. 45. były dane raportowane głównych publikacjach oraz w suplementach dołączonych do tych publikacji. W przypadku badania SIRIUS, dodatkowo wykorzystano dane zawarte w raporcie EMA (*European Medicines Agency*).

Heterogeniczność porównywanych subpopulacji:

- odstępstwa w zakresie poziomu eozynofili – w przypadku badań dla komparatorów, nie dysponowano wynikami wyodrębnionymi dla subpopulacji pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μ l. Zarówno w przypadku badania SIRIUS i ZONDA, uwzględniono pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l, [REDACTED]
- odstępstwa w zakresie liczby wcześniejszych zaostżeń – w przypadku badania dla dupilumabu oraz badania dla mepolizumabu, w kryteriach włączenia nie stosowano żadnych ograniczeń dotyczących liczby wcześniejszych zaostżeń. W przypadku benralizumabu, kryterium włączenia do badania stanowiło ≥ 1 zaostżenia. W przypadku badania SIRIUS i ZONDA, średnia liczba zaostżeń przypadających na jednego pacjenta była zbliżona do 3 zaostżeń, natomiast w przypadku badania VENTURE do 2 zaostżeń. [REDACTED] spełniała kryterium włączenia do wnioskowanego programu lekowego (≥ 2 zaostżeń);
- odstępstwa w zakresie czasu trwania fazy redukcji dawki OCS – zarówno badanie VENTURE i SIRIUS trwały po 24 tygodnie i faza redukcji trwała w nich od 4 do 20 tygodnia. W przypadku badania ZONDA, które trwało 28 tygodni, faza redukcji była dłuższa i trwała od 4 do 24 tygodnia.

W przypadku pozostałych analizowanych parametrów, uzyskano zgodność w zakresie porównywanych subpopulacji pacjentów.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki raportowane dla wybranych subpopulacji pacjentów, a nie dla populacji ITT, co oznacza, że ich analiza nie stanowiła głównego celu zidentyfikowanych RCT, a co z kolei wpływa na formę ich raportowania, tj. wyniki dla subpopulacji często były raportowane w formie gotowych statystyk, co uniemożliwiło przeprowadzenie własnych obliczeń (w takim przypadku korzystano z gotowych statystyk raportowanych przez autorów publikacji). Szczegółowe informacje odnośnie do charakteru dostępnych danych, dla poszczególnych analizowanych porównań przedstawiono w aneksie 6.

4.2.2.1 Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy

W przypadku rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab odnotowano dla porównania dawki dupilumabu 300 mg z mepolizumabem (statystyka RR). W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano różnic istotnych statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 46 i Tab. 47.

Tab. 46. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy eozynofilowej ze steroidozależnością, wyniki własnego porównania pośredniego dla RR.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab			
300 mg	0,29 (0,14; 0,60)	0,30 (0,17; 0,53)	0,96 (0,38; 2,43)
Dupilumab vs mepolizumab			
300 mg	0,29 (0,14; 0,60)	0,68 (0,47; 0,99)	0,43 (0,19; 0,97)

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*).

Tab. 47. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy eozynofilowej ze steroidozależnością, wyniki własnego porównania pośredniego dla MD.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie, MD/WMD (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab			
300 mg	-1,24 (-1,99; -0,49)	-1,29 (-1,93; -0,65)	0,05 (-0,94; 1,04)

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

4.2.2.2 Zmiana FEV1

W przypadku wszystkich porównań odnotowano przewagę dupilumabu, przy czym wyniki nie były istotne statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 48.

Tab. 48. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela – astma eozynofilowa ze steroidozależnością, wyniki własnego porównania pośredniego.

Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Porównanie bezpośrednie MD/WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie, MD/WMD (95% CI)
		Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab				
300 mg	24. tydzień	0,32 (0,07; 0,57)	0,16 (0,00; 0,32)	0,16 (-0,14; 0,46)
Dupilumab vs mepolizumab				
300 mg	24. tydzień	0,32 (0,07; 0,57)	0,12 (-0,04; 0,27)	0,20 (-0,09; 0,49)

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

4.2.2.3 Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową

W przypadku wszystkich porównań odnotowano przewagę dupilumabu, przy czym wyniki nie były istotne statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 49 i Tab. 50.

Tab. 49. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową, wyniki własnego porównania pośredniego dla OR.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab			
300 mg	6,67 (2,33; 19,09)	3,22 (1,64; 6,32)	2,07 (0,59; 7,23)
Dupilumab vs mepolizumab			
300 mg	6,67 (2,33; 19,09)	2,31 (1,15; 4,64)	2,89 (0,82; 10,20)

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Tab. 50. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową, wyniki własnego porównania pośredniego dla RD.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie RD (95% CI)		Porównanie pośrednie RD (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab			
300 mg	36,28 (18,35; 54,21)	28,42 (12,98; 43,86)	7,86 (-15,80; 31,52)
Dupilumab vs mepolizumab			
300 mg	36,28 (18,35; 54,21)	20,29 (3,93; 36,65)	15,99 (-8,28; 40,26)

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie RD (95% CI)		Porównanie pośrednie RD (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	

BCS – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

4.2.2.4 Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do <5 mg/dzień

W przypadku wszystkich porównań odnotowano przewagę dupilumabu, przy czym wyniki nie były istotne statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 51 i Tab. 52.

Tab. 51. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do <5 mg/dzień, wyniki własnego porównania pośredniego dla OR.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab			
300 mg	7,81 (2,92; 20,92)	2,87 (1,47; 5,60)	2,72 (0,83; 8,95)
Dupilumab vs mepolizumab			
300 mg	7,81 (2,92; 20,92)	2,48 (1,23; 5,00)	3,15 (0,94; 10,55)

BCS – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Tab. 52. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do <5 mg/dzień, wyniki własnego porównania pośredniego dla RD.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie RD (95% CI)		Porównanie pośrednie RD (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab			
300 mg	44,31 (26,03; 62,59)	25,57 (10,04; 41,10)	18,74 (-5,25; 42,73)
Dupilumab vs mepolizumab			
300 mg	44,31 (26,03; 62,59)	21,81 (5,53; 38,08)	22,50 (-1,98; 46,98)

BCS – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

4.2.2.5 Odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy

W przypadku wszystkich porównań odnotowano przewagę dupilumabu, przy czym wynik istotny statystycznie odnotowano jedynie w przypadku porównania z mepolizumabem, dla parametru względnego, tj. RD. Wyniki podsumowano w Tab. 53 i Tab. 54.

Tab. 53. Odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy, wyniki własnego porównania pośredniego dla OR.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab			
300 mg	4,20 (1,68; 10,51)	4,68 (1,76; 12,45)	0,90 (0,23; 3,43)
Dupilumab vs mepolizumab			
300 mg	4,20 (1,68; 10,51)	2,07 (0,67; 6,41)	2,03 (0,47; 8,69)

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*).

Tab. 54. Odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy, wyniki własnego porównania pośredniego dla RD.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie RD (95% CI)		Porównanie pośrednie RD (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs benralizumab			
300 mg	33,33 (13,98; 52,69)	33,33 (14,12; 52,55)	0,00 (-27,27; 27,27)
Dupilumab vs mepolizumab			
300 mg	33,33 (13,98; 52,69)	6,92 (-3,56; 17,39)	26,41 (4,40; 48,42)

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

4.2.3 Astma alergiczna

W przypadku astmy alergicznej, w analizie uwzględniono następujące badania:

- 1 badanie dla dupilumabu:
 - QUEST – badanie trwające 52 tygodnie;
- 2 badania dla omalizumabu:
 - EXTRA – badanie trwające 48 tygodni;
 - INNOVATE – badanie trwające 28 tygodni.

Podobnie jak w przypadku astmy eozynofilowej z brakiem steroidozależności, w przypadku astmy alergicznej analizowano dawki dupilumabu 200 mg, 300 mg oraz łączne wyniki dla dawki 200 mg + 300 mg – patrz szczegółowy opis w rozdziale 4.2.1. W zakresie danych dla dupilumabu, w trakcie przeszukiwania baz danych zidentyfikowano również dodatkową publikację do badania Wenzel 2016, w której raportowano wyniki dla podgrupy pacjentów z alergią na alergeny całoroczne – publikacja Weinstein 2018. Ze względu na fakt, że w publikacji Weinstein 2018, nie wyodrębniono wyników [REDACTED]

[REDACTED] wyników raportowanych w powyższej publikacji, nie uwzględniono w ramach niniejszej analizy.

Skuteczność leczenia analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy [definicja powyższego punktu końcowego była zbliżona we wszystkich badaniach i zawsze obejmowała komponent dotyczący stosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidami (≥ 3 dni), komponent dotyczący hospitalizacji oraz komponent dotyczący wizyty na oddziale ratunkowym].

W przypadku astmy alergicznej, w ramach samodzielnego porównania pośredniego, nie uwzględniono porównania w zakresie średniej zmiany FEV1, ponieważ w przypadku dostępnych danych dla subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną w badaniu QUEST, zmiana FEV1 raportowana była w litrach, natomiast w przypadku danych w badaniu EXPORT, zmiana FEV1 raportowana była w %.

W ramach niniejszej analizy, z powyżej wymienionych badań RCT, uwzględniono wyniki raportowane dla wybranych subpopulacji pacjentów. Definicje analizowanych subpopulacji pacjentów omówiono w rozdziale 3.2.6 oraz podsumowano w Tab. 55.

Tab. 55. Definicje uwzględnionych subpopulacji pacjentów – astma alergiczna.

Badanie	Dawka ICS [mcg]	Poziom eozynofili [komórek/ μ l] /poziom IgE w przypadku astmy alergicznej [IU/ml]	Liczba zaostrzeń	Wiek pacjentów [lata]
Dupilumab				
QUEST	≥ 500 mcg flutykazonu	EOS ≥ 150 /IgE ≥ 30	≥ 1 (średnio 1,97 zaostrzeń/pacjenta)*	≥ 12
Omalizumab				
EXTRA	≥ 500 mcg flutykazonu	EOS ≥ 260 /IgE 30-700	≥ 1 (średnio 2,00 zaostrzeń/pacjenta)**	≥ 12
INNOVATE	> 500 mcg flutykazonu	EOS ≥ 300 /IgE 30-700	≥ 2	≥ 12

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

* Dane z publikacji Corren 2019b; ** Dane z publikacji Hanania 2013.

W przypadku badania QUEST, głównym źródłem danych dla subpopulacji pacjentów zdefiniowanej w Tab. 55 były dane raportowane w publikacji Corren 2019b. W przypadku badania EXTRA, dane dla subpopulacji ekstrahowano z publikacji Hanania 2013. W przypadku badania INNOVATE, wyniki dla subpopulacji pacjentów wydzielonej ze względu na poziom eozynofili uwzględniono jedynie w abstrakcie Manga 2016, przy czym wyniki raportowane były w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie własnych statystyk, dlatego też w przypadku badania INNOVATE, głównym źródłem danych wykorzystanych w ramach niniejszej analizy były dane raportowane w suplemencie dołączonym do opracowania wtórnego Busse 2020.

Heterogeniczność porównywanych subpopulacji:

- niewielkie odstępstwa w zakresie stosowanych dawek ICS – w badaniu QUEST oraz w badaniu EXTRA, pacjenci stosowali ICS w dawce ≥ 500 mcg flutykazonu, natomiast w przypadku badania INNOVATE w dawce > 500 mcg flutykazonu. [REDACTED]

[REDACTED] odstępstwa w zakresie liczby wcześniejszych zaostrzeń – w przypadku badania QUEST oraz badania EXTRA, kryterium włączenia do badania stanowiło ≥ 1 zaostrzenia, natomiast w przypadku badania INNOVATE ≥ 2 zaostrzenia. [REDACTED]

- w przypadku badania dla dupilumabu, w trakcie badania przesiewowego, pacjenci nie mogli stosować doustnych glikokortykosteroidów, natomiast w przypadku badań dla omalizumabu, stosowanie doustnych glikokortykosteroidów było dozwolone.

W przypadku pozostałych analizowanych parametrów, uzyskano zgodność w zakresie porównywanych subpopulacji pacjentów.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki raportowane dla wybranych subpopulacji pacjentów, a nie dla populacji ITT, co oznacza, że ich analiza nie stanowiła głównego celu zidentyfikowanych RCT, a co z kolei wpływa na formę ich raportowania, tj. wyniki dla subpopulacji często były raportowane w formie gotowych statystyk, co uniemożliwiło przeprowadzenie własnych obliczeń (w takim przypadku korzystano z gotowych statystyk raportowanych przez autorów publikacji). Szczegółowe informacje odnośnie do charakteru dostępnych danych, dla poszczególnych analizowanych porównań przedstawiono w aneksie 6.

4.2.3.1 Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy

W przypadku rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy w grupie pacjentów stosujących dupilumab odnotowano dla porównania dawki dupilumabu 300 mg i 200 mg + 300 mg względem omalizumabu. W przypadku pozostałych porównań odnotowano przewagę dupilumabu, przy czym wyniki nie były istotne statystycznie. Wyniki podsumowano w Tab. 56.

Tab. 56. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy alergicznej, wyniki własnego porównania pośredniego dla RR.

Dawka dupilumabu	Porównanie bezpośrednie RR (95% CI)		Porównanie pośrednie RR (95% CI)
	Dupilumab + BSC vs placebo + BSC	Komparator + BSC vs placebo + BSC	
Dupilumab vs omalizumab			
200 mg	0,58 (0,45; 0,75)	0,67 (0,55; 0,81)	0,87 (0,63; 1,19)
300 mg	0,45 (0,35; 0,57)		0,67 (0,49; 0,92)
200 mg + 300 mg	0,51 (0,43; 0,61)		0,76 (0,59; 0,99)

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*).

5 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o badania, w których raportowano wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji, co podnosi wiarygodność analizy. Ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne czasy leczenia) nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki dla poszczególnych substancji uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, podsumowano w formie tabelarycznej (statystyki obliczono jedynie dla porównania dupilumabu z placebo, uwzględniono bezpośrednio wyniki z badania QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE). Podsumowując, analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki raportowane w następujących badaniach:

- dupilumab – badanie QUEST, które trwało 52 tygodnie;
- mepolizumab – badanie MENSA, które trwało 32 tygodnie;
- benralizumabu – badanie CALIMA, które trwało 56 tygodni;
- reslizumabu – badania Castro 2015, które trwały 52 tygodnie;
- omalizumab – badanie EXTRA, które trwało 48 tygodni.

W celu określenia profilu bezpieczeństwa, analizę oparto na wynikach z populacji ITT, a więc populacji szerszej niż wnioskowana, co pozwala na dobre określenie profilu bezpieczeństwa leku.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- Zdarzenia niepożądane łącznie;
- Poważne zdarzenia niepożądane;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci;
- Zdarzenia niepożądane powodujące trwałe przerwanie badania;
- Zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie według MedDRA.

5.1 Profil bezpieczeństwa analizowanych substancji

We wszystkich badaniach, uwzględnionych w analizie, bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. W przypadku omalizumabu, oprócz danych raportowanych w publikacji Hanania 2011 (główna publikacja do badania EXTRA), wykorzystano również informacje przedstawione na clinicaltrials.

Profil bezpieczeństwa analizowanych substancji można uznać za porównywalny. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła od 75% w grupie benralizumabu do 82% w grupie dupilumabu (dawka 300 mg). Poważne zdarzenia niepożądane występowały z częstością od 8% w grupie dupilumabu (dawka 200 mg) do 9% w grupie benralizumabu i omalizumabu. Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych/zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, było najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany w grupie dupilumabu (18% dla dawki 200 mg + 300 mg) oraz w grupie benralizumabu (19%). W przypadku mepolizumabu oraz reslizumabu, najczęściej raportowanym zdarzeniem

niepożądanym był ból głowy (odpowiednio 20% i 11%). W przypadku omalizumabu, najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było zakażenia górnych dróg oddechowych (22%). Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 57.

Tab. 57. Profil bezpieczeństwa.

Kategoria	DUPI			MEP 100 mg s.c. N=194 n (%)	BEN 30 mg Q8W N=428 n (%)	RES N=477, łącznie badanie 1. i 2. n (%)	OMA N=428 n (%)
	200 mg Q2W N=631 n (%)	300 mg Q2W N=632 n (%)	200 mg + 300 mg Q2W N=1263 n (%)				
AEs łącznie	508 (80,5)	515 (81,5)	1023 (81,0)	152 (78,4)	320 (74,8)	374 (78,4)	344 (80,4)
Poważne AEs	49 (7,8)	55 (8,7)	104 (8,2)	16 (8,2)	40 (9,3)	42 (8,8)	40 (9,3)
AEs prowadzące do śmierci	1 (0,2)*	4 (0,6)*	5 (0,4)*	0 (0)	2 (0,5)	0 (0)	0 (0,0)^
AEs powodujące trwałe przerwanie badania	19 (3,0)	44 (7,0)	63 (5,0)	1 (0,5)	10 (2,3)	12 (2,5)	16 (3,7)^
AEs występujące u ≥ 5% pacjentów w dowolnej grupie							
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych/ zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	119 (18,9)	111 (17,6)	230 (18,2)	33 (17,0)	79 (18,5)	47 (9,9)	36 (8,4)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	69 (10,9)	77 (12,2)	146 (11,6)	24 (12,4)	36 (8,4)	15 (3,1)	96 (22,4)
Zapalenie oskrzeli	73 (11,6)	71 (11,2)	144 (11,4)	9 (4,6)	44 (10,3)	15 (3,1)	66 (15,4)
Grypa	36 (5,7)	38 (6,0)	74 (5,9)	4 (2,1)	14 (3,3)	24 (5,0)	22 (5,1)
Zapalenie zatok	36 (5,7)	26 (4,1)	62 (4,9)	18 (9,3)	20 (4,7)	30 (6,3)	81 (18,9)
Ból głowy	46 (7,3)	40 (6,3)	86 (6,8)	39 (20,1)	34 (7,9)	52 (10,9)	41 (9,6)
Ból pleców	30 (4,8)	25 (4,0)	55 (4,4)	14 (7,2)	11 (2,6)	25 (5,2)	15 (3,5)
Przypadkowe przedawkowanie**	33 (5,2)	33 (5,2)	66 (5,2)	-	-	-	-
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	96 (15,2)	116 (18,4)	212 (16,8)	17 (8,8)	9 (2,1)	-	5 (1,2)
Ból stawów	-	-	-	11 (5,7)	14 (3,3)	-	-

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); BEN – benralizumab; DUPI – dupilumab; MEP – mepolizumab; OMA – omalizumab; RES – reslizumab; s.c. – podanie podskórne.

* Przyczyną zgonu w grupach dupilumabu była zatorowość płucna, zatrzymanie krążenia u chorego z paraplegią spowodowaną urazem rdzenia kręgowego i złamaniami kręgow na skutek osteoporozy, depresja oddechowa z zatrzymaniem krążenia i oddechu oraz encefalopatią niedokrwinną, śmierć przypisana zawałowi mięśnia sercowego i zastoinowej niewydolności serca z częstoskurczem komorowym u otyłego pacjenta z historią obturacyjnego bezdechu sennego; zator po alloplastyce stawu kolanowego i samobójstwo.

** Przypadkowe przedawkowanie jest kodowane w MedDRA jako przedawkowanie wynikające z błędu w leczeniu (np. niewłaściwa dawka lub nieprawidłowy odstęp między dawkami) i nie wiązało się z objawami klinicznymi.

^ Zgony uznane jako związane z leczeniem oraz przerwanie leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

5.2 Profil bezpieczeństwa dupilumabu

W rozdziałach zamieszczonych poniżej, przedstawiono bezpośrednie wyniki dla porównania dupilumabu z BSC + placebo, raportowane w badaniach: QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE. Badanie QUEST trwało 52 tygodnie, natomiast badania Wenzel 2016 i VENTURE po 24 tygodnie. W badaniu Wenzel 2016 raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie

leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse event*), natomiast w badaniach QUEST i VENTURE raportowano ogólne zdarzenia niepożądane. Ze względu na wymienione powyżej różnice między analizowanymi badaniami, wyników z poszczególnych badań nie metaanalizowano, a statystyki dla porównania dupilumabu z BSC + placebo, przedstawiono oddzielnie dla analizowanych badań.

5.2.1 Badanie QUEST

W badaniu QUEST uwzględniono dwie dawki dupilumabu, tj. 200 mg (po dawce początkowej 400 mg) i 300 mg (po dawce początkowej 600 mg) stosowane co 2 tygodnie. Zgodnie z ChPL dawka 600/300 mg jest dedykowana pacjentom z ciężką astmą, którzy stosują OCS lub pacjentom z ciężką astmą i współistniejącymi chorobami (umiarkowane do ciężkiego atopowe zapalenie skóry, ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa). Pozostałym pacjentom dedykowana jest dawka 400/200 mg. W badaniu QUEST, pacjentów przydzielano losowo do analizowanych dawek wnioskowanej substancji (bez względu na zapisy przedstawione w ChPL). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ze względu na odstępstwa w dawkach stosowanych przez pacjentów uwzględnionych w badaniu QUEST, w ramach niniejszej analizy bezpieczeństwa, oprócz wyników raportowanych dla dawki 200 i 300 mg, uwzględniono również wyniki raportowane łącznie dla obu dawek.

Stosowanie dupilumabu, wiązało się z częściej występującą reakcją w miejscu wstrzyknięcia (wyniki istotne statystycznie dla porównania wszystkich analizowanych dawek dupilumabu względem placebo). W przypadku pozostałych analizowanych kategorii zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie lub odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść dupilumabu (wyjątek stanowią AEs powodujące trwałe przerwanie badania, w przypadku których dla dawki 300 mg występowały one częściej w grupie dupilumabu – wynik istotny statystycznie).

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 58, Tab. 59 oraz Tab. 60.

Tab. 58. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 200 mg vs placebo w badaniu QUEST.

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
AEs łącznie	508/631 (80,5%)	257/313 (82,1%)	0,90 (0,63; 1,28)	0,5547	-1,60 (-6,85; 3,65)	0,5501	-
Poważne AEs	49/631 (7,8%)	26/313 (8,3%)	0,93 (0,57; 1,53)	0,7722	-0,54 (-4,24; 3,16)	0,7745	-
AEs prowadzące do śmierci	1/631 (0,2%)	3/313 (1,0%)	0,16 (0,02; 1,58)	0,1181	-0,80 (-1,92; 0,32)	0,1627	-
AEs powodujące trwałe przerwanie badania	19/631 (3,0%)	19/313 (6,1%)	0,48 (0,25; 0,92)	0,0273	-3,06 (-6,02; -0,10)	0,0430	32 (16; 1033)
AEs występujące u ≥ 5% pacjentów w dowolnej grupie (termin preferowany MedDRA)							
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	119/631 (18,9%)	60/313 (19,2%)	0,98 (0,69; 1,38)	0,9088	-0,31 (-5,63; 5,01)	0,9090	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	69/631 (10,9%)	37/313 (11,8%)	0,92 (0,60; 1,40)	0,6849	-0,89 (-5,21; 3,44)	0,6882	-

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zapalenie oskrzeli	73/631 (11,6%)	47/313 (15,0%)	0,74 (0,50; 1,10)	0,1354	-3,45 (- 8,13; 1,23)	0,1487	-
Grypa	36/631 (5,7%)	29/313 (9,3%)	0,59 (0,36; 0,99)	0,0439	-3,56 (- 7,25; 0,13)	0,0584	28 (13; 787)
Zapalenie zatok	36/631 (5,7%)	27/313 (8,6%)	0,64 (0,38; 1,08)	0,0926	-2,92 (- 6,52; 0,68)	0,1116	-
Zakażenie dróg moczowych	17/631 (2,7%)	17/313 (5,4%)	0,48 (0,24; 0,96)	0,0372	-2,74 (- 5,55; 0,07)	0,0563	36 (18; 1359)
Ból głowy	46/631 (7,3%)	26/313 (8,3%)	0,87 (0,53; 1,43)	0,5798	-1,02 (- 4,69; 2,65)	0,5871	-
Alergiczny nieżyt nosa	21/631 (3,3%)	16/313 (5,1%)	0,64 (0,33; 1,24)	0,1869	-1,78 (- 4,60; 1,03)	0,2139	-
Ból pleców	30/631 (4,8%)	16/313 (5,1%)	0,93 (0,50; 1,73)	0,8103	-0,36 (- 3,31; 2,59)	0,8123	-
Przypadkowe przedawkowanie	33/631 (5,2%)	16/313 (5,1%)	1,02 (0,55; 1,89)	0,9387	0,12 (- 2,88; 3,11)	0,9385	-
Pozostałe AEs raportowane w badaniu							
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (termin wysokiej kategorii MedDRA)	96/631 (15,2%)	17/313 (5,4%)	3,12 (1,83; 5,33)	<0,0001	9,78 (6,02; 13,55)	<0,0001	10 (7; 16)

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); DUPI – dupilumab; MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology*; NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PBO – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

Tab. 59. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 300 mg vs placebo w badaniu QUEST.

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
AEs łącznie	515/632 (81,5%)	270/321 (84,1%)	0,83 (0,58; 1,19)	0,3153	-2,62 (-7,64; 2,39)	0,3051	-
Poważne AEs	55/632 (8,7%)	27/321 (8,4%)	1,04 (0,64; 1,68)	0,8795	0,29 (-3,46; 4,04)	0,8789	-
AEs prowadzące do śmierci	4/632 (0,6%)	0/321 (0,0%)	4,60 (0,25; 85,78)	0,3062	0,63 (-0,15; 1,42)	0,1132	-
AEs powodujące trwałe przerwanie badania	44/632 (7,0%)	10/321 (3,1%)	2,33 (1,16; 4,69)	0,0181	3,85 (1,10; 6,59)	0,0061	26 (15; 90)
AEs występujące u ≥ 5% pacjentów w dowolnej grupie (termin preferowany MedDRA)							
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	111/632 (17,6%)	64/321 (19,9%)	0,86 (0,61; 1,20)	0,3712	-2,37 (-7,66; 2,91)	0,3783	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	77/632 (12,2%)	49/321 (15,3%)	0,77 (0,52; 1,13)	0,1853	-3,08 (-7,77; 1,61)	0,1977	-
Zapalenie oskrzeli	71/632 (11,2%)	42/321 (13,1%)	0,84 (0,56; 1,26)	0,4042	-1,85 (-6,29; 2,59)	0,4136	-
Grypa	38/632 (6,0%)	22/321 (6,9%)	0,87 (0,51; 1,50)	0,6137	-0,84 (-4,17; 2,49)	0,6204	-
Zapalenie zatok	26/632 (4,1%)	29/321 (9,0%)	0,43 (0,25; 0,75)	0,0027	-4,92 (-8,42; -1,42)	0,0058	20 (11; 70)
Zakażenie dróg moczowych	19/632 (3,0%)	12/321 (3,7%)	0,80 (0,38; 1,67)	0,5479	-0,73 (-3,20; 1,73)	0,5606	-

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Ból głowy	40/632 (6,3%)	25/321 (7,8%)	0,80 (0,48; 1,34)	0,3992	-1,46 (-4,95; 2,03)	0,4129	-
Alergiczny nieżyt nosa	18/632 (2,8%)	15/321 (4,7%)	0,60 (0,30; 1,20)	0,1493	-1,82 (-4,47; 0,82)	0,1768	-
Ból pleców	25/632 (4,0%)	7/321 (2,2%)	1,85 (0,79; 4,32)	0,1565	1,78 (-0,43; 3,98)	0,1146	-
Przypadkowe przedawkowanie	33/632 (5,2%)	16/321 (5,0%)	1,05 (0,57; 1,94)	0,8755	0,24 (-2,71; 3,18)	0,8746	-
Pozostałe AEs raportowane w badaniu							
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (termin wysokiej kategorii MedDRA)	116/632 (18,4%)	33/321 (10,3%)	1,96 (1,30; 2,96)	0,0014	8,07 (3,59; 12,56)	0,0004	12 (7; 27)

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); DUPI – dupilumab; MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology*; NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PBO – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

Tab. 60. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 200 mg + 300 mg vs placebo w badaniu QUEST.

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
AEs łącznie	1023/1263 (81,0%)	527/634 (83,1%)	0,87 (0,67; 1,11)	0,2589	-2,13 (-5,76; 1,51)	0,2512	-
Poważne AEs	104/1263 (8,2%)	53/634 (8,4%)	0,98 (0,70; 1,39)	0,9256	-0,13 (-2,76; 2,51)	0,9258	-
AEs prowadzące do śmierci	5/1263 (0,4%)	3/634 (0,5%)	0,84 (0,20; 3,51)	0,8066	-0,08 (-0,71; 0,56)	0,8119	-
AEs powodujące trwałe przerwanie badania	63/1263 (5,0%)	29/634 (4,6%)	1,10 (0,70; 1,72)	0,6922	0,41 (-1,61; 2,44)	0,6881	-
AEs występujące u ≥ 5% pacjentów w dowolnej grupie (termin preferowany MedDRA)							
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	230/1263 (18,2%)	124/634 (19,6%)	0,92 (0,72; 1,17)	0,4773	-1,35 (-5,10; 2,40)	0,4812	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	146/1263 (11,6%)	86/634 (13,6%)	0,83 (0,63; 1,11)	0,2091	-2,00 (-5,20; 1,19)	0,2189	-
Zapalenie oskrzeli	144/1263 (11,4%)	89/634 (14,0%)	0,79 (0,59; 1,05)	0,0995	-2,64 (-5,86; 0,59)	0,1088	-
Grypa	74/1263 (5,9%)	51/634 (8,0%)	0,71 (0,49; 1,03)	0,0715	-2,19 (-4,67; 0,30)	0,0844	-
Zapalenie zatok	62/1263 (4,9%)	56/634 (8,8%)	0,53 (0,37; 0,78)	0,0010	-3,92 (-6,43; -1,41)	0,0022	25 (15; 70)
Zakażenie dróg moczowych	36/1263 (2,9%)	29/634 (4,6%)	0,61 (0,37; 1,01)	0,0537	-1,72 (-3,59; 0,14)	0,0704	-
Ból głowy	86/1263 (6,8%)	51/634 (8,0%)	0,84 (0,58; 1,20)	0,3275	-1,23 (-3,77; 1,30)	0,3391	-
Alergiczny nieżyt nosa	39/1263 (3,1%)	31/634 (4,9%)	0,62 (0,38; 1,00)	0,0515	-1,80 (-3,73; 0,13)	0,0674	-
Ból pleców	55/1263 (4,4%)	23/634 (3,6%)	1,21 (0,74; 1,99)	0,4526	0,73 (-1,11; 2,57)	0,4387	-
Przypadkowe przedawkowanie	66/1263 (5,2%)	32/634 (5,0%)	1,04 (0,67; 1,60)	0,8685	0,18 (-1,92; 2,28)	0,8678	-

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Pozostałe AEs raportowane w badaniu							
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (termin wysokiej kategorii MedDRA)	212/126 3 (16,8%)	50/634 (7,9%)	2,36 (1,70; 3,26)	<0,0001	8,90 (5,96; 11,84)	<0,0001	11 (8; 16)

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); DUPI – dupilumab; MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology*; NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PBO – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

5.2.2 Badanie Wenzel 2016 (DRI12544)

W badaniu Wenzel 2016 (DRI12544) uwzględniono dwie dawki dupilumabu, tj. 200 mg (po dawce początkowej 400 mg) i 300 mg (po dawce początkowej 600 mg) stosowane co 2 tygodnie. Zgodnie z ChPL dawka 600/300 mg jest dedykowana pacjentom z ciężką astmą, którzy stosują OCS lub pacjentom z ciężką astmą i współistniejącymi chorobami (umiarkowane do ciężkiego atopowe zapalenie skóry, ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa). Pozostałym pacjentom dedykowana jest dawka 400/200 mg. W badaniu Wenzel 2016, podobnie jak w badaniu QUEST, pacjentów przydzielano losowo do analizowanych dawek wnioskowanej substancji (bez względu na zapisy przedstawione w ChPL). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ze względu na odstępstwa w dawkach stosowanych przez pacjentów uwzględnionych w badaniu Wenzel 2016, w ramach niniejszej analizy bezpieczeństwa, oprócz wyników raportowanych dla dawki 200 i 300 mg, uwzględniono również wyniki raportowane łącznie dla obu dawek.

Stosowanie dupilumabu, wiązało się z częściej występującą reakcją w miejscu wstrzyknięcia/rumieniem w miejscu wstrzyknięcia (wyniki istotne statystycznie dla porównania dawki 300 mg oraz dawki 200 mg + 300 mg względem placebo). W przypadku pozostałych analizowanych kategorii zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania dupilumabu z placebo.

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 61, Tab. 62 oraz Tab. 63.

Tab. 61. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 200 mg vs placebo w badaniu Wenzel 2016.

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
TEAE łącznie	119/148 (80,4%)	118/158 (74,7%)	1,39 (0,81; 2,39)	0,2324	5,72 (-3,60; 15,04)	0,2289	-
Poważne TEAE	10/148 (6,8%)	9/158 (5,7%)	1,20 (0,47; 3,04)	0,7012	1,06 (-4,36; 6,48)	0,7015	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	6/148 (4,1%)	5/158 (3,2%)	1,29 (0,39; 4,33)	0,6769	0,89 (-3,30; 5,08)	0,6773	-
TEAE prowadzące do śmierci	0/148 (0,0%)	0/158 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,27; 1,27)	1,0000	-
TEAE występujące u \geq 5% pacjentów w dowolnej grupie (termin preferowany MedDRA)							
Zakażenia górnych dróg oddechowych	22/148 (14,9%)	28/158 (17,7%)	0,81 (0,44; 1,49)	0,4999	-2,86 (-11,12; 5,41)	0,4981	-

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	21/148 (14,2%)	12/158 (7,6%)	2,01 (0,95; 4,25)	0,0670	6,59 (-0,38; 13,57)	0,0639	-
Ból głowy	17/148 (11,5%)	20/158 (12,7%)	0,90 (0,45; 1,78)	0,7535	-1,17 (-8,47; 6,13)	0,7530	-
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	15/148 (10,1%)	15/158 (9,5%)	1,08 (0,51; 2,28)	0,8505	0,64 (-6,03; 7,31)	0,8506	-
Zapalenie oskrzeli	11/148 (7,4%)	16/158 (10,1%)	0,71 (0,32; 1,59)	0,4081	-2,69 (-9,02; 3,63)	0,4037	-
Grypa	6/148 (4,1%)	5/158 (3,2%)	1,29 (0,39; 4,33)	0,6769	0,89 (-3,30; 5,08)	0,6773	-
Zapalenie zatok	5/148 (3,4%)	11/158 (7,0%)	0,47 (0,16; 1,38)	0,1681	-3,58 (-8,51; 1,34)	0,1535	-
TEAE występujące u ≥ 10% pacjentów w dowolnej grupie (termin wysokiej kategorii MedDRA)							
Zakażenia górnych dróg oddechowych	49/148 (33,1%)	56/158 (35,4%)	0,90 (0,56; 1,45)	0,6673	-2,33 (-12,97; 8,30)	0,6670	-
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	29/148 (19,6%)	21/158 (13,3%)	1,59 (0,86; 2,93)	0,1382	6,30 (-2,00; 14,61)	0,1367	-
Pozostałe TEAE raportowane w badaniu							
Infekcje bakteryjne	1/148 (0,7%)	3/158 (1,9%)	0,35 (0,04; 3,42)	0,3676	-1,22 (-3,73; 1,28)	0,3384	-
Zakażenia wywołane wirusami opryszczki	0/148 (0,0%)	1/158 (0,6%)	0,35 (0,01; 8,75)	0,5253	-0,63 (-2,40; 1,13)	0,4825	-

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); DUPI – dupilumab; MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology*; NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PBO – placebo; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

Tab. 62. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 300 mg vs placebo w badaniu Wenzel 2016.

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
TEAE łącznie	121/156 (77,6%)	118/158 (74,7%)	1,17 (0,70; 1,97)	0,5497	2,88 (-6,54; 12,31)	0,5491	-
Poważne TEAE	13/156 (8,3%)	9/158 (5,7%)	1,51 (0,62; 3,63)	0,3627	2,64 (-3,01; 8,28)	0,3599	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	4/156 (2,6%)	5/158 (3,2%)	0,81 (0,21; 3,06)	0,7503	-0,60 (-4,29; 3,09)	0,7497	-
TEAE prowadzące do śmierci	0/156 (0,0%)	0/158 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,24; 1,24)	1,0000	-
TEAE występujące u ≥ 5% pacjentów w dowolnej grupie (termin preferowany MedDRA)							
Zakażenia górnych dróg oddechowych	20/156 (12,8%)	28/158 (17,7%)	0,68 (0,37; 1,27)	0,2293	-4,90 (-12,84; 3,03)	0,2261	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	33/156 (21,2%)	12/158 (7,6%)	3,26 (1,62; 6,59)	0,0010	13,56 (5,93; 21,18)	0,0005	7 (4; 16)
Ból głowy	17/156 (10,9%)	20/158 (12,7%)	0,84 (0,42; 1,68)	0,6288	-1,76 (-8,89; 5,37)	0,6282	-
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	16/156 (10,3%)	15/158 (9,5%)	1,09 (0,52; 2,29)	0,8208	0,76 (-5,84; 7,36)	0,8208	-
Zapalenie oskrzeli	19/156 (12,2%)	16/158 (10,1%)	1,23 (0,61; 2,49)	0,5638	2,05 (-4,91; 9,01)	0,5633	-

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Grypa	9/156 (5,8%)	5/158 (3,2%)	1,87 (0,61; 5,72)	0,2704	2,60 (-1,96; 7,17)	0,2634	-
Zapalenie zatok	6/156 (3,8%)	11/158 (7,0%)	0,53 (0,19; 1,48)	0,2290	-3,12 (-8,10; 1,87)	0,2206	-
TEAE występujące u ≥ 10% pacjentów w dowolnej grupie (termin wysokiej kategorii MedDRA)							
Zakażenia górnych dróg oddechowych	54/156 (34,6%)	56/158 (35,4%)	0,96 (0,61; 1,53)	0,8778	-0,83 (-11,38; 9,73)	0,8778	-
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	41/156 (26,3%)	21/158 (13,3%)	2,33 (1,30; 4,16)	0,0044	12,99 (4,29; 21,69)	0,0034	7 (4; 23)
Pozostałe TEAE raportowane w badaniu							
Infekcje bakteryjne	2/156 (1,3%)	3/158 (1,9%)	0,67 (0,11; 4,07)	0,6645	-0,62 (-3,38; 2,15)	0,6620	-
Zakażenia wywołane wirusami opryszczki	2/156 (1,3%)	1/158 (0,6%)	2,04 (0,18; 22,72)	0,5624	0,65 (-1,51; 2,80)	0,5550	-

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); DUPI – dupilumab; MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology*; NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PBO – placebo; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

Tab. 63. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 200 mg + 300 mg vs placebo w badaniu Wenzel 2016.

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
TEAE łącznie	240/304 (78,9%)	118/158 (74,7%)	1,27 (0,81; 2,00)	0,2985	4,26 (-3,92; 12,45)	0,3072	-
Poważne TEAE	23/304 (7,6%)	9/158 (5,7%)	1,36 (0,61; 3,00)	0,4542	1,87 (-2,81; 6,55)	0,4336	-
TEAE prowadzące do przerwania leczenia	10/304 (3,3%)	5/158 (3,2%)	1,04 (0,35; 3,10)	0,9427	0,12 (-3,26; 3,51)	0,9424	-
TEAE prowadzące do śmierci	0/304 (0,0%)	0/158 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,98; 0,98)	1,0000	-
TEAE występujące u ≥ 5% pacjentów w dowolnej grupie (termin preferowany MedDRA)							
Zakażenia górnych dróg oddechowych	42/304 (13,8%)	28/158 (17,7%)	0,74 (0,44; 1,25)	0,2678	-3,91 (-11,01; 3,20)	0,2814	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	54/304 (17,8%)	12/158 (7,6%)	2,63 (1,36; 5,07)	0,0040	10,17 (4,21; 16,13)	0,0008	9 (6; 23)
Ból głowy	34/304 (11,2%)	20/158 (12,7%)	0,87 (0,48; 1,57)	0,6401	-1,47 (-7,75; 4,81)	0,6455	-
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	31/304 (10,2%)	15/158 (9,5%)	1,08 (0,57; 2,07)	0,8107	0,70 (-4,99; 6,40)	0,8087	-
Zapalenie oskrzeli	30/304 (9,9%)	16/158 (10,1%)	0,97 (0,51; 1,84)	0,9299	-0,26 (-6,03; 5,52)	0,9302	-
Grypa	15/304 (4,9%)	5/158 (3,2%)	1,59 (0,57; 4,45)	0,3791	1,77 (-1,89; 5,43)	0,3430	-
Zapalenie zatok	11/304 (3,6%)	11/158 (7,0%)	0,50 (0,21; 1,18)	0,1155	-3,34 (-7,83; 1,15)	0,1444	-
TEAE występujące u ≥ 10% pacjentów w dowolnej grupie (termin wysokiej kategorii MedDRA)							
Zakażenia górnych dróg oddechowych	103/304 (33,9%)	56/158 (35,4%)	0,93 (0,62; 1,40)	0,7376	-1,56 (-10,72; 7,60)	0,7383	-

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	70/304 (23,0%)	21/158 (13,3%)	1,95 (1,15; 3,32)	0,0136	9,74 (2,63; 16,84)	0,0072	10 (5; 37)
Pozostałe TEAE raportowane w badaniu							
Infekcje bakteryjne	3/304 (1,0%)	3/158 (1,9%)	0,51 (0,10; 2,58)	0,4197	-0,91 (-3,31; 1,49)	0,4566	-
Zakażenia wywołane wirusami opryszczki	2/304 (0,7%)	1/158 (0,6%)	1,04 (0,09; 11,56)	0,9747	0,02 (-1,51; 1,56)	0,9745	-

BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); DUPI – dupilumab; MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology*; NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PBO – placebo; TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

5.2.3 Badanie VENTURE

W badaniu VENTURE uwzględniono pacjentów z ciężką astmą, stosujących doustne kortykosteroidy, którym zgodnie z zapisanymi ChPL dedykowana jest dawka dupilumabu 300 mg co 2 tygodnie (po początkowej dawce 600 mg). W związku z informacjami podanymi powyżej, w badaniu VENTURE oceniano jedynie dawkowanie dupilumabu na poziomie 300 mg.

Stosowanie dupilumabu, wiązało się z częściej występującą eozynofilią, a tym samym również z częściej występującym pomiarem liczby eozynofili we krwi wynoszący >3000 komórek/mm³ (wyniki istotne statystycznie dla porównania dawki 300 mg względem placebo). W przypadku pozostałych analizowanych kategorii zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania dupilumabu z placebo.

Szczegółowe wyniki podsumowano w Tab. 64.

Tab. 64. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 300 mg vs placebo w badaniu VENTURE.

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
AEs łącznie	64/103 (62,1%)	69/107 (64,5%)	0,90 (0,52; 1,58)	0,7239	-2,35 (-15,39; 10,69)	0,7239	-
Poważne AEs	9/103 (8,7%)	6/107 (5,6%)	1,61 (0,55; 4,70)	0,3822	3,13 (-3,85; 10,11)	0,3795	-
AEs prowadzące do śmierci	0/103 (0,0%)	0/107 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,85; 1,85)	1,0000	-
AEs powodujące trwałe przerwanie badania	1/103 (1,0%)	4/107 (3,7%)	0,25 (0,03; 2,30)	0,2218	-2,77 (-6,83; 1,30)	0,1818	-
AEs występujące u ≥ 5% pacjentów w dowolnej grupie (termin preferowany MedDRA)							
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	9/103 (8,7%)	19/107 (17,8%)	0,44 (0,19; 1,03)	0,0592	-9,02 (-18,08; 0,05)	0,0512	-
Zapalenie oskrzeli	7/103 (6,8%)	6/107 (5,6%)	1,23 (0,40; 3,78)	0,7212	1,19 (-5,34; 7,72)	0,7212	-
Zapalenie zatok	7/103 (6,8%)	4/107 (3,7%)	1,88 (0,53; 6,62)	0,3269	3,06 (-2,99; 9,10)	0,3215	-

Punkt końcowy	DUPI + BSC n/N (%)	PBO + BSC n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Grypa	3/103 (2,9%)	6/107 (5,6%)	0,51 (0,12; 2,08)	0,3434	-2,69 (-8,13; 2,74)	0,3312	-
Eozynofilia*	14/103 (13,6%)	1/107 (0,9%)	16,67 (2,15; 129,30)	0,0071	12,66 (5,79; 19,52)	0,0003	7 (5; 17)
Pozostałe AEs raportowane w badaniu							
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (termin wysokiej kategorii MedDRA)	9/103 (8,7%)	4/107 (3,7%)	2,47 (0,73; 8,27)	0,1440	5,00 (-1,53; 11,53)	0,1335	-
≥1 pomiar liczby eozynofili we krwi wynoszący >3000 komórek/mm ³	13/103 (12,6%)	1/107 (0,9%)	15,31 (1,96; 119,33)	0,0092	11,69 (5,02; 18,35)	0,0006	8 (5; 19)

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*); DUPI – dupilumab; MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology*; NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); PBO – placebo; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

* Zdarzenie niepożądane eozynofilii jest połączeniem preferowanych terminów MedDRA dotyczących zwiększania liczby eozynofili we krwi (7% pacjentów w grupie dupilumabu vs 0% pacjentów w grupie placebo) oraz eozynofilii (7% vs 1%).

6 Poszerzona analiza bezpieczeństwa

6.1 Dodatkowe wyniki z uwzględnionych badań pierwotnych

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano publikację Akinlade 2019, w której analizowano częstość występowania zapalenia spojówek w badaniach klinicznych dla dupilumabu, w tym w badaniach, w których oceniano dupilumab stosowany w leczeniu astmy, tj. badanie QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE. W Akinlade 2019 wyniki przedstawiono dla ogólnych populacji włączonych do poszczególnych badań

W celu określenia profilu bezpieczeństwa, analizę oparto na wynikach z populacji ITT, a więc populacji szerszej niż wnioskowana, co pozwala na dobre określenie profilu bezpieczeństwa leku.

We wszystkich badaniach dotyczących astmy częstość występowania zapalenia spojówek była niska, bez istotnych widocznych różnic między dupilumabem i placebo – patrz Tab. 65. Wszystkie przypadki zapalenia spojówek miały charakter łagodny lub umiarkowany i prawie wszyscy pacjenci wyzdrowieli do końca okresu leczenia w poszczególnych badaniach.

Tab. 65. Częstość występowania zapalenia spojówek w badaniach dla dupilumabu.

Punkt końcowy		I n/N (%)	K n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
QUEST								
Odsetek pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem	200 mg	8/631 (1,3%)	6/313 (1,9%)	0,66 (0,23; 1,91)	0,4405	-0,65 (-2,40; 1,10)	0,4678	-
	300 mg	14/632 (2,2%)	9/321 (2,8%)	0,79 (0,34; 1,83)	0,5767	-0,59 (-2,73; 1,55)	0,5898	-
	200 mg + 300 mg	22/1263 (1,7%)	15/634 (2,4%)	0,73 (0,38; 1,42)	0,3557	-0,62 (-2,01; 0,76)	0,3774	-
Zapalenie spojówek	200 mg	2/631 (0,3%)	1/313 (0,3%)	0,99 (0,09; 10,98)	0,9948	0,00 (-0,77; 0,76)	0,9948	-
	300 mg	4/632 (0,6%)	4/321 (1,2%)	0,50 (0,13; 2,03)	0,3359	-0,61 (-1,98; 0,75)	0,3775	-
	200 mg + 300 mg	6/1263 (0,5%)	5/634 (0,8%)	0,60 (0,18; 1,98)	0,4012	-0,31 (-1,10; 0,47)	0,4343	-
Alergiczne zapalenie spojówek	200 mg	5/631 (0,8%)	4/313 (1,3%)	0,62 (0,16; 2,31)	0,4740	-0,49 (-1,91; 0,94)	0,5038	-
	300 mg	8/632 (1,3%)	4/321 (1,2%)	1,02 (0,30; 3,40)	0,9794	0,02 (-1,47; 1,51)	0,9794	-
	200 mg + 300 mg	13/1263 (1,0%)	8/634 (1,3%)	0,81 (0,34; 1,97)	0,6485	-0,23 (-1,26; 0,80)	0,6587	-
Wirusowe zapalenie spojówek	200 mg	1/631 (0,2%)	1/313 (0,3%)	0,50 (0,03; 7,94)	0,6197	-0,16 (-0,86; 0,54)	0,6512	-
	300 mg	2/632 (0,3%)	0/321 (0,0%)	2,55 (0,12; 53,27)	0,5461	0,32 (-0,33; 0,97)	0,3407	-
	200 mg + 300 mg	3/1263 (0,2%)	1/634 (0,2%)	1,51 (0,16; 14,52)	0,7226	0,08 (-0,33; 0,49)	0,7023	-

Punkt końcowy		I n/N (%)	K n/N (%)	OR		RD		NNTH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Bakteryjne zapalenie spojówek	200 mg	0/631 (0,0%)	0/313 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,49; 0,49)	1,0000	-
	300 mg	0/632 (0,0%)	1/321 (0,3%)	0,17 (0,01; 4,16)	0,2766	-0,31 (-1,09; 0,46)	0,4310	-
	200 mg + 300 mg	0/1263 (0,0%)	1/634 (0,2%)	0,17 (0,01; 4,11)	0,2735	-0,16 (-0,55; 0,24)	0,4317	-
Wenzel 2016 (DRI12544)								
Odsetek pacjentów z ≥1 zdarzeniem	200 mg	2/148 (1,4%)	2/158 (1,3%)	1,07 (0,15; 7,68)	0,9475	0,09 (-2,46; 2,63)	0,9476	-
	300 mg	0/156 (0,0%)	2/158 (1,3%)	0,20 (0,01; 4,20)	0,3001	-1,27 (-3,39; 0,86)	0,2430	-
	200 mg + 300 mg	2/304 (0,7%)	2/158 (1,3%)	0,52 (0,07; 3,70)	0,5109	-0,61 (-2,57; 1,36)	0,5444	-
Zapalenie spojówek	200 mg	1/148 (0,7%)	1/158 (0,6%)	1,07 (0,07; 17,23)	0,9630	0,04 (-1,77; 1,85)	0,9630	-
	300 mg	0/156 (0,0%)	1/158 (0,6%)	0,34 (0,01; 8,30)	0,5046	-0,63 (-2,37; 1,11)	0,4764	-
	200 mg + 300 mg	1/304 (0,3%)	1/158 (0,6%)	0,52 (0,03; 8,34)	0,6428	-0,30 (-1,70; 1,09)	0,6691	-
Alergiczne zapalenie spojówek	200 mg	1/148 (0,7%)	1/158 (0,6%)	1,07 (0,07; 17,23)	0,9630	0,04 (-1,77; 1,85)	0,9630	-
	300 mg	0/156 (0,0%)	1/158 (0,6%)	0,34 (0,01; 8,30)	0,5046	-0,63 (-2,37; 1,11)	0,4764	-
	200 mg + 300 mg	1/304 (0,3%)	1/158 (0,6%)	0,52 (0,03; 8,34)	0,6428	-0,30 (-1,70; 1,09)	0,6691	-
VENTURE								
Odsetek pacjentów z ≥1 zdarzeniem	300 mg	1/103 (1,0%)	1/107 (0,9%)	1,04 (0,06; 16,84)	0,9784	0,04 (-2,59; 2,66)	0,9784	-
Zapalenie spojówek	300 mg	1/103 (1,0%)	0/107 (0,0%)	3,15 (0,13; 78,13)	0,4843	0,97 (-1,65; 3,60)	0,4685	-
Alergiczne zapalenie spojówek	300 mg	0/103 (0,0%)	1/107 (0,9%)	0,34 (0,01; 8,52)	0,5138	-0,93 (-3,51; 1,64)	0,4771	-

I – interwencja (dupilumab + BSC); K – komparator (placebo + BSC); NNTH – liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat for an additional harmful outcome*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD - różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

6.2 Długofalowe efekty leczenia dupilumabem

W toku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu zidentyfikowano jedno badanie ukierunkowane na ocenę długofalowych efektów leczenia dupilumabem (wyników badania nie przedstawiono jeszcze w formie pełnej publikacji) – badanie LIBERTY ASTHMA TRAVERSE. W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki raportowane dla tego badania na stronie clinicaltrialsregister.eu (w trakcie przygotowywania niniejszej analizy wyników nie raportowano na stronie clinicaltrials.gov).

W badaniu LIBERTY ASTHMA TRAVERSE uwzględniono pacjentów włączonych do następujących badań dla dupilumabu (pacjenci, którzy ukończyli poniższe badania):

- QUEST (EFC13579) – badanie uwzględnione w niniejszej analizie w zakresie badań pierwotnych dla dupilumabu;

- VENTURE (EFC13691) – badanie uwzględnione w niniejszej analizie w zakresie badań pierwotnych dla dupilumabu;
- Wenzel 2016 (DRI12544) – badanie uwzględnione w niniejszej analizie w zakresie badań pierwotnych dla dupilumabu;
- EXPEDITION (PDY14192) – badanie, dla którego nie zidentyfikowano publikacji pełnotekstowej. Wyniki dla powyższego badania przedstawiono na stronie clinicaltrialsregister.eu.

Ze względu na fakt, że badanie EXPEDITION nie spełniło kryteriów włączenia do analizy w niniejszym rozdziale nie przedstawiono wyników z jego kontynuacji.

W badaniu LIBERTY ASTHMA TRAVERSE analizowano długofalowe wyniki z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa. W przypadku obu analiz wyniki przedstawiono dla ogólnej populacji włączonych do poszczególnych badań

W celu określenia profilu bezpieczeństwa, analizę oparto na wynikach z populacji ITT, a więc populacji szerszej niż wnioskowana, co pozwala na dobre określenie profilu bezpieczeństwa leku. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w niniejszym rozdziale przedstawiono jedynie długofalowe wyniki dla dupilumabu z zakresu bezpieczeństwa. Odstąpiono od przedstawiania szczegółowych wyników z zakresu skuteczności. Przy czym należy podkreślić, że wyniki uzyskane w badaniu LIBERTY ASTHMA TRAVERSE, wykazały, że skuteczność dupilumabu utrzymuje się w dłuższym horyzoncie czasowym (skuteczność oceniano w horyzoncie 96 tygodni), tj. w fazie przedłużonej utrzymano niski odsetek rocznej częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy (roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy wynosiła od 0,30 do 0,39) oraz utrzymano poprawę wyniku FEV1 (poprawa wyniku FEV1 w 96. tygodniu od 0,22 do 0,36 ml).

W LIBERTY ASTHMA TRAVERSE analizowano tylko jedną dawkę dupilumabu, tj. 300 mg co 2 tygodnie. Bezpieczeństwo oceniano w horyzoncie 108 tygodni. W Tab. 66 przedstawiono charakterystykę demograficzną pacjentów uwzględnionych w badaniu LIBERTY ASTHMA TRAVERSE.

Tab. 66. Charakterystyka demograficzna pacjentów uwzględnionych w LIBERTY ASTHMA TRAVERSE.

Parametr	Wenzel 2016		QUEST		VENTURE	
	PBO/DUPI	DUP/DUPI	PBO/DUPI	DUPI/DUPI	PBO/DUPI	DUPI/DUPI
Liczba uwzględnionych pacjentów [N]	111	421	517	1013	97	90
Wiek [lata, średnia (SD)]	49,1 (12,3)	49,8 (12,5)	48,2 (15,1)	47,9 (15,2)	51,3 (12,4)	51,7 (12,9)

Parametr	Wenzel 2016		QUEST		VENTURE	
	PBO/DUPI	DUP/DUPI	PBO/DUPI	DUPI/DUPI	PBO/DUPI	DUPI/DUPI
Płeć [kobiety, n (%)]	69 (62,2)	259 (61,5)	335 (64,8)	618 (61,0)	57 (58,8)	53 (58,9)

DUPI – dupilumab; PBO – placebo; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

PBO/DUPI – grupa pacjentów, którzy w fazie zaślepionej analizowanych badań otrzymywali placebo, a następnie w fazie przedłużonej badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE otrzymali dupilumab; DUPI/DUPI – grupa pacjentów, którzy zarówno w fazie zaślepionej analizowanych badań jak i w fazie przedłużonej badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE otrzymywali dupilumab.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE był odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse events*). Jako drugorzędowe punkty z zakresu bezpieczeństwa uwzględniono liczbę pacjentów z potencjalnie istotnymi klinicznie nieprawidłowościami w zakresie objawów życiowych oraz liczbę pacjentów z potencjalnie istotnymi klinicznie nieprawidłowościami laboratoryjnymi: parametry hematologiczne (krwinki czerwone [erytrocyty], płytki krwi i koagulacja). Wyniki dla powyższych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 67.

Podsumowując, wyniki z obserwacji długoterminowej, wskazują na profil bezpieczeństwa zgodny z profilem bezpieczeństwa analizowanym na podstawie badań RCT.

Tab. 67. Wyniki z badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE – analiza bezpieczeństwa.

Parametr	Wenzel 2016		QUEST		VENTURE	
	PBO/DUPI	DUPI/DUPI	PBO/DUPI	DUPI/DUPI	PBO/DUPI	DUPI/DUPI
TEAE (n/N (%))						
TEAE ogółem	88/111 (79)	369/111 (88)	414/517 (80)	789/1013 (78)	74/97 (76)	70/90 (78)
Poważne AE zaistniałe w trakcie leczenia	14/111 (13)	42/111 (1)	48/517 (9)	106/1013 (10)	12/97 (12)	10/90 (11)
TEAE prowadzące do zgonu	0/111 (0)	3/111 (1)	0/517 (0)	1/1013 (0)	0/97 (0)	0/90 (0)
TEAE prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia	3/111 (3)	19/111 (5)	12/517 (2)	31/1013 (3)	4/97 (4)	5/90 (6)
Istotne klinicznie nieprawidłowości w zakresie objawów życiowych (n/N (%))						
SBP: ≤ 95 i DFB ≥ 20 mmHg	4/111 (04)	12/421 (3)	19/516 (4)	40/1013 (4)	0/97 (0)	1/90 (1)
SBP: ≥ 160 i IFB ≥ 20 mmHg	2/111 (02)	17/421 (4)	21/516 (4)	45/1013 (4)	6/97 (6)	1/90 (1)
DBP: ≤ 45 i DFB ≥ 10 mmHg	1/111 (1)	1/421 (0)	11/516 (2)	15/1013 (1)	0/97 (0)	0/90 (0)
DBP: ≥ 110 i IFB ≥ 10 mmHg	0/111 (0)	4/421 (1)	15/516 (3)	20/1013 (2)	2/97 (2)	0/90 (0)

Parametr	Wenzel 2016		QUEST		VENTURE	
	PBO/DUPI	DUPI/DUPI	PBO/DUPI	DUPI/DUPI	PBO/DUPI	DUPI/DUPI
HR: ≤ 50 i DFB ≥ 20 bpm	0/111 (0)	3/421 (1)	2/516 (0)	12/1013 (1)	0/97 (0)	0/90 (0)
HR: ≥ 120 i IFB ≥ 20 bpm	0/111 (0)	0/421 (0)	2/516 (0)	5/1013 (0)	1/97 (1)	0/90 (0)
RR: < 12 b/m	5/111 (5)	17/421 (4)	18/516 (3)	24/1013 (2)	4/97 (4)	0/90 (0)
RR: > 20 b/m	23/111 (21)	104/421 (25)	88/516 (17)	195/1013 (19)	18/97 (19)	12/90 (13)
Waga: $\geq 5\%$ DFB	32/111 (29)	106/421 (25)	146/516 (28)	261/1013 (26)	22/97 (23)	29/90 (32)
Waga: $\geq 5\%$ IFB	45/111 (41)	181/421 (43)	189/485 (39)	378/958 (39)	29/96 (30)	37/89 (42)
Temperatura: $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	0/111 (0)	0/421 (0)	1/516 (0)	1/1013 (0)	0/97 (0)	0/90 (0)
Temperatura: $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	1/111 (1)	0/421 (0)	9/516 (2)	6/1013 (1)	0/97 (0)	0/90 (0)
Temperatura: $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$	3/111 (3)	21/421 (5)	4/516 (1)	16/1013 (2)	0/97 (0)	1/90 (1)
Nieprawidłowości laboratoryjne: parametry hematologiczne (n/N (%))						
Hb: ≤ 115 g/L dla mężczyzn i ≤ 95 g/L dla kobiet	2/111 (02)	7/421 (2)	12/514 (2)	29/1009 (3)	0/97 (0)	3/90 (3)
Hb: ≥ 185 g/L dla mężczyzn i ≥ 165 g/L dla kobiet	1/111 (1)	3/421 (1)	8/514 (2)	4/1009 (0)	2/97 (2)	1/90 (1)
Hb: DFB ≥ 20 g/L	13/111 (12)	41/421 (1)	40/513 (8)	118/1008 (12)	11/97 (11)	7/90 (8)
Hc: $\leq 0,37$ dla mężczyzn i $\leq 0,32$ v/v dla kobiet	6/111 (5)	19/421 (5)	23/514 (4)	47/1007 (5)	3/97 (3)	5/90 (6)
Hc: $\geq 0,55$ dla mężczyzn i $\geq 0,5$ v/v dla kobiet	3/111 (3)	6/421 (1)	26/514 (5)	36/1007 (4)	3/97 (3)	3/90 (3)
RBCs: ≥ 6 Tera/L	1/111 (1)	5/421 (1)	28/514 (5)	15/1009 (1)	0/97 (0)	2/90 (2)
Płytki krwi: $< 100\text{G/L}$	0/111 (0)	2/421 (0)	2/514 (0)	1/1007 (0)	1/97 (1)	0/90 (0)
Płytki krwi: $\geq 700\text{G/L}$	0/111 (0)	1/421 (0)	1/514 (0)	0/1007 (0)	0/97 (0)	0/90 (0)

b/m – oddechów/minutę (ang. *breaths/min*); bpm – uderzenia na minutę (ang. *beats per minute*); DBP – ciśnienie rozkurczowe krwi (ang. *diastolic blood pressure*); DFB – spadek w stosunku do wartości wyjściowej (ang. *decrease from baseline*); DUPI – dupilumab; HR – tętno (ang. *heart rate*); Hb – hemoglobina (ang. *haemoglobin*); Hc – hematokryt (ang. *haematocrit*); IFB – wzrost w stosunku do wartości wyjściowej (ang. *increase from baseline*); mmHG – milimetr słupa rtęci; PBO – placebo; RR – częstość oddechowa (ang. *respiratory rate*); RBC – krwinki czerwone (ang. *red blood cel*); SBP – ciśnienie skurczowe krwi (ang. *systolic blood pressure*); TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*); v/v – objętość/objętość (ang. *volume/volume*).

Parametr	Wenzel 2016		QUEST		VENTURE	
	PBO/DUPI	DUPI/DUPI	PBO/DUPI	DUPI/DUPI	PBO/DUPI	DUPI/DUPI

PBO/DUPI – grupa pacjentów, którzy w fazie zaślepionej analizowanych badań otrzymywali placebo, a następnie w fazie przedłużonej badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE otrzymali dupilumab; DUPI/DUPI – grupa pacjentów, którzy zarówno w fazie zaślepionej analizowanych badań jak i w fazie przedłużonej badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE otrzymywali dupilumab.

7 Analiza efektywności praktycznej

7.1 Liczba zidentyfikowanych badań dotyczących efektywności praktycznej

Dowody z zakresu efektywności praktycznej, pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, są ważnym źródłem danych, w których informacje są rejestrowane w obserwacyjny sposób, w naturalnym, niekontrolowanym otoczeniu. RCT mają swoje ograniczenia – aby zapewnić jednorodną próbę pacjentów, istnieją kryteria włączenia i wykluczenia. W związku z tym uogólnienie jest ograniczone, a dane można ekstrapolować wyłącznie na osoby spełniające kryteria włączenia do badania, co niekoniecznie odzwierciedla praktykę kliniczną lub ogół wskazanej populacji. Ponadto, badania efektywności praktycznej poszerzają wnioski z zakresu bezpieczeństwa leczenia, które nie jest nadzorowane, a pacjenci nie mogą zostać wykluczeni z analizy. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy wykonano przegląd badań z zakresu efektywności praktycznej.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 1 417 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 20 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania.

Do opracowania włączono 3 prace pełnotekstowe, które opisywały 3 badania z zakresu efektywności praktycznej dotyczące zastosowania dupilumabu w analizowanej populacji.

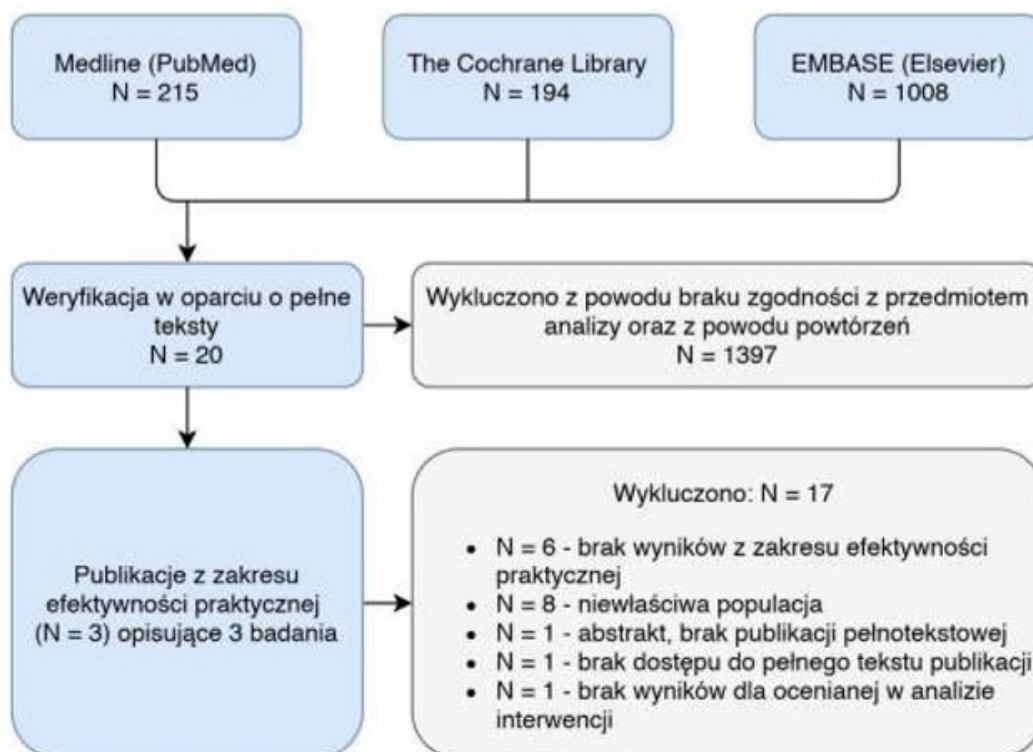
Podsumowując, do analizy efektywności praktycznej dupilumabu włączono:

- badanie Dupin 2020;
- badanie Quint 2020;
- badanie Mümmeler 2020.

Strategię przeszukiwania baz danych przedstawiono w rozdziale 2.3. Wykaz prac włączonych do opracowania znajduje się w Aneksie 1. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w Aneksie 2.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono na Rys. 7.

Rys. 7. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].



7.2 Charakterystyka badań dotyczących efektywności praktycznej

W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w specyficznej, docelowej populacji chorych. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, do analizy włączono badania przeprowadzone w szerszej populacji pacjentów, tj. populacji pacjentów z ciężką astmą. Pacjenci włączeni do badań oceniających efektywność praktyczną dupilumabu, mogli wcześniej stosować leki z grupy interleukin-5 (IL-5/ IL-5R α) czy też leki skierowane przeciwko immunoglobulinie E.

Analiza zidentyfikowanych 3 badań z zakresu efektywności praktycznej dowodzi, iż dupilumab wykazuje skuteczność w praktyce klinicznej w warunkach rzeczywistych wśród pacjentów z astmą, a wyniki są porównywalne z wynikami uzyskanymi w badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy. Wyniki z zakresu bezpieczeństwa wskazują iż terapia dupilumabem jest dobrze tolerowana przez pacjentów.

Podsumowanie metodyki poszczególnych badań oraz uzyskanych w nich wyników przedstawiono w Tab. 68.

Tab. 68. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań z zakresu efektywności praktycznej.

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
<i>Europa</i>					
Dupin 2020 Francja	Wieloośrodkowe (n=13) retrospektywne badanie kohortowe rzeczywistej praktyki klinicznej	Pacjenci z ciężką astmą (N=64)	12 miesięcy	<p><u>Roczna częstość zaostrzeń:</u> Spadek z wartości wynoszącej 4 (zakres: 2-7) do 1 (zakres: 0-2), p <0,001.</p> <p><u>Mediana wyniku testu kontroli astmy (ACT) po 12 miesiącach:</u> Wzrost z wartości wynoszącej 14 (zakres: 7-16) do 22 (zakres: 17-24), p <0,001.</p> <p><u>Mediana FEV1:</u> Wzrost z wartości wynoszącej 58% (zakres: 47-75) do 68% (zakres: 58-88), p <0,001.</p> <p><u>Dzienna dawka prednizonu:</u> Spadek z wartości wynoszącej 20 (zakres: 10-30) do 5 (zakres: 0-7) mg/d, p <0,001.</p> <p><u>Hipereozynofilia:</u> Hipereozynofilię $\geq 1500/\text{mm}^3$ obserwowano co najmniej raz w trakcie obserwacji u 16 chorych (25%), utrzymując się po 6 miesiącach u 8 (14%) z nich. Wzrost liczby eozynofili we krwi nie zmienił odpowiedzi klinicznej w okresie badania.</p>	<p>Reakcja w miejscu wstrzyknięcia: n=9 (14,1%); Astenia: n=4 (6,3%) Zapalenie spojówek: n=3 (4,7%) Infekcja: n=2 (3,1%) Ból głowy: n=3 (4,7%) Szum w uszach: n=1 (1,6%) Samoistne zasinienie skóry: n=1 (1,6%) Nudności: n=1 (1,6%) Świąd: n=1 (1,6%) Cukrzyca: n=1 (1,6%) Ostry zespół wierćcowy: n=1 (1,6%) Anafilaksja: n=0 (0%)</p>
Quint* 2020 Austria	Wieloośrodkowe (n=5) retrospektywne badanie kohortowe rzeczywistej praktyki klinicznej	Pacjenci z ośrodków dermatologicznych (N = 94) w większości z atopowym zapaleniem skóry. W badaniu wyodrębniono subpopulację pacjentów [n=26 (27,4%)] z niekontrolowaną astmą alergiczną jako chorobą współistniejącą.	52 tygodnie	<p><u>Średni wynik testu kontroli astmy (ACT) po 24 tygodniach*:</u> Wzrost z wartości wynoszącej 18,4\pm4,9 do 22\pm3,8 do, p <0,05.</p>	<p>Niezakaźne zapalenie spojówek lub zapalenie powiek: n=38 (40,4%) Zapalenie mieszków włosowych podobne do trądziku różowatego w obrębie twarzy: n=6 (6,4%) Zapalenie mieszków włosowych podobne do trądziku różowatego w okolicy klatki piersiowej: n=2 (2,1%) Zakażenie opryszczką pospolitą: n=14 (14,8%) Rozproszona niebliznowaciejąca</p>

Kod badania, kraj	Metodyka badania	Populacja	Czas obserwacji	Skuteczność i jakość życia	Bezpieczeństwo
					utrata włosów na skórze głowy: n=5 (5,3%) Względna eozynofilia (> 4% liczby eozynofili): n=62 (66,0%)
Mummier 2020 Niemcy	Wieloośrodkowe (n=2) Retrospektywne badanie kohortowe rzeczywistej praktyki klinicznej	Pacjenci z oddziałów ambulatoryjnych ciężkiej astmy (N=38) z ciężką astmą, uprzednio leczeni za pomocą terapii anty-IgE lub anty-IL5/anty-IL5Rα przez okres co najmniej trzech miesięcy, którzy zmienili leczenie na dupilumab w mniej niż sześć miesięcy po przerwaniu terapii anty-IgE/anty-IL5/anty-IL5Rα.	3-6 miesięcy	Średni wynik testu kontroli astmy (ACT) po 3-6 miesiącach: Wzrost o 2,9 (SD 4,6; p <0,0001). Roczna częstość zaostrzeń po 3-6 miesiącach: Spadek o medianę wynoszącą 0,81/rok (p <0,0001). Liczba pacjentów zależnych od OCS po 3-6 miesiącach: Spadek z 15 do 12. Średnia wartość FEV1 po 3-6 miesiącach: Poprawa o 305 ml (SD 426ml, p <0,0001). Mediana FeNO po 3-6 miesiącach: Spadek o -25 ppb (p <0,0001). Liczba eozynofili po 3-6 miesiącach: Wzrost o medianę wynoszącą 0,17G/l (p <0,01).	Zapalenie spojówek: n=3 (7,9%) [w tym prowadzące do przerwania leczenia: n=1 (2,6%)] Bóle głowy: n=1 (2,6%) Wypadanie włosów: n=1 (2,6%)

ACT – Asthma Control Test; FeNO – frakcja wydychanego tlenu azotu; IgE – immunoglobuliny typu E; IL-5 – interleukina-5; IL5Rα – podjednostka alfa ludzkiego receptora dla interleukiny-5.

* W przypadku badania Quint 2020 wyniki z zakresu analizy skuteczności przedstawiono dla subpopulacji pacjentów z astmą, zaś wyniki z zakresu bezpieczeństwa dla populacji całkowitej włączonej do badania.

7.3 Ocena jakości badań

Do oceny jakości badań włączonych do analizy efektywności praktycznej zastosowano skalę NICE.

Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy efektywności praktycznej dupilumabu charakteryzowały się umiarkowaną jakością (6/8 pkt w skali NICE w przypadku 2 badań oraz 5/9 pkt w skali NICE w przypadku 1 badania). Szczegółową ocenę badań przedstawia poniższa tabela.

Tab. 69. Ocena jakości badań efektywności praktycznej w skali NICE.

Pytanie	Dupin 2020	Quint 2020	Mummier 2020
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	Tak	Tak	Tak
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	Tak	Tak	Tak

Pytanie	Dupin 2020	Quint 2020	Mummler 2020
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	Tak	Tak	Tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	Tak	Tak	Tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	Nie	Nie	Nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	Nie	Nie	Nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	Tak	Tak	Tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	Tak	Tak	Nie
Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)	6/8	6/8	5/8

8 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacji dotyczących bezpieczeństwa dupilumabu skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) oraz Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*).

8.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Nie zidentyfikowano raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu dupilumabu nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w ramach spontanicznego monitorowania bezpieczeństwa. Data ostatniego wyszukiwania: 20.10.2020 r.

8.2 Europejska Agencja Leków

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku Dupixent® w leczeniu astmy było zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia. Bardzo rzadko raportowano anafilaksję (nagłą, ciężką reakcję alergiczną) [EMA Dupixent]. Data ostatniego wyszukiwania: 20.10.2020 r.

8.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA/MedWatch)

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla dupilumabu (FDA). Data ostatniego wyszukiwania: 20.10.2020 r.

8.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* [EudraVigilance] prowadzonej przez EMA. Data ostatniego wyszukiwania: 20.10.2020 r.

Tab. 70. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab (dane raportowane z datą odcięcia: 10.10.2020).

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	125	23	148
Zaburzenia serca	83	97	180
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	8	8	16
Zaburzenia ucha i błędnika	24	27	51
Zaburzenia endokrynologiczne	15	15	30
Zaburzenia oka	459	426	885
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	181	210	391
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	640	784	1 424
Zaburzenia wątroby	13	13	26
Zaburzenia układu immunologicznego	150	102	252
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	852	860	1 712
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	309	677	986
Nieprawidłowe wyniki badań	233	190	423
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	37	60	97
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	293	230	523
Choroby nowotworowe	141	118	259
Zaburzenia układu nerwowego	317	341	658
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	14	8	22
Problemy związane z produktem	14	9	23
Zaburzenia psychiczne	90	135	225
Zaburzenia nerek i układu moczowego	31	65	96
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	23	19	42
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	223	343	566
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	675	696	1 371
Sytuacje społeczne	11	35	46
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	71	379	450
Zaburzenia naczyniowe	90	94	184
Łącznie	2 541	2 416	4 957

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab odnalezione w bazie VigiAccess™ [VigiAcces] prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center. Data ostatniego wyszukiwania: 20.10.2020 r.

Tab. 71. WHO Uppsala Monitoring Center – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	337
Zaburzenia serca	233
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	16
Zaburzenia ucha i błędnika	161
Zaburzenia endokrynologiczne	30
Zaburzenia oka	6 105
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 723
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	10 693
Zaburzenia wątroby	60
Zaburzenia układu immunologicznego	745
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5 400
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	8 244
Nieprawidłowe wyniki badań	1 057
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	238
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 144
Choroby nowotworowe	290
Zaburzenia układu nerwowego	2 290
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	31
Problemy związane z produktem	413
Zaburzenia psychiczne	1 347
Zaburzenia nerek i układu moczowego	138
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	175
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1 953
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	12 194
Sytuacje społeczne	84
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	632
Zaburzenia naczyniowe	465
Łącznie	57 198

9 Dyskusja i ograniczenia

9.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dupilumabu (Dupixent®; DUPI) w leczeniu ciężkiej astmy z zapaleniem typu 2 u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, tj. pacjenci z:

[REDACTED]

W ramach aktualnie obowiązującego PL, w przypadku pacjentów z astmą eozynofilową refundowany jest benralizumab oraz mepolizumab, natomiast w przypadku pacjentów z astmą alergiczną refundowany jest omalizumab. W 2018 roku, pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w astmie eozynofilowej otrzymał również reslizumab. Zgodnie z informacjami przedstawionymi powyżej, w przypadku subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową, dupilumab porównano z benralizumabem, mepolizumabem oraz reslizumabem, jako komparatorem dodatkowym. Natomiast w przypadku astmy alergicznej, dupilumab porównano z omalizumabem.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych Medline (przez Pubmed), Embase, The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przyjęto *a priori*, że kryteria wyszukiwania badań w kontekście populacji docelowej będą szersze względem zapisów wnioskowanego/obowiązującego PL, gdyż mało prawdopodobne jest odnalezienie dedykowanego badania klinicznego adresującego wszystkie kryteria włączenia jak i wykluczenia z PL. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register.

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania pierwotnych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Wykorzystano aktualne narzędzie służące do oceny ryzyka błędu systematycznego – RoB 2 (ang. *risk of bias*) zaprezentowane w Cochrane Handbook v6. Badania jednoramienne oceniono wg skali NICE, natomiast opracowania wtórne wg skali AMSTAR 2.

Do dnia 14 października 2020 r., w toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu w porównaniu do zdefiniowanych technologii opcjonalnych 14 badań RCT porównujących wnioskowaną interwencję/uwzględnione technologie opcjonalne z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo + BSC), 3 prace pełnotekstowe opisujące badania efektywności praktycznej oraz 4 opracowania wtórne. W przypadku dupilumabu zidentyfikowano trzy badania RCT, porównujące dupilumab z najlepszym leczeniem wspomagającym (placebo + BSC): badanie QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE. Ze względu na niezidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących dupilumab z którąkolwiek z uwzględnionych technologii opcjonalnych, porównanie przeprowadzono metodą porównania pośredniego (metoda Buchera).

Na podstawie zapisów wnioskowanego programu lekowego oraz informacji zawartych w 3 badaniach RCT zidentyfikowanych dla dupilumabu, w ramach niniejszej analizy wyodrębniono trzy subpopulacje pacjentów:

- pacjenci z astmą eozynofilową i brakiem steroidozależności (wyniki badania QUEST i Wenzel 2016);
- pacjenci z astmą eozynofilową i steroidozależnością (wyniki badania VENTURE);
- pacjenci z astmą alergiczną (wyniki badania QUEST).

W ramach niniejszej analizy, uwzględniono wyniki dla wybranych subpopulacji pacjentów włączonych do poszczególnych analizowanych badań klinicznych, dzięki czemu uzyskano dość wysoki stopień zgodności analizowanych subpopulacji względem populacji wynikającej z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Ponadto w ramach niniejszej analizy, uwzględniono również wyniki raportowane w opracowaniu wtórnym Bateman 2020, w którym autorzy idealnie dopasowali subpopulacje dla dupilumabu do dostępnych danych dla komparatorów. Dobre dopasowanie subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów wiąże się z niską heterogenicznością porównywanych populacji, co wpływa na zwiększenie wiarygodności wniosków płynących z takiego porównania pośredniego.

Podsumowując, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dwa źródła danych:

- opracowanie wtórne Bateman 2020 – przegląd, w którym wyniki przedstawiono dla dobrze dopasowanych subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów, dzięki czemu uzyskano niską heterogeniczność porównywanych subpopulacji;
- wyniki własnego porównania pośredniego – porównanie, w którym wyniki przedstawiono dla subpopulacji z badań dla dupilumabu/komparatorów dopasowanych do kryteriów włączenia we wnioskowanym programie lekowym, dzięki czemu uzyskano dobre dopasowanie do populacji docelowej.

Szczegółowe wyniki uzyskane dla poszczególnych porównań podsumowano w poniższych tabelach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubieniem.

Skuteczność leczenia

Pacjenci z astmą eozynofilową i brakiem steroidozależności

Tab. 72. Podsumowanie wyników przeprowadzonych porównań pośrednich dla subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową i brakiem steroidozależności.

Analizowany punkt końcowy	Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Wynik porównania pośredniego		
			RR (95% CI) w przypadku częstości zaostrzeń	MD/WMD (95% CI) w przypadku zmiany FEV1	
			vs benralizumab	vs mepolizumab	vs reslizumab
Wyniki raportowane w Bateman 2020					
	200 mg	n.d.	0,46 (0,32; 0,66)	0,68 (0,50; 0,93)*	0,58 (0,43; 0,80)
	300 mg	n.d.	0,45 (0,30; 0,65)	0,79 (0,58; 1,09)	0,45 (0,13; 1,58)

Analizowany punkt końcowy	Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Wynik porównania pośredniego		
			RR (95% CI) w przypadku częstości zaostrzeń		
			MD/WMD (95% CI) w przypadku zmiany FEV1	vs benralizumab	vs mepolizumab
Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy	200 mg + 300 mg	n.d.	0,46 (0,32; 0,67)	0,72 (0,57; 0,92)*	0,62 (0,48; 0,79)
Średnia zmiana FEV1 (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	200 mg	12. tydzień	0,12 (-0,01; 0,25)	0,06 (-0,10; 0,22)	0,07 (-0,05; 0,18)
	300 mg		0,13 (0,00; 0,26)	0,10 (-0,05; 0,26)	0,10 (-0,02; 0,21)
	200 mg + 300 mg		0,12 (0,02; 0,22)	0,08 (-0,08; 0,24)	0,08 (-0,02; 0,18)
	200 mg	24. tydzień	0,15 (0,03; 0,27)	0,09 (-0,03; 0,21)	0,15 (0,04; 0,27)
	300 mg		0,08 (-0,07; 0,24)	0,10 (-0,07; 0,27)	0,14 (0,02; 0,25)
	200 mg + 300 mg		0,11 (0,01; 0,21)	0,09 (-0,05; 0,24)	0,14 (0,04; 0,24)
Wyniki własnego porównania pośredniego					
Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy (statystyka RR)	200 mg	n.d.	0,88 (0,44; 1,77)	1,44 (0,76; 2,76)	1,16 (0,61; 2,19)
	300 mg	n.d.	0,59 (0,38; 0,94)	0,97 (0,67; 1,42)	0,78 (0,54; 1,12)
	200 mg + 300 mg	n.d.	0,68 (0,45; 1,03)	1,11 (0,80; 1,54)	0,89 (0,65; 1,22)
Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy (statystyka MD)	200 mg	n.d.	-0,25 (-0,83; 0,33)	-	0,25 (-0,41; 0,91)**
	300 mg	n.d.	-0,43 (-1,02; 0,16)	-	0,07 (-0,59; 0,73)**
	200 mg + 300 mg	n.d.	-0,34 (-0,84; 0,16)	-	0,16 (-0,43; 0,75)**
Średnia zmiana FEV1 (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	200 mg	12. tydzień	0,14 (0,01; 0,27)	-	0,10 (-0,01; 0,21)
	300 mg		0,17 (0,04; 0,30)	-	0,13 (0,02; 0,24)
	200 mg + 300 mg		0,15 (0,04; 0,26)	-	0,11 (0,03; 0,19)
	200 mg	24. tydzień	0,10 (-0,02; 0,22)	0,07 (-0,06; 0,20)	-
	300 mg		0,09 (-0,02; 0,20)	0,06 (-0,06; 0,18)	-
	200 mg + 300 mg		0,10 (0,01; 0,19)	0,07 (-0,03; 0,17)	-
	200 mg	52. tydzień	0,17 (0,04; 0,30)	-	0,19 (0,06; 0,32)
	300 mg		0,12 (-0,01; 0,25)	-	0,14 (0,01; 0,27)
	200 mg + 300 mg		0,15 (0,04; 0,26)	-	0,17 (0,07; 0,27)
Średnia zmiana w zakresie oceny kontroli objawów astmy (ACQ) w stosunku do stanu wyjściowego	200 mg	12. tydzień	0,08 (-0,32; 0,48)	-	-0,18 (-0,47; 0,11)**
	300 mg		-0,01 (-0,41; 0,39)	-	-0,27 (-0,56; 0,02)**
	200 mg + 300 mg		0,04 (-0,31; 0,39)	-	-0,22 (-0,44; 0,00)**
	200 mg	24. tydzień	-	0,11 (-0,21; 0,43)	-
	300 mg		-	0,06 (-0,40; 0,52)	-
	200 mg + 300 mg		-	0,11 (-0,15; 0,37)	-
	200 mg	52. tydzień	-0,26 (-0,55; 0,03)	-	-0,24 (-0,57; 0,09)**
	300 mg		-0,12 (-0,47; 0,23)	-	-0,14 (-0,48; 0,20)**
	200 mg + 300 mg		-0,17 (-0,43; 0,09)	-	-0,19 (-0,43; 0,05)**

Analizowany punkt końcowy	Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Wynik porównania pośredniego		
			RR (95% CI) w przypadku częstości zaostrzeń		
			MD/WMD (95% CI) w przypadku zmiany FEV1		
			vs benralizumab	vs mepolizumab	vs reslizumab

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); n.d. – nie dotyczy; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

* Wyniki zakwestionowane w komentarzu do publikacji Bateman 2020, tj. w komentarzu podano następujące wyniki dla porównania dupilumabu względem mepolizumabu w zakresie rocznej częstości występowania zaostrzeń astmy: DUPI 200 mg vs MEP: 0,96 (0,64; 1,45) oraz DUPI 200 mg + 300 mg vs MEP: 1,01 (0,71; 1,44). Przy czym należy podkreślić, że autorzy opracowania Bateman 2020, odnieśli się do tych alternatywnych wyników i wyjaśnili zastosowaną przez nich metodykę w celu porównania dupilumabu względem mepolizumabu [Komentarze do Bateman 2020 – szczegółowe referencje podano w Tab. 76];

** Wyniki przedstawione dla subpopulacji pacjentów, którzy stosowali ICS + LABA jak i dla pacjentów, którzy stosowali samo ICS. Nie dysponowano danymi odnośnie do liczby zaostrzeń oraz danymi odnośnie do zmiany wyniku ACQ w poszczególnych analizowanych ramionach leczenia, w przypadku subpopulacji pacjentów stosujących ICS + LABA, w związku z czym powyższy parametr przedstawiono dla populacji pacjentów leczonych jak i nieleczonych dodatkowym lekiem kontrolującym astmę.

Pacjenci z astmą eozynofilową i steroidozależnością

Subpopulację pacjentów z astmą eozynofilową z i steroidozależnością uwzględniono jedynie w zakresie wyników własnego porównania pośredniego. Powyższej subpopulacji pacjentów nie uwzględniono w ramach wyników raportowanych w opracowaniu wtórnym Bateman 2020.

Tab. 73. Podsumowanie wyników przeprowadzonych porównań pośrednich dla subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową i steroidozależnością.

Analizowany punkt końcowy	Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Wynik porównania pośredniego		
			RR (95% CI) w przypadku częstości zaostrzeń		
			MD/WMD (95% CI) w przypadku zmiany FEV1		
			vs benralizumab	vs mepolizumab	
Wyniki własnego porównania pośredniego					
Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy (RR)	300 mg	n.d.	0,96 (0,38; 2,43)	0,43 (0,19; 0,97)	
Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy (MD)	300 mg	n.d.	0,05 (-0,94; 1,04)	-	
Średnia zmiana FEV1 (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	300 mg	24. tydzień	0,16 (-0,14; 0,46)	0,20 (-0,09; 0,49)	
Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową	statystyka OR	300 mg	n.d.	2,07 (0,59; 7,23)	2,89 (0,82; 10,20)
	statystyka RD	300 mg	n.d.	7,86 (-15,80; 31,52)	15,99 (-8,28; 40,26)
Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do <5 mg/dzień	statystyka OR	300 mg	n.d.	2,72 (0,83; 8,95)	3,15 (0,94; 10,55)
	statystyka RD	300 mg	n.d.	18,74 (-5,25; 42,73)	22,50 (-1,98; 46,98)
Odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy	statystyka OR	300 mg	n.d.	0,90 (0,23; 3,43)	2,03 (0,47; 8,69)
	statystyka RD	300 mg	n.d.	0,00 (-27,27; 27,27)	26,41 (4,40; 48,42)

Analizowany punkt końcowy	Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Wynik porównania pośredniego	
			RR (95% CI) w przypadku częstości zaostrzeń	MD/WMD (95% CI) w przypadku zmiany FEV1
			OR (95% CI) i RD (95%CI) w przypadku zmiennych binarnych	
			vs benralizumab	vs mepolizumab

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); n.d. – nie dotyczy; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Pacjenci z astmą alergiczną

Tab. 74. Podsumowanie wyników przeprowadzonych porównań pośrednich dla subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną.

Analizowany punkt końcowy	Dawka dupilumabu	Punkt czasowy	Wynik porównania pośredniego	
			RR (95% CI) w przypadku częstości zaostrzeń	MD/WMD (95% CI) w przypadku zmiany FEV1
			vs omalizumab	
Wyniki raportowane w Bateman 2020				
Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy	200 mg	n.d.		0,86 (0,49; 1,51)
	300 mg	n.d.		0,61 (0,35; 1,09)
	200 mg + 300 mg	n.d.		0,74 (0,50; 1,10)
Zmiana FEV1 (%) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela – FEV1 oceniane jako % przewidywanej wartości normy)	200 mg	24. tydzień		1,63 (-2,76; 6,03)
	300 mg			4,32 (-0,14; 8,79)
	200 mg + 300 mg			2,91 (-0,83; 6,64)
	200 mg	52. tydzień		5,51 (0,53; 10,49)
	300 mg			8,41 (3,18; 13,64)
	200 mg + 300 mg			6,83 (2,86; 10,81)
Wyniki własnego porównania pośredniego				
Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy	200 mg	n.d.		0,87 (0,63; 1,19)
	300 mg	n.d.		0,67 (0,49; 0,92)
	200 mg + 300 mg	n.d.		0,76 (0,59; 0,99)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); FEV1 – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in 1 second*); n.d. – nie dotyczy; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Bezpieczeństwo leczenia

W celu określenia profilu bezpieczeństwa, analizę oparto na wynikach z populacji ITT, a więc populacji szerszej niż wnioskowana, co pozwala na dobre określenie profilu bezpieczeństwa leku.

We wszystkich badaniach zidentyfikowanych dla dupilumabu (QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE), wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkie zdarzenia niepożądane ogółem) jak i częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna między ramieniem pacjentów stosujących dupilumab (zarówno w dawce 200 mg jak i w dawce 300 mg) a ramieniem pacjentów stosujących BSC + placebo. Ponadto w przypadku badania QUEST oraz VENTURE, nieco większą liczbę zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane ogółem), odnotowano w przypadku ramienia komparatora (BSC + placebo).

Analizę bezpieczeństwa względem uwzględnionych technologii opcjonalnych przeprowadzono w oparciu o badania, w których raportowano wyniki z najdłuższych możliwych okresów obserwacji, co podnosi wiarygodność analizy. Ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne czasy leczenia) nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki dla poszczególnych substancji uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, podsumowano w formie tabelarycznej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla analizowanych substancji wynosiła:

- dupilumab (200 mg + 300 mg): 81%;
- mepolizumab: 78%;
- benralizumab: 75%;
- reslizumab: 78%;
- omalizumab: 80%.

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z częstością od 8% w grupie dupilumabu (dawka 200 mg) do 9% w grupie benralizumabu i omalizumabu.

W zakresie poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla dupilumabu uwzględniono wyniki badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE, badanie ukierunkowane na ocenę długofalowych efektów leczenia dupilumabem. W badaniu LIBERTY ASTHMA TRAVERSE uwzględniono pacjentów włączonych m.in. do badania QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE – badania pierwotne uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Wyniki raportowane w LIBERTY ASTHMA TRAVERSE (horyzont obserwacji: 108 tygodni), wskazują że profil bezpieczeństwa dupilumabu, oceniany w dłuższym horyzoncie obserwacji jest zgodny z profilem bezpieczeństwa raportowanym w badaniach RCT. Również wyniki raportowane w zidentyfikowanych badaniach, oceniających efektywność praktyczną dupilumabu, wskazują iż terapia dupilumabem jest dobrze tolerowana przez pacjentów.

Dupilumab oprócz astmy (w której zarejestrowany jest do stosowania od 12-go roku życia), dopuszczony jest również w leczeniu atopowego zapalenia skóry oraz przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (dorośli pacjenci). W przypadku atopowego zapalenia skóry, 15.10.2020 roku, dupilumab uzyskał rejestrację w populacji dzieci w wieku od 6-go do 11-go roku życia (wcześniej w populacji pacjentów w wieku od 12-go roku życia). We wszystkich powyżej wymienionych populacjach pacjentów wykazano, że dupilumab ma korzystny profil bezpieczeństwa.

9.2 Zidentyfikowane ograniczenia

9.2.1 Ograniczenia analizy

- W toku przeszukiwania baz danych, zarówno w przypadku wnioskowanej interwencji jak i wszystkich uwzględnionych technologii opcjonalnych, zidentyfikowano badania RCT porównujące analizowane substancje z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC + placebo), w związku z czym analizę oparto na wynikach porównania pośredniego. Wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego obniża fakt występowania heterogeniczności w zakresie porównywanych subpopulacji

(różnice między porównywanymi subpopulacjami przedstawiono w Tab. 75). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy oprócz wyników uzyskanych z własnego porównania pośredniego, uwzględniono również wyniki raportowane w opracowaniu wtórnym Bateman 2020. W opracowaniu wtórnym Bateman 2020 autorzy idealnie dopasowali subpopulacje dla dupilumabu do danych dostępnych dla komparatorów. Dobre dopasowanie subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów wiąże się z niską heterogenicznością porównywanych populacji, co wpływa na zwiększenie wiarygodności wniosków płynących z takiego porównania pośredniego.

Tab. 75. Heterogeniczność porównywanych subpopulacji.

Asthma eozynofilowa z brakiem steroidozależności	Asthma eozynofilowa ze steroidozależnością	Asthma alergiczna
<p>■ Niewielkie odstępstwa w zakresie stosowanych dawek ICS – w przypadku badań dla dupilumabu, wysokie dawki zdefiniowane były jako >500 mcg flutykazonu, natomiast w przypadku badań dla benralizumabu wysokie dawki zdefiniowane były jako ≥500 mcg flutykazonu. W przypadku badań dla mepolizumabu, kryterium włączenia stanowiło stosowanie wysokich dawek ICS, zdefiniowanych jako ≥880 mcg flutykazonu (w przypadku badania MUSCA ≥440 mcg dla dzieci w wieku 12-17 lat). Natomiast w przypadku badań dla reslizumabu, pacjenci stosowali umiarkowane-wysokie dawki ICS, zdefiniowane jako ≥440 mcg.</p> <p>■</p> <ul style="list-style-type: none"> • odstępstwa w zakresie liczby wcześniejszych zaostrzeń – w przypadku badań dla dupilumabu oraz reslizumabu, kryterium włączenia do badania stanowiło ≥1 zaostrzenia, natomiast w przypadku badań dla mepolizumabu i benralizumabu ≥2 zaostrzenia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Odstępstwa w zakresie poziomu eozynofili – w przypadku badań dla komparatorów, nie dysponowano wynikami wyodrębnionymi dla subpopulacji pacjentów z liczbą eozynofili ≥300 komórek/μl. Zarówno w przypadku badania SIRIUS i ZONDA, uwzględniono pacjentów z liczbą eozynofili ≥150 komórek/μl, przy czym należy podkreślić, że większość pacjentów uwzględnionych w powyżej wymienionych badaniach miała poziom eozynofili ≥300; • Odstępstwa w zakresie liczby wcześniejszych zaostrzeń – w przypadku badania dla dupilumabu oraz badania dla mepolizumabu, w kryteriach włączenia nie stosowano żadnych ograniczeń dotyczących liczby wcześniejszych zaostrzeń. W przypadku badania benralizumabu, kryterium włączenia do badania stanowiło ≥1 zaostrzenia. W przypadku badania SIRIUS i ZONDA, średnia liczba zaostrzeń przypadających na jednego pacjenta była zbliżona do 3 zaostrzeń, natomiast w przypadku badania VENTURE do 2 zaostrzeń. • Odstępstwa w zakresie czasu trwania fazy redukcji dawki OCS – zarówno badanie VENTURE i SIRIUS trwały po 24 tygodnie i faza redukcji trwała w nich od 4 do 20 tygodnia. W przypadku badania ZONDA, które trwało 28 tygodni, faza redukcji była dłuższa i trwała od 4 do 24 tygodnia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Niewielkie odstępstwa w zakresie stosowanych dawek ICS – w badaniu QUEST oraz w badaniu EXTRA, pacjenci stosowali ICS w dawce ≥500 mcg flutykazonu, natomiast w przypadku badania INNOVATE w dawce >500 mcg flutykazonu. • • odstępstwa w zakresie liczby wcześniejszych zaostrzeń – w przypadku badania QUEST oraz badania EXTRA, kryterium włączenia do badania stanowiło ≥1 zaostrzenia, natomiast w przypadku badania INNOVATE ≥2 zaostrzenia. • niewielkie odstępstwa w zakresie poziomu eozynofili – w przypadku dupilumabu wyodrębniono podgrupę pacjentów z liczbą eozynofili ≥ • natomiast w przypadku omalizumabu dysponowano wynikami dla podgrupy pacjentów z EOS ≥260 (EXTRA) i EOS ≥300 (INNOVATE); • w przypadku badania dla dupilumabu, w trakcie badania przesiewowego, pacjenci nie mogli stosować doustnych glikokortykosteroidów, natomiast w przypadku badań dla omalizumabu, stosowanie doustnych glikokortykosteroidów było dozwolone.

Asthma eozynofilowa z brakiem steroidozależności	Asthma eozynofilowa ze steroidozależnością	Asthma alergiczna
<ul style="list-style-type: none"> niewielkie odstępstwa w zakresie poziomu eozynofili w przypadku porównania z reslizumabem – w przypadku dupilumabu wyodrębniono podgrupę pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300, natomiast w przypadku reslizumabu dysponowano wynikami dla podgrupy pacjentów z EOS ≥ 400. [REDACTED] w przypadku badań dla dupilumabu, w trakcie badania przesiewowego, pacjenci nie mogli stosować doustnych glikokortykosteroidów, natomiast w przypadku badań dla komparatorów, stosowanie doustnych glikokortykosteroidów było dozwolone. 		

EOS – eozynofile; ICS – wziewne glikokortykosteroidy.

9.2.2 Ograniczenia dostępnych danych

- Różnice w kryteriach włączenia pacjentów do badań zidentyfikowanych dla dupilumabu w stosunku do kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego. W ramach kryteriów włączenia, przyjęto *a priori*, że kryteria wyszukiwania badań w kontekście populacji docelowej będą szersze względem zapisów wnioskowanego/obowiązującego PL. Rygorystyczne przestrzeganie kryteriów włączenia opisanych w programie lekowym skutkowało by brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych. W celu jak najlepszego dopasowania populacji z badań klinicznych do populacji docelowej, z badań dla dupilumabu, jak i z badań dla komparatorów, wyodrębniono subpopulacje pacjentów najbardziej zbliżone do zapisów wnioskowanego programu lekowego. [REDACTED]
- Odstępstwa w zakresie definicji stopnia ciężkości astmy w zidentyfikowanych badaniach. We wnioskowanym programie lekowym pojawia się m.in. kryterium dotyczące stopnia ciężkości astmy, tj. astma ciężka. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w najnowszych wytycznych GINA [GINA 2020], ciężka astma definiowana jest jako astma, która wymaga leczenia 4-5 stopnia, tj. stosowania

średnich/wysokich dawek ICS + inny lek kontrolujący astmę. W badaniach zidentyfikowanych dla dupilumabu, wszyscy pacjenci stosowali średnie/wysokie dawki ICS oraz dodatkowo stosowali inny lek kontrolujący astmę, co oznacza że spełnili definicję astmy stopnia ciężkiego podaną w wytycznych GINA, przy czym w opisie populacji włączonej do badań QUEST i Wenzel 2016 pojawia się informacja o uwzględnieniu pacjentów z astmą umiarkowaną do ciężkiej. Jak opisano powyżej, w celu identyfikacji stopnia ciężkości astmy należy kierować się definicją podaną w wytycznych GINA 2020, co oznacza, że wszyscy pacjenci włączeni do badań dla dupilumabu spełnili kryterium stopnia ciężkości astmy (tj. astma ciężka) wymienione we wnioskowanym programie lekowym.

- W przypadku reslizumabu, w badaniach Castro 2015 uwzględniono zarówno pacjentów stosujących wziewne glikokortykosteroidy (ICS) w połączeniu z LABA jak i pacjentów stosujących same ICS. Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego, analizowaną populację stanowią pacjenci stosujący ICS w połączeniu z innym lekiem kontrolującym przebieg choroby. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy w przypadku reslizumabu, w pierwszej kolejności uwzględniono wyniki raportowane dla subpopulacji pacjentów stosujących ICS + LABA (wyniki raportowane w suplemencie do publikacji Castro 2015, podane łącznie dla pacjentów uwzględnionych w badaniu 1 i w badaniu 2). W przypadku braku wyników dla subpopulacji pacjentów stosujących ICS+LABA, wykorzystano wyniki raportowane dla ITT (większość pacjentów z badań Castro 2015 stosowała LABA, tj. około 84% pacjentów). W przypadku pozostałych badań, wszyscy pacjenci stosowali ICS + inny lek kontrolujący astmę.
- W dwóch badaniach zidentyfikowanych dla dupilumabu: QUEST i Wenzel 2016 uwzględniono m.in. dwie dawki dupilumabu, tj. 200 mg (po dawce początkowej 400 mg) i 300 mg (po dawce początkowej 600 mg) stosowane co 2 tygodnie. Zgodnie z ChPL dawka 600/300 mg jest dedykowana pacjentom z ciężką astmą, którzy stosują OCS lub pacjentom z ciężką astmą i współistniejącymi chorobami (umiarkowane do ciężkiego atopowe zapalenie skóry, ciężkie przewlekłe zapalenie nosa i zatok przynosowych z polipami nosa). Pozostałym pacjentom dedykowana jest dawka 400/200 mg. W RCT zidentyfikowanych dla dupilumabu, pacjentów przydzielano losowo do analizowanych dawek wnioskowanej substancji (bez względu na zapisy przedstawione w ChPL). W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, ze względu na odstępstwa w dawkach stosowanych przez pacjentów uwzględnionych w badaniach QUEST i Wenzel 2016, w ramach niniejszej analizy, oprócz wyników raportowanych dla dawki 200 mg i 300 mg, uwzględniono również wyniki raportowane łącznie dla obu dawek.
- W ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki raportowane dla wybranych subpopulacji pacjentów, a nie dla populacji ITT, co oznacza, że ich analiza nie stanowiła głównego celu zidentyfikowanych RCT, a co z kolei wpływa na formę ich raportowania, tj. wyniki dla subpopulacji często były raportowane w formie gotowych statystyk, co uniemożliwiło przeprowadzenie własnych obliczeń (w takim przypadku korzystano z gotowych statystyk raportowanych przez autorów publikacji). Ponadto część danych odczytano z wykresów za pomocą programu WebPlotDigitizer (co

obarczone jest mniejszą dokładnością uzyskanych wyników). Nie powinno mieć to wpływu na wnioskowanie płynące z analizy.

- Zmianę FEV1 oraz zmiany wyniku z zakresu kontroli objawów astmy (ACQ) analizowano dla kilku punktów czasowych, tj. zgodnie z oceną przeprowadzoną w badaniach zidentyfikowanych dla dupilumabu uwzględniono zmianę FEV1 oraz zmianę ACQ w 12., 24. oraz 52. tygodniu. W przypadku komparatorów nie zawsze dysponowano wynikami dla adekwatnych punktów czasowych (np. w przypadku reslizumabu dysponowano wynikami dla 16. tygodnia), jednak różnice nie były znaczne i nie powinny mieć wpływu na ostateczne wyniki.
- Z uwagi na przeprowadzenie analizy skuteczności na podstawie wyników raportowanych dla subpopulacji pacjentów włączonych do badań dla dupilumabu/badań dla komparatorów, część wyników nie jest dostępna, m.in. dane dotyczące oceny jakości życia pacjentów. W przypadku powyżej wymienionego punktu końcowego, wyniki zostały przedstawione jedynie dla populacji ITT lub dla subpopulacji, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Należy jednak podkreślić, że punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej dotyczą ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, a także mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania danej terapii. Ponadto należy podkreślić, że wyniki z zakresu jakości życia, oceniane dla populacji ITT uwzględnionej w badaniach dla dupilumabu, wykazały istotną statycznie poprawę jakości życia pacjentów stosujących dupilumab względem pacjentów otrzymujących placebo + BSC – jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza AQLQ (poniżej przedstawiono wyniki z zakresu jakości życia uzyskane dla porównania dupilumabu z BSC):
 - badanie QUEST (jakość życia oceniana w 24. tygodniu, dane dla pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300): dawka 300 mg: MD = 0,34 (0,13; 0,54); dawka 200 mg: MD = 0,41 (0,20; 0,62);
 - badanie Wenzel 2016 (jakość życia oceniana w 24. tygodniu, dane dla pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300): dawka 300 mg: MD = 0,78 (0,42; 1,15); dawka 200 mg: MD = 0,67 (0,31; 1,03);
 - badanie VENTURE (jakość życia oceniana w 24. tygodniu, dane dla ITT): dawka 300 mg: MD = 0,38 (0,09; 0,67).
- W ramach niniejszej analizy, uwzględniono zmianę parametru FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela. W przypadku badań Castro 2015, autorzy nie sprecyzowali, czy raportowane przez nich wyniki dla parametru FEV1 dotyczą zmiany przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (w przypadku badań Castro 2015, w tekście publikacji pojawiały się odniesienia do spirometrii przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela). Na potrzeby niniejszej analizy, przyjęto, że w powyżej wymienionych badaniach raportowano FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela.
- W zakresie punktu końcowego: odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy oraz zmiana wyniku ACQ istniały niewielkie odstępstwa

w poszczególnych uwzględnionych badaniach. W przypadku odsetka pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy w badaniu VENTURE uwzględniono tylko pacjentów, u których wyjściowa dawka OCS wynosiła ≤ 30 mg na początku badania, natomiast w badaniu ZONDA uwzględniono tylko pacjentów, u których wyjściowa dawka OCS wynosiła $\leq 12,5$ mg na początku badania. Natomiast w przypadku kwestionariusza ACQ, w badaniach uwzględniono równe wersje kwestionariusza, tj. w przypadku badań dla dupilumabu oraz mepolizumabu, zastosowano skróconą wersję kwestionariusza zawierającą 5 pytań, tj. ACQ-5. W przypadku badań dla benralizumabu zastosowano wersję zawierającą 6 pytań, tj. ACQ-6, natomiast w przypadku reslizumabu wersję zawierającą 7 pytań. Powyżej wymienione różnice nie powinny wpłynąć na uzyskane wyniki. W badaniach Castro 2015 (badania dla reslizumabu), raportowano wyniki uzyskane dla 3 wersji kwestionariusza ACQ (ACQ-5, ACQ-6 i ACQ-7), w przypadku wszystkich wymienionych powyżej wersji kwestionariusza ACQ uzyskano zbliżone wyniki.

- W przypadku analizy efektywności praktycznej, do przeglądu, ze względu na brak badań przeprowadzonych w specyficznej, docelowej populacji chorych, włączono badania przeprowadzone w szerszej populacji pacjentów, tj. populacji pacjentów z ciężką astmą. Ponadto pacjenci włączeni do badań oceniających efektywność praktyczną dupilumabu, mogli wcześniej stosować leki z grupy interleukin-5 (IL-5/IL-5R α) czy też leki skierowane przeciwko immunoglobulinie E.
- W przypadku analizy bezpieczeństwa ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne czasy leczenia) nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki dla poszczególnych substancji uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, podsumowano w formie tabelarycznej (nie obliczono żadnych statystyk).

9.3 Wyniki innych analiz

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 4 opracowania wtórne, w których analizowano skuteczność lub bezpieczeństwo dupilumabu w leczeniu astmy: Ando 2020, Edris 2019, Ramonell 2020 i Bateman 2020.

We wszystkich zidentyfikowanych opracowaniach (Ando 2020, Edris 2019, Ramonell 2020), autorzy przeprowadzili systematyczne przeszukiwanie wybranych elektronicznych baz danych (minimum 2 bazy). W przypadku opracowania Ando 2020 poszukiwano badań RCT dla dupilumabu i benralizumabu, natomiast w przypadku pozostałych dwóch przeglądów uwzględniono więcej interwencji, tj. benralizumab, mepolizumab, reslizumab w przypadku Edris 2019 [w Edris 2019 uwzględniono również substancje (lebrikizumab, tralokinumab, tezepelumab), które nie są zarejestrowane w Europie w leczeniu astmy i nie zostały również uwzględnione w ramach niniejszej analizy] oraz benralizumab, mepolizumab, reslizumab w przypadku Ramonell 2020. Autorzy zidentyfikowanych przeglądów, uwzględnili badania, które również spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy (w przypadku przeglądów Edris 2019 i Ramonell 2020, uwzględniono również badania, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy). We wszystkich analizowanych opracowaniach wtórnych, ze względu na niezidentyfikowanie badań bezpośrednio porównujących dupilumab z uwzględnionymi interwencjami, porównania przeprowadzono metodą pośrednią, tj. za

pomocą metaanalizy sieciowej. W Edris 2019 autorzy porównywali ze sobą populacje ITT. Natomiast w Ando 2020 i Ramonell 2020, uwzględniono wyniki dla wybranych subpopulacji pacjentów. W Ando 2020 oraz Ramonell 2020 raportowano wyniki dla subpopulacji pacjentów ograniczonej do liczby eozynofili ≥ 300 (w przypadku Ramonell 2020, dla reslizumabu uwzględniono wyniki raportowane dla pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 400).

W przeglądzie Ando 2020 wykazano, że dupilumab jest lepszy od benralizumab w grupie pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną astmą i zwiększoną liczbą eozynofili we krwi. Wynik istotny statystycznie na korzyść dupilumabu uzyskano w zakresie porównania pod względem częstości występowania zaostrzeń astmy.

W przeglądzie Ramonell 2020 jak i w przeglądzie Edris 2019 nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla wszystkich przeprowadzonych porównań. Przy czym w opracowaniu wtórnym Ramonell 2020 stwierdzono, że dupilumab ma największy wpływ na zmniejszenie współczynnika częstości zaostrzeń astmy (w Ramonell 2020 wyniki przedstawiono w formie rankingu, tj. substancje posegregowano od najlepszej do najgorszej, dupilumab zajął pierwsze miejsce w rankingu). W Edris 2019 należy mieć na uwadze, że autorzy porównywali ze sobą populacje ITT z włączonych badań, które jak wykazano w ramach niniejszego przeglądu charakteryzują się wysokim stopniem heterogeniczności.

W zakresie danych raportowanych w opracowaniach wtórnych, w ramach niniejszej analizy, uwzględniono również wyniki raportowane w opracowaniu wtórnym Bateman 2020. W opracowaniu wtórnym Bateman 2020 autorzy idealnie dopasowali subpopulacje dla dupilumabu do dostępnych danych dla komparatorów. Dobre dopasowanie subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów wiąże się z niską heterogenicznością porównywanych populacji, co wpływa na zwiększenie wiarygodności wniosków płynących z takiego porównania pośredniego. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wyniki raportowane w opracowaniu wtórnym Bateman 2020 przedstawiono w ramach niniejszej analizy, jako źródło danych dotyczących skuteczności dupilumabu w ramach wnioskowanego wskazania. W Bateman 2020 wykazano, że stosowanie dupilumabu wiązało się z niższym odsetkiem ciężkich zaostrzeń astmy oraz z poprawą czynności płuc (w przypadku większości przeprowadzonych porównań, w Bateman 2020 uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść dupilumabu).

9.4 Siła dowodów

Przeгляд systematyczny badań dotyczących zastosowania dupilumabu w leczeniu pacjentów z astmą wskazuje na umiarkowaną siłę dowodów. Na umiarkowaną siłę dowodów wpływa brak dostępnych badań porównujących bezpośrednio dupilumab z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi (wykorzystano porównanie pośrednie), wykorzystanie danych dla szczególnych subpopulacji pacjentów włączonych do badania, brak pełnej spójności populacji w badaniach z wnioskowaną do refundacji oraz brak pełnej homogeniczności porównywanych populacji w ramach porównania pośredniego. Jednocześnie należy podkreślić, że badanie Bateman 2020 stanowiące źródło danych o skuteczności dupilumabu względem ocenianych komparatorów, charakteryzowało się wysoką jakością wg skali Amstar 2, a wyniki własnego porównania, opracowane na podstawie dostępnych badań, przedstawiają porównanie skuteczności leczenia ocenianych leków w subpopulacjach pacjentów możliwie zbliżonych do subpopulacji, wynikających z kryteriów włączenia

zapisanych w ramach wnioskowanego jak i aktualnie obowiązującego programu lekowego dotyczącego astmy.

Podczas analizy zidentyfikowano 14 badań randomizowanych porównujących analizowane interwencje z BSC (w tym 3 badania porównujące dupilumab z BSC), które wykorzystano na użytek porównania pośredniego, co może nieco obniżyć jakość uzyskanych wyników. Wiarygodność wniosków płynących z porównania pośredniego obniża fakt heterogeniczności badań włączonych do analizy. Przy czym w celu uniknięcia powyżej opisanej przeszkody, w ramach niniejszej analizy, oprócz wyników uzyskanych z własnego porównania pośredniego, przedstawiono również wyniki z opracowania wtórnego Bateman 2020, w którym autorzy idealnie dopasowali subpopulacje dla dupilumabu do dostępnych danych dla komparatorów, dzięki czemu uzyskali niską heterogenicznością porównywanych populacji, co wpływa na zwiększenie wiarygodności wniosków płynących z takiego porównania pośredniego

Sitę dowodów podwyższa fakt, iż wszystkie zidentyfikowane badania uwzględnione w analizie są badaniami randomizowanymi, przeprowadzonymi w dużej grupie pacjentów. W ramach własnego porównania pośredniego (jak i wyników raportowanych w Bateman 2020), uwzględniono dane raportowane dla wybranych subpopulacji pacjentów, które można uznać za liczne (w przypadku dupilumabu najmniejszą subpopulację stanowiła podgrupa pacjentów z badania VENTURE, tj. 89 pacjentów, natomiast najliczniejszą subpopulację stanowiła podgrupa pacjentów z badania QUEST, tj. 780 pacjentów w przypadku astmy alergicznej). Ponadto w zakresie oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego, w przypadku oceny poszczególnych punktów końcowych, dla większości badań oraz dla większości analizowanych domen w przypadku poszczególnych badań uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego.

Dodatkowo, oceniane we włączonych do analizy badaniach i niniejszej analizie punkty końcowe mają duże znaczenie kliniczne w kontekście leczenia astmy. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach, na których oparto analizę najczęściej była roczna częstość występowania zaostrzeń astmy lub średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej (FEV1). Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Holgate 2004, poprawa w zakresie punktów końcowych związanych z badaniami czynnościowymi układu oddechowego (FEV1), dobrze koreluje z poprawą objawów astmy. Obiektywne pomiary czynności (FEV1), są powtarzalne, znormalizowane i łatwe do wykonania, w związku z czym stały się standardem stosowanym w ocenie stanu zdrowia pacjentów z astmą [Holgate 2004]. Również w wytycznych EMA (*European Medicines Agency*), dotyczących oceny leków stosowanych w astmie, zalecano uwzględnianie parametru FEV1 czy też częstości zaostrzeń, jako pierwszorzędowych punktów końcowych [EMA 2015].

Zidentyfikowano dane z zakresu efektywności praktycznej interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy (dane przedstawione dla szerszej populacji niż wnioskowana, tj. dla populacji pacjentów z ciężką astmą), doniesienia z zakresu bezpieczeństwa terapii z dwóch ośrodków monitorujących bezpieczeństwo leczenia – europejskiej bazy EudraVigilance oraz międzynarodowej bazy podległej WHO – VigiAccess oraz długofalowe wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa dupilumabu (badanie LIBERTY ASTHMA TRAVERSE). Zarówno dane z zakresu efektywności praktycznej, dane pochodzące z obu baz monitorowania

bezpieczeństwa jak i dane z długoterminowej obserwacji potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach RCT i wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa dupilumabu.

10 Wnioski

W kontekście powyższych wyników zastosowanie dupilumabu stanowi skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu pacjentów z ciężką astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się:

[REDAKTOWANE]

W opracowaniu wtórnym Bateman 2020 (przegląd, w którym wyniki przedstawiono dla dobrze dopasowanych subpopulacji z badań dla dupilumabu do subpopulacji z badań dla komparatorów) wykazano, że stosowanie dupilumabu wiązało się z niższym odsetkiem ciężkich zaostrzeń astmy oraz z poprawą czynności płuc. W przypadku subpopulacji dla dupilumabu uzyskano znacznie większą redukcję częstości ciężkich zaostrzeń w porównaniu do benralizumabu, mepolizumabu, reslizumabu i omalizumabu (redukcja odpowiednio o 54%, 28%, 38% i 26% – wynik przedstawiony dla porównania łącznej dawki dupilumabu 200 mg + 300 mg, wynik istotny statystycznie w przypadku porównania z benralizumabem, mepolizumabem i reslizumabem). W podgrupie pacjentów stosujących dupilumab zaobserwowano również większą poprawę parametru FEV1 ocenianego zarówno w 12., 24. jak i 52. tygodniu (poprawa od 0,06 do 0,15 litrów, w przypadku części porównań uzyskano wyniki istotne statystycznie).

W zakresie wyników uzyskanych w ramach własnego porównania pośredniego (porównanie, w którym wyniki przedstawiono dla subpopulacji z badań dla dupilumabu/komparatorów dopasowanych do kryteriów włączenia we wnioskowanym programie lekowym, tj. uzyskano lepsze dopasowanie do populacji docelowej niż w Bateman 2020), również wykazano, że stosowanie dupilumabu przyczynia się do redukcji częstości występowania zaostrzeń astmy, poprawy czynności płuc, poprawy kontroli objawów astmy oraz do redukcji stosowanych dawek doustnych glikokortykosteroidów w przypadku pacjentów z astmą steroidozależną. W zakresie częstości zaostrzeń astmy, w przypadku porównania z:

- benralizumabem odnotowano redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy o 32% i 4% odpowiednio w przypadku astmy z brakiem steroidozależności i ze steroidozależnością;
- mepolizumabem odnotowano redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy o 57% w przypadku astmy ze steroidozależnością (w przypadku astmy z brakiem steroidozależności nie odnotowano redukcji);
- reslizumabem odnotowano redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy o 11% w przypadku astmy z brakiem steroidozależności;
- omalizumabem odnotowano redukcję częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy o 24% w przypadku astmy alergicznej.

W zakresie części powyżej wymienionych wyników uzyskano istotność statystyczną na korzyść dupilumabu (wyniki dla łącznego porównania obu dawek dupilumabu 200 mg + 300 mg). W podgrupie pacjentów stosujących dupilumab zaobserwowano większą poprawę

parametru FEV1 ocenianego zarówno w 12., 24. jak i 52. tygodniu (poprawa od 0,06 do 0,20 litrów, w przypadku części porównań uzyskano wyniki istotne statystycznie). Również w przypadku większości porównań spadek średniej wartości zmiany dla kwestionariusza ACQ był wyższy u pacjentów stosujących dupilumab (brak różnic istotnych statystycznie). Ponadto w zakresie punktów końcowych dotyczących redukcji stosowania doustnych glikokortykosteroidów, więcej pacjentów z podgrupy dupilumabu uzyskało zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową jak również zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień, zarówno w przypadku porównania z benralizumabem jak i mepolizumabem (brak różnic istotnych statystycznie).

We wszystkich badaniach zidentyfikowanych dla dupilumabu (QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE), wykazano, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych (wszystkie zdarzenia niepożądane ogółem) jak i częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna między ramieniem pacjentów stosujących dupilumab (zarówno w dawce 200 mg jak i w dawce 300 mg) a ramieniem pacjentów stosujących BSC + placebo. Ponadto w przypadku badania QUEST oraz VENTURE, nieco większą liczbę zdarzeń niepożądanych (zdarzenia niepożądane ogółem), odnotowano w przypadku ramienia komparatora (BSC + placebo).

W przypadku porównania z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi, ze względu na niejednorodność metodologii wśród badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (różne czasy leczenia) nie przeprowadzono metaanalizy, a wyniki dla poszczególnych substancji uwzględnionych w ramach niniejszej analizy, podsumowano w formie tabelarycznej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla analizowanych substancji wynosiła:

- dupilumab (200 mg + 300 mg): 81%;
- mepolizumab: 78%;
- benralizumab: 75%;
- reslizumab: 78%;
- omalizumab: 80%.

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z częstością od 8% w grupie dupilumabu (dawka 200 mg) do 9% w grupie benralizumabu i omalizumabu.

W zakresie poszerzonej analizy bezpieczeństwa dla dupilumabu uwzględniono wyniki badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE, badanie ukierunkowane na ocenę długofalowych efektów leczenia dupilumabem. W badaniu LIBERTY ASTHMA TRAVERSE uwzględniono pacjentów włączonych m.in. do badania QUEST, Wenzel 2016 oraz VENTURE – badania pierwotne uwzględnione w ramach niniejszej analizy. Wyniki raportowane w LIBERTY ASTHMA TRAVERSE (horyzont obserwacji: 108 tygodni), wskazują że profil bezpieczeństwa dupilumabu, oceniany w dłuższym horyzoncie obserwacji jest zgodny z profilem bezpieczeństwa raportowanym w badaniach RCT. Również wyniki raportowane w zidentyfikowanych badaniach, oceniających efektywność praktyczną dupilumabu, wskazują iż terapia dupilumabem jest dobrze tolerowana przez pacjentów.

Dupilumab oprócz astmy (w której zarejestrowany jest do stosowania od 12-go roku życia), dopuszczony jest również w leczeniu atopowego zapalenia skóry oraz przewlekłego zapalenia nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (dorośli pacjenci). W przypadku atopowego zapalenia skóry, 15.10.2020 roku, dupilumab uzyskał rejestrację w populacji dzieci w wieku od 6-go do 11-go roku życia (do tego czasu refundowany był w populacji pacjentów w wieku od 12-go roku życia). We wszystkich powyżej wymienionych populacjach pacjentów wykazano, że dupilumab ma korzystny profil bezpieczeństwa.

Aneks 1. Spis badań włączonych

Tab. 76. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
Dupilumab		
1	QUEST	<p>Publikacje pełnotekstowe:</p> <p>1. Busse 2018: Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, Pavord ID, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Akinlade B, Eckert L, Chao J, Graham NMH, Teper A. Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma. <i>Adv Ther.</i> 2018 May;35(5):737-748.</p> <p>2. Busse 2020b: Busse WW, Maspero JF, Lu Y, Corren J, Hanania NA, Chipps BE, Katelaris CH, FitzGerald JM, Quirce S, Ford LB, Rice MS, Kamat S, Khan AH, Jagerschmidt A, Harel S, Rowe P, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Graham NMH, Teper A. Dupilumab improves clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2020 May 28;S1081-1206(20)30389-6.</p> <p>3. Castro 2018: Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. <i>N Engl J Med.</i> 2018 Jun 28;378(26):2486-2496.</p> <p>4. Castro 2020: Castro M, Rabe KF, Corren J, Pavord ID, Katelaris CH, Tohda Y, Zhang B, Rice MS, Maroni J, Rowe P, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Teper A. Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. <i>ERJ Open Res.</i> 2020 Jan 27;6(1):00204-2019.</p> <p>5. Corren 2019b: Corren J, Castro M, O'Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, Chipps BE, Wenzel SE, Thangavelu K, Rice MS, Harel S, Jagerschmidt A, Khan AH, Kamat S, Maroni J, Rowe P, Lu Y, Amin N, Pirozzi G, Ruddy M, Graham NMH, Teper A. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2020 Feb;8(2):516-526.</p> <p>6. Bourdin 2020b: Bourdin A, Papi A, Corren J, Virchow J, Rice M, Deniz Y, Pavord I. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. <i>Allergy.</i> 2020 Oct 3.</p> <p>7. Busse 2020c: Busse W, Maspero J, Lu Y, Corren J, Hanania N, Chipps BE, Katelaris CH, FitzGerald JM, Quirce S, Ford LB, Rice MS, Kamat S, Khan AH, Jagerschmidt A, Harel S, Rowe P, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Graham NMH, Teper A. Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2020 May 28;S1081-1206(20)30389-6.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Abstrakty</p> <p>1. Pavord 2018: Pavord I, Papi A, Wenzel S, Park H, Zhang B, Staudinger H, Maroni J, Rowe P, Amin N, Pirozzi G. Dupilumab reduces risk of severe exacerbations and improves FEV1 in patients on both high-and medium dose ICS with uncontrolled, moderate-to-severe asthma from the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST Study. Allergy: european journal of allergy and clinical immunology (2018), 73, Suppl 105: 463-464.</p> <p>2. Bourdin 2020: Bourdin A, Corren A., Virchow J, Rice M, Deniz Y, Djandji M, Rowe P, Pavord I. Dupilumab Efficacy in Patients With Type 2 Inflammatory Asthma and High-Dose Inhaled Corticosteroid Use: Phase 2b DRI and Phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST Studies. Annual Congress of the Western Society of Allergy, Asthma & Immunology (WSAAI); Kauai, HI, USA; February 2-6, 2020.</p>
2	Wenzel 2016 (DRI12544)	<p>Publikacje pełnotekstowe:</p> <p>1. Wenzel 2016: Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Evans RR, Joish VN, Eckert L, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Louis-Tisserand M, Teper A. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting B2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016 Jul 2;388(10039):31-44.</p> <p>2. Corren 2019: Corren J, Castro M, Chanez P, Fabbri L, Joish VN, Amin N et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2019 Jan;122(1):41-49.e2.</p> <p>3. Bourdin 2020b: Bourdin A, Papi A, Corren J, Virchow J, Rice M, Deniz Y, Pavord I. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. Allergy. 2020 Oct 3.</p> <p>Abstrakty:</p> <p>1. Bourdin 2020: Bourdin A, Corren A., Virchow J, Rice M, Deniz Y, Djandji M, Rowe P, Pavord I. Dupilumab Efficacy in Patients With Type 2 Inflammatory Asthma and High-Dose Inhaled Corticosteroid Use: Phase 2b DRI and Phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST Studies. Annual Congress of the Western Society of Allergy, Asthma & Immunology (WSAAI); Kauai, HI, USA; February 2-6, 2020.</p>
3	VENTURE	<p>Publikacje pełnotekstowe:</p> <p>1. Rabe 2019: Rabe KF, Nair P, Maspero JF et al. The effect of dupilumab on lung function parameters in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma. Respir Med. 2019 Nov 21.</p> <p>2. Rabe 2018: Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485.</p>
Mepolizumab		
1	MENSA	<p>Publikacje pełnotekstowe:</p> <p>1. Ortega 2014: Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014 Sep 25;371(13):1198-207.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		2. Albers 2019b : Albers FC, Liciskai C, Chanez P, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, Kwon N, Quirce S. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. <i>Respir Med.</i> 2019 Nov;159:105806 – publikacja z wynikami z obu badań: MENSA i MUSCA.
2	MUSCA	Publikacje pełnotekstowe: 1. Chupp 2017 : Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke A. 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. <i>Lancet Respir Med.</i> 2017 May;5(5):390-400. 2. Albers 2019b : Albers FC, Liciskai C, Chanez P, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, Kwon N, Quirce S. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. <i>Respir Med.</i> 2019 Nov;159:105806 – publikacja z wynikami z obu badań: MENSA i MUSCA.
3	SIRIUS	Publikacje pełnotekstowe: 1. Bel 2014 : Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. <i>N Engl J Med.</i> 2014 Sep 25;371(13):1189-97.
Benralizumab		
1	SIROCCO	Publikacje pełnotekstowe: 1. Bleecker 2016 : Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet.</i> 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127.
2	CALIMA	Publikacje pełnotekstowe: 1. FitzGerald 2016 : FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet.</i> 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141.
3	ZONDA	Publikacje pełnotekstowe: 1. Nair 2017 : Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Jun 22;376(25):2448-2458.
4	SOLANA	Publikacje pełnotekstowe: 1. Panettieri 2020 : Panettieri RA Jr, Welte T, Shenoy KV, Korn S, Jandl M, Kerwin EM, Feijoo R, Barker P, Olsson RF, Martin UJ. Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA). 195. <i>J Asthma Allergy.</i> 2020 Feb 17;13:115-126. Errata z korektą błędów w głównej publikacji

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		1. Panettieri 2020b : Panettieri RA Jr, Welte T, Shenoy KV, et al. Erratum: Onset of Effect, Changes in Airflow Obstruction and Lung Volume, and Health-Related Quality of Life Improvements with Benralizumab for Patients with Severe Eosinophilic Asthma: Phase IIIb Randomized, Controlled Trial (SOLANA) [Corrigendum]. J Asthma Allergy. 2020 Mar 13;13:135.
Reslizumab		
1	Castro 2015	Publikacje pełnotekstowe: 1. Castro 2015 : 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 May;3(5):355-66.
Omalizumab		
1	EXTRA	Publikacje pełnotekstowe: 1. Hanania 2011 : Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011 May 3;154(9):573-82. doi: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002. Erratum in: Ann Intern Med. 2019 Oct 1;171(7):528. PMID: 21536936. 2. Hanania 2013 : Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Apr 15;187(8):804-11.
2	INNOVATE	Publikacje pełnotekstowe: 1. Humbert 2005 : Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgecock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy. 2005 Mar;60(3):309-16. Abstrakty 1. Manga 2016 : Manga V, Humbert M, Djukanovic R, et al. Blood eosinophils and serum IgE predict response to omalizumab in patients with severe allergic asthma: Innovate trial post-hoc analysis. J Allergy Clin Immunol. 2016;137 Suppl:AB16.
Poszerzona analiza bezpieczeństwa		
1	QUEST, Wenzel 2016, VENTURE	Akinlade 2019 : Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, Prens E, Asbell P, Akpek E, Corren J, Bachert C, Hirano I, Weyne J, Korotzer A, Chen Z, Hultsch T, Zhu X, Davis JD, Mannent L, Hamilton JD, Teper A, Staudinger H, Rizova E, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B, Ardeleanu M, Wollenberg A. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. Br J Dermatol. 2019 Sep;181(3):459-473.
2	LIBERTY ASTHMA TRAVERSE	Open-label Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Tolerability of Dupilumab in Patients With Asthma Who Participated in a Previous Dupilumab Asthma Clinical Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003856-19/PL , dostęp online: 2020.09.01.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania wtórne, raporty HTA		
1	Ando 2020	Ando K, Tanaka A, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Dupilumab and Benralizumab in Patients with Inadequately Controlled Asthma: A Systematic Review. <i>Int J Mol Sci.</i> 2020 Jan 30;21(3):889.
2	Bateman 2020	Bateman E.D, Khan A.H, Xu Y, Guyot P, Chao J, Kamat S, Rowe P, Burnett H, Msihid J, Weinreich D, Pavord I.D. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. <i>Respiratory Medicine</i> , Available online 29 April 2020 – badanie omówione w rozdziale z głównymi wynikami. Komentarz z zakwestionowaniem wyników dla porównania z mepolizumabem: Martin N. Comment on: Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma [<i>Respir Med</i> 2020]. <i>Respiratory Medicine</i> Komentarz autorów z odpowiedzią na zakwestionowane wyniki: Bateman ED, Khan AH, Xu Y, Guyot P, Chao J, Kamat S, Rowe P, Burnett H, Msihid J, Weinreich D, Pavord ID, Response to Comment on: Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma (<i>Respir. Med.</i> 2020), <i>Respiratory Medicine</i> .
3	Edris 2019	Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. <i>Respir Res.</i> 2019 Aug 8;20(1):179.
4	Ramonell 2020	Ramonell RP, Iftikhar IH. Effect of Anti-IL5, Anti-IL5R, Anti-IL13 Therapy on Asthma Exacerbations: A Network Meta-analysis. <i>Lung.</i> 2020 Feb;198(1):95-103.
Badania efektywności praktycznej		
1	Dupin 2020	Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, Gamez AS, Berger P, De Blay F, Bonniaud P, Leroyer C, Mahay G, Girodet PO, Raheison C, Fry S, Le Bourdellès G, Proust A, Rosencher L, Garcia G, Bourdin A, Chenivresse C, Didier A, Couffignal C, Taillé C. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2020 Jul;50(7):789-798.
2	Quint 2020	Quint T, Brunner PM, Sinz C, Steiner I, Ristl R, Vigl K, Kimeswenger S, Neubauer K., Pirkhammer D, Zikeli M, Hoetzenecker W, Reider N, Bangert C. Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in an austrian cohort-real-life data shows rosacea-like folliculitis. <i>Journal of Clinical Medicine</i> (2020).
3	Mümmler 2020	Mümmler C, Munker D, Barnikel M, Veit T, Kayser M, Welte T, Behr J, Kneidinger N, Suhling H, Milger K. Dupilumab improves asthma control and lung function in patients with insufficient outcome during previous antibody therapy. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2020 Sep 24:S2213-2198(20)30962-4.

Aneks 2. Spis badań wykluczonych

Tab. 77. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne			
Wykluczone publikacje pełnotekstowe			
1	Albers 2019	Albers FC, Papi A, Taillé C, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, Kwon N. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. <i>Respir Res.</i> 2019 Jul 30;20(1):169.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badań MENSA i MUSCA (badania włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczności i bezpieczeństwo leczenia mepolizumabem w zależności od masy ciała.
2	Ayars 2013	Ayars AG, Altman LC, Potter-Perigo S, Radford K, Wight TN, Nair P. Sputum hyaluronan and versican in severe eosinophilic asthma. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2013;161(1):65-73.	Dodatkowa publikacja do badania Nair 2009 (badanie, które wykluczono z analizy ze względu na nieodpowiedni schemat podania mepolizumabu).
3	Ayres 2004	Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. <i>Allergy.</i> 2004 Jul;59(7):701-8.	Niewłaściwa populacja, pacjenci z astmą alergiczną, brak wyników wyodrębnionych ze względu na poziom eozynofili.
4	Bachert 2016	Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, Hellings P, Jiao L, Wang L, Evans RR, Pirozzi G, Graham NM, Swanson B, Hamilton JD, Radin A, Gandhi NA, Stahl N, Yancopoulos GD, Sutherland ER. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2016 Feb 2;315(5):469-79.	Niewłaściwa populacja. Do badania włączano pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok i polipowatością nosa. W badaniu uwzględniono również pacjentów z współwystępującą astmą, przy czym w zakresie kryteriów włączenia dla pacjentów z astmą nie podano o jaki stopień zaawansowania astmy chodzi (tj. czy uwzględniano pacjentów z ciężką astmą), nie podano również kryteriów dotyczących stosowania innych leków kontrolujących astmę oraz kryterium dotyczącego zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym włączenie do badania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
5	Bachert 2019	Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM(10), Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet. 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650.	Niewłaściwa populacja. Do badania włączano pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok i polipowatością nosa. W badaniu uwzględniono również pacjentów z współwystępującą astmą, przy czym w zakresie kryteriów włączenia dla pacjentów z astmą nie podano o jaki stopień zaawansowania astmy chodzi (tj. czy uwzględniano pacjentów z ciężką astmą) oraz nie podano kryterium dotyczącego zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym włączenie do badania.
6	Bardelas 2012	Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. J Asthma. 2012 Mar;49(2):144-52.	Niewłaściwa populacja. Brak informacji w kryteriach włączenia odnośnie do liczby zaostrzeń w roku poprzedzającym włączenie do badania (w danych demograficznych również nie pojawia się informacja dotycząca liczby zaostrzeń u uwzględnionych pacjentów). Ponadto w badaniu uwzględniono pacjentów stosujących jedynie umiarkowane dawki ICS.
7	Berger 2003	Berger W(1), Gupta N, McAlary M, Fowler-Taylor A. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2003 Aug;91(2):182-8.	Niewłaściwa populacja. Badanie przeprowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 do 12 lat. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci w wieku ≥ 12 lat.
8	Bernstein 2020	Bernstein JA(1), Virchow JC(2), Murphy K(3), Maspero JF(4), Jacobs J(5), Adir Y(6), Humbert M(7), Castro M(8), Marsteller DA(9), McElhattan J(9), Hickey L(9), Garin M(9), Vanlandingham R(9), Brusselle G(10). Effect of fixed-dose subcutaneous reslizumab on asthma exacerbations in patients with severe uncontrolled asthma and corticosteroid sparing in patients with oral corticosteroid-dependent asthma: results from two phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):461-474.	Niewłaściwy sposób podania reslizumabu. W badaniu oceniano reslizumab podawany podskórnym, natomiast w AWA dla reslizumabu oceniano reslizumab podawany w iniekcji dożylniej. Aktualnie zarejestrowana jest tylko dożylna forma reslizumabu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
9	Bjermer 2016	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. <i>Chest</i> . 2016 Oct;150(4):789-798.	Niewłaściwa populacja. W badaniu nie było wymogu wystąpienia wcześniejszych zaostrzeń astmy (na <i>clinical trials</i> również nie odnaleziono żadnych informacji odnośnie do włączania pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia astmy). Zgodnie z danymi demograficznymi 56% pacjentów miało wcześniej zaostrzenia. W danych demograficznych nie raportowano ile zaostrzeń przypadało średnio na jednego pacjenta.
10	Bleecker 2018	Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, Goldman M, Newbold P, Zangrilli JG. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. <i>Eur Respir J</i> . 2018 Oct 18;52(4):1800936.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badań CALIMA, SIROCCO i ZONDA (badania uwzględnione w ramach niniejszej analizy). W niniejszej publikacji analizowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z liczbą eozynofili powyżej 300, przy czym wyniki analizowano łącznie dla badania CALIMA i SIROCCO (wyniki dla subpopulacji pacjentów powyżej 300 eozynofili raportowano w głównych publikacjach zidentyfikowanych do powyższych badań). W przypadku badania ZONDA w publikacji nie przedstawiono wyników w zależności od poziomu eozynofili.
11	Bousquet 2011	Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. <i>Allergy</i> . 2011 May;66(5):671-8.	Niewłaściwa populacja, pacjenci z astmą alergiczną, brak wyników wyodrębnionych ze względu na poziom eozynofili.
12	Brusselle 2017	Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. <i>Pulm Pharmacol Ther</i> . 2017 Apr;43:39-45.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badania Castro 2015 (badanie

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
			włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczności i bezpieczeństwo leczenia reslizumabem w zależności od wieku, w którym zdiagnozowano astmę. Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie.
13	Buhl 2002	Buhl R, Solèr 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 Jul;20(1):73-8.	Dodatkowa publikacja do badania Soler 2001 (badanie, które wykluczono z analizy ze względu na niewłaściwą populację).
14	Buhl 2002b	Buhl R, Hanf G, Solèr M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, Champain K, Fox H, Thirlwell J. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. Eur Respir J. 2002 Nov;20(5):1088-94.	Dodatkowa publikacja do badania Soler 2001 (badanie, które wykluczono z analizy ze względu na niewłaściwą populację).
15	Busse 2001	Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, van As A, Gupta N. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001 Aug;108(2):184-90.	Niewłaściwa populacja. W kryteriach włączenia nie pojawia się informacja o wcześniejszych zaostrzeniach (w danych demograficznych również nie pojawia się informacja dotycząca liczby zaostrzeń u uwzględnionych pacjentów) oraz o stosowaniu przez pacjentów innych leków kontrolujących astmę.
16	Busse 2011_ICATA	Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szeffler SJ, Sorkness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med. 2011 Mar 17;364(11):1005-15.	Niewłaściwa populacja. Badanie przeprowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 do 20 lat (średni wiek pacjentów około 11 lat). Ponadto do badania włączano pacjentów z astmą umiarkowaną do ciężkiej (pacjenci z ciężką astmą stanowili 54%). Brak wyników dla pacjentów w wieku ≥ 12 lat i ciężką astmą.
17	Busse 2013	Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. J Allergy Clin Immunol. 2013 Aug;132(2):485-6.e11.	Niewłaściwa populacja. Do badania włączano pacjentów zarówno stosujących jak i niestosujących dodatkowo leki kontrolujące astmę

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
			(19% pacjentów stosowało same glikokortykosteroidy). Ponadto 38% pacjentów nie miało żadnego zaostrzenia przed włączeniem do badania. Brak wyników wyszczególnionych dla pacjentów stosujących leczenie wziewnymi glikokortykosteroidami + LABA i mających zaostrzenia w roku poprzedzającym włączenie do badania.
18	Busse 2020	Busse WW, Humbert M, Haselkorn T, Ortiz B, Trzaskoma BL, Stephenson P, Garcia Conde L, Kianifard F, Holgate ST. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2020 Feb;124(2):190-196.	Analiza post hoc przeprowadzona w populacji pacjentów włączonych do 8 badań dla omalizumabu (w analizie uwzględniono wyniki uzyskane dla pacjentów wieku od 12 do 17 lat), w tym w populacji pacjentów włączonej do badań, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Wyniki analizowano łącznie dla wszystkich uwzględnionych badań.
19	Casale 2018	Casale TB, Chipps BE, Rosén K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, Greenberg S, Hanania NA. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. <i>Allergy.</i> 2018 Feb;73(2):490-497.	Dodatkowa publikacja do badań Busse 2001 i Soler 2001, badania które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na niewłaściwą populację.
20	Castro 2011	Castro M, Mathur S, Hargreave F, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2011;184(10):1125-1132.	Niewłaściwa populacja. W badaniu nie przedstawiono żadnych informacji dotyczących wcześniejszych zaostrzeń u włączonych pacjentów (na <i>clinical trials</i> również nie odnaleziono żadnych informacji odnośnie do włączania pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia astmy). W danych demograficznych nie raportowano ile zaostrzeń przypadło średnio na jednego pacjenta.
21	Castro 2014	Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, Gossage DL, Ward CK, Wu Y, Wang B, Khatri DB, van der Merwe R,	Niewłaściwy schemat dawkowania benralizumab. W badaniu oceniano

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		Kolbeck R, Molino NA, Raible DG. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. <i>Lancet Respir Med.</i> 2014 Nov;2(11):879-890.	benralizumab podawany w dawce 2, 20 oraz 100 mg (zarejestrowana jest dawka 30 mg).
22	Chanez 2010	Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, de Lara MT, Blanco P, Moreau JF, Robinson P, Bourdeix I, Trunet P, Le Gros V, Humbert M, Molimard M. Omalizumab-induced decrease of Fc ϵ RI expression in patients with severe allergic asthma. <i>Respir Med.</i> 2010 Nov;104(11):1608-17.	Niewłaściwa populacja, pacjenci z astmą alergiczną, brak wyników wyodrębnionych ze względu na poziom eozynofili.
23	Chanez 2019	Chanez P, McDonald M, Garin M, Murphy K. Early decreases in blood eosinophil levels with reslizumab. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> (2019); 143;4: 1653-1655.	Brak wyników dla punktów końcowych zgodnych z kryteriami włączenia do analizy.
24	Chia 2019	Chia YL, Yan L, Yu B, Wang B, Barker P, Goldman M, Roskos L. Relationship Between Benralizumab Exposure and Efficacy for Patients With Severe Eosinophilic Asthma. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2019 Aug;106(2):383-390.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badań SIROCCO i CALIMA (badania włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczności leczenia benralizumabem w zależności od ekspozycji farmakokinetycznej.
25	Chipps 2012	Chipps BE, Figliomeni M, Spector S. Omalizumab: an update on efficacy and safety in moderate-to-severe allergic asthma. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2012 Sep-Oct;33(5):377-85.	Publikacja podsumowująca wyniki z kluczowych badań dla omalizumabu, z których wyniki stanowiły wsparcie procesu rejestracji omalizumabu w Stanach Zjednoczonych. W publikacji odwołano się głównie do badań, które nie spełniły kryteriów włączenia do niniejszej analizy.
26	Chipps 2018	Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2018 May;120(5):504-511.e4.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badań SIROCCO i CALIMA (badania włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczności leczenia benralizumabem w zależności od spełnienia/niespełnienia kryteriów kwalifikujących do leczenia omalizumabem w odniesieniu do atopii

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
			i poziomu IgE w surowicy 30-700 kU/L.
27	Chipps 2020	Chipps BE, Hirsch I, Trudo F, Alacqua M, Zangrilli JG. Benralizumab efficacy for patients with fixed airflow obstruction and severe, uncontrolled eosinophilic asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2020 Jan;124(1):79-86.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badań SIROCCO i CALIMA (badania włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczności leczenia benralizumabem w zależności od współwystępowania niedrożności dróg oddechowych.
28	Chupp 2019	Chupp G, Lugogo NL, Kline JN, Ferguson GT, Hirsch I, Goldman M, Zangrilli JG, Trudo F. Rapid onset of effect of benralizumab on morning peak expiratory flow in severe, uncontrolled asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2019 May;122(5):478-485.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badań SIROCCO, ZONDA i CALIMA (badania włączone do niniejszej analizy). W niniejszej publikacji nie raportowano żadnych wyników dla pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300 .
29	Corren 2011	Corren J, Wood RA, Patel D, Zhu J, Yegin A, Dhillon G, Fish JE. Effects of omalizumab on changes in pulmonary function induced by controlled cat room challenge. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2011 Feb;127(2):398-405.	Niewłaściwa populacja, w badaniu uwzględniono jedynie pacjentów z umiarkowaną astmą oraz astmą wywołaną przez alergeny kota. Brak informacji o liczbie wcześniejszych zaostrzeń (w danych demograficznych również nie pojawia się informacja dotycząca liczby zaostrzeń u uwzględnionych pacjentów). Pacjenci nie musieli stosować innych leków kontrolujących astmę (oprócz glikokortykosteroidów), jedynie 54% pacjentów stosowało LABA.
30	Corren 2016	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. <i>Chest.</i> 2016 Oct;150(4):799-810.	Niewłaściwa populacja, wcześniejsze zaostrzenia wystąpiły jedynie u 40% pacjentów włączonych do badania.
31	Cruz 2007	Cruz AA(1), 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	Niewłaściwa populacja, nie wszyscy pacjenci mieli astmę alergiczną (73% pacjentów miało astmę

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		infection. Clin Exp Allergy. 2007 Feb;37(2):197-207.	alergiczną). Brak informacji o wcześniejszych zaostrzeniach (w danych demograficznych również nie pojawia się informacja dotycząca liczby zaostrzeń u uwzględnionych pacjentów) oraz o terapii stosowanej przez pacjentów. Ponadto z badania wykluczono pacjentów stosujących wziewne glikokortykosteroidy w dawce >500 mg flutykazonu lub >800 mg budesonidu/beklometazonu, czyli pacjentów stosujących wysokie dawki ICS.
32	Finn 2003	Finn A, Gross G, van 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. J Allergy Clin Immunol. 2003 Feb;111(2):278-84.	Dodatkowa publikacja do badania Busse 2001 (badanie, które wykluczono z analizy ze względu na niewłaściwą populację).
33	Fitzgerald 2017	FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, Goldman M. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. Lancet Respir Med. 2018 Jan;6(1):51-64.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badań SIROCCO i CALIMA (badania włączone do niniejszej analizy). W niniejszej publikacji analizowano łącznie wyniki z obu powyżej wymienionych badań.
34	Flood-Page 2007	Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, Robinson D, Wenzel S, Busse W, Hansel TT, Barnes NC; International Mepolizumab Study Group. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Dec 1;176(11):1062-71.	Niewłaściwy sposób podania mepolizumabu. W badaniu oceniano mepolizumab podawany w iniekcji dożylniej w dawkach 250 mg lub 750 mg, co 4 tygodnie.
35	Garcia 2013	Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, Devouassoux G, de Blay F, Couderc LJ, Didier A, O'Callaghan DS, Girodet PO, Bourdeix I, Le Gros V, Humbert M. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. Chest. 2013 Aug;144(2):411-419.	Niewłaściwa populacja, do badania włączano pacjentów z ciężką nieatopową astmą, tj. pacjenci z ujemnym wynikiem testu skórniego. Kryterium włączenia do obowiązującego programu lekowego dla omalizumabu stanowi alergologia na alergeny całorocznie potwierdzona

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
			punktowymi testami skórnymi.
36	Gevaert 2013	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. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2013 Jan;131(1):110-6.e1.	Niewłaściwa populacja, do badania włączano pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i polipami w jamie nosowej oraz z współwystępującą astmą. Brak sprecyzowanych kryteriów włączania dla astmy, tj. brak informacji o stosowanym leczeniu, stopniu ciężkości astmy oraz o liczbie wcześniejszych zaostrzeń. Ponadto w trakcie badania pacjenci nie mogli stosować wziewnych glikokortykosteroidów.
37	Gevaert 2020	Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, Kaufman D, Ligueros-Saylan M, Howard M, Zhu R, Owen R, Wong K, Islam L, Bachert C. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: two randomized phase III trials. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2020 Jun 7:50091-6749(20)30752-1.	Niewłaściwa populacja, do badania włączano pacjentów z polipami w jamie nosowej oraz z współwystępującą astmą. Zgodnie z danymi demograficznymi większość pacjentów miała astmę łagodną do umiarkowanej (93%).
38	Goldman 2017	Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2017 Sep;33(9):1605-1613.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badań SIROCCO i CALIMA (badania włączone do niniejszej analizy). W niniejszej publikacji analizowano wyniki w zależności od poziomu eozynofili, tj. uwzględniono wyniki dla pacjentów z poziomem eozynofili ≥ 150 oraz < 150 , natomiast w ramach niniejszej analizy skupiano się przede wszystkim na wynikach uzyskanych w podgrupie pacjentów z poziomem eozynofili ≥ 300 .
39	Gunsoy 2017	Gunsoy NB, Cockle SM, Yancey SW, Keene ON, Bradford ES, Albers FC, Pavord ID. Evaluation of Potential Continuation Rules for Mepolizumab Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2018 May-Jun;6(3):874-882.e4.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badań MENSA i DREAM (badanie MENSA włączono do niniejszej

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
			analizy). W niniejszej publikacji analizowano łącznie wyniki dla pacjentów stosujących dożylną oraz podskórną dawkę mepolizumabu w badaniu MENSA.
40	Haldar 2009	Haldar P(1), 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. N Engl J Med. 2009 Mar 5;360(10):973-84.	Niewłaściwy sposób podania mepolizumabu. W badaniu oceniano mepolizumab podawany w iniekcji dożylny w dawce 750 mg, co miesiąc.
41	Hayashi 2020	Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Kajiwara K, Watai K, Kamide Y, Nakamura Y, Hamada Y, Tomita Y, Sekiya K, Tsuburai T, Izuhara K, Wakahara K, Hashimoto N, Hasegawa Y, Taniguchi M. Omalizumab for Aspirin Hypersensitivity and Leukotriene Overproduction in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jun 15;201(12):1488-1498.	Niewielka liczebność pacjentów, do badania włączono 16 pacjentów (jako kryterium wykluczenia przyjęto badania z liczebnością populacji pacjentów <20). Ponadto głównym celem badania była ocena skuteczność omalizumabu w stosunku do nadwrażliwości na aspirynę, nadprodukcji leukotrienu E4 oraz objawów podczas doustnej prowokacji aspiryną (większość ocenianych punktów końcowych była związana z powyższym celem i nie pokrywała się z punktami końcowymi uwzględnionymi w ramach niniejszej analizy).
42	Hendeles 2015	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 Jan;114(1):58-62.e2.	Niewłaściwa populacja, brak informacji odnośnie do zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym włączenie do badania (w danych demograficznych nie raportowano ile zaostrzeń przypadło średnio na jednego pacjenta). Ponadto w badaniu nie oceniano poszukiwanych punktów końcowych.
43	Heymann 2020	"Heymann PW, Platts-Mills TAE, Woodfolk JA, Borish L, Murphy DD, Carper HT, Conaway MR, Steinke JW, Muehling L, Gerald Teague W, Kennedy JL, Irani AM, McGraw MD, Early SV, Wheatley LM, Adams AP, Turner RB. Understanding the asthmatic response to an experimental rhinovirus infection: Exploring	Niewłaściwa populacja, w publikacji Heymann 2020 odwołano się do badań, w których uwzględniono pacjentów z łagodną postacią astmy.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		the effects of blocking IgE. J Allergy Clin Immunol. 2020 Feb 1;S0091-6749(20)30124-X.	
44	Holgate 2004	"Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa GD; Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy. 2004 Apr;34(4):632-8.	Niewłaściwa populacja, jedynie około 30% pacjentów wymagało leczenia astmy w trybie nagłym w roku poprzedzającym włączenie do badania, co najprawdopodobniej oznacza, że nie wszyscy pacjenci mieli zaostrzenia astmy. Ponadto mniej niż połowa pacjentów stosowała LABA.
45	Hoshino 2012	Hoshino M(1), Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. Respiration. 2012;83(6):520-8.	Niewłaściwa populacja, brak informacji odnośnie do zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym włączenie do badania. W kryteriach włączenia pojawia się informacja, że pacjenci mogli stosować doustne glikokortykosterydy, pod warunkiem, że w roku poprzedzającym włączenie do badania wystąpiło u nich przynajmniej jedno zaostrzenie astmy. Zgodnie z wyjściowymi danymi demograficznymi, doustne kortykosteroidy stosowało 30% pacjentów, co oznacza, że najprawdopodobniej jedynie u 30% pacjentów wystąpiły zaostrzenia astmy.
46	Humbert 2008	Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. Allergy. 2008 May;63(5):592-6.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badania INNOVATE (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano zależność pomiędzy codziennymi objawami astmy a jakością życia związaną z astmą.
47	Humbert 2009	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 Jan;64(1):81-4.	Dodatkowa publikacja do badania SOLAR, badanie wykluczone ze względu na niewłaściwą populację.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
48	Humbert 2019	Humbert M, Albers FC, Bratton DJ, Yancey SW, Liu MC, Hozawa S, Llanos JP, Kwon N. Effect of mepolizumab in severe eosinophilic asthma according to omalizumab eligibility. <i>Respir Med.</i> 2019 Jul-Aug;154:69-75.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badań MENSA i MUSCA (badania włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczności i bezpieczeństwo leczenia mepolizumabem z podziałem na populację pacjentów kwalifikujących się i nie kwalifikujących się do leczenia omalizumabem.
49	Jackson 2020	Jackson DJ, Humbert M, Hirsch I, Newbold P, Garcia Gil E. Ability of Serum IgE Concentration to Predict Exacerbation Risk and Benralizumab Efficacy for Patients with Severe Eosinophilic Asthma. <i>Adv Ther.</i> 2020 Feb;37(2):718-729.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badań SIROCCO i CALIMA (badania włączone do niniejszej analizy). W niniejszej publikacji analizowano łącznie wyniki z obu powyżej wymienionych badań i oceniano wpływ poziomu IgE w surowicy na skuteczność leczenia benralizumabem.
50	Khurana 2019	Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, Kato M, Albers FC, Bradford ES, Gilson MJ, Price RG, Humbert M. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. <i>Clin Ther.</i> 2019 Oct;41(10):2041-2056.e5.	Brak porównania z grupą kontrolną. Faza przedłużona dla badań mepolizumabu, w której oceniano skuteczność jedynie mepolizumabu, bez porównania względem placebo/BSC.
51	Kips 2003	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. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2003 Jun 15;167(12):1655-9.	Niewłaściwy schemat dawkowania reslizumabu. W badaniu oceniano reslizumab stosowany w dawce 0,03; 0,1; 0,3 i 1 mg/kg masy ciała. Zgodnie z ChPL zalecana dawka wynosi 3 mg/kg masy ciała w przypadku pacjentów ważących <35 kg oraz pacjentów ważących >199 kg. W przypadku pacjentów ważących od 35 do 199 kg, średnia dawka reslizumabu stosowana na kg masy ciała jest również zbliżona do około 3 mg/kg m.c. (najczęściej wynosi ponad 2 mg/kg masy ciała).

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
			Ponadto w badaniu testowano pojedyncze podanie reslizumabu.
52	Kopp 2009	Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, Stenglein S, Seyfried S, Wahn U; DUAL study group. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and comorbid seasonal allergic asthma. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2009 Feb;39(2):271-9.	Niewłaściwa populacja, do badania włączano pacjentów z sezonową astmą alergiczną. Kryterium wykluczenia stanowiła ciężka astma alergiczna.
53	Kopp 2013	Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Klein C, Wahn U; DUAL study group. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. <i>Pediatr Allergy Immunol</i> . 2013 Aug;24(5):427-33.	Dodatkowa publikacja do badania Kopp 2009, badanie wykluczone ze względu na niewłaściwą populację.
54	Kulus 2010	Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2010 Jun;26(6):1285-93.	Dodatkowa publikacja do badania Lanier 2009, badanie wykluczone ze względu na niewłaściwą populację.
55	Lang 2018	Lang DM, Aronica MA, Maierson ES, Wang XF, Vasas DC, Hazen SL. Omalizumab can inhibit respiratory reaction during aspirin desensitization. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2018 Jul;121(1):98-104.	Niewielka liczebność pacjentów, do badania włączono 16 pacjentów (jako kryterium wykluczenia przyjęto badania z liczebnością populacji pacjentów <20). Ponadto głównym celem badania była ocena wpływu omalizumabu na reakcję oddechową podczas odczulania aspiryny (większość ocenianych punktów końcowych była związana z powyższym celem i nie pokrywała się z punktami końcowymi uwzględnionymi w ramach niniejszej analizy).
56	Lanier 2003	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. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> . 2003 Aug;91(2):154-9.	Dodatkowa publikacja do badania Busse 2001 (badanie, które wykluczono z analizy ze względu na niewłaściwą populację).
57	Lanier 2009	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. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2009 Dec;124(6):1210-6.	Niewłaściwa populacja. Badanie przeprowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 do 12 lat. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci w wieku ≥ 12 lat.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
58	Laviolette 2013	Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, Busse WW, Wenzel S, Wu Y, Datta V, Kolbeck R, Molfino NA. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2013 Nov;132(5):1086-1096.e5.	Niewłaściwy schemat dawkowania benralizumabu. W badaniu oceniano benralizumab podawany dożylnie w dawce 1 mg/kg masy ciała oraz dwa schematy benralizumabu dawkowanego podskórnie, tj. dawkę 100 mg oraz dawkę 200 mg. Zgodnie z zapisami programu lekowego zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni.
59	Ledford 2017	Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, Luskin AT, Solari PG. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2017 Jul;140(1):162-169.e2.	Niewłaściwa populacja, wszyscy pacjenci przed włączeniem do badania stosowali długoterminowo omalizumab, a następnie byli losowo przydzielani do grupy kontynuującej leczenie omalizumabem oraz do grupy przerywającej leczenie i otrzymującej dalej placebo.
60	Lemanske 2002	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. <i>Pediatrics.</i> 2002 Nov;110(5):e55.	Dodatkowa publikacja do badania Milgrom 2001, badanie wykluczone ze względu na niewłaściwą populację.
61	Li 2016	Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, Humphries M, Zhong N; China Omalizumab Study Group. Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. <i>Allergy Asthma Immunol Res.</i> 2016 Jul;8(4):319-28.	Niewłaściwa populacja, pacjenci z astmą alergiczną, brak wyników wyodrębnionych ze względu na poziom eozynofili.
62	Li 2020	Li J, Yang J, Kong L, Huang Y, Chen P, Yan X, Liu X, Zho X, Liu J, Zhu X, Humphries M, Wang L, Pethe A, Wang X, Kottakis I, Fogel R, Zhong N. Efficacy and safety of omalizumab in patients with moderate-to-severe asthma: An analytic comparison of data from randomized controlled trials between Chinese and Caucasians. <i>Asian Pac J Allergy Immunol.</i> 2020 Mar 29.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. Publikacja, w której porównano wyniki uzyskane w grupie pacjentów z Chin (badanie Li 2016 wykluczone z niniejszej analizy) względem pacjentów rasy kaukaskiej (badanie Busse 2001, Soler 2001, INNOVATE i EXTRA).

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
63	Lugogo 2016 COSMOS	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. Clin Ther. 2016 Sep;38(9):2058-2070.e1.	Brak porównania z grupą kontrolną. Faza przedłużona dla badań mepolizumabu, w której oceniano skuteczność jedynie mepolizumabu, bez porównania względem placebo/BSC.
64	Lugogo 2020	Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, Cook B, Hirsch I, Trudo FJ. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020;S1081-1206(20)30239-8.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy (w niniejszej publikacji nie oceniano poszukiwanych punktów końcowych). Dodatkowa publikacja do badań SIROCCO i CALIMA (badania włączone do niniejszej analizy), w której oceniano częstotliwość zmian poziomu eozynofili we krwi w zależności od wyjściowego poziomu.
65	Maspero 2019	Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, Castro M, Corren J, Chipps BE, Peters AT, Pavord ID, Ford LB, Sher L, Rabe KF, Rice MS, Rowe P, Lu Y, Harel S, Jagerschmidt A, Khan AH, Kamat S, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Graham NMH(14), Mannent LP(15), Teper A(13). Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Feb;8(2):527-539.e9.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. Dodatkowa publikacja do badania QUEST (badanie włączone do niniejszej analizy), w której analizowano wyniki uzyskane w podgrupie pacjentów z i bez współistniejącego przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa.
66	Massanari 2009	Massanari M(1), Milgrom H, Pollard S, Maykut RJ, Kianifard F, Fowler-Taylor A, Geba GP, Zeldin RK. Adding omalizumab to the therapy of adolescents with persistent uncontrolled moderate--severe allergic asthma. Clin Pediatr (Phila). 2009 Oct;48(8):859-65.	Analiza wyników z kilku badań dla omalizumabu (łącznie wyniki z kilku badań), w tym większość badań uwzględnionych w Massanari 2009 nie spełniła kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu.
67	Massanari 2010	Massanari M(1), Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, Zeldin RK. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb;125(2):383-9.	Niewłaściwa populacja, do badania włączano pacjentów z przynajmniej umiarkowaną astmą. W kryteriach włączenia pojawia się informacja o uwzględnieniu pacjentów leczonych wziewnymi glikokortykosteroidami, brak informacji o leczeniu innym

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
			czynnikiem kontrolującym astmę.
68	Menzies-Gow 2019	Menzies-Gow A, Corren J, Bel EH, Maspero J, Heaney LG, Gurnell M, Wessman P, Martin UJ, Siddiqui S, Garcia Gil E. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. ERJ Open Res. 2019 Sep 25;5(3):00009-2019.	Protokół do badania, które zgodnie z informacjami przedstawionymi na <i>clinicaltrials</i> jeszcze trwa. Badanie, w którym oceniany będzie tylko benralizumab, brak grupy kontrolnej.
69	Milgrom 2001	Milgrom H(1), 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 Aug;108(2):E36.	Niewłaściwa populacja. Badanie przeprowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 do 12 lat. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci w wieku ≥ 12 lat.
70	Mukherjee 2019	Mukherjee M, Kjarsgaard M, Radford K, Huang C, Leigh R, Dorscheid DR, Lemiere C, Boulet LP, Wasserman S, Martin J, Nair P. Omalizumab in patients with severe asthma and persistent sputum eosinophilia. Allergy Asthma Clin Immunol. 2019 Apr 3;15:21.	Niewłaściwa populacja, brak informacji odnośnie do stopnia ciężkości astmy, wcześniejszych zaostrzeń astmy oraz stosowania innych leków kontrolujących astmę poza wziewnymi glikokortykosteroidami.
71	Nair 2009	Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O'Byrne PM. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med. 2009 Mar 5;360(10):985-93.	Niewłaściwy sposób podania mepolizumabu. W badaniu oceniano skuteczność mepolizumabu podawanego w infekcji dożylniej w dawce 750 mg.
72	Nair 2019	Nair P, Bardin P, Humbert M, Murphy KR, Hickey L, Garin M, Vanlandingham R, Chanez P. Efficacy of Intravenous Reslizumab in Oral Corticosteroid-Dependent Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Feb;8(2):555-564.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badania Castro 2015 (badania włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczności leczenia reslizumabem w populacji pacjentów, która w momencie włączenia do badania stosowała OCS. Dawki OCS stosowane przez pacjentów włączonych do badania Castro 2015, były znacznie niższe względem dawek stosowanych przez pacjentów włączonych do badań oceniających skuteczność interwencji/komparatorów w populacji pacjentów z astmą steroidozależną, tj. w badaniu Castro 2015 pacjenci stosowali

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
			prednizon w dawce <10 mg, w badaniach VENTURE i SIRIUS pacjenci stosowali prednizon w dawce 5-35 mg, natomiast w badaniu ZONDA w dawce 7-40 mg.
73	Nair 2020	Nair P, Bardin P, Humbert M, Murphy KR, Hickey L, Garin M, Vanlandingham R, Chanez P. Efficacy of Intravenous Reslizumab in Oral Corticosteroid-Dependent Asthma. 207. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Feb;8(2):555-564.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badania Castro 2015 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczności i bezpieczeństwo leczenia reslizumabem w zależności od stosowania doustnych glikokortykosteroidów.
74	Niven 2008	Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. Respir Med. 2008 Oct;102(10):1371-8.	Dodatkowa publikacja do badania ETOPA (badanie, które wykluczono z analizy ze względu na niewłaściwą populację).
75	Noga 2007	Noga O(1), Hanf G, Kunkel G, Kleine-Tebbe J. Basophil histamine release decreases during omalizumab therapy in allergic asthmatics. Int Arch Allergy Immunol. 2008;146(1):66-70.	Dodatkowa publikacja do badania Soler 2001 (badanie, które wykluczono z analizy ze względu na niewłaściwą populację).
76	Nowak 2015	Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, Fiening JP, Kim K, Molfino NA. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. Am J Emerg Med. 2015 Jan;33(1):14-20.	Niewłaściwy sposób podania benralizumabu. W badaniu oceniano benralizumab stosowany dożylnie, natomiast w ramach niniejszej analizy oceniano benralizumab podawany podskórnym.
77	Ohta 2009	Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M; 1304 Study Group. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. Respirology. 2009 Nov;14(8):1156-65.	Niewłaściwa populacja, brak informacji o wcześniejszych zaostrzeniach. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w danych demograficznych, 11% pacjentów miało hospitalizację spowodowaną astmą oraz 20% pacjentów miało wizytę na pogotowiu spowodowaną astmą w roku poprzedzającym włączenie do badania, co świadczy o tym, że nie wszyscy pacjenci mieli zaostrzenia.
78	Ohta 2010	Ohta K, Yamamoto M, Sato N, Ikeda K, Miyamoto T. One year treatment with	Brak porównania z grupą kontrolną. W badaniu

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		omalizumab is effective and well tolerated in Japanese Patients with moderate-to-severe persistent asthma. Allergol Int. 2010 Jun;59(2):167-74.	oceniało skuteczność jedynie omalizumabu, bez porównania względem placebo/BSC.
79	O'Quinn 2019	O'Quinn S(1), Xu X(1), Hirsch I(1). Daily patient-reported health status assessment improvements with benralizumab for patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. J Asthma Allergy. 2019 Jan 23;12:21-33.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. Dodatkowa publikacja do badań CALIMA i SIROCCO (badania włączone do niniejszej analizy), w której raportowano wyniki zgłaszane przez pacjenta, nie zidentyfikowano takich punktów końcowych dla wnioskowanej interwencji. Ponadto w publikacji O'Quinn 2019 analizowano łączne wyniki z obu badań.
80	Ortega 2016	Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, Brightling CE, Pavord ID. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med. 2016 Jul;4(7):549-556.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. Dodatkowa publikacja do badania MENSA (badanie uwzględnione w niniejszej analizie) oraz badania DREAM (badanie wykluczone z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwy sposób podania mepolizumabu), w której raportowano wyniki w zależności od poziomu eozynofili, przy czym wyniki z badania MENSA raportowano łącznie dla dwóch różnych schematów podania mepolizumabu, tj. mepolizumabu dawkowanego podskórnie (schemat zgodny z PL) oraz mepolizumabu dawkowanego dożylnie (schemat niezgodny z PL).
81	Ortega 2018	Ortega H, Menzies-Gow A, Llanos JP, Forshag M, Albers F, Gunsoy N, Bradford ES, Yancey SW, Kraft M. Rapid and Consistent Improvements in Morning PEF in Patients with Severe Eosinophilic Asthma Treated with Mepolizumab. Adv Ther. 2018 Jul;35(7):1059-1068.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. Dodatkowa publikacja do badania MUSCA i MENSA (badania uwzględnione w ramach niniejszej analizy), w której oceniano poranny szczytowy przepływ wydechowy. Nie dysponowano wynikami dla

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
			tak zdefiniowanego punktu końcowego dla dupilumabu (w przypadku dupilumabu wyniki dla tego punktu końcowego raportowano jedynie w badaniu QUEST dla populacji ITT, nie dysponowano wynikami dla subpopulacji pacjentów uwzględnionych w ramach niniejszej analizy).
82	Park 2016	Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, Tohda Y; Asian Benralizumab Study Group. A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2016;169(3):135-45.	Niewłaściwy schemat dawkowania benralizumabu. W badaniu oceniano benralizumab podawany w dawce 2, 20 oraz 100 mg (zarejestrowana jest dawka 30 mg).
83	Pasha 2014	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. <i>Allergy Asthma Proc.</i> 2014 May-Jun;35(3):241-9.	Niewłaściwa populacja, brak informacji o wcześniejszych zaostrzeniach. W danych demograficznych nie raportowano ile zaostrzeń przypadało średnio na jednego pacjenta. Ponadto brak poszukiwanych punktów końcowych.
84	Pavord 2012 DREAM	Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet.</i> 2012 Aug 18;380(9842):651-9.	Niewłaściwy sposób podania mepolizumabu. W badaniu oceniano skuteczność mepolizumabu podawanego w iniekcji dożylniej w dawce 75, 250 lub 750 mg.
85	Pillai 2016	Pillai P, Chan YC, Wu SY, Ohm-Laursen L, Thomas C, Durham SR, Menzies-Gow A, Rajakulasingam RK, Ying S, Gould HJ, Corrigan CJ. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. <i>Eur Respir J.</i> 2016 Dec;48(6):1593-1601.	Niewłaściwa populacja, do badania włączano pacjentów z nieatopową astmą, tj. pacjenci z ujemnym wynikiem testu skórniego. Kryterium włączenia do obowiązującego programu lekowego dla omalizumabu stanowi alergologia potwierdzona punktowymi testami skórnymi.
86	Rensen 2009	Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, van Wijngaarden S, Ayre G, Mauad T, Hiemstra PS, Sterk PJ, Rabe KF. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. <i>Allergy.</i> 2009 Jan;64(1):72-80.	Niewłaściwa populacja, w badaniu uwzględniono pacjentów z łagodną astmą.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
87	Robinson 2013	Robinson DS. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma. <i>Expert Rev Respir Med.</i> 2013 Feb;7(1):13-7.	Dodatkowa publikacja do badania DREAM, badanie wykluczone ze względu na niewłaściwy sposób podania mepolizumabu.
88	Rubin 2012	Rubin AS(1), Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM; QUALITX Study Investigators. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). <i>J Asthma.</i> 2012 Apr;49(3):288-93.	Niewłaściwa populacja, pacjenci z astmą alergiczną, brak wyników wyodrębnionych ze względu na poziom eozynofili.
89	Sehmi 2018	Sehmi R, Lim HF, Mukherjee M, Huang C, Radford K, Newbold P, Boulet LP, Dorscheid D, Martin JG, Nair P. Benralizumab attenuates airway eosinophilia in prednisone-dependent asthma. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2018 Apr;141(4):1529-1532.e8.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badania ZONDA (badanie włączone do niniejszej analizy), w której uwzględniono wyniki uzyskane w grupie pacjentów włączonych do badania w ośrodkach zlokalizowanych w Kanadzie.
90	Sheehan 2020	Sheehan WJ, Krouse RZ, Calatroni A, Gergen PJ, Gern JE, Gill MA, Gruchalla RS, Khurana Hershey GK, Kattan M, Kerckmar CM, Lamm CI, Little FF, Makhija MM, Searing DA, Zoratti E, Busse WW, Teach SJ; NIAID-sponsored Inner-City Asthma Consortium. Aeroallergen Sensitization, Serum IgE, and Eosinophilia as Predictors of Response to Omalizumab Therapy during the Fall Season among Children with Persistent Asthma. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2020 May 3:S2213-2198(20)30414-1.	Dodatkowa publikacja do badań ICATA i PROSE, badania które zostały wykluczone z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwą populację.
91	Siergiejko 2011	Siergiejko Z(1), Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut R. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2011 Nov;27(11):2223-8.	Dodatkowa publikacja do badania ETOPA (badanie, które wykluczono z analizy ze względu na niewłaściwą populację).
92	Silkoff 2004	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. <i>Pediatrics.</i> 2004 Apr;113(4):e308-12.	Dodatkowa publikacja do badania Milgrom 2001, badanie wykluczone ze względu na niewłaściwą populację.
93	Soler 2001	Solèr 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. <i>Eur Respir J.</i> 2001 Aug;18(2):254-61.	Niewłaściwa populacja. W kryteriach włączenia nie pojawia się informacja o wcześniejszych zaostrzeniach (w danych demograficznych również nie pojawia się informacja

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
			dotycząca liczby zaostrzeń u uwzględnionych pacjentów). Większość pacjentów uwzględnionych w badaniu miało astmę o umiarkowanym nasileniu (78%).
94	Sorkness 2013	Sorkness CA, Wildfire JJ, Calatroni A, Mitchell HE, Busse WW, O'Connor GT, Pongracic JA, Ross K, Gill MA, Kattan M, Morgan WJ, Teach SJ, Gergen PJ, Liu AH, Szeffler SJ. Reassessment of omalizumab-dosing strategies and pharmacodynamics in inner-city children and adolescents. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013 Mar;1(2):163-71.	Dodatkowa publikacja do badania Busse 2011, badanie wykluczone ze względu na niewłaściwą populację.
95	Teach 2015_PROSE	Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, Wildfire JJ, Gergen PJ, Cohen RT, Pongracic JA, Kerckmar CM, Khurana Hershey GK, Gruchalla RS, Liu AH, Zoratti EM, Kattan M, Grindle KA, Gern JE, Busse WW, Szeffler SJ. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. J Allergy Clin Immunol. 2015 Dec;136(6):1476-1485.	Niewłaściwa populacja. Badanie przeprowadzone w populacji dzieci w wieku od 6 do 17 lat. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci w wieku ≥ 12 lat, brak możliwości wyróżnienia wyników dla tak zdefiniowanej populacji.
96	Vignola 2004 SOLAR	Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock 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 Jul;59(7):709-17.	Niewłaściwa populacja, do badania włączano pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą i alergicznym nieżytem nosa. Jedynie 39% pacjentów stosowało LABA (stosowanie innych leków kontrolujących astmę było niedozwolone).
97	Virchow 2020	Virchow JC, Hickey L, Du E, Garin M. In patients with severe asthma with eosinophilia in reslizumab clinical trials, high peripheral blood eosinophil levels are associated with low FEV(1) reversibility. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020; 16: 26.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach niniejszej analizy. Dodatkowa publikacja do badania Castro 2015 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której analizowano wpływ poziomu eozynofili oraz odwracalności obturacji ocenianej za pomocą poprawy wyniku FEV1 (oba parametry analizowane łącznie) na uzyskiwane wyniki dla reslizumabu.
98	Virchow 2020b	Virchow JC, McDonald M, Garin M, Korn S. Reslizumab as add-on therapy in patients with refractory asthma. BMJ Open Respir Res. 2020 Apr;7(1):e000494.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badania

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
			<p>Castro 2015 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczności i bezpieczeństwo leczenia reslizumabem w subpopulacji pacjentów z astmą oporną na leczenie, którą zdefiniowano jako ciągłe leczenie OCS i/lub leczenie wysokimi dawkami ISC plus dodatkowo spełnienie co najmniej dwóch spośród następujących kryteriów: stosowanie innego czynnika kontrolującego astmę, FEV1 <80%, ≥3 zaostrzeń w roku poprzedzającym włączenie do badania. We wnioskowanym PL pojawiają się zbliżone kryteria (poza 3 zaostrzeniami i ciągłym stosowaniem OCS) i muszą być one spełnione łącznie. Poza tym nie dysponowano wynikami dla tak zdefiniowanej populacji dla dupilumabu.</p>
99	Voskamp 2015	<p>Voskamp AL, Gillman A, Symons K, Sandrini A, Rolland JM, O'Hehir RE, Douglass JA. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2015 Mar-Apr;3(2):192-9.</p>	<p>Niewłaściwa populacja, do badania włączano pacjentów z alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną oraz współistniejącą astmą. W przypadku współistniejącej astmy w kryteriach włączenia nie sprecyzowano czy włączano pacjentów z zaostrzeniami astmy w roku poprzedzającym włączenie do badania.</p>
100	Wahn 2009	<p>Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez P. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. <i>Allergy.</i> 2009 Dec;64(12):1780-7.</p>	<p>Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badania INNOVATE (badanie uwzględnione w niniejszej analizie), w której oceniano zależność między stężeniem specyficznych IgE a odpowiedzią na leczenie omalizumabem.</p>
101	Wechsler 2020	<p>Wechsler ME, Hickey L, Garin M, Chauhan A. Efficacy of reslizumab treatment in</p>	<p>Brak wyników możliwych do wykorzystania w ramach</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		exacerbation-prone patients with severe eosinophilic asthma. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2020 Jun 17;S2213-2198(20)30607-3.	niniejszej analizy. Dodatkowa publikacja do badania Castro 2015 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której analizowano wyniki w zależności od liczby zaostrzeń w roku poprzedzającym włączenie do badania.
102	Weinstein 2018	Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, Joish VN, Amin N, Maroni J, Rowe P, Graham NMH, Teper A. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2018 Jul;142(1):171-177.e1.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badania Wenzel 2016 (badanie uwzględnione w ramach niniejszej analizy). W niniejszej publikacji analizowano wyniki dla subpopulacji pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa, brak wyników wyodrębnionych dla subpopulacji pacjentów w zależności od poziomu eozynofili.
103	Weinstein 2019	Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, Korn S, McDonald M, Garin M, Bateman ED, Hoyte FCL, Germinaro M. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2019 Feb;7(2):589-596.e3.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badania Castro 2015 (badanie włączone do niniejszej analizy), w której oceniano skuteczności i bezpieczeństwo leczenia reslizumabem w subpopulacji pacjentów z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej nosa i polipami nosa oraz z lub bez nadwrażliwości na aspirynę.
104	Wenzel 2013	Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, Wang L, Kirkesseli S, Rocklin R, Bock B, Hamilton J, Ming JE, Radin A, Stahl N, Yancopoulos GD, Graham N, Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Jun 27;368(26):2455-66.	Niewłaściwy schemat dawkowania dupilumabu. W badaniu oceniano dupilumab stosowany w dawce 300 mg raz w tygodniu. Zgodnie z ChPL dupilumab należy stosować w dawce 300 mg co 2 tygodnie (po początkowej dawce 600 mg) lub w dawce 200 mg co dwa tygodnie (po początkowej dawce 400 mg).

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
105	Yancey 2019	Yancey SW, Bradford ES, Keene ON. Disease burden and efficacy of mepolizumab in patients with severe asthma and blood eosinophil counts of ≥ 150 -300 cells/ μ L. <i>Respir Med.</i> 2019 May;151:139-141.	Brak wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie. Dodatkowa publikacja do badań DREAM, MENSA, SIRIUS (badania włączone do niniejszej analizy, poza badaniem DREAM), w której głównie omówiono wyniki dla podgrupy pacjentów z liczbą eozynofili od 150 do 300, natomiast w ramach niniejszej analizy uwzględniono wyniki uzyskane w grupie pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300 . W publikacji podano OR dla porównania mepolizumabu względem placebo dla odsetka pacjentów osiągających redukcję dawki kortykosteroidów w grupie pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300 , powyższy punkt końcowy nie pokrywa się z punktami z badania VENTURE dla dupilumabu.
106	Zeitlin 2018	Zeitlin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, Goldman M; ALIZE study investigators. Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIIb ALIZE trial. <i>J Asthma Allergy.</i> 2018 Nov 20;11:181-192.	Niewłaściwa interwencja, pacjenci oprócz benralizumabu otrzymali również jedną dawkę czterowalentnej szczepionki przeciw grypie i głównym celem badania było zweryfikowanie wpływu benralizumabu na odpowiedź na sezonowe szczepienia przeciw grypie. Brak wyników dla grupy pacjentów z liczbą eozynofili powyżej 300. Ponadto ponad 60% pacjentów uwzględnionych w badaniu nie miała zaostrzeń w roku poprzedzającym włączenie do badania.
107	Zielen 2013	Zielen S, Lieb A, De La Motte S, Wagner F, de Monchy J, Fuhr R, Munzu C, Koehne-Voss S, Rivière GJ, Kaiser G, Erpenbeck VJ. Omalizumab protects against allergen-induced bronchoconstriction in allergic (immunoglobulin E-mediated) asthma. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2013;160(1):102-10.	Niewłaściwa populacja, brak informacji o stopniu ciężkości astmy, o konieczności stosowania wziewnych glikokortykosteroidów w połączeniu z innym

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
			czynnikiem kontrolującym astmę oraz o liczbie wcześniejszych zaostrzeń.
Wykluczone abstrakty			
1	Bernstein 2017	Bernstein J, Ford L, Jayawardena S, Maroni J, Rowe P, Amin N, Pirozzi G, Graham N, Teper A. Dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in uncontrolled persistent asthma patients across baseline exacerbations. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> (2017) 119:5 Supplement 1 (S50). Date of Publication: 1 Nov 2017.	Abstrakt do badania Wenzel 2016, brak wyników wydzielonych dla populacji pacjentów z liczbą eozynofili powyżej 300 lub z astmą alergiczną.
2	Busse 2019	Busse WW, Muñoz X, Casale TB, Paggiaro P, Castro M, Tohda Y, Rice MS, Deniz Y, Rowe P, Amin N, Teper A. Dupilumab reduces severe exacerbations across baseline disease characteristics in patients with elevated baseline type 2 biomarkers: The LIBERTY ASTHMA QUEST study Thorax (2019) 74 Supplement 2 (A21-A22). Date of Publication: 1 Dec 2019	Abstrakt do badania QUEST, brak wyników wydzielonych dla populacji pacjentów z liczbą eozynofili powyżej 300 lub z astmą alergiczną.
3	Casale 2019	Casale TB, Chipps BE, Haselkorn T, Iqbal A, Yoo B, Ortiz B, Lanier BQ, Hanania N. Effect of Reversibility and Eosinophils on Lung Function Improvement with Omalizumab Treatment: Pooled Analyses in Patients with Moderate or Severe Allergic Asthma. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> , A1270-A1270.	Abstrakt z analizą post-hoc badań Busse 2001 i Soler 2001, niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na niewłaściwą populację.
4	Castro 2018b	Castro M, Busse WW, Zhang B, Maroni J, Rowe P, Amin N, Pirozzi G, Graham NMH, Teper A. Dupilumab Treatment Produces Rapid and Sustained Improvements in FEV1 in Patients with Uncontrolled, Moderate-To-Severe Asthma from the LIBERTY ASTHMA QUEST Study. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> 2018;197:A6163.	Brak dodatkowych wyników względem głównej publikacji (abstrakt). Abstrakt do badania QUEST, brak dostępu do tabeli z wynikami dołączonej do abstraktu. Po treści abstraktu można wywnioskować, że dotyczy on wyników z badania QUEST przedstawionych w głównej publikacji.
5	Castro 2018c	Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero JF, Wenzel SE, Rabe KF, Busse WW, Ford LB, Sher L, FitzGerald J, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NM, Teper A. A randomized, controlled phase 3 study, liberty asthma quest, evaluating the efficacy and safety of dupilumab in uncontrolled moderate-to-severe asthma. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> (2018) 197:MeetingAbstracts. Date of Publication: 2018.	Brak dodatkowych wyników względem głównej publikacji (abstrakt do badania QUEST).

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
6	Castro 2018d	Castro M, Corren J, Hanania N, Pavord I, Quirce S, Thangavelu K, Rice M, O'Riordan T, Maroni J, Rowe P. (2018). Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma in the phase 3 liberty asthma quest study. <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , 121(5), S8.	Brak dodatkowych wyników względem pełnej publikacji dotyczącej pacjentów z astmą alergiczną, tj. Corren 2019b (abstrakt do badania QUEST).
7	Castro 2019c	Castro M, Corren J, Casale T, Quirce S, Rice M, Deniz Y, Rowe P, Amin N, Teper A. Dupilumab Effect on Lung Function in Patients With Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma With an Allergic Phenotype. International Conference of the European Respiratory Society (ERS); Madrid, Spain; September 28 - October 2, 2019.	Abstrakt do badania QUEST, w którym analizowano wyniki dla pacjentów z astmą alergiczną. Brak wydzielonych wyników w zależności od poziomu eozynofili.
8	Corren 2014	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. <i>European Respiratory Journal</i> Sep 2014, 44 (Suppl 58) 4673.	Abstrakt do badania Corren 2016 niespełniającego kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na niewłaściwą populację.
9	Corren 2017	Corren J, Castro M, Jayawardena S, Joish V, Amin N, Pirozzi G, Graham N, Teper A, Eckert L. Dupilumab Improves Asthma Control and Asthma-Related Quality of Life in Uncontrolled Persistent Asthma Patients Across All Baseline Exacerbation Rates. <i>Chest</i> (2017) 152:4 Supplement 1 (A26). Date of Publication: 1 Oct 2017.	Abstrakt do badania QUEST, brak wyników wydzielonych dla populacji pacjentów z liczbą eozynofili powyżej 300 lub z astmą alergiczną.
10	Corren 2018	Corren J, Castro M, Maspero J, Cosio B, Kuna P, Chen Z, Staudinger H, Chao J, Nikhil A, Ruddy M. Dupilumab improves asthma control in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma, regardless of exacerbation history. <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> (2018), 121(5), S42-S43.	Abstrakt do badania QUEST, brak wyników wydzielonych dla populacji pacjentów z liczbą eozynofili powyżej 300 lub z astmą alergiczną.
11	Corren 2019c	Corren J, Castro M, Ford LB, Bernstein JA, Jayawardena S, Maroni J, Rowe P, Amin N, Pirozzi G, Graham NMH, Khan A, Eckert L, Teper A. Dupilumab improves asthma outcomes irrespective of frequency of previous asthma exacerbation history. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2019 Aug;123(2):222-224.e1.	Abstrakt do badania Wenzel 2016, brak wyników wydzielonych dla populacji pacjentów z liczbą eozynofili powyżej 300 lub z astmą alergiczną.
12	Corren 2020	Corren J, Jackson D, Casale T, Daizadeh N, Djandji M, O'Riordan T, Ortiz B, Rowe P, Deniz Y. Dupilumab Reduces Severe Exacerbations in Patients With Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic (Atopic) Asthma Regardless of Presence of Perennial Aeroallergen-Specific IgE: LIBERTY ASTHMA QUEST. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i> 2020.	Abstrakt do badania QUEST, w którym analizowano wyniki dla pacjentów z astmą alergiczną. Brak wydzielonych wyników w zależności od poziomu eozynofili.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
13	Fabbi 2017	Fabbri LM, Bernstein JA, Staudinger H, Maroni J, Rowe P, Jayawardena S, Joish VN, Eckert L, Amin N, Akinlade B, Pirozzi G, Graham NM, Teper A. Dupilumab efficacy in severe asthma exacerbations by different baseline patient characteristics in patients with uncontrolled persistent asthma. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> (2017) 72 Supplement 103 (108-109). Date of Publication: 1 Aug 2017.	Abstrakt do badania QUEST, w którym oceniano wpływ poszczególnych parametrów z wejściowej charakterystyki demograficznej pacjentów na uzyskiwane wyniki. Nie posiadano dostępu do tabeli dołączonej do abstraktu. W materiałach przekazanych przez wnioskodawcę zidentyfikowano prezentację z wynikami do abstraktu Fabbi 2017, w której wymieniono analizowane grupy pacjentów. Brak wyników wydzielonych dla populacji pacjentów z liczbą eozynofili powyżej 300 lub z astmą alergiczną.
14	Fitzgerald 2017b	FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Metcalfe P, Hirsch I, Newbold P, Goldman M. Characterizing responders to benralizumab for severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. <i>European Respiratory Journal</i> 2017 50: OA2902.	Abstrakt z analizą post-hoc badań SIROCCO i CALIMA w którym wyniki opublikowano łącznie dla obu badań.
15	Ford 2019	Ford L, Rabe K, Wolfe R, Quirce S, Rice M, Rowe P, Khan A. Dupilumab Improved Asthma Control and Health-Related Quality of Life in Patients with Oral-Corticosteroid-Dependent Severe Asthma in the Phase 3 LIBERTY ASTHMA VENTURE Study. (2019) B21. SEVERE ASTHMA: CLINICAL AND MECHANISTIC STUDIES.	Brak wyników raportowanych dla wyodrębnionych subpopulacji pacjentów uwzględnionych w niniejszej analizie.
16	Hanania 2015	Hanania N, Trzaskoma B, Rosen K, Manga V, Omachi T. Omalizumab in allergic asthma: an analysis of efficacy by asthma severity and eosinophilic status using pivotal trial studies. <i>Journal: Conference Abstract. Respiriology</i> (2015), vol20, 19.	Abstrakt z analizą post-hoc badań Busse 2001 i Soler 2001, niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na niewłaściwą populację.
17	Hanania 2018	Hanania NA, Rosén K, Griffin NM, Trzaskoma BL, Haselkorn T, Chipps BE, Casale TB. Response to omalizumab observed over wide range of blood eosinophil levels. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> (2018) 141:2 Supplement 1 (AB15). Date of Publication: 2018	Abstrakt z analizą post-hoc badań Busse 2001 i Soler 2001, niespełniających kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na niewłaściwą populację.
18	Harrison 2020	Harrison T, Chanez P, Menzella F, Canonica G, Louis R, Cosio BG, Lugogo N, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli J. Exacerbation reduction and early and	Badanie opublikowane jedynie w formie abstraktu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		sustained improvements in SGRQ, lung function, and symptoms of nasal polyposis with benralizumab for severe, eosinophilic asthma: Phase IIIb andhi trial. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2020) 201:1. Date of Publication: 2020.	
19	Korn 2019	Korn S, Corren J, Castro M, Maspero J, Chen Z, Niemann I, Kamat S, Amin N, Teper A, Khan A. Dupilumab Improved Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma, Regardless of Exacerbations in the Previous Year. Pneumologie (Stuttgart, Germany); 2019, 73, SUPPPL. 1	Abstrakt do badania QUEST, brak wyników wydzielonych dla populacji pacjentów z liczbą eozynofili powyżej 300 lub z astmą alergiczną.
20	Korn 2019	Korn S, Castro M, Corren J, Pavord I, Thangavelu K, Rice M, Niemann I, O’Riordan T, Rowe P, Lu Y, Amin N, Teper A. Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic and Nonallergic Asthma in the Phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST Study. 60th Annual Meeting of the German Respiratory Society (DGP); Munich, Germany; March 13-16, 2019.	Abstrakt do badania QUEST, w którym przedstawiono wyniki dla pacjentów z astmą alergiczną, w przypadku której wyniki uwzględniono z publikacji pełnotekstowej Corren 2019b. W abstrakcie Korn 2019 jako kryterium włączenia pacjentów do analizy uwzględniono alergię na przynajmniej jeden z 7 ocenianych alergenów całorocznych, natomiast w publikacji pełnotekstowej Corren 2019b uwzględniono więcej alergenów całorocznych, tj. 9. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w publikacji Corren 2019b uwzględniono więcej pacjentów z astmą alergiczną z badania QUEST, tj. 1083, natomiast w abstrakcie Korn 2019 uwzględniono 1066 pacjentów.
21	Li 2016b	Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Humphries M, Greenberg S. Omalizumab improves asthma symptoms, asthma control, and health-related quality of life in Chinese patients with moderate-to-severe asthma. Journal: Conference Abstract. Chest (2016), 149, 4 SUPPL. 1, A6.	Abstrakt do badania wykluczonego z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwą populację (Li 2016).
22	Li 2018	Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Lin Z, Wang S, Humphries M, Kottakis I, Fogel R, Zhong N. Serum ige levels as predictor for treatment outcomes in chinese patients with moderate or severe allergic asthma treated with	Abstrakt do badania wykluczonego z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwą populację (Li 2016).

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		omalizumab. American journal of respiratory and critical care medicine, 2018, 19.	
23	Maspero 2016	Maspero J, Gawchik SM, Zhang B, Pirozzi G, Staudinger H, Evans RR, Graham NMH, Louis-Tisserand M, Teper A. Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in patients with uncontrolled persistent asthma with and without history of atopy. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 71 Supplement 102 (530). Date of Publication: 1 Aug 2016.	Abstrakt z wynikami analizy post-hoc do badania Wenzel 2016, w którym przedstawiono wyniki w zależności od obecności atopii. Jako kryterium włączenia pacjentów do niniejszej analizy post-hoc przyjęto pozytywny wynik ≥ 2 specyficznych testów IgE na alergeny powietrzno pochodne. Nie sprecyzowano czy są to alergeny całoroczne (w analizie uwzględniono m.in. pacjentów z alergią na pyłki trawy bermudzkiej).
24	Molfino 2012	Molfino NA, Nowak R, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, Fiening JP, Kim K, Parker JM. Reduction In The Number And Severity Of Exacerbations Following Acute Severe Asthma: Results Of A Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial With Benralizumab. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2012;185:A2753.	Abstrakt do badania w którym sposób podania benralizumabu jest niezgodny z kryteriami włączenia (w Molfino 2012 oceniano benralizumab stosowany dożylnie, natomiast w ramach niniejszej analizy oceniano benralizumab podawany podskórnie).
25	Nsouli 2018	Nsouli S. Efficacy of subcutaneous dupilumab a human anti-interleukin-4 receptor alpha monoclonal antibody for moderate-to-severe uncontrolled asthmatics. Annals of Allergy, Asthma and Immunology (2018) 121:5 Supplement (S40-S41). Date of Publication: 1 Nov 2018.	Abstrakt dotyczący badania otwartego. Brak wyników ilościowych w abstrakcie.
26	Ortega 2018b	Ortega H, Menzies-Gow A, Llanos-Ackert J-P, Forshag MS, Albers FC, Gunsoy N, Bradford E, Yancey SW, Kraft M. Improvement of lung function measured by AM PEF in patients with severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab: A combined analysis of the MENSA and MUSCA studies. Journal of Allergy and Clinical Immunology (2018) 141:2 Supplement 1 (AB16). Date of Publication: 2018.	Abstrakt z analizą post-hoc badań MENSA i MUSCA w którym opublikowano wyniki łącznie dla obu badań.
27	Paggiaro 2019	Paggiaro P, Castro M, Canonica WG, Douglass JA, Tohda Y, Rice MS, Deniz Y, Rowe P, Amin N, Teper A. Dupilumab improves lung function across baseline disease characteristics in patients with evidence of type 2 inflammation at baseline: The liberty asthma quest study.	Abstrakt do badania QUEST, brak wyników wydzielonych dla populacji pacjentów z liczbą eozynofili powyżej 300 lub z astmą alergiczną.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		Thorax (2019) 74 Supplement 2 (A33-A34). Date of Publication: 1 Dec 2019	
28	Pavord 2018	Pavord I, Ford L, Corren J, et al. Dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in uncontrolled, moderate-to-severe asthma patients regardless of prior exacerbation history in the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. Thorax 2018;73:A121-A122.	Abstrakt do badania QUEST, brak wyników wydzielonych dla populacji pacjentów z liczbą eozynofili powyżej 300 lub z astmą alergiczną.
29	Rabe 2018b	Rabe KF, Nair PK, Brusselle GG, Maspero JF, Castro M, Zhu H, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Graham NM, Teper A. Dupilumab in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: Efficacy and safety results from the randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 liberty asthma venture study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2018) 197:MeetingAbstracts. Date of Publication: 2018.	Brak dodatkowych wyników względem głównej publikacji (abstrakt do badania QUEST).
30	Rabe 2019	Rabe KF, Castro M, Wenzel SE, Corren J, Pavord ID, Katelaris C, Tohda Y, Rice MS, Lu Y, Rowe P, Staudinger HW, Amin N, Akinlade B, Graham NMH., Teper A. Dupilumab improved lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma despite exacerbation events during the LIBERTY ASTHMA QUEST study. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2019) 199:9. Date of Publication: 1 May 2019.	Abstrakt do badania QUEST, brak wyników wydzielonych dla populacji pacjentów z liczbą eozynofili powyżej 300 lub z astmą alergiczną.
31	Ribas 2019	Ribas C, González-Barcala F, Garcia F, Moriña D, Salgado F, Marco V, Oliva J, Mirapeix R. Clinical and histological impact of omalizumab in oral corticosteroid-dependent severe allergic asthma. European Respiratory Journal 2019 54: OA5335.	Abstrakt konferencyjny. Brak publikacji pełnotekstowej do badania.
32	Trevor 2017	Trevor JL, Albers FC, Nelsen LM, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Bradford E. Effect of mepolizumab on health status, lung function and asthma control according to baseline blood eosinophil count in patients with severe eosinophilic asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2017) 195. Date of Publication: 2017.	Brak dostępu do wyników (tabela zamieszczona w abstrakcie ze względu na nieczytelność nie stanowi źródła wyników możliwych do wykorzystania w niniejszej analizie).
33	Wang 2018	Wang C, Li J, Kang J, Yang J, Lin Z, Wang S, Humphries M, Kottakis I, Fogel R, Zhong N. Clinical efficacy of omalizumab, as measured by patient-reported outcomes, in chinese patients with moderate or severe allergic asthma. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (2018) 197:MeetingAbstracts. Date of Publication: 2018.	Abstrakt do badania wykluczonego z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwą populację (Li 2016).

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
34	Wenzel 2015	Wenzel SE, Wang L, Pirozzi G, Sutherland ER, Graham N, Evans RR. Dupilumab improves lung function and reduces severe exacerbations in uncontrolled asthmatics with baseline eosinophil levels above and below 300 cells/mul. American journal of respiratory and critical care medicine (2015), 191. Meeting Abstracts: A6362.	Brak dodatkowych wyników względem głównej publikacji (abstrakt do badania Wenzel 2015).
Badania wtórne			
1	Agache 2020	Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW, Casale T, Chivato T, Corren J, Del Giacco S, Eiwegger T, Firinu D, Gern JE, Hamelmann E, Hanania N, Mäkelä M, Hernández-Martín I, Nair P, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Papi A, Park HS, Pérez de Llano L, Posso M, Rocha C, Quirce S, Sastre J, Shamji M, Song Y, Steiner C, Schwarze J, Alonso-Coello P, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy. 2020 May;75(5):1023-1042.	Brak porównania dupilumabu względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. W publikacji przedstawiono porównanie poszczególnych substancji (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab, reslizumab) względem BSC.
2	Agache 2020b	Agache I, Song Y, Rocha C, Beltran J, Posso M, Steiner C, Alonso-Coello P, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, Corren J, del Giacco S, Eiwegger T, Firinu D, Gern JE, Hamelmann E, Hanania N, Mäkelä M, Martín IH, Nair P, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Papi A, Park H-S, Pérez de Llano L, Quirce S, Sastre J, Shamji M, Schwarze J, Canelo-Aybar C, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAACI guidelines—Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2020) 75:5 (1058-1068). Date of Publication: 1 May 2020	Przegląd obejmuje jedynie badania dotyczące dupilumabu.
3	Agache 2020c	Agache I, Rocha C, Beltran J, Song Y, Posso M, Solà I, Alonso-Coello P, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, Corren J, Del Giacco S, Eiwegger T, Firinu D, Gern JE, Hamelmann E, Hanania N, Mäkelä M, Martín IH, Nair P, O'Mahony L, Papadopoulos NG, Papi A, Park HS, Pérez de Llano L, Quirce S, Sastre J, Shamji M, Schwarze J, Canelo-Aybar C, Palomares O, Jutel M. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the	Brak porównania dupilumabu względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. W publikacji przedstawiono porównanie poszczególnych substancji (benralizumab, dupilumab, omalizumab) względem BSC.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		use of biologicals in severe asthma. <i>Allergy</i> . 2020 May;75(5):1043-1057.	
4	Bassani 2019	Bassani C, Rossi L, Siveris K, Sferelli RL, Saraiva L, Tanno LK. Use of dupilumab on the treatment of moderate-to-severe asthma: a systematic review. <i>Rev Assoc Med Bras (1992)</i> . 2019 Oct 10;65(9):1223-1228.	Przegląd obejmuje jedynie badania dotyczące dupilumabu.
5	Bourdin 2020a	Bourdin A, Husereau D, Molinari N, Golam S, Siddiqui MK, Lindner L, Xu X. Matching-adjusted comparison of oral corticosteroid reduction in asthma: Systematic review of biologics. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2020 Apr;50(4):442-452.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
6	Calzetta 2019	Calzetta L, Matera MG, Rogliani P. Monoclonal antibodies in severe asthma: is it worth it? <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> . 2019 Jun;15(6):517-520.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
7	Cataldo 2020	Cataldo D, Louis R, Michils A, Peché R, Pilette C, Schleich F, Ninane V, Hanon S. Severe asthma: oral corticosteroid alternatives and the need for optimal referral pathways. <i>J Asthma</i> . 2020 Jan 11:1-11.	Przegląd niesystematyczny, tj. przegląd nie spełnia kryteriów włączenia do analizy (w ramach przeglądu przeszukano jedynie jedną bazę, tj. bazę PubMed).
8	Edwards 2018	Edwards M, Gallagher A, Nair P, Drew S, Vyas A, Sharma R, Marsden PA, Evans DJW. Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for children and adults with asthma. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2018 Jan 22;2018(1):CD012929.	Protokół przeglądu Cochrane, który dopiero ma zostać opracowany.
9	Iftikhar 2018	Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. <i>Lung</i> . 2018 Oct;196(5):517-530.	Przegląd niesystematyczny, tj. przegląd nie spełnia kryteriów włączenia do analizy (w ramach przeglądu przeszukano jedynie jedną bazę, tj. bazę PubMed).
10	Koski 2020	Koski RR, Grzegorzczak KM. Comparison of Monoclonal Antibodies for Treatment of Uncontrolled Eosinophilic Asthma. <i>J Pharm Pract</i> . 2020 Aug;33(4):513-522.	Przegląd niesystematyczny, tj. przegląd nie spełnia kryteriów włączenia do analizy (w ramach przeglądu przeszukano jedynie jedną bazę, tj. bazę PubMed).
11	Sacco 2017	Sacco O, Capizzi A, Tosca M, Rossi GA. Biologicals in asthma treatment. <i>Pediatric pulmonology (2017)</i> ; 52; S45-S47.	Praca nie nosi znamion przeglądu systematycznego.
12	Xiong 2019	Xiong XF, Zhu M, Wu HX, Fan LL, Cheng DY. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Respir Res</i> . 2019 May 31;20(1):108.	Przegląd obejmuje jedynie badania dotyczące dupilumabu.
13	Zayed 2018	Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, Hicks M, Aburahma A, Hamid K, Chandran, A. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled	Do analizy włączono badania porównujące jedynie dupilumab i placebo; brak

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Journal of Asthma</i> (2018), 1-10.	badania dotyczących komparatorów zdefiniowanych w niniejszej analizie.
Badania efektywności praktycznej			
1	Bagnasco 2020	Bagnasco D, Caminati M, Passalacqua G. Biologicals for severe asthma: What we can learn from real-life experiences? <i>Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology</i> (2020) 20:1 (64-70).	Brak wyników z zakresu efektywności praktycznej. W publikacji omówiono substancje stosowane w leczeniu astmy, w tym dupilumab. W przypadku dupilumabu odwołano się przede wszystkim do wyników badań klinicznych. W zakresie danych rzeczywistych (RWE), podkreślono, że ze względu na niedawną rejestrację dupilumabu, nie ma jeszcze wyników badań RWE. W zakresie RWE odwołano się jedynie do opisu przypadku pacjenta stosującego dupilumab (opisy przypadków stanowiły kryterium wykluczenia z niniejszej analizy).
2	Brooks 2020	Brooks GD. Updated Evaluation of Dupilumab in the Treatment of Asthma: Patient Selection and Reported Outcomes. <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2020 Mar 4;16:181-187.	Brak wyników z zakresu efektywności praktycznej.
3	Canonica 2020	Canonica G, Blasi F, Paggiaro P, Senna G, Passalacqua G, Spanevello A, Aliberti S, Bagnasco D, Bonavia M, Bonini M, Brussino L, Bucca C, Caiaffa M, Calabrese C, Camiciottoli G, Caminati M, Carpagnano G, Caruso C, Centanni S, Conte M, Corsico A, Cosmi L, Costantino M, Crimi N, D'Alò S, D'Amato M, Del Giacco S, Farsi A, Favero E, Foschino Barbaro M, Guarnieri G, Guida G, Latorre M, Lo Cicero S, Lombardi C, Macchia L, Mazza F, Menzella F, Milanese M, Montagni M, Montuschi P, Nucera E, Parente R, Patella V, Pelaia G, Pini L, Puggioni F, Ricciardi L, Ricciardolo F, Richeldi L, Ridolo E, Rolla G, Santus P, Scichilone N, Spadaro G, Vianello A, Viviano V, Yacoub M, Zappa M, Heffler E. Oral Corticosteroid sparing with biologics in severe asthma: A remark of the Severe Asthma Network in Italy (SANI). <i>World Allergy Organization Journal</i> (2020) 13:10 Article Number: 100464. Date of Publication: 1 Oct 2020.	Brak wyników z zakresu efektywności praktycznej.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
4	de Wijs 2020	de Wijs LEM., Bosma AL, Erler NS, Hollestein LM, Gerbens LAA, Middelkamp-Hup MA, Kunkeler ACM, Nijsten TEC, Spuls PI, Hijnen DJ. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data. <i>British Journal of Dermatology</i> (2020) 182:2 (418-426).	Niewłaściwa populacja. Badanie RWE przeprowadzone wśród pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. U 65% pacjentów włączonych do badania zdiagnozowano astmę. W publikacji nie raportowano żadnych wyników dla pacjentów z astmą.
5	Faiz 2019	Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, Jachiet M, Bouaziz J-D, Reguiat Z, Nosbaum A, Lasek A, Ferrier le Bouedec M-C, Du Thanh A, Raison-Peyron N, Tetart F, Duval-Modeste A-B, Misery L, Aubin F, Domp martin A, Morice C, Droitcourt C, Soria A, Arnault J-P, Delaunay J, Mahé E, Richard M-A, Schoeffler A, Lacour J-P, Begon E, Walter-Lepage A, Dillies A-S, Rappelle-Duruy S, Barete S, Bellon N, Bénétou N, Valois A, Barbarot S, Sénéchal J, Staumont-Sallé D. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> (2019) 81:1 (143-151).	Niewłaściwa populacja. Badanie RWE przeprowadzone wśród pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. U 66% pacjentów włączonych do badania zdiagnozowano astmę. W publikacji nie raportowano żadnych wyników dla pacjentów z astmą.
6	Heffler 2019	"Heffler E, Paoletti G, Giorgis V, Puggioni F, Racca F, Del Giacco S, Bagnasco D, Caruso C, Brussino L, Rolla G, Canonica GW. Real-life studies of biologics used in asthma patients: key differences and similarities to trials. <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> 2019 Sep;15(9):951-958.	Brak wyników z zakresu efektywności praktycznej. W publikacji omówiono substancje stosowane w leczeniu astmy, w tym dupilumab. W przypadku dupilumabu odwołano się przede wszystkim do wyników badań klinicznych. W zakresie danych rzeczywistych (RWE), podkreślono, że ze względu na niedawną rejestrację dupilumabu, nie ma jeszcze wyników badań RWE. W zakresie RWE odwołano się jedynie do badania Tauber 2019 – badanie, które nie spełniło kryteriów włączenia do niniejszej analizy ze względu na niewłaściwą populację.
7	Lebwohl 2019	Lebwohl M, Alexis AF, Beck LA, Block JK, Eichenfield LF, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Paller AS, Pariser D, Silverberg JI, Boguniewicz M. Systemic Therapies for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Expert Perspectives in Practice. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2019 Feb 1;18(2):122-129.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
8	Mitchell 2019	Mitchell P, Leigh R. A drug safety review of treating eosinophilic asthma with monoclonal antibodies. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2019 Dec;18(12):1161-1170.	Brak wyników z zakresu efektywności praktycznej. W publikacji omówiono substancje stosowane w leczeniu astmy eozynofilowej, w tym dupilumab. W przypadku dupilumabu odwołano się jedynie do wyników badań klinicznych, nie przedstawiono żadnych wyników z badań RWE.
9	Nettis 2020	Nettis E, Patella V, Lombardo C, Detoraki A, Macchia L, Di Leo E, Carbonara M, Canonica GW, Bonzano L. Efficacy of dupilumab in atopic comorbidities associated with moderate-to-severe adult atopic dermatitis. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> (2020).	Niewłaściwa populacja. W badaniu raportowano wyniki dla pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa, przy czym zgodnie z informacjami przedstawionymi w charakterystyce wyjściowej pacjentów, w badaniu uwzględniono pacjentów z dobrze kontrolowaną astmą. Zgodnie z danymi demograficznymi, mediana wyniku w kwestionariuszu ACT (<i>Asthma Control Test</i>), w przypadku pacjentów z astmą alergiczną wyniosła 24 punkty, natomiast wynik ACT >20 wskazuje na dobrze kontrolowaną astmę. Kryterium włączenia do niniejszej analizy stanowi astma niekontrolowana.
10	Patel 2020	Patel G, McGrath K, Yeh C, Rosenblum D, Kalhan R, Peters A. Real-world clinical experience of biologics used in moderate-to-severe persistent asthma in patients with and without chronic rhinosinusitis at an academic tertiary care center. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> (2020) 145:2.	Abstrakt, brak publikacji pełnotekstowej.
11	Raffi 2019	Raffi J, Suresh R, Botto N, Murase JE. The impact of dupilumab on patch testing and the prevalence of comorbid allergic contact dermatitis in recalcitrant atopic dermatitis: A retrospective chart review. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> (2020) 82:1 (132-138).	Niewłaściwa populacja. Badanie RWE przeprowadzone wśród pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. W publikacji nie raportowano żadnych wyników dla pacjentów z astmą.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
12	Ruiz-Villaverde 2019	Ruiz-Villaverde R, Dominguez-Cruz J, Armario-Hita JC, Martinez-Pilar L, Alcantara-Luna S, Pereyra-Rodriguez JJ. Dupilumab: short-term effectiveness and security in real clinical practice - A retrospective multicentric study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (2019) 33:1 (e21-e22).	Niewłaściwa populacja. Badanie RWE przeprowadzone wśród pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. U 37% pacjentów włączonych do badania zdiagnozowano astmę. W publikacji nie raportowano żadnych wyników dla pacjentów z astmą.
13	Skolnik 2019	Skolnik NS, Carnahan SP. Primary care of asthma: new options for severe eosinophilic asthma. Curr Med Res Opin. 2019 Jul;35(7):1309-1318.	Brak wyników z zakresu efektywności praktycznej. W publikacji omówiono substancje stosowane w leczeniu astmy eozynofilowej, w tym dupilumab. W przypadku dupilumabu odwołano się jedynie do wyników badań klinicznych, nie przedstawiono żadnych wyników z badań RWE.
14	Silverberg 2020	Silverberg J, Guttman-Yassky E, Gadkari A, Kuznik A, Mallya U, Mastey V, Jalbert J. (2020). Real-world persistence with dupilumab among adults with atopic dermatitis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. Date of Publication: 30 Jul 2020.	Niewłaściwa populacja: badanie dotyczy pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, spośród których 26,5% miało astmę (brak wyszczególnionych wyników dla pacjentów z astmą).
15	Tauber 2019	Tauber M, Apoil PA, Richet C, Laurent J, De Bonnecaze G, Mouchon E, Cassagne M, Marguery MC, Hegazy S, Konstantinou MP, Severino M, Uthurriague C, Giordano-Labadie F, Didier A, Paul C. Effect of dupilumab on atopic manifestations in patients treated for atopic dermatitis in real-life practice. British Journal of Dermatology (2019) 180:6 (1551-1552).	Niewłaściwa populacja. Badanie RWE przeprowadzone wśród pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. U 15 pacjentów włączonych do badania zdiagnozowano astmę, w tym u 8 pacjentów astmę niekontrolowaną. W publikacji nie raportowano żadnych wyników dla pacjentów z astmą.
16	Uchida 2019	Uchida H, Kamata M, Mizukawa I, Watanabe A, Agematsu A, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Tada Y. Real-world effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in Japanese patients: a single-centre retrospective study. British Journal of Dermatology (2019) 181:5 (1083-1085).	Niewłaściwa populacja. Badanie RWE przeprowadzone wśród pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. U 46% pacjentów włączonych do badania zdiagnozowano astmę. W publikacji nie raportowano żadnych wyników dla pacjentów z astmą.

Nr	Oznaczenie	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
17	Voelker 2019	Voelker D, Scrogin MD, Lim K, Keogh K, Patel A, Iyer V. Newer biological agents in the treatment of severe asthma: real world results from a tertiary referral center. Chest (2019) 156:4.	Brak wyników z zakresu efektywności praktycznej dla dupilumabu (żaden pacjent włączony do badania nie otrzymywał dupilumabu).

Aneks 3. Podsumowanie metodyki badań

Tab. 78. Podsumowanie metodyki RCT dla dupilumabu.

Badanie	QUEST	Wenzel 2016 (DRI12544)	VENTURE
Metoda badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy 2b z randomizacją	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	23 państwa (Argentyna, Australia, Brazylia, Kanada, Chile, Kolumbia, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Meksyk, Polska, Rosja, RPA, Hiszpania, Tajwan, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania, USA)	174 ośrodki w 16 krajach (Argentyna, Australia, Chile, Francja, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Meksyk, Nowa Zelandia, Polska, Rosja, RPA, Hiszpania, Turcja, Ukraina, USA)	16 państw (Argentyna, Belgia, Brazylia, Kanada, Chile, Węgry, Izrael, Włochy, Meksyk, Niderlandy, Polska, Rumunia, Rosja, Hiszpania, Ukraina, USA)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	1902/1897/1897	776/769/769	210/210/210
Czas obserwacji	52 tygodnie	24 tygodnie	24 tygodnie
Populacja	Pacjenci ≥ 12 lat ze zdiagnozowaną astmą przewlekłą co najmniej 12 miesięcy przed badaniem leczeni średnimi/wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów	Dorośli pacjenci z astmą zdiagnozowaną co najmniej 12 miesięcy przed badaniem leczeni średnimi/wysokimi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów	Pacjenci ≥ 12 lat ze zdiagnozowaną astmą co najmniej 12 miesięcy przed badaniem, leczeni systemowymi glikokortykosteroidami w ciągu ostatnich 6 miesięcy
Porównywane interwencje	Placebo, 1,14 ml: N=317 Dupilumab, 200 mg, raz na 2 tygodnie: N=631 Placebo, 2,00 ml: N=321 Dupilumab, 300 mg, raz na 2 tygodnie: N=633 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC	Placebo: N=158 Dupilumab 200 mg, raz na 2 tygodnie: N=150 Dupilumab 200 mg, raz na 4 tygodnie: N=154 Dupilumab 300 mg, raz na 2 tygodnie: N=157 Dupilumab 300 mg, raz na 4 tygodnie: N=157 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC	Placebo: N = 107 Dupilumab 300 mg, raz na 2 tygodnie: N = 103 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Grupa około 1638 pacjentów zapewniłaby 98% moc w zakresie wykrycia różnicy w wysokości 0,15 L dla zmiany parametru FEV1 w stosunku do wartości wyjściowej przed zastosowaniem leku rozszerzającego oskrzela w 12. tygodni badania	Grupa 60 pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μ l zapewniłaby 83% moc w zakresie wykrycia różnicy w wysokości 0,2 L dla zmiany parametru FEV1 pomiędzy najwyższą dawką dupilumabu i placebo	Grupa 90 pacjentów zapewniłaby 94% moc w zakresie wykrycia 27-procentowej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie procentowej redukcji dawki doustnych glikokortykosteroidów
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmy Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	Opisany. Badanie było sponsorowane przez firmy Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmy Sanofi i Regeneron Pharmaceuticals

Badanie	QUEST	Wenzel 2016 (DRI12544)	VENTURE
Analiza ITT	Tak. Skuteczność oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku	Tak. Skuteczność oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku	Tak. Skuteczność oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku
Hipoteza	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*).

Tab. 39. Podsumowanie metodyki RCT dla mepolizomabu.

Badanie	MENSA	MUSCA	SIRIUS
Metoda badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3b z randomizacją, double-dummy	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3b z randomizacją	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	16 państw (Argentyna, Australia, Belgia, Kanada, Chile, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Meksyk, Rosja, Hiszpania, Ukraina, Wielka Brytania, USA)	146 ośrodki w 19 krajach (USA, Argentyna, Belgia, Bułgaria, Kanada, Czechy, Estonia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Holandia, Norwegia, Peru, Rosja, Słowacja, Hiszpania, Ukraina, Wielka Brytania)	38 ośrodki w 10 państwach (Australia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Meksyk, Niderlandy, Polska, Wielka Brytania, USA)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	580/576/576	556/551/551	135/135/135
Czas obserwacji	32 tygodnie	24 tygodnie	24 tygodnie
Populacja	Pacjenci w wieku od 12 do 82 lat ze zdiagnozowaną astmą i wynikami FEV1 na poziomie niższym niż 80% (pacjenci powyżej 18 lat) lub niższym niż 90% lub stosunkiem FEV1 do FVC niższym niż 0,8	Pacjenci w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią astmy eozynofilowej, którzy doświadczyli przynajmniej dwóch zaostrzeń wymagających leczenia systemowymi kortykosteroidami w ciągu ostatnich 12 miesięcy	Pacjenci z przynajmniej 6-miesięczną historią leczenia systemowymi glikokortykosteroidami
Porównywane interwencje	Placebo: N=191 Mepolizumab 75 mg, dawka dożylna, raz na 2 tygodnie: N=191 Mepolizumab 100 mg, dawka podskórna, raz na 2 tygodnie: N=194 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC	Mepolizumab 100 mg, dawka podskórna, raz na 4 tygodnie: N=274 Placebo: N=277 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC	Placebo: N=66 Mepolizumab 100 mg, dawka podskórna, raz na 4 tygodnie: N=69 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak

Badanie	MENSA	MUSCA	SIRIUS
Uzasadnienie liczebności próby	Grupa 180 pacjentów zapewniłaby 90% moc w zakresie wykrycia 40-procentowego zmniejszenia wskaźnika zaostrzeń astmy, z 2,4 w grupie placebo, do 1,44 w grupie mepolizumabu	Grupa 544 pacjentów zapewniłaby 98% prawdopodobierstwo osiągnięcia istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie łącznego wyniku SGRQ oraz 92% prawdopodobierstwa osiągnięcia różnicy ponad 4 punktów pomiędzy analizowanymi grupami	Grupa 120 zapewniłaby 90%, moc w zakresie wykrycia 25-procentowego zwiększenia odsetka pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki doustnego glikokortykosteroidu
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę GlaxoSmithKline
Analiza ITT	Tak. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (<i>modified ITT</i>)	Tak. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (<i>modified ITT</i>)	Tak. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem.
Hipoteza	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); SGRQ – *St George's Respiratory Questionnaire*.

Tab. 40. Podsumowanie metodyki RCT dla benralizumabu.

Badanie	CALIMA	SIROCCO	SOLANA	ZONDA
Metoda badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją
Typ badania	Równoległe	Równoległe	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	303 ośrodki w 11 krajach (Argentyna, Kanada, Chile, Niemcy, Japonia, Filipiny, Polska, Rumunia, Szwecja, Ukraina, USA)	374 ośrodki w 17 krajach (Australia, Brazylia, Bułgaria, Czechy, Francja, Włochy, Meksyk, Peru, Polska, Rosja, RPA, Korea Południowa, Hiszpania, Turcja, Wielka Brytania, USA, Wietnam)	49 ośrodków w 6 krajach (Chile, Niemcy, Węgry, Filipiny, Korea Południowa, USA)	64 ośrodki w 12 państwach (Argentyna, Bułgaria, Kanada, Chile, Francja, Niemcy, Południowa Korea, Polska, Hiszpania, Turcja, Ukraina, USA)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	1306/1306/1306	1205/1204/1204	233/233/233	220/220/220
Czas obserwacji	56 tygodni	48 tygodni	12 tygodni	28 tygodni
Populacja	Pacjenci w wieku 12-75 lat o masie ciała co najmniej 40 kg ze zdiagnozowaną astmą wymagającą leczenia średnimi lub wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów na co najmniej 6 miesięcy przed badaniem	Pacjenci w wieku 12-75 lat o masie ciała co najmniej 40 kg ze zdiagnozowaną astmą wymagającą leczenia średnimi lub wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów na co najmniej 6 miesięcy przed badaniem	Pacjenci w wieku 18-75 lat o liczbie eozynofili ≥ 300 komórek/ μ l i masie ciała co najmniej 40 kg ze zdiagnozowaną astmą wymagającą leczenia średnimi lub wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów na co najmniej 30 dni przed badaniem	Dorośli pacjenci o liczbie eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l z astmą wymagającą leczenia średnimi lub wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów przez najmniej 12 miesięcy przed badaniem lub wysokimi dawkami przez co najmniej

Badanie	CALIMA	SIROCCO	SOLANA	ZONDA
				6 miesięcy przed badaniem
Porównywane interwencje	Placebo: N=440 Benralizumab 30 mg raz na 4 tygodnie: N=425 Benralizumab 30 mg raz na 8 tygodni: N=441 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC	Placebo: N=407 Benralizumab 30 mg raz na 4 tygodnie: N=399 Benralizumab 30 mg raz na 8 tygodni: N=398 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC	Placebo: N=115 Benralizumab 30 mg, raz na 4 tygodnie: N=118 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC	Placebo: N=75 Benralizumab, 30 mg raz na 4 tygodnie: N=72 Benralizumab, 30 mg raz na 8 tygodni: N=73 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak	Tak	Tak
Metody statystyczne	Tak	Tak	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Grupa 228 pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μ l zapewniłaby 90% moc w zakresie wykrycia 40-procentowego spadku liczby ciężkich zaostrzeń astmy rocznie dla porównania obu dawek benralizumabu z placebo	Grupa 252 pacjentów z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μ l zapewniłaby 90% moc w zakresie wykrycia 40-procentowego spadku liczby ciężkich zaostrzeń astmy rocznie dla porównania obu dawek benralizumabu z placebo	Grupa około 115 pacjentów zapewniłaby 90% moc w zakresie wykrycia różnic dla pierwszorzędowego punktu końcowego dla porównania grup benralizumabu z placebo	Grupa 70 pacjentów zapewniłaby 86% moc w zakresie wykrycia różnic dla pierwszorzędowego punktu końcowego dla porównania grup benralizumabu z placebo
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmy AstraZeneca i Kyowa Hakko Kirin	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmy AstraZeneca i Kyowa Hakko Kirin	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę AstraZeneca.	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę AstraZeneca.
Analiza ITT	Tak. Skuteczność oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku	Tak. Skuteczność oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku	Tak. Skuteczność oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku	Tak. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem
Hipoteza	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	Brak informacji na temat testowanej hipotezy.	<i>Superiority</i>

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*).

Tab. 41. Podsumowanie metodyki RCT dla reslizumabu.

Badanie	Castro 2015
Metoda badania	Międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją
Typ badania	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	128 ośrodków w badaniu 1 z 17 państw (USA, Chile, Kolumbia, Belgia, Czechy, Dania, Węgry, Izrael, Polska, Rosja, RPA, Szwecja, Australia, Maleszja, Nowa Zelandia, Filipiny, Tajlandia) i 104 ośrodki w badaniu 2 z 15 państw (USA, Kanada, Argentyna, Brazylia, Meksyk, Peru, Francja, Niemcy, Grecja, Rumunia, Rosja, Słowacja, Ukraina, Korea Południowa, Tajwan)
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	Badanie 1 - 489/488/488 Badanie 2 - 464/464/464

Badanie	Castro 2015
Czas obserwacji	52 tygodnie
Populacja	Pacjenci w wieku 12-75 lat o liczbie eozynofili ≥ 400 komórek/ μ l, ze zdiagnozowaną astmą wymagającą leczenia przynajmniej średnimi dawkami wziewnych kortykosteroidów oraz wynikiem ACQ-7 $\geq 1,5$
Porównywane interwencje	Badanie 1 Placebo: N=244 Reslizumab, 3mg/kg, raz na 4 tygodnie: N=245 Badanie 2 Placebo: N=232 Reslizumab, 3mg/kg, raz na 4 tygodnie: N=232 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC
Szczegółowy protokół leczenia	Tak
Metody statystyczne	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Grupa 240 pacjentów zapewniłaby 90% moc w zakresie wykrycia 33-procentowego zmniejszenia częstotliwości występowania zaostrzeń astmy dla porównania reslizumabu względem placebo
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmę Teva Branded Pharmaceutical Products R&D
Analiza ITT	Tak. Skuteczność oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku
Hipoteza	<i>Superiority</i>

ACQ – *Asthma Control Questionnaire*; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*).

Tab. 41. Podsumowanie metodyki RCT dla omalizumabu.

Badanie	EXTRA	INNOVATE
Metoda badania	Międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	Międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją
Typ badania	Równoległe	Równoległe
Lokalizacja ośrodków	193 ośrodki 2 państwach (USA, Kanada)	108 ośrodków w 14 państwach
Liczebność populacji (randomizowani/analiza skut./analiza bezp.)	850/848/848	482/419/482
Czas obserwacji	48 tygodni	28 tygodni
Populacja	Pacjenci w wieku 12-75 lat z ciężką astmą alergiczną, niedostatecznie kontrolowaną pomimo leczenia z użyciem wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów plus LABA	Pacjenci w wieku 12-75 lat z niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną, pomimo leczenia z użyciem wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów plus LABA z obniżoną czynnością płuc i niedawną historią klinicznie istotnych zaostrzeń
Porównywane interwencje	Placebo: N=421 Omalizumab, 0,016mg/kg na IgE (IU/mL), raz na 4 tygodnie: N=427 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC	Placebo: N= 210 Omalizumab, 0,016mg/kg na IgE (IU/mL) raz na 2 lub 4 tygodnie: N=209 Pacjenci z każdej analizowanej grupy, stosowali dodatkowo BSC
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Brak danych
Metody statystyczne	Tak	Tak
Uzasadnienie liczebności próby	Grupa 850 pacjentów zapewniłaby 90% moc w zakresie wykrycia 27-procentowego zmniejszenia średniej częstotliwości zaostrzeń astmy dzięki leczeniu omalizumabem	Brak danych
Udział sponsora	Opisany. Badanie sponsorowane przez firmy Genentech i Novartis Pharmaceuticals	Nie opisany

Badanie	EXTRA	INNOVATE
Analiza ITT	Tak. Skuteczność oceniano u wszystkich losowo przydzielonych pacjentów zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali badany lek	Tak. Zgodnie z zaleceniami naukowymi CPMP (ang. <i>European Union Committee on Proprietary Medicinal Products</i>) analizę skuteczności przeprowadzono na populacji pacjentów zrandomizowanej po wdrożeniu poprawki do protokołu. Pacjenci zrandomizowani po dokonaniu poprawki obejmują populację pierwotną zgodną z intencją leczenia (PITT). Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie.
Hipoteza	<i>Superiority</i>	Brak informacji na temat testowanej hipotezy.

BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*).

Aneks 4. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 79. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania.

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

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających, oraz • błędów selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie. Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, • osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.
<p>12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>

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

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

Aneks 5. Formularze ekstrakcji danych

Tab. 80. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.

Badanie	Populacja	Porównanie	Horyzont	Dane			
				Interwencja		Kontrola	
				n	N	n	N

Tab. 81. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.

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

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

Aneks 6. Zestawienie danych wykorzystanych w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich

W przypadku parametru dotyczącego rocznej częstości zaostrzeń, w pierwszej kolejności wykorzystywano bezpośrednie statystyki raportowane przez autorów badania, w przypadku braku statystyk podanych przez autorów badania, samodzielnie oszacowano RR. Sposób samodzielnego oszacowania statystyki RR omówiono w 2.7.

W przypadku wykorzystania bezpośrednich statystyk raportowanych przez autorów badania, metaanalizę przeprowadzono z wykorzystaniem metody wariancji odwrotnej (ang. *generic-inverse variance*).

Astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności

W przypadku dupilumabu, głównym źródłem danych były informacje zawarte m.in. w plakacie Bourdin 2020 (plakat dostarczony przez wnioskodawcę). W trakcie aktualizacji przeglądów, zidentyfikowano pełną publikację w której zawarto wyniki przedstawione na plakacie Bourdin 2020, tj. publikacja Bourdin 2020b. Na podstawie pełnej publikacji, zweryfikowano wyniki raportowane na plakacie (wszystkie wyniki przedstawione na plakacie pokrywały się z tymi raportowanymi w publikacji) oraz uzupełniano dane o te punkty końcowe, które nie były raportowane na plakacie.

Tab. 82. Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy eozynofilowej z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Badanie	Częstość zaostrzeń w grupie interwencji			Częstość zaostrzeń w grupie komparatora			RR (95% CI)	MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	(SD)	N	Średnia	(SD)		
Dupilumab 200 mg vs placebo								
QUEST*	128	0,55	1,01	80	1,35	1,96	0,41 (0,30; 0,55)**	-0,80 (-1,26; -0,34)
Wenzel 2016*	37	0,97	2,06	35	1,28	2,43	0,76 (0,40; 1,45)**	-0,31 (-1,35; 0,73)
Metanaliza, model efektów losowych w przypadku RR i model efektów stałych w przypadku MD							0,52 (0,29; 0,94)	-0,72 (-1,14; -0,30)
Dupilumab 300 mg vs placebo								
QUEST*	144	0,51	0,95	79	1,48	2,06	0,34 (0,26; 0,46)**	-0,97 (-1,45; -0,49)
Wenzel 2016*	33	0,64	1,45	35	1,28	2,43	0,50 (0,23; 1,07)**	-0,64 (-1,58; 0,30)
Metanaliza, model efektów stałych w przypadku RR i w przypadku MD							0,35 (0,27; 0,46)	-0,90 (-1,33; -0,47)
Dupilumab 200 mg + 300 mg vs placebo								
Metanaliza, model efektów stałych w przypadku RR i w przypadku MD							0,40 (0,33; 0,48)	-0,81 (-1,11; -0,51)
Mepolizumab vs placebo								
MENSA***	Brak parametrów zmienności dla średniej liczby zaostrzeń przypadających na pacjenta						0,37 (0,24; 0,55)	-

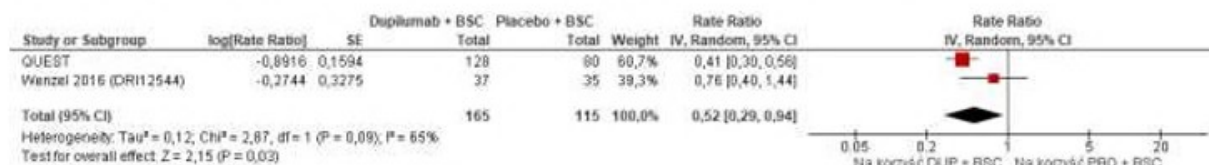
Badanie	Częstość zaostrzeń w grupie interwencji			Częstość zaostrzeń w grupie komparatora			RR (95% CI)	MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	(SD)	N	Średnia	(SD)		
MUSCA***	Brak parametrów zmienności dla średniej liczby zaostrzeń przypadających na pacjenta						0,36 (0,25;0,53)	-
Metanaliza, model efektów stałych w przypadku RR							0,36 (0,28; 0,48)	-
Benralizumab vs placebo								
CALIMA^	239	0,66	1,10	248	0,93	1,41	0,72 (0,54; 0,95)	-0,27 (-0,49; -0,05)
SIROCCO^	267	0,65	1,13	267	1,33	1,92	0,49 (0,37; 0,64)	-0,68 (-0,95; -0,41)
Metanaliza, model efektów losowych w przypadku RR i w przypadku MD							0,59 (0,41; 0,86)	-0,47 (-0,87; -0,07)
Reslizumab vs placebo (pacjenci stosujący ICS + LABA)								
Castro 2015 Badanie 1 + Badanie 2^^	Brak parametrów zmienności dla średniej liczby zaostrzeń przypadających na pacjenta						0,45 (0,35; 0,58)	-
Reslizumab vs placebo (pacjenci stosujący ICS + LABA oraz pacjenci stosujący samo ICS)								
Castro 2015 Badanie 1^^^	245	0,90	2,12	244	1,80	3,98	RR uwzględniono jedynie w przypadku populacji zgodnej z PL, tj. pacjenci stosujący ICS + LABA	-0,90 (-1,47; -0,33)
Castro 2015 Badanie 2^^^	232	0,86	3,11	232	2,11	7,93		-1,25 (-2,35; -0,15)
Metanaliza, model efektów stałych w przypadku MD								

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); ICS – wziewne glikokortykosteroidy; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); PL – program lekowy; RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

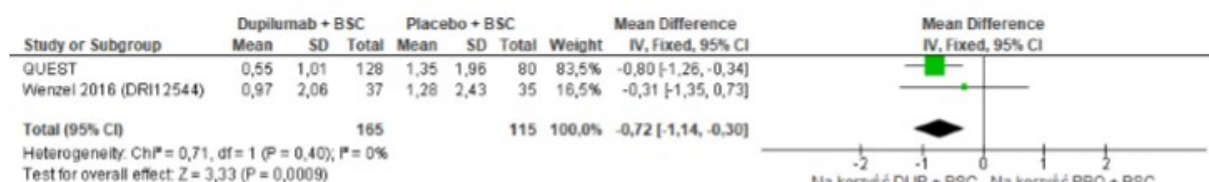
* Dane z plakatu Bourdin 2020; ** Samodzielnie oszacowany RR; *** Dane z suplementu do Albers 2019b.

^ Dane z głównej publikacji; ^^ Dane z suplementu do Castro 2015; ^^ ^ Dane z głównej publikacji, zmienność częstości zaostrzeń z clinicaltrials.

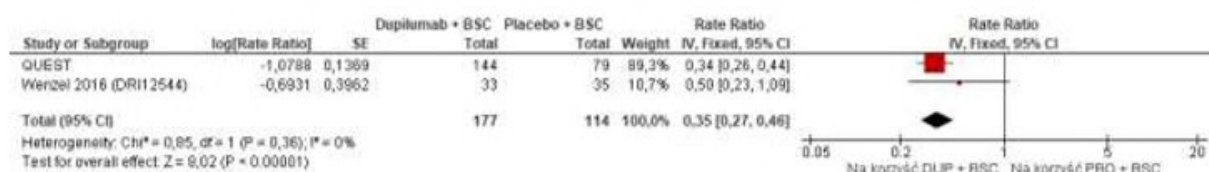
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń (dupilumab 200 mg) statystyka RR



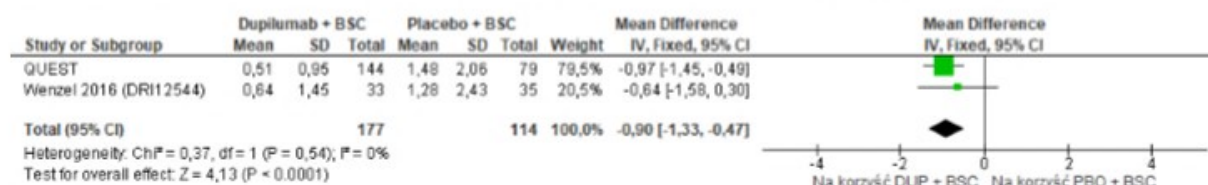
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń (dupilumab 200 mg) statystyka MD



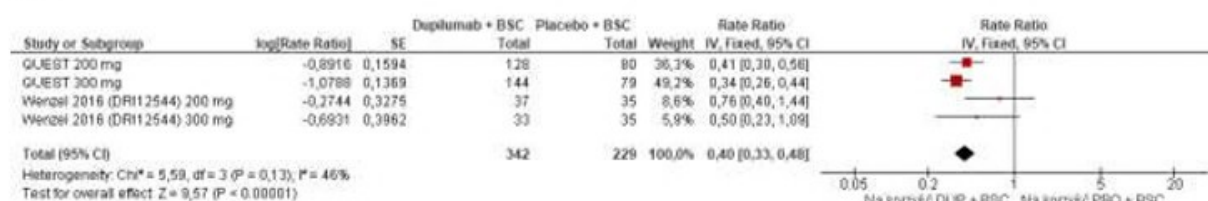
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń (dupilumab 300 mg) statystyka RR



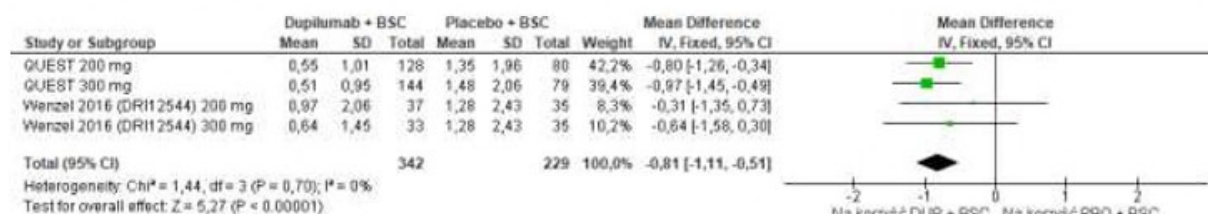
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń (dupilumab 300 mg) statystyka MD



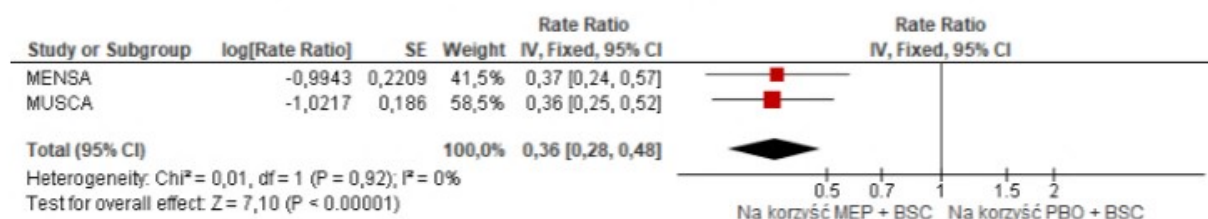
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń (dupilumab 200 mg + 300 mg) statystyka RR



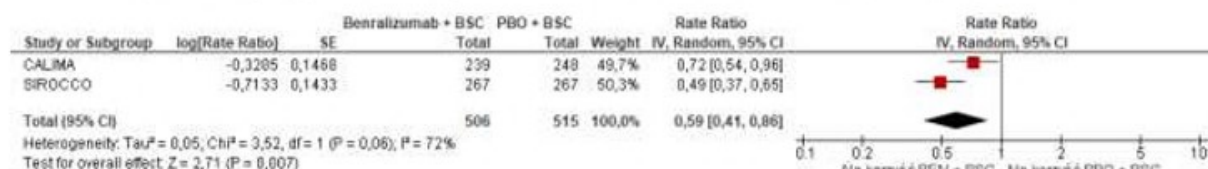
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń (dupilumab 200 mg 300 mg) statystyka MD



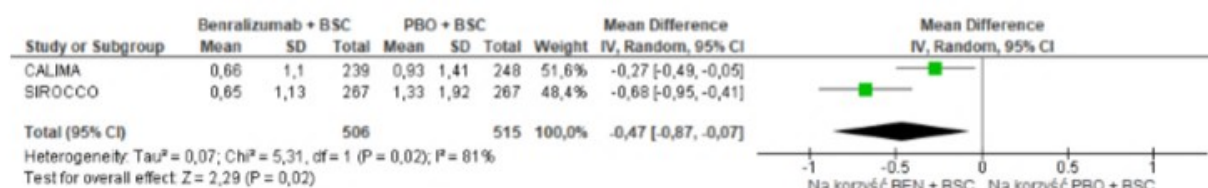
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń (mepolizumab) statystyka RR



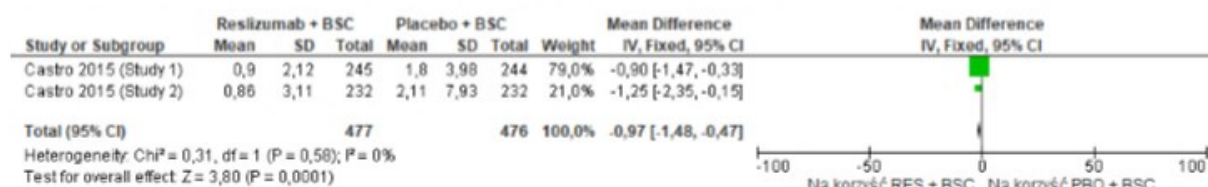
Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń (benralizumab) statystyka RR



Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń (benralizumab) statystyka MD



Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń (reslizumab) statystyka MD



Tab. 83. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, 12. tydzień, astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

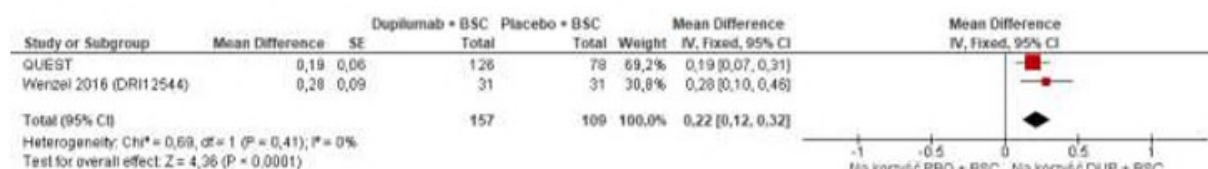
Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dupilumab 200 mg vs placebo								
QUEST*	126	0,39	0,45	78	0,20	0,44	0,19 (0,06; 0,32)	0,0034
Wenzel 2016**	31	b.d.	b.d.	31	b.d.	b.d.	0,28 (0,10; 0,46)	0,0034
Metaanaliza, model efektów stałych							0,22 (0,12; 0,32)	<0,0001
Dupilumab 300 mg vs placebo								
QUEST*	140	0,47	0,35	77	0,25	0,44	0,22 (0,11; 0,33)	0,0002
Wenzel 2016**	31	b.d.	b.d.	31	b.d.	b.d.	0,32 (0,13; 0,50)	0,0012
Metaanaliza, model efektów stałych							0,25 (0,15; 0,35)	<0,0001
Dupilumab 200 mg + 300 mg vs placebo								
Metaanaliza, model efektów stałych							0,23 (0,17; 0,30)	<0,0001
Benralizumab vs placebo								
SOLANA***	114	0,23	0,35	114	0,15	0,35	0,08 (-0,01; 0,17)	0,0935
Reslizumab vs placebo (pacjenci stosujący ICS + LABA), 16. tydzień								
Castro 2015 Badanie 1 + Badanie 2^	395	0,23	b.d.	376	0,11	b.d.	0,12 (0,07; 0,17)	<0,0001

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); PL – program lekowy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

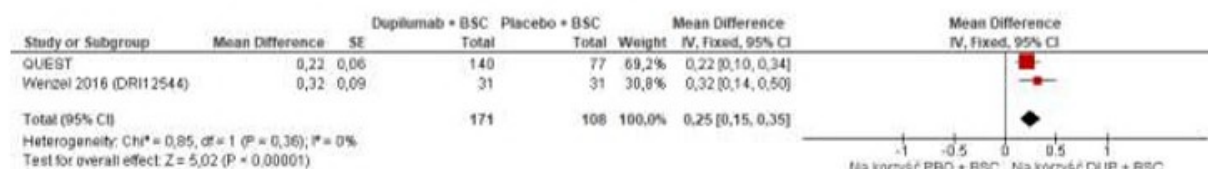
* Dane z plakatu Pavord 2018; ** Dane z plakatu Bourdin 2020, wykorzystano gotowe statystyki podane przez autorów badania. W publikacji Bourdin 2020b dysponowano bardziej szczegółowymi wynikami, tj. średnią i parametrem zmienności dla poszczególnych ocenianych ramion leczenia, przy czym w przypadku wykorzystania danych z publikacji Bourdin 2020b uzyskano takim sam ostateczny wynik, jak ten raportowany na plakacie Bourdin 2020 w związku z czym w powyższej tabeli pozostawiono dane wyekstrahowane z plakatu Bourdin 2020; *** Dane z głównej publikacji, zmienność odczytana z wykresu;

^ Dane z suplementu do Castro 2015, ze względu na brak parametrów zmienności, wykorzystano bezpośrednie statystyki raportowane przez autorów badania.

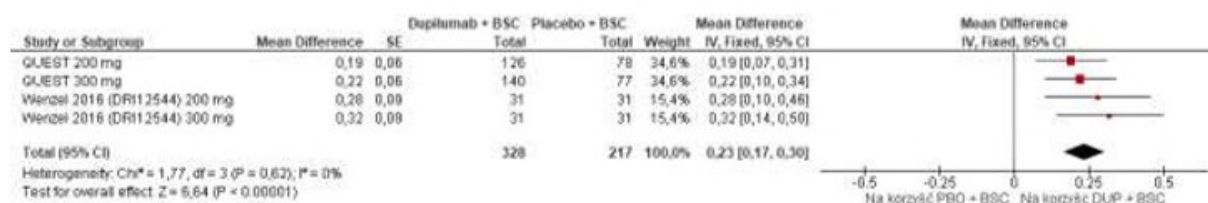
Zmiana FEV1 w 12. tygodniu (dupilumab 200 mg)



Zmiana FEV1 w 12. tygodniu (dupilumab 300 mg)



Zmiana FEV1 w 12. tygodniu (dupilumab 200 mg + 300 mg)



Tab. 84. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, 24. tydzień, astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dupilumab 200 mg vs placebo								
Wenzel 2016*	33	b.d.	b.d.	24	b.d.	b.d.	0,19 (0,01; 0,37)	0,0433
QUEST**	121	0,42	0,46	76	0,18	0,40	0,24 (0,11; 0,36)	0,0002
Metaanaliza, model efektów stałych							0,22 (0,12; 0,32)	<0,0001
Dupilumab 300 mg vs placebo								
Wenzel 2016*	31	b.d.	b.d.	24	b.d.	b.d.	0,19 (0,01; 0,38)	0,0492
QUEST**	138	0,45	0,38	69	0,23	0,39	0,22 (0,11; 0,33)	0,0001
Metaanaliza, model efektów stałych							0,21 (0,12; 0,31)	<0,0001
Dupilumab 200 mg + 300 mg vs placebo								
Metaanaliza, model efektów stałych							0,22 (0,15; 0,29)	<0,0001
Mepolizumab vs placebo (32. tygodni w przypadku badania MENSA)								
MENSA***	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0,11 (-0,01; 0,23)	b.d.
MUSCA***	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0,17 (0,06; 0,27)	b.d.
Metaanaliza, model efektów stałych							0,15 (0,07; 0,22)	0,0002
Benralizumab vs placebo								
CALIMA^	222	0,32	0,46	235	0,20	0,47	0,12 (0,04; 0,20)	0,0058
SIROCCO^	251	0,38	0,48	247	0,26	0,52	0,12 (0,03; 0,21)	0,0081
Metaanaliza, model efektów stałych							0,12 (0,06; 0,18)	0,0001

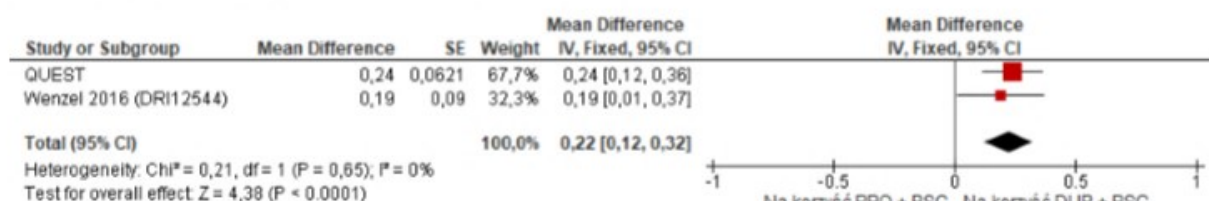
b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); PL – program lekowy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p

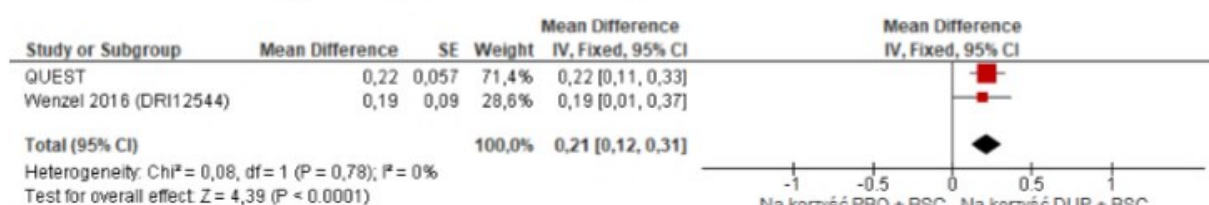
* Dane z plakatu Bourdin 2020, wykorzystano gotowe statystyki podane przez autorów badania. W publikacji Bourdin 2020b dysponowano bardziej szczegółowymi wynikami, tj. średnią i parametrem zmienności dla poszczególnych ocenianych ramion leczenia, przy czym w przypadku wykorzystania danych z publikacji Bourdin 2020b uzyskano takim sam ostateczny wynik, jak ten raportowany na plakacie Bourdin 2020 w związku z czym w powyższej tabeli pozostawiono dane wyekstrahowane z plakatu Bourdin 2020; ** Dane z publikacji Bourdin 2020b, odczytane z wykresu; *** Dane z suplementu do Albers 2019b, wykorzystano gotowe statystyki podane przez autorów badania;

^ Dane odczytane z wykresu zamieszczonego w głównej publikacji, przy wykresie nie podano za pomocą jakiego parametru wyrażona jest zmienność. Na podstawie prezentacji graficznej, przyjęto, że zmienność wyrażona jest w postaci 95% CI.

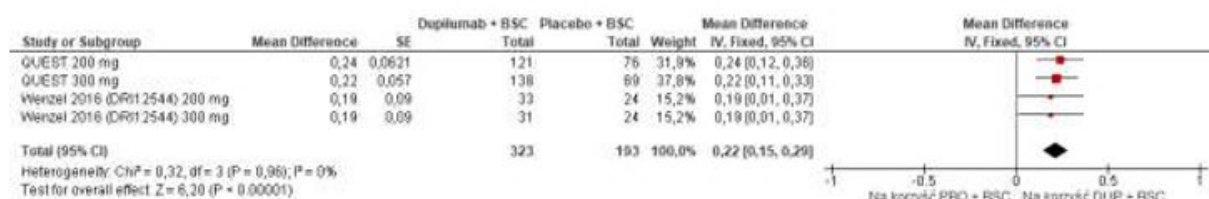
Zmiana FEV1 w 24. tygodniu (dupilumab 200 mg)



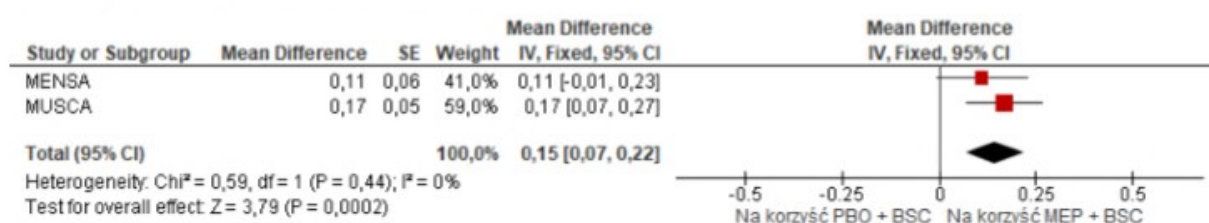
Zmiana FEV1 w 24. tygodniu (dupilumab 300 mg)



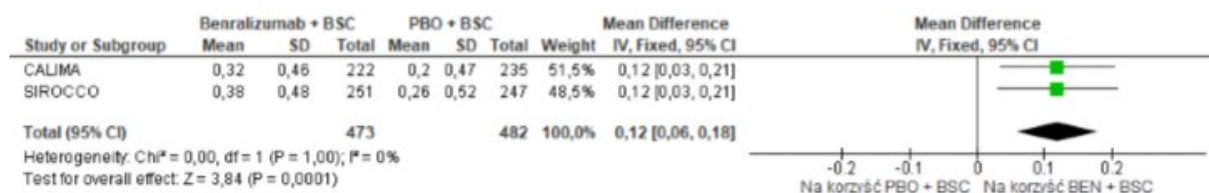
Zmiana FEV1 w 24. tygodniu (dupilumab 200 mg + 300 mg)



Zmiana FEV1 w 24. tygodniu (mepolizumab)



Zmiana FEV1 w 24. tygodniu (benralizumab)



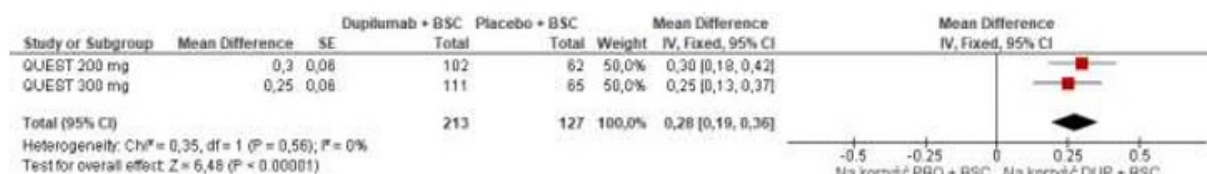
Tab. 85. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, 52. tydzień, astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dupilumab 200 mg vs placebo								
QUEST*	102	b.d.	b.d.	62	b.d.	b.d.	0,30 (0,18; 0,41)	<0,0001
Dupilumab 300 mg vs placebo								
QUEST*	111	b.d.	b.d.	65	b.d.	b.d.	0,25 (0,14; 0,37)	<0,0001
Dupilumab 200 mg + 300 mg vs placebo								
Metaanaliza, model efektów stałych							0,28 (0,19; 0,36)	<0,0001
Benralizumab vs placebo (56. tydzień w przypadku badania CALIMA oraz 48. tydzień w przypadku badania SIROCCO)								
CALIMA**	211	0,33	0,44	221	0,22	0,49	0,12 (0,03; 0,20)	0,0112
SIROCCO**	235	0,40	0,51	233	0,24	0,51	0,16 (0,07; 0,25)	0,0008
Metaanaliza, model efektów stałych							0,13 (0,07; 0,20)	<0,0001
Reslizumab vs placebo (pacjenci stosujący ICS + LABA), 16. tydzień								
Castro 2015 Badanie 1 + Badanie 2***	395	0,23	b.d.	376	0,11	b.d.	0,11 (0,06; 0,16)	<0,0001

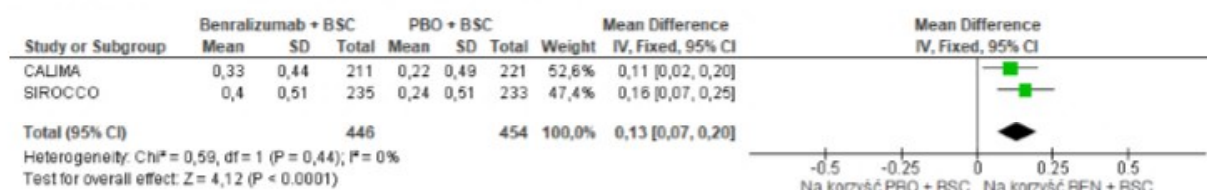
b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); PL – program lekowy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

* Dane z plakatu Bourdin 2020, wykorzystano gotowe statystyki podane przez autorów badania. W publikacji Bourdin 2020b dysponowano bardziej szczegółowymi wynikami, tj. średnią i parametrem zmienności dla poszczególnych ocenianych ramion leczenia, przy czym w przypadku wykorzystania danych z publikacji Bourdin 2020b uzyskano takim sam ostateczny wynik, jak ten raportowany na plakacie Bourdin 2020 w związku z czym w powyższej tabeli pozostawiono dane wyekstrahowane z plakatu Bourdin 2020; ** Dane odczytane z wykresu zamieszczonego w głównej publikacji, przy wykresie nie podano za pomocą jakiego parametru wyrażona jest zmienność. Na podstawie prezentacji graficznej, przyjęto, że zmienność wyrażona jest w postaci 95% CI; *** Dane z suplementu do Castro 2015, ze względu na brak parametrów zmienności, wykorzystano bezpośrednie statystyki raportowane przez autorów badania.

Zmiana FEV1 w 52. tygodniu (dupilumab 200 mg + 300 mg)



Zmiana FEV1 w 52. tygodniu (benralizumab)



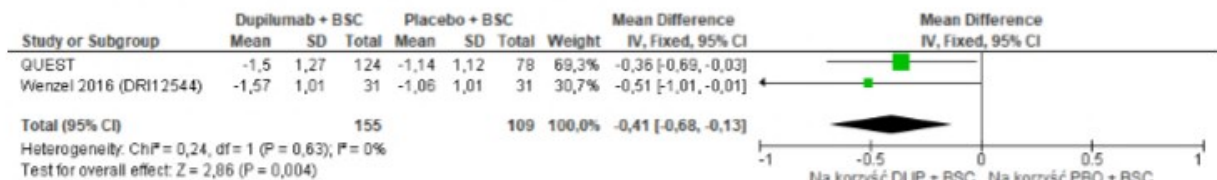
Tab. 86. Średnia zmiana w zakresie oceny kontroli objawów astmy (ACQ) w stosunku do stanu wyjściowego, 12. tydzień, astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dupilumab 200 mg vs placebo (ACQ-5)								
QUEST*	124	-1,50	1,27	78	-1,14	1,12	-0,37 (-0,70; -0,03)	0,0323
Wenzel 2016*	31	-1,57	1,01	31	-1,06	1,01	-0,51 (-1,01; -0,01)	0,0496
Metaanaliza, model efektów stałych							-0,41 (-0,68; -0,13)	0,004
Dupilumab 300 mg vs placebo (ACQ-5)								
QUEST*	139	-1,72	1,19	78	-1,24	1,12	-0,48 (-0,80; -0,16)	0,0033
Wenzel 2016*	31	-1,60	1,01	31	-1,06	1,01	-0,54 (-1,04; -0,04)	0,0380
Metaanaliza, model efektów stałych							-0,50 (-0,77; -0,23)	0,0003
Dupilumab 200 mg + 300 mg vs placebo (ACQ-5)								
Metaanaliza, model efektów stałych							-0,45 (-0,65; -0,26)	<0,0001
Benralizumab vs placebo (ACQ-6)								
SOLANA**	114	-1,36	1,15	113	-0,87	1,11	-0,49 (-0,78; -0,19)	0,0013
Reslizumab vs placebo, 16. tydzień (pacjenci stosujący ICS + LABA oraz pacjenci stosujący samo ICS, ACQ-7)								
Castro 2015 Badanie 1***	245	-0,94	b.d.	244	-0,68	b.d.	-0,27 (-0,40; -0,13)	0,0001
Castro 2015 Badanie 2***	232	-0,86	b.d.	232	-0,66	b.d.	-0,20 (-0,33; -0,07)	0,0032
Metaanaliza, model efektów stałych							-0,23 (-0,33; -0,14)	<0,0001

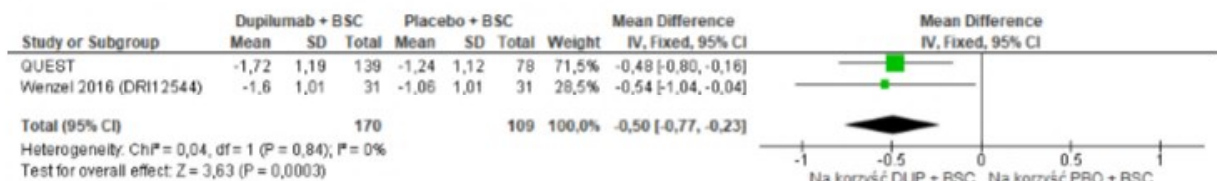
b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); PL – program lekowy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

* Dane z publikacji Bourdin 2020b; ** Dane z głównej publikacji; *** Dane z głównej publikacji, ze względu na brak parametrów zmienności, wykorzystano bezpośrednie statystyki raportowane przez autorów badania.

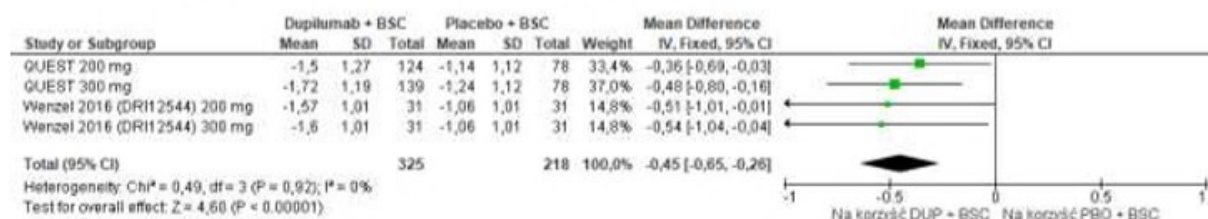
Zmiana ACQ w 12. tygodniu (dupilumab 200 mg)



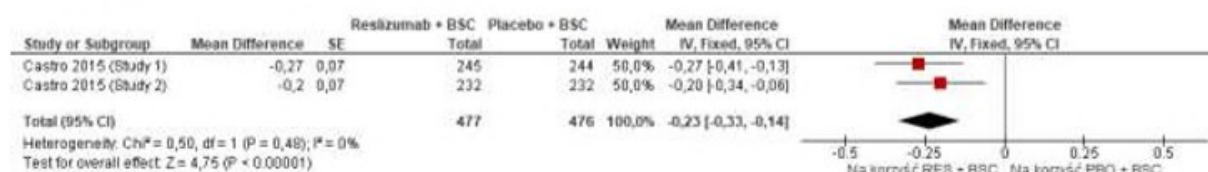
Zmiana ACQ w 12. tygodniu (dupilumab 300 mg)



Zmiana ACQ w 12. tygodniu (dupilumab 200 mg + 300 mg)



Zmiana ACQ w 12. tygodniu (reslizumab)



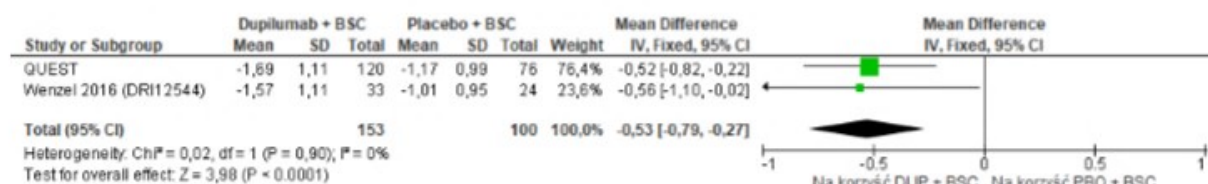
Tab. 87. Średnia zmiana w zakresie oceny kontroli objawów astmy (ACQ) w stosunku do stanu wyjściowego, 24. tydzień, astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dupilumab 200 mg vs placebo (ACQ-5)								
QUEST*	120	-1,69	1,11	76	-1,17	0,99	-0,52 (-0,82; -0,22)	0,0008
Wenzel 2016*	33	-1,57	1,11	24	-1,01	0,95	-0,57 (-1,10; -0,03)	0,0428
Metaanaliza, model efektów stałych							-0,53 (-0,79; -0,27)	<0,0001
Dupilumab 300 mg vs placebo (ACQ-5)								
QUEST*	134	-1,69	1,03	69	-1,28	1,05	-0,41 (-0,71; -0,10)	0,0094
Wenzel 2016*	32	-1,86	1,02	24	-1,01	0,95	-0,85 (-1,37; -0,33)	0,0022
Metaanaliza, model efektów losowych							-0,58 (-1,00; -0,16)	0,007
Dupilumab 200 mg + 300 mg vs placebo (ACQ-5)								
Metaanaliza, model efektów stałych							-0,53 (-0,71; -0,34)	<0,0001
Mepolizumab vs placebo (32. tydzień w przypadku badania MENSA, ACQ-5)								
MENSA**	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	-0,72 (-0,98; -0,46)	b.d.
MUSCA**	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	-0,55 (-0,80; -0,31)	b.d.
Metaanaliza, model efektów stałych							-0,64 (-0,82; -0,45)	<0,0001

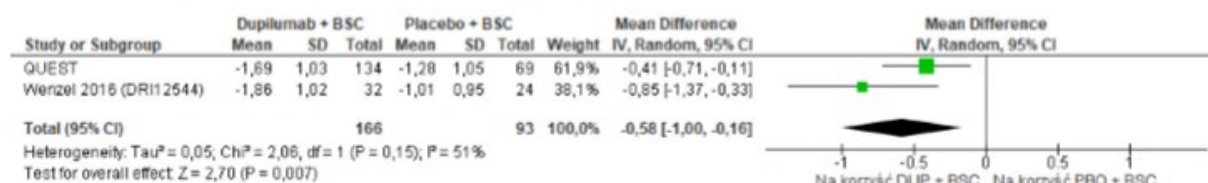
b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); PL – program lekowy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

* Dane z publikacji Bourdin 2020b; ** Dane z suplementu do Albers 2019b, wykorzystano gotowe statystyki podane przez autorów badania.

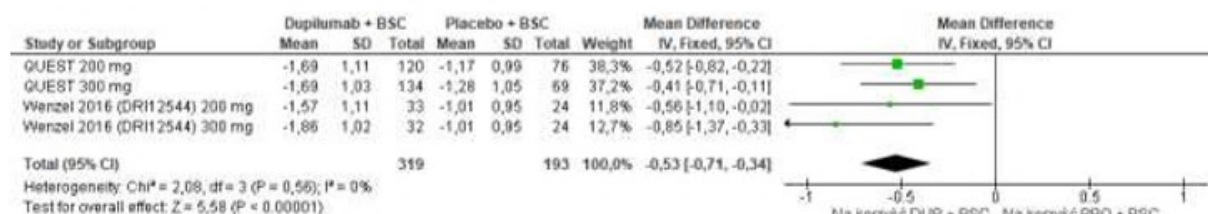
Zmiana ACQ w 24. tygodniu (dupilumab 200 mg)



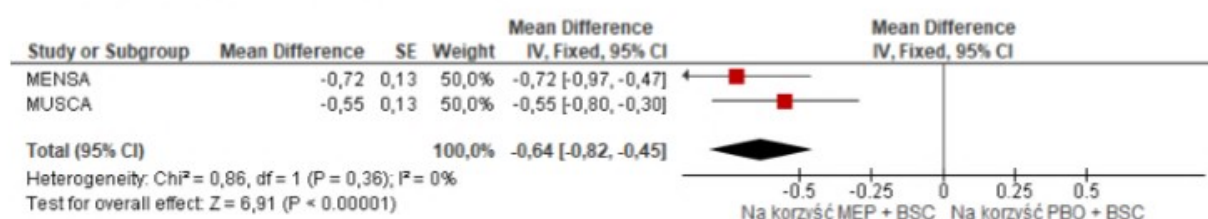
Zmiana ACQ w 24. tygodniu (dupilumab 300 mg)



Zmiana ACQ w 24. tygodniu (dupilumab 200 mg + 300 mg)



Zmiana ACQ w 24. tygodniu (mepolizumab)



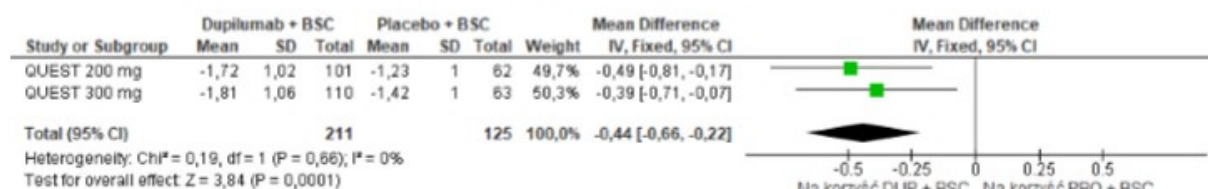
Tab. 88. Średnia zmiana w zakresie oceny kontroli objawów astmy (ACQ) w stosunku do stanu wyjściowego, 52. tydzień, astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dupilumab 200 mg vs placebo (ACQ-5)								
QUEST*	101	-1,72	1,02	62	-1,23	1,00	-0,49 (-0,81; -0,18)	0,0027
Dupilumab 300 mg vs placebo (ACQ-5)								
QUEST*	110	-1,81	1,06	63	-1,42	1,00	-0,39 (-0,71; -0,07)	0,0165
Dupilumab 200 mg + 300 mg vs placebo (ACQ-5)								
Metaanaliza, model efektów stałych							-0,44 (-0,66; -0,22)	0,0001
Benralizumab vs placebo (56. tydzień w przypadku badania CALIMA oraz 48. tydzień w przypadku badania SIROCCO, ACQ-6)								
CALIMA**	185	-1,44	b.d.	197	-1,19	b.d.	-0,25 (-0,44; -0,07)	0,0082
SIROCCO**	191	-1,46	b.d.	186	-1,17	b.d.	-0,29 (-0,48; -0,10)	0,0028
Metaanaliza, model efektów stałych							-0,27 (-0,40; -0,14)	<0,0001
Reslizumab vs placebo (pacjenci stosujący ICS + LABA oraz pacjenci stosujący samo ICS, ACQ-5)								
Castro 2015 Badanie 1 + Badanie 2***	b.d.	-1,17	b.d.	b.d.	-0,92	b.d.	-0,25 (-0,36; -0,15)	<0,001

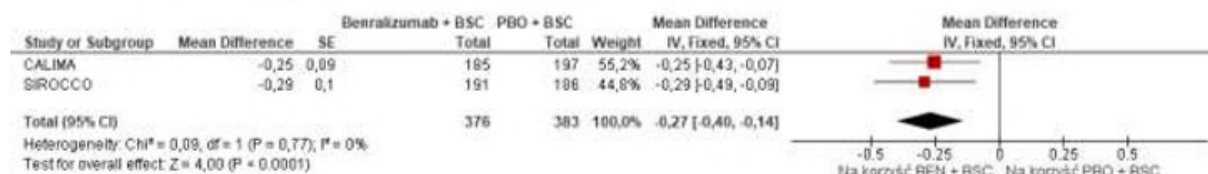
b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); PL – program lekowy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

* Dane z publikacji Bourdin 2020b; ** Dane z głównej publikacji, ze względu na brak parametrów zmienności, wykorzystano bezpośrednie statystyki raportowane przez autorów badania; *** Dane z suplementu do publikacji Castro 2015, ze względu na brak parametrów zmienności oraz liczebności populacji, wykorzystano bezpośrednie statystyki raportowane przez autorów badania.

Zmiana ACQ w 52. tygodniu (dupilumab 200 mg + 300 mg)



Zmiana ACQ w 52. tygodniu (benralizumab)



Astma eozynofilowa ze steroidozależnością

Tab. 89. Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy eozynofilowej ze steroidozależnością – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Badanie	Częstość zaostrzeń w grupie interwencji			Częstość zaostrzeń w grupie komparatora			RR (95% CI)	MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	(SD)	N	Średnia	(SD)		
Dupilumab 300 mg vs placebo								
VENTURE*	48	0,50	1,26	41	1,74	2,16	0,289 (0,139; 0,601)	-1,24 (-1,99; -0,49)
Mepolizumab vs placebo								
SIRIUS**	Brak parametrów zmienności dla średniej liczby zaostrzeń przypadających na pacjenta						0,68 (0,47; 0,99)	-
Benralizumab vs placebo								
ZONDA***	73	0,54	1,18	75	1,83	2,58	0,30 (0,17; 0,53)	-1,29 (-1,93; -0,65)

CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); ICS – wziewne glikokortykosteroidy; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); PL – program lekowy; RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

* Dane z suplementu do publikacji Rabe 2018; **Dane z głównej publikacji; *** Dane z suplementu do publikacji Nair 2017.

Tab. 90. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, 24. tydzień, astma eozynofilowa ze steroidozależnością – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p
Dupilumab 300 mg vs placebo								
VENTURE*	45	0,44	0,60	39	0,12	0,56	0,32 (0,07; 0,57)	0,0139
Mepolizumab vs placebo								
SIRIUS**	69	0,11	0,46	66	0,00	0,46	0,12 (-0,04; 0,27)	0,1489
Benralizumab vs placebo								
ZONDA***	68	0,22	0,48	74	0,06	0,46	0,16 (0,00; 0,32)	0,046

Badanie	Interwencja			Komparator			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	MD/WMD (95% CI)	Wartość p

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności (ang. *confidential interval*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); PL – program lekowy; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

* Dane z suplementu do publikacji Rabe 2018; ** Dane z raportu zamieszczonego na stronie EMA. W raporcie nie przedstawiono N, na potrzeby niniejszej analizy N przyjęto jak dla ITT; *** Dane z suplementu do publikacji Nair 2017, dane odczytane z wykresu.

Tab. 91. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową, astma eozynofilowa ze steroidozależnością – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dupilumab 300 mg vs placebo							
VENTURE*	42/48 (87,5%)	21/41 (51,2%)	6,67 (2,33; 19,09)	0,0004	36,28 (18,35; 54,21)	0,0001	3 (2; 6)
Mepolizumab vs placebo							
SIRIUS***	37/69 (53,6%)	22/66 (33,3%)	2,31 (1,15; 4,64)	0,0184	20,29 (3,93; 36,65)	0,0151	5 (3; 26)
Benralizumab vs placebo							
ZONDA**	48/73 (65,8%)	28/75 (37,3%)	3,22 (1,64; 6,32)	0,0007	28,42 (12,98; 43,86)	0,0003	4 (3; 8)

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

* Dane z suplementu do publikacji Rabe 2018, n obliczone na podstawie odsetka raportowanego w suplementcie; ** Dane raportowane w głównej publikacji.

Tab. 92. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień, astma eozynofilowa ze steroidozależnością – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dupilumab 300 mg vs placebo							
VENTURE*	40/48 (83,3%)	16/41 (39,0%)	7,81 (2,92; 20,92)	0,0000	44,31 (26,03; 62,59)	<0,0001	3 (2; 4)
Mepolizumab vs placebo							
SIRIUS**	37/69 (53,6%)	21/66 (31,8%)	2,48 (1,23; 5,00)	0,0112	21,81 (5,53; 38,08)	0,0086	5 (3; 19)
Benralizumab vs placebo							
ZONDA**	43/73 (58,9%)	25/75 (33,3%)	2,87 (1,47; 5,60)	0,0020	25,57 (10,04; 41,10)	0,0013	4 (3; 10)

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

* Dane z suplementu do publikacji Rabe 2018, n obliczone na podstawie odsetka raportowanego w suplementcie; ** Dane raportowane w głównej publikacji.

Tab. 93. Odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy, astma eozynofilowa ze steroidozależnością – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

Badanie	Interwencja n/N (%)	Komparator n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Dupilumab 300 mg vs placebo							
VENTURE*	28/48 (58,3%)	10/40 (25,0%)	4,20 (1,68; 10,51)	0,0022	33,33 (13,98; 52,69)	0,0007	4 (2; 8)
Mepolizumab vs placebo							
SIRIUS**	10/69 (14,5%)	5/66 (7,6%)	2,07 (0,67; 6,41)	0,2083	6,92 (-3,56; 17,39)	0,1956	-
Benralizumab vs placebo							
ZONDA**	22/42 (52,4%)	8/42 (19,0%)	4,68 (1,76; 12,45)	0,0020	33,33 (14,12; 52,55)	0,0007	3 (2; 8)

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

* Dane z suplementu do publikacji Rabe 2018, n obliczone na podstawie odsetka raportowanego w suplementcie; ** Dane raportowane w głównej publikacji.

Astma alergiczna

Tab. 94. Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy alergicznej – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.

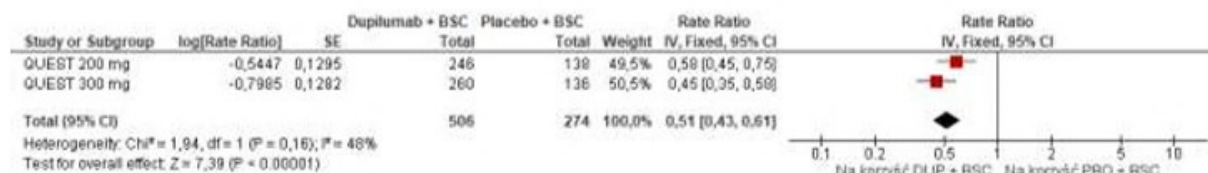
Badanie	Częstość zaostrzeń w grupie interwencji			Częstość zaostrzeń w grupie komparatora			RR (95% CI)	MD/WMD (95% CI)
	N	Średnia	(SD)	N	Średnia	(SD)		
Dupilumab 200 mg vs placebo								
QUEST*	246	0,50	1,01	138	0,86	1,52	0,58 (0,45; 0,75)**	-0,36 (-0,64; -0,07)
Dupilumab 300 mg vs placebo								
QUEST*	260	0,47	0,98	136	1,05	1,76	0,45 (0,35; 0,57)**	-0,58 (-0,90; -0,26)
Dupilumab 200 mg + 300 mg vs placebo								
Metanaliza, model efektów stałych							0,51 (0,43; 0,61)	-
Omalizumab vs placebo								
EXTRA	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0,68 (0,55; 0,84)***	-
INNOVATE^	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.	0,61 (0,38-0,98)	-
Metanaliza, model efektów stałych							0,67 (0,55; 0,81)	-

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); ICS – wziewne glikokortykosteroidy; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); PL – program lekowy; RR – wskaźnik częstości (ang. *rate ratio*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); WMD – ważona średnia różnica (ang. *weighted mean difference*).

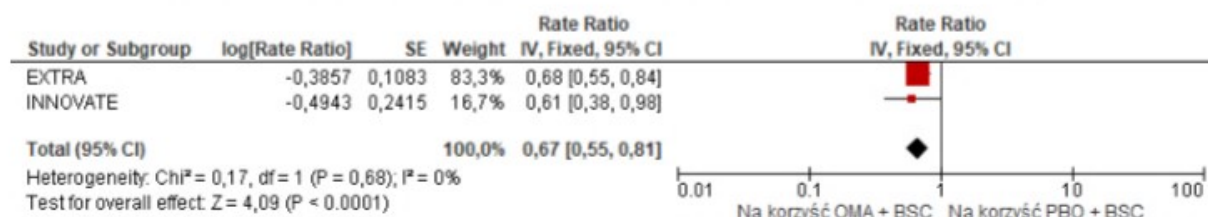
* Dane z publikacji Corren 2019b,; ** Samodzielnie oszacowany RR; *** Samodzielnie oszacowany RR, w przypadku badania EXTRA w publikacji Hanania 2013 raportowano częstość zaostrzeń w horyzoncie badania, tj. w horyzoncie 48 tygodni, dane przeliczono na roczny horyzont;

^ Bezpośrednia statystyka raportowana w suplementcie do opracowania wtórnego Bateman 2020.

Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń (dupilumab 200 mg + 300 mg) statystyka RR



Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń (omalizumab) statystyka RR



Aneks 7. Kwestionariusze oceny kontroli astmy w badaniach włączonych do analizy

ACQ-5,6,7

Kwestionariusz kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ) należy do numerycznych narzędzi do szybkiej oceny kontroli astmy, wymienianych w GINA 2020. Numeryczne narzędzia kontroli astmy zapewniają wyniki i punkty odcięcia umożliwiające rozróżnienie poziomów kontroli objawów. Wyniki kwestionariuszy mogą być przydatne do oceny postępów pacjenta oraz są powszechnie używane w badaniach klinicznych [GINA 2020].

Wynik ACQ jest obliczany jako średnia z 5, 6 lub 7 pozycji: wszystkie wersje ACQ zawierają pięć pytań objawowych; ACQ-6 uwzględnia dodatkowo użycie leku doraźnego; zaś ACQ-7 dodatkowo obejmuje również punktację FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela uśrednioną z objawami i lekiem łagodzącym objawy (spirometria). Minimalna klinicznie istotna różnica wynosi 0,5. Wyniki mieszczą się w zakresie 0-6 (0 punktów oznacza bardzo dobrą kontrolę, 6 punktów – bardzo złą kontrolę astmy). Wynik z zakresu 0,0-0,75 jest klasyfikowany jako dobrze kontrolowana astma; wynik z zakresu 0,75-1,5 jako „szara strefa”; wynik >1,5 jako słabo kontrolowana astma [GINA 2020].

Tab. 95. Charakterystyka kwestionariuszy ACQ.

Cecha kwestionariusza		Typ kwestionariusza ACQ		
		ACQ-5	ACQ-6	ACQ-7
Zakres wiekowy		≥ 11 lat		
Liczba pytań		5	6	7
Punktacja		0-6		
Domeny	Nocne przebudzenia	X	X	X
	Ograniczenie działalności	X	X	X
	Objawy poranne	X	X	X
	Duszność	X	X	X
	Świszczący oddech	X	X	X
	Stosowanie leku doraźnego		X	X
	Spirometria			X
Trwanie		Poprzedni tydzień		

Tabelę opracowano na podstawie GINA 2020 oraz źródła online:

<https://toolkit.severeasthma.org.au/diagnosis-assessment/questionnaires/>

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Section Header]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Text Block]

[Redacted Section Header]

[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania wtórne) – diagram PRISMA [Moher 2009].	29
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne) –diagram PRISMA [Moher 2009].	37
Rys. 3. Procentowe podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych domenach.	77
Rys. 4. Podsumowanie wyników uzyskanych w poszczególnych ocenianych RCT dla poszczególnych ocenianych punktów końcowych.	78
Rys. 5. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w analizowanych badaniach (OR).	113
Rys. 6. Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia w analizowanych badaniach (RD).	114
Rys. 7. Selekcja prac włączonych do opracowania (efektywność praktyczna) – diagram PRISMA [Moher 2009].	160

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	12
Tab. 2. Kryteria selekcji badań pierwotnych w przeglądzie systematycznym.	14
Tab. 3. Kryteria selekcji opracowań wtórnych w przeglądzie systematycznym.	16
Tab. 4. Kryteria selekcji badań efektywności praktycznej w przeglądzie systematycznym.	17
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 14.10.2020 r.	18
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 14.10.2020 r.	19
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> , dane na dzień 14.10.2020 r.	20
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 14.10.2020 r.	21
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 14.10.2020 r.	21
Tab. 10. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> , dane na dzień 14.10.2020 r.	22
Tab. 11. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 14.10.2020 r.	22
Tab. 12. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 14.10.2020 r.	23
Tab. 13. Strategia wyszukiwania badań efektywności praktycznej w systemie bazy <i>The Cochrane Library</i> , dane na dzień 14.10.2020 r.	23
Tab. 14. Sposób oszacowania 95% CI dla RR.	26
Tab. 15. Opracowania wtórne.	29
Tab. 16. Ocena jakości opracowań wtórnych wg skali AMSTAR.	33
Tab. 17. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy.	38
Tab. 18. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	78
Tab. 19. Wyjściowe dane demograficzne dla badań dotyczących dupilumabu.	95
Tab. 20. Wyjściowe dane demograficzne dla badań dotyczących mepolizumabu.	96
Tab. 21. Wyjściowe dane demograficzne dla badań dotyczących benralizumabu.	98
Tab. 22. Wyjściowe dane demograficzne dla badań dotyczących reslizumabu.	99
Tab. 23. Wyjściowe dane demograficzne dla badań dotyczących omalizumabu.	100
Tab. 24. Główne kryteria włączenia we wnioskowanym programie lekowym.	103
Tab. 25. Zgodność populacji ITT z badań klinicznych z populacją wnioskowaną.	104
Tab. 26. Zgodność subpopulacji z badań klinicznych z populacją wnioskowaną.	105

.....	107
Tab. 28. Porównanie subpopulacji z badań dla dupilumabu z subpopulacjami z badań dla komparatorów.	108
Tab. 29. Punkty końcowe uwzględnione i nieuwzględnione w analizie klinicznej.....	109
Tab. 30. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w poszczególnych badaniach.	111
Tab. 31. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 06.08.2020.	115
Tab. 32. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu – data ostatniego przeszukania: 06.08.2020.	116
Tab. 33. Badania RCT uwzględnione w przeglądzie Bateman 2020.	120
Tab. 34. Subpopulacje uwzględnione przeglądzie Bateman 2020.....	120
Tab. 35. Ocena jakości opracowania Bateman 2020 wg skali AMSTAR 2.	122
Tab. 36. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy eozynofilowej, wyniki porównania pośredniego raportowane w Bateman 2020.	123
Tab. 37. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela – astma eozynofilowa, wyniki porównania pośredniego, raportowane w Bateman 2020.....	124
Tab. 38. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy alergicznej, wyniki porównania pośredniego raportowane w Bateman 2020.	125
Tab. 39. Zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (%) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (FEV1 oceniane jako % przewidywanej wartości normy) – astma alergiczna, wyniki porównania pośredniego, raportowane w Bateman 2020.....	125
Tab. 40. Definicje uwzględnionych subpopulacji pacjentów – astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności.....	128
Tab. 41. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy eozynofilowej z brakiem steroidozależności, wyniki własnego porównania pośredniego dla RR.	130
Tab. 42. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy eozynofilowej z brakiem steroidozależności, wyniki własnego porównania pośredniego dla MD.	130
Tab. 43. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela – astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności, wyniki własnego porównania pośredniego.	131
Tab. 44. Średnia zmiana w zakresie oceny kontroli objawów astmy (ACQ) w stosunku do stanu wyjściowego – astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności, wyniki własnego porównania pośredniego.	132
Tab. 45. Definicje uwzględnionych subpopulacji pacjentów – astma eozynofilowa ze steroidozależnością.....	135
Tab. 46. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy eozynofilowej ze steroidozależnością, wyniki własnego porównania pośredniego dla RR.	136

Tab. 47. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy eozynofilowej ze steroidozależnością, wyniki własnego porównania pośredniego dla MD.	136
Tab. 48. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela – astma eozynofilowa ze steroidozależnością, wyniki własnego porównania pośredniego.	137
Tab. 49. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową, wyniki własnego porównania pośredniego dla OR.	137
Tab. 50. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową, wyniki własnego porównania pośredniego dla RD.	137
Tab. 51. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień, wyniki własnego porównania pośredniego dla OR.	138
Tab. 52. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień, wyniki własnego porównania pośredniego dla RD.	138
Tab. 53. Odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy, wyniki własnego porównania pośredniego dla OR.	139
Tab. 54. Odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy, wyniki własnego porównania pośredniego dla RD.	139
Tab. 55. Definicje uwzględnionych subpopulacji pacjentów – astma alergiczna.	140
Tab. 56. Roczna częstość występowania zaostrzeń astmy alergicznej, wyniki własnego porównania pośredniego dla RR.	142
Tab. 57. Profil bezpieczeństwa.	144
Tab. 58. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 200 mg vs placebo w badaniu QUEST.	145
Tab. 59. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 300 mg vs placebo w badaniu QUEST.	146
Tab. 60. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 200 mg + 300 mg vs placebo w badaniu QUEST.	147
Tab. 61. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 200 mg vs placebo w badaniu Wenzel 2016. ...	148
Tab. 62. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 300 mg vs placebo w badaniu Wenzel 2016. ...	149
Tab. 63. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 200 mg + 300 mg vs placebo w badaniu Wenzel 2016.	150
Tab. 64. Profil bezpieczeństwa dupilumabu 300 mg vs placebo w badaniu VENTURE.	151
Tab. 65. Częstość występowania zapalenia spojówek w badaniach dla dupilumabu.	153
Tab. 66. Charakterystyka demograficzna pacjentów uwzględnionych w LIBERTY ASTHMA TRAVERSE.	155
Tab. 67. Wyniki z badania LIBERTY ASTHMA TRAVERSE – analiza bezpieczeństwa.	156
Tab. 68. Podsumowanie charakterystyki i wyników badań z zakresu efektywności praktycznej.	161
Tab. 69. Ocena jakości badań efektywności praktycznej w skali NICE.	162
Tab. 70. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab (dane raportowane z datą odcięcia: 10.10.2020).	165

Tab. 71. WHO Uppsala Monitoring Center – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dupilumab.....	166
Tab. 72. Podsumowanie wyników przeprowadzonych porównań pośrednich dla subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową i brakiem steroidozależności.....	168
Tab. 73. Podsumowanie wyników przeprowadzonych porównań pośrednich dla subpopulacji pacjentów z astmą eozynofilową i steroidozależnością.....	170
Tab. 74. Podsumowanie wyników przeprowadzonych porównań pośrednich dla subpopulacji pacjentów z astmą alergiczną.....	171
Tab. 75. Heterogeniczność porównywanych subpopulacji.....	173
Tab. 76. Spis badań włączonych do przeglądu.....	184
Tab. 77. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	189
Tab. 78. Podsumowanie metodyki RCT dla dupilumabu.....	226
Tab. 79. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.....	232
Tab. 80. Formularz ekstrakcji dla danych binarnych.....	236
Tab. 81. Formularz ekstrakcji dla danych ciągłych.....	236
Tab. 82. Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy eozynofilowej z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.....	237
Tab. 83. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, 12. tydzień, astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.....	240
Tab. 84. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, 24. tydzień, astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.....	241
Tab. 85. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, 52. tydzień, astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.....	243
Tab. 86. Średnia zmiana w zakresie oceny kontroli objawów astmy (ACQ) w stosunku do stanu wyjściowego, 12. tydzień, astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.....	244
Tab. 87. Średnia zmiana w zakresie oceny kontroli objawów astmy (ACQ) w stosunku do stanu wyjściowego, 24. tydzień, astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.....	245
Tab. 88. Średnia zmiana w zakresie oceny kontroli objawów astmy (ACQ) w stosunku do stanu wyjściowego, 52. tydzień, astma eozynofilowa z brakiem steroidozależności – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.....	246
Tab. 89. Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy eozynofilowej ze steroidozależnością – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.....	247
Tab. 90. Średnia zmiana natężonej objętość wydechowej pierwszosekundowej [FEV1] (L) w stosunku do stanu wyjściowego w okresie przed podaniem leku rozszerzającego	

oskrzela, 24. tydzień, astma eozynofilowa ze steroidozależnością – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.	247
Tab. 91. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie o $\geq 50\%$ dawki OCS w porównaniu z wartością wyjściową, astma eozynofilowa ze steroidozależnością – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.	248
Tab. 92. Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie dawki OCS do < 5 mg/dzień, astma eozynofilowa ze steroidozależnością – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.	248
Tab. 93. Odsetek pacjentów niewymagających już OCS podczas utrzymywania kontroli astmy, astma eozynofilowa ze steroidozależnością – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.	249
Tab. 94. Roczna częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy alergicznej – dane uwzględnione w celu przeprowadzenia porównań bezpośrednich.	249
Tab. 95. Charakterystyka kwestionariuszy ACQ.	251
.....	252
.....	252
.....	252
.....	252
.....	254
.....	254
.....	254
.....	255
.....	255
.....	256
.....	256
.....	257
.....	257
.....	257
.....	258
.....	258
.....	258
.....	259
.....	260
.....	260

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- APD Dupixent** Dupilumab (Dupixent®) w leczeniu astmy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.
- Bateman 2020** Bateman E.D, Khan A.H, Xu Y, Guyot P, Chao J, Kamat S, Rowe P, Burnett H, Msihid J, Weinreich D, Pavord I.D. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. *Respiratory Medicine*, Available online 29 April 2020.
- Cochrane Handbook v6** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. www.training.cochrane.org/handbook, dostęp online: 2020.10.09.
- EMA 2015** European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of asthma. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2015.
- EMA Dupixent** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>, dostęp online: 2020.07.30.
- EudraVigilance** <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, dostęp online: 2020.07.30.
- GINA 2020** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. <https://ginasthma.org/gina-reports/>, dostęp online: 2020.10.09.
- Holgate 2004** Holgate S.T, Bousquet J, Chung K.F, Bisgaard H, Pauwels R, Fabbri L, Rabe K, Doherty M, Snell N.J.C, Cuss F, D'Amato M, Reginster J.Y., Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science: Asthma section. Summary of recommendations for the design of clinical trials and the registration of drugs used in the treatment of asthma. *Respir Med*. 2004 Jun;98(6):479-87.
- ICER 2020** ICER (Institute for Clinical and Economic Review), Biologic therapies for treatment of asthma associated with type 2 Inflammation: effectiveness, value, and valuebased price benchmarks. Final evidence report, 2018.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):264-9.
- Rate Ratio website** https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH717-QuantCore/PH717_ComparingFrequencies/PH717_ComparingFrequencies9.html dostęp online: 2020.07.30.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- VigiAcces** <http://www.vigiaccess.org/>, dostęp online: 2020.07.30.
- Weinstein 2018** Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, Joish VN, Amin N, Maroni J, Rowe P, Graham NMH, Teper A. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jul;142(1):171-177.e1.

Yancey 2019

Yancey SW, Bradford ES, Keene ON. Disease burden and efficacy of mepolizumab in patients with severe asthma and blood eosinophil counts of ≥ 150 -300 cells/ μ L. *Respir Med*. 2019 May;151:139-141.