

Analiza Kliniczna

TEZSPIRE™ (tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę AstraZeneca Pharma Poland.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 18 maja 2023 r.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Spis treści

Wykaz skrótów.....	13
Streszczenie	17
ANALIZA KLINICZNA	40
1 Cel opracowania.....	41
2 Metodyka	41
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	41
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	42
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	42
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	45
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	47
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	48
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	48
2.2 Ocena bezpieczeństwa	48
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	48
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	49
2.5 Analiza statystyczna.....	49
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	52
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	73
5 Tezepelumab + SoC vs placebo + SoC – badania z randomizacją	77
5.1 Opis metodyki włączonych badań	77
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	93
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	93
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	110
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	120
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	128
5.4 Skuteczność kliniczna.....	135
5.4.1 Zaostrzenia astmy	140
5.4.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	140
5.4.1.1.1 Populacja ITT.....	140

5.4.1.1.2	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii	142
5.4.1.1.3	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS..	146
5.4.1.1.4	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii.....	149
5.4.1.1.5	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wielkości dawki stosowanych ICS 156	
5.4.1.1.6	Wyniki w pozostałych raportowanych podgrupach.....	158
5.4.1.1.7	Podsumowanie wyników w podgrupach	161
5.4.1.2	Roczna częstość ciężkich zaostrzeń astmy.....	165
5.4.1.3	Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym.....	166
5.4.1.3.1	Populacja ITT.....	166
5.4.1.3.2	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii	167
5.4.1.3.3	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS..	168
5.4.1.3.4	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii.....	169
5.4.1.3.5	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wielkości dawki stosowanych ICS 170	
5.4.1.3.6	Wyniki w pozostałych raportowanych podgrupach.....	170
5.4.1.4	Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) wymagających hospitalizacji.....	172
5.4.1.5	Czas do pierwszego zaostrzenia astmy	173
5.4.1.6	Odsetek pacjentów z określoną liczbą zaostrzeń.....	173
5.4.1.7	Charakterystyka zaostrzeń astmy	174
5.4.2	Zaostrzenia astmy i nagłe pogorszenia – złożony punkt końcowy CompEx.....	177
5.4.3	Czynność płuc.....	179
5.4.3.1	Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 preBD	179
5.4.3.1.1	Populacja ITT.....	179
5.4.3.1.2	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii	181
5.4.3.1.3	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS..	183
5.4.3.1.4	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii.....	183
5.4.3.1.5	Wyniki w pozostałych raportowanych podgrupach.....	186
5.4.3.1.6	Podsumowanie wyników w podgrupach	189
5.4.3.2	Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 postBD	191
5.4.3.3	Zmiana wartości należnej FEV1 preBD.....	191

5.4.3.4	Zmiana bezwzględnej wartości FVC preBD	191
5.4.3.5	Zmiana bezwzględnej wartości FVC postBD	192
5.4.3.6	Zmiany wartości PEF	192
5.4.4	Kwestionariusz kontroli astmy ACQ-6	193
5.4.4.1	Zmiany średniego wyniku ACQ-6	193
5.4.4.1.1	Populacja ITT	193
5.4.4.1.2	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii	195
5.4.4.1.3	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS..	196
5.4.4.1.4	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii	197
5.4.4.1.5	Wyniki w pozostałych raportowanych podgrupach	198
5.4.4.1.6	Podsumowanie wyników w podgrupach	199
5.4.4.2	Ocena odpowiedzi na leczenie według ACQ-6	202
5.4.5	Dzienniczek objawów astmy (ASD)	203
5.4.5.1	Zmiany średniego wyniku ASD	203
5.4.5.1.1	Populacja ITT	203
5.4.5.1.2	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii	203
5.4.5.1.3	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii	204
5.4.5.1.4	Podsumowanie wyników w podgrupach	205
5.4.5.2	Odpowiedź na leczenie według zmian wyniku ASD	205
5.4.6	Kwestionariusz objawów astmy ASMA	206
5.4.6.1	Populacja ITT	206
5.4.6.2	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii	207
5.4.6.3	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii	207
5.4.6.4	Wyniki w pozostałych raportowanych podgrupach	208
5.4.6.5	Podsumowanie wyników w podgrupach	209
5.4.7	Jakość życia – AQLQ(S)+12	210
5.4.7.1	Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12	210
5.4.7.1.1	Populacja ITT	210
5.4.7.1.2	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii	211
5.4.7.1.3	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS..	212
5.4.7.1.4	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii	213
5.4.7.1.5	Wyniki w pozostałych raportowanych podgrupach	214

5.4.7.1.6	Podsumowanie wyników w podgrupach	215
5.4.7.2	Ocena odpowiedzi na leczenie według AQLQ(S)+12	217
5.4.8	Jakość życia SGRQ	218
5.4.8.1	Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii	218
5.4.9	Jakość życia EQ-5D-5L	219
5.4.10	Ocena ogólnej poprawy stanu zdrowia	220
5.4.11	Ocena zmniejszenia zużycia OCS	222
5.4.11.1	Zmniejszenie OCS według ustalonych kategorii	222
5.4.11.1.1	Populacja ITT	222
5.4.11.1.2	Podgrupy chorych wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii	223
5.4.11.2	Odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem dziennej dawki OCS	225
5.4.12	Zużycie leków ratunkowych	227
5.4.13	Odsetek nocnych wybudzeń wymagających leczenia ratunkowego	228
5.4.14	Ocena klinicznie istotnej remisji w trakcie leczenia	228
5.4.15	Ocena skuteczności w fazie wydłużonej – badanie <i>DESTINATION</i>	230
5.4.15.1	Populacja ITT	230
5.4.15.2	Podgrupy chorych wyróżnione względem wybranych czynników	233
5.5	Bezpieczeństwo	235
5.5.1	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AEs)	235
5.5.2	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs)	237
5.5.3	Zakończenie leczenia z powodu AEs	238
5.5.4	Nasilenie objawów astmy	240
5.5.5	Bakteryjne zapalenie oskrzeli	241
5.5.6	Ból głowy	241
5.5.7	Nadciśnienie tętnicze	243
5.5.8	Objawy grypopodobne	244
5.5.9	Reakcje w miejscu iniekcji	244
5.5.10	Zakażenia górnych dróg oddechowych	246
5.5.11	Zapalenie oskrzeli	246
5.5.12	Zapalenie śluzówki nosa i gardła	248
5.5.13	Zapalenie zatok	250
5.5.14	Zgon	250

5.5.15	Ocena bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów otrzymujących leczenie w ciężkiej astmie	251
5.5.16	Ocena bezpieczeństwa w fazie wydłużonej – badanie <i>DESTINATION</i>	252
6	Tezepelumab – badania bez randomizacji	255
6.1	Opis metodyki włączonych badań	255
6.2	Charakterystyka włączonej populacji	258
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	258
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	260
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	262
6.4	Skuteczność kliniczna	263
6.5	Bezpieczeństwo	265
7	Tezepelumab vs leki biologiczne – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)	269
7.1	Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz	269
7.1.1	Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego	269
7.1.2	Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim	275
7.1.3	Zakres analiz	278
7.2	Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim	282
7.3	Analiza heterogeniczności	284
7.3.1	Metodyka	284
7.3.2	Populacja	309
7.3.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	309
7.3.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	324
7.3.3	Interwencje	362
7.4	Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna	370
7.5	Skuteczność kliniczna	384
7.5.1	Tezepelumab w pełnej populacji	384
7.5.1.1	TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz vs OMA (astma alergiczna)	385
7.5.1.1.1	Podsumowanie wyników	385
7.5.1.1.2	Roczna częstość zaostrzeń (AAER)	386
7.5.1.1.3	Roczna częstość zaostrzeń (AAER) – pacjenci z wysokimi dawkami ICS	390

7.5.1.1.4	Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji	394
7.5.1.1.5	FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela.....	397
7.5.1.1.6	Kontrola astmy ACQ.....	401
7.5.1.1.7	Jakość życia AQLQ.....	405
7.5.1.1.8	Jakość życia SGRQ.....	408
7.5.1.2	TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz vs OMA (astma alergiczna)	
	412	
7.5.1.2.1	Podsumowanie wyników	412
7.5.1.2.2	Roczna częstość zaostrzeń (AAER)	414
7.5.1.2.3	Roczna częstość zaostrzeń (AAER) – pacjenci z wysokimi wyjściowymi dawkami ICS	
	418	
7.5.1.2.4	FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela.....	421
7.5.1.2.5	Kontrola astmy ACQ.....	425
7.5.1.2.6	Jakość życia AQLQ.....	429
7.5.1.2.7	Jakość życia SGRQ.....	432
7.5.1.3	TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA (astma alergiczna) – analiza	
	dotychczasowych punktów końcowych.....	435
7.5.1.3.1	Podsumowanie wyników	435
7.5.1.3.2	ACQ – klinicznie istotna poprawa	436
7.5.1.3.3	AQLQ – klinicznie istotna poprawa	439
7.5.2	Populacja chorych stosujących przewlekle OCS – TEZ vs leki biologiczne	442
7.5.2.1	Podsumowanie wyników	442
7.5.2.2	Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50%.....	445
7.5.2.2.1	Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50%, populacja chorych z liczbą eozynofili	
	≥ 150 komórek/ μ l	448
7.5.2.2.2	Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50%, populacja chorych z liczbą eozynofili	
	≥ 300 komórek/ μ l	450
7.5.2.3	Zakończenie stosowania OCS.....	452
7.5.3	Tezepelumab w podgrupach fenotypowych astmy.....	456
7.5.3.1	Astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP	457
7.5.3.1.1	Podsumowanie wyników	457
7.5.3.1.2	Roczna częstość zaostrzeń (AAER)	458

7.5.3.1.3	FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela.....	460
7.5.3.1.4	Kontrola astmy ACQ.....	463
7.5.3.1.5	AQLQ.....	465
7.5.3.2	Astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP	468
7.5.3.2.1	Podsumowanie wyników	468
7.5.3.2.2	Roczna częstość zaostrzeń (AAER)	469
7.5.3.2.3	FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela.....	471
7.5.3.2.4	Kontrola astmy ACQ.....	474
7.5.3.2.5	Jakość życia AQLQ.....	476
7.5.3.3	Astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l)..	479
7.5.3.3.1	Podsumowanie wyników	479
7.5.3.3.2	Roczna częstość zaostrzeń (AAER)	481
7.5.3.3.3	Roczna częstość zaostrzeń (AAER), populacja tezepelumabu kwalifikująca się do leczenia OMA według kryteriów EU.....	483
7.5.3.3.4	Roczna częstość zaostrzeń (AAER), astma alergiczna + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l – TEZ vs DUP	486
7.5.3.3.5	FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela.....	488
7.5.3.3.6	FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela, astma alergiczna + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l – TEZ vs DUP.....	491
7.5.3.3.7	Kontrola astmy ACQ.....	493
7.5.3.3.8	Jakość życia AQLQ.....	495
7.5.4	Populacje ogólne badań – TEZ vs leki biologiczne	498
7.5.4.1	Podsumowanie wyników	498
7.5.4.2	Roczna częstość zaostrzeń (AAER)	500
7.5.4.3	Roczna częstość zaostrzeń (AAER) – pacjenci z wysokimi wyjściowymi dawkami ICS	503
7.5.4.4	FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela.....	506
7.5.4.5	Kontrola astmy ACQ.....	509
7.5.4.6	Jakość życia AQLQ.....	512
7.5.5	Podsumowanie.....	516
7.6	Bezpieczeństwo	520
7.6.1	AEs ogółem.....	522
7.6.2	SAEs.....	526

7.6.3	Zgony.....	530
7.6.4	Zakończenie leczenia z powodu AEs.....	533
7.6.5	SAEs związane z leczeniem.....	537
7.6.6	Reakcje w miejscu iniekcji	540
7.6.7	SAEs związane z zaostrzeniami astmy	544
7.6.8	Nowotwory.....	547
7.6.9	Ciężkie zdarzenia sercowe.....	550
7.6.10	Reakcje anafilaktyczne	552
7.6.11	Podsumowanie	554
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	556
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	558
10	Badania w toku	560
11	Wyniki	563
12	Dyskusja	584
13	Ograniczenia	595
14	Wnioski końcowe	602
15	Załączniki.....	603
15.1	Analiza wrażliwości – wyniki metaanaliz skuteczności klinicznej wszystkich ocenianych badań TEZ vs placebo	603
15.1.1	Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER).....	603
15.1.2	Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym.....	603
15.1.3	Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD	604
15.1.4	Zmiany średniego wyniku ACQ-6	604
15.1.5	Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12	605
15.1.6	Zmiany średniego wyniku ASD	605
15.1	Analiza wrażliwości – wyniki metaanaliz oceny bezpieczeństwa wszystkich ocenianych badań TEZ vs placebo	606
15.1.1	Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AEs).....	606
15.1.2	Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane (SAEs).....	607
15.1.3	Zakończenie leczenia z powodu AEs	608
15.1.4	Nasilenie objawów astmy	609

15.1.5	Bakteryjne zapalenie oskrzeli.....	610
15.1.6	Ból głowy.....	611
15.1.7	Nadciśnienie tętnicze.....	612
15.1.8	Objawy grypopodobne.....	613
15.1.9	Reakcje w miejscu iniekcji.....	614
15.1.10	Zakażenia górnych dróg oddechowych.....	615
15.1.11	Zapalenie oskrzeli.....	616
15.1.12	Zapalenie śluzówki nosa i gardła.....	617
15.1.13	Zapalenie zatok.....	618
15.1.14	Zgon.....	619
15.2	Szczegółowe zestawienie wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	620
15.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	666
15.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2).....	666
15.3.2	Skala Jadad.....	671
15.3.3	Skala NICE.....	671
15.3.4	Skala NOS.....	672
15.3.5	Skala AMSTAR 2.....	674
15.3.6	Asthma Control Questionnaire (ACQ).....	681
15.3.7	Asthma Control Test (ACT).....	681
15.3.8	Global Effectiveness Treatment Evaluation (GETE).....	682
15.3.9	MedImmune Asthma Symptome Score (ASMA).....	682
15.3.10	Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ).....	682
15.3.11	St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).....	682
15.3.12	EQ-5D.....	683
15.4	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie.....	684
15.5	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą.....	743
15.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	751
15.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	759
15.8	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	768

15.9	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	770
15.10	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	771
15.11	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	773
15.11.1	Tezepelumab vs placebo – badania z randomizacją	773
15.11.1.1	CASCADE	773
15.11.1.2	PATHWAY	779
15.11.1.3	NAVIGATOR	787
15.11.1.4	SOURCE	798
15.11.1.5	DESTINATION	804
15.11.2	Tezepelumab – badania bez randomizacji	809
15.11.2.1	NOZOMI	809
	Wkład autorów w opracowanie raportu	813
	Spis Tabel	814
	Spis Wykresów	835
	Piśmiennictwo	848

Wykaz skrótów

AAER	Roczny wskaźnik zaostrzeń astmy (z ang. <i>Annualized Asthma Exacerbation Rate</i>)
ACQ	Kwestionariusz Kontroli Astmy (z ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i>)
ADA	Przeciwciała przeciwko leкови (z ang. <i>Anti-Drug-Antibodies</i>)
AER	Wskaźnik zaostrzeń astmy (z ang. <i>Asthma Exacerbation Rate</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i>)
AI	Automatyczny wstrzykiwacz (z ang. <i>Autoinjector</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa, ALAT, ALAT, ALAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
APFS	Ampułko-strzykawka z wyposażeniem (z ang. <i>Accessorized Pre-Filled Syringe</i>)
AQLQ	Kwestionariusz jakości życia w astmie (z ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>)
ARQL	Jakość życia związana z astmą (z ang. <i>Asthma-Related Quality Of Life</i>)
ASD	Dziennik objawów astmy (z ang. <i>Asthma Symptom Diary</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
bd.	Brak danych
BEN	Benralizumab
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CID	Istotna klinicznie różnica (z ang. <i>Clinically Important Difference</i>)
COVID-19	Ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>)
DPI	Suchy inhalator proszkowy (z ang. <i>Dry Powder Inhaler</i>)
DUP	Dupilumab
EAS	Populacja podlegająca analizie (z ang. <i>Evaluable Analysis Set</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EOD	Co drugi dzień (z ang. <i>Every Other Day</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ePRO	Elektroniczny dzienniczek pacjenta (z ang. <i>Electronic Patient Reported Outcome</i>)
EQ-VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>EuroQol Visual analogue scale</i>)

ER	Receptor estrogenowy (z ang. <i>Estrogen Receptor</i>)
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FVC	Natężona pojemność życiowa (z ang. <i>Forced Vital Capacity</i>)
GCP	Dobra Praktyka Kliniczna (z ang. <i>Good Clinical Practice</i>)
GGN	Górna granica normy
GINA	Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczenia Astmy (z ang. <i>The Global Initiative for Asthma</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HDM	Roztocze kurzu domowego (z ang. <i>House Dust Mites</i>)
HFA	Hydrofluoroalkan
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICS	Wziewne kortykosteroidy (z ang. <i>Inhaled Corticosteroides</i>)
IL	Interleukina
IL-13	Interleukina 13
IL-5	Interleukina 5
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (z ang. <i>International Unit</i>)
LABA	Długodziałający β 2-agonista (z ang. <i>Long-Acting B2-Agonist</i>)
LAMA	Długodziałający antagonistą muskarynowy (z ang. <i>Long-Acting Muscarinic Antagonist</i>)
LTE	Długoterminowa faza wydłużona (z ang. <i>Long-Term Extension</i>)
LTRA	Antagonista receptora leukotrienowego (z ang. <i>Leukotriene Receptor Antagonist</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
MDI	Inhalator ciśnieniowy (z ang. <i>Metered Dose Inhaler</i>)
MEP	Mepolizumab
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NDRP	Niedrobnokomórkowy rak płuca

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OCS	Doustne kortykosteroidy (z ang. <i>Oral Corticosteroids</i>)
OMA	Omalizumab
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PAR	Całoroczny alergiczny nieżyt nosa (z ang. <i>Perennial Allergic Rhinitis</i>)
PBO	Placebo
per	Percentyl
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Type</i>)
PK	Farmakokinetyka (z ang. <i>Pharmacokinetics</i>)
PL	Program Lekowy
postBD	Po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (z ang. <i>post Bronchodilator</i>)
PP	Populacja zgodna z protokołem badania (z ang. <i>Per-Protocol</i>)
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
preBD	Przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (z ang. <i>pre Bronchodilator</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PT	Pełen tekst
QFT-G	Test QuantiFERON-TB Gold
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RM	Rezonans magnetyczny

ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)
RQLQ	Kwestionariusz jakości życia w zapaleniu błony śluzowej nosa i spojówek (z ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
SABA	krótko działający agonista receptora β_2
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SC	Podskórnice (łac. <i>Subcutis</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SNOT-22	Zatokowo-nosowy wynik leczenia (z ang. <i>Sino-nasal Outcome Test</i>)
SOR	Szpitalny oddział ratunkowy
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TEZ	Tezepelumab
TK	Tomografia komputerowa
TLSP	Limfopoetyna zrębu grasicy (z ang. <i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego tezepelumabu (Tezspire™) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym ██████████

██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

██████████, w ramach programu lekowego.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny tezepelumabu w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*)** – tezepelumab (TEZ) podawany podskórnym (s.c.) w dawce 210 mg co 4 tygodnie, zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego + SoC
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*):**
 - **standardowe leczenie** stosowane w przebiegu ciężkiej astmy oskrzelowej (SoC +/- placebo)
 - **omalizumab + SoC** – w populacji **≥12 r.ż.** z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną i z całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml lub stwierdzoną

- jednoznacznie reaktywnością *in vitro* na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy <76 j.m./ml;
- **mepolizumab + SoC** lub **benralizumab + SoC** – w populacji chorych **≥18 r.ż** ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/ μ l na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub ≥ 150 komórek/ μ l, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥ 5 mg dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0$ g (w przeliczeniu na prednizon);
 - **dupilumab + SoC** –
 - w populacji pacjentów **≥18 r.ż.** z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 350 komórek/ μ l na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub ≥ 150 komórek/ μ l, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥ 5 mg dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi $\geq 1,0$ g (w przeliczeniu na prednizon).
 - w populacji pacjentów **≥12 r.ż.** z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥ 150 komórek/mikrolitr na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie oraz z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE – całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml.
 - W ramach porównania pośredniego – badania porównujące wymienione jako komparatory leki biologiczne (+ SoC) między sobą lub z SoC +/- placebo.
 - **Punkty końcowe (O, z ang. *outcomes*)** – częstość zaostrzeń astmy, czynność płuc, objawy astmy i ich kontrola (ACQ, ACT, ASMA, GETE), jakość życia (AQLQ, SGQR, EQ-5D), zużycie leków ratunkowych, konieczność stosowania doustnych glikokortykosteroidów, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo
 - **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *study design*):**
 - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych oraz abstrakty doniesień konferencyjnych do badań włączonych w formie pełnotekstowej,
 - w ramach porównania pośredniego: badania RCT w formie pełnotekstowej.
- Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.
- Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną.

Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 14 opracowań wtórnych, w tym 8 przeglądów systematycznych z metaanalizą: *Abdelgalil 2022, Ando 2022, Edris 2019, Chen 2023, Menzies-Gow 2022a, Nopsopon 2023, Pitre 2023 i Zoumot 2022*, oraz 6 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: *Cheng 2021, Feist 2023, Gauvreau 2020, Pianigiani 2023, Ragnoli 2022, Roy 2022*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym. Wnioski z przeglądów systematycznych były zgodne z wnioskami niniejszej analizy – w większości przypadków tezepelumab charakteryzowała podobna skuteczność do analizowanych komparatorów, a lek uzyskiwał wysoką pozycję w rankingach skuteczności obliczanych dla leków biologicznych.

TEZ + SoC vs SoC + PBO – badania RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 5 prób klinicznych z randomizacją, porównujących terapię tezepelumabem do placebo, w populacji dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku ≥ 12 lat (*NAVIGATOR, DESTINATION*), oraz wyłącznie w populacji dorosłych pacjentów, w wieku od 18 lat (*PATHWAY, SOURCE, CASCADE*) z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania średnich do dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym. Wszystkie odnalezione badania były wielośrodowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przy czym badanie *DESTINATION* stanowiło randomizowaną, kontrolowaną placebo, długoterminową fazę wydłużoną (LTE), którego populację stanowili pacjenci, którzy ukończyli 52- i 48-tygodniowe badania *NAVIGATOR*

i *SOURCE*. W badaniu *CASCADE* w ramach oceny skuteczności klinicznej ocenie poddano klinicznie nieistotne punkty końcowe, dlatego jego wyniki wykorzystano jedynie w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa.

Badania *NAVIGATOR* oraz *DESTINATION* były dużymi próbami, uwzględniającymi odpowiednio 1059 i 1209 pacjentów, natomiast w próbach *PATHWAY, SOURCE* oraz *CASCADE* włączono kolejno 275, 150 oraz 116 chorych. W każdym z badań założono hipotezę *superiority* – oprócz badania *DESTINATION*, gdzie nie były formalnie testowane żadne hipotezy statystyczne.

Średni wiek pacjentów w analizowanych badaniach był podobny, wynosił około 50 lat, pomimo różnic w kryteriach włączenia. Włączeni pacjenci charakteryzowali się niekontrolowaną astmą, o czym świadczy uzyskany średni wynik ACQ-6 wynoszący około 2,4 – najwyższy średni wynik był obserwowany w badaniu *NAVIGATOR*.

Wśród analizowanych badań, próby *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY* były dużymi badaniami klinicznymi oceniającymi pacjentów w okresie 52 tygodni leczenia i miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu, głównie w kontekście wpływu na częstość zaostrzeń astmy (badanie *NAVIGATOR* było badaniem rejestracyjnym). Badanie *SOURCE* z kolei oceniało mniej liczną grupę pacjentów leczonych 48 tygodni, stosujących przewlekle OCS, a głównym celem tej próby była ocena wpływu terapii tezepelumabu na możliwość zmniejszenia ich dawki. Biorąc to pod uwagę, w ocenę skuteczności klinicznej oparto głównie o badania *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY*, wykonując w miarę dostępności danych ich metaanalizę, natomiast wyniki próby *SOURCE* były przedstawiane osobno (w ramach analizy

wrażliwości, dla istotnych punktów końcowych wykonano metaanalizy uwzględniające badanie *SOURCE*).

Skuteczność kliniczna

Roczna częstość zaostrzeń astmy. Tezepelumab istotnie zmniejszał roczną częstość zaostrzeń astmy w porównaniu ze standardowym leczeniem (metaanaliza *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*): stosunek częstości wyniósł 0,42 (95% CI: 0,36; 0,50) i był istotny statystycznie ($p < 0,0001$), a także istotny klinicznie z uwagi na wielkość efektu ($\leq 0,8$). W podgrupie docelowej dla programu lekowego pacjentów z ciężką astmą (czyli otrzymujących średnie dawki ICS+LABA + OCS, lub wysokie dawki ICS+LABA ± OCS) połączona analiza badań *PATHWAY/NAVIGATOR* wskazywała również na istotną klinicznie i statystycznie redukcję częstości zaostrzeń astmy: 0,37 (95% CI: 0,30; 0,45). Podobne wyniki odnotowano w podgrupie stosującej wysokie dawki ICS (metaanaliza *PATHWAY/NAVIGATOR*): 0,38 (95% CI: 0,31; 0,47), $p < 0,0001$. Wynik w tej podgrupie zgodnej z kryteriami programu były liczbowo lepsze niż w populacji ITT, co świadczy, że w przypadku punktów końcowych, gdzie nie wyróżniono podgrupy jedynie z astmą ciężką rezultaty należy traktować jako konserwatywne dla tezepelumabu.

Obserwacje te potwierdzono w szeregu analizowanych podgrup, w tym wyróżnionych ze względu na biomarkery fenotypów astmy czy przewlekłe stosowanie OCS, w których obserwowano spójne wyniki jak w całej analizowanej populacji i w większości przypadków obserwowany efekt był istotny statystycznie.

W mniejszym badaniu *SOURCE* stosunek rocznej częstości zaostrzeń wynosił 0,69 (95% CI: 0,44; 1,09) i choć obserwowano istotną

klinicznie redukcję tych zdarzeń, to wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej. Celem badania nie była jednak ocena redukcji częstości zaostrzeń, a przede wszystkim zaplanowana protokołem ocena redukcji OCS przy zachowanej kontroli astmy.

Roczna częstość ciężkich zaostrzeń astmy. W badaniu *PATHWAY* rozpatrywano zaostrzenia wymagające hospitalizacji >24 godzin, ich częstość w grupie tezepelumabu w porównaniu do standardowego leczenia była klinicznie i statystycznie mniejsza: stosunek częstości = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,71); $p = 0,017$).

Roczna częstość zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym. W połączonej analizie badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*, wśród wyróżnionych chorych z astmą ciężką (średnie dawki ICS+LABA + OCS, lub wysokie dawki ICS+LABA ± OCS), czyli zgodnej z programem lekowym, obserwowano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości tych zdarzeń w grupie tezepelumabu: stosunek częstości = 0,19 (95% CI: 0,11; 0,34). W mniejszym badaniu *SOURCE* obserwowano liczbowe zmniejszenie częstości zaostrzeń w grupie tezepelumabu, ale różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej: 0,59 (95% CI: 0,19; 1,82).

Roczna częstość zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji. W wyniku metaanalizy (*PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*) odnotowano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu do placebo: stosunek częstości wyniósł 0,15 (95% CI: 0,08; 0,30) i był znamienny statystycznie ($p < 0,0001$).

Czas do pierwszego zaostrzenia astmy. W badaniu *PATHWAY* obserwowano istotne

wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia astmy po zastosowaniu tezepelumabu: HR = 0,45 (95% CI: 0,26; 0,75), p = 0,002. Liczbowo obserwowano również zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiego zaostrzenia astmy (zaostrzenie z hospitalizacją >24 godzin) w danym czasie, ale różnice pomiędzy analizowanymi grupami w tym wypadku nie przekroczyły znamienności statystycznej (odnotowano kilka razy mniej takich zdarzeń): HR = 0,33 (95% CI: 0,09; 1,21), p = 0,077.

Zaostrzenia astmy i nagłe pogorszenia – złożony punkt końcowy CompEx. W badaniu *NAVIGATOR* (doniesienie *Brusselle 2022*) analizowano również złożony punkt końcowy – CompEx (ang. *composite of asthma exacerbations and acute worsening events*), obejmujący zaostrzenia astmy i zdarzenia nagłego pogorszenia (na podstawie szczytowego przepływu wydechowego [PEF], stosowania leków doraźnych i objawów astmy). Tezepelumab zmniejszył roczną częstość zdarzeń CompEx w porównaniu do PBO/SoC o 55% (95% CI: 45; 62). Czas do pierwszego zdarzenia CompEx był istotnie statystycznie dłuższy w grupie tezepelumabu względem grupy kontrolnej, HR = 0,60 (95% CI: 0,52; 0,70).

Czynność płuc – zmiana bezwzględnej wartości FEV1 preBD. Metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* wskazywała na istotne zwiększenie wartości FEV1 po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu do placebo – różnica w zmianie od wartości wyjściowej pomiędzy grupami wynosiła 0,13 (95% CI: 0,09; 0,17) litra i była istotna statystycznie (p < 0,0001) oraz klinicznie ($\geq 0,1$ l). Wyniki świadczące o istotnej poprawie FEV1 odnotowano również w połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR*, w zgodnej z programem lekowym podgrupie chorych z ciężką astmą (średnie dawki ICS+LABA + OCS, lub wysokie dawki ICS+LABA ± OCS): MD = 0,16

litra (95% CI: 0,10; 0,21) i była istotna statystycznie i klinicznie. W badaniu *SOURCE* różnica pomiędzy grupami była dwukrotnie wyższa i wyniosła 0,26 litra (95% CI: 0,13; 0,39), co wynik był klinicznie i statystycznie znamienny. Obserwacje te potwierdzono w szeregu analizowanych podgrup wyróżnionych ze względu na biomarkery fenotypów astmy, gdzie obserwowano spójne wyniki, które były w większości także znamienne statystycznie. **Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 postBD** oceniana w badaniu *PATHWAY* wskazywała na istotne (statystycznie i klinicznie) zwiększenie wartości FEV1 mierzonej po podaniu leku rozkurczającego oskrzela w grupie chorych otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo: MD = 0,16 litra (95% CI: 0,06; 0,26), p = 0,0018. W badaniu *PATHWAY* różnica **zmian wartości należnej FEV1 preBD** w należnej wartości FEV1 między grupami wyniosła 8,26 punktów procentowych (95% CI: 2,50; 14,03) i była statystycznie istotna (p = 0,005). Informacje o **zmianie bezwzględnej wartości FVC preBD** przedstawiono w badaniu *PATHWAY*, była ona większa w grupie tezepelumabu, ale różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: MD = 0,13 litra (95% CI: -0,01; 0,27), p = 0,0643. Natomiast różnice w zmianie **bezwzględnej wartości FVC postBD** wskazywały na istotną poprawę po zastosowaniu tezepelumabu: MD = 0,18 litra (95% CI: 0,07; 0,29), p = 0,0014 (*PATHWAY*). Informacje o zmianie wartości PEF przedstawiono w badaniu *NAVIGATOR*. Różnica pomiędzy grupami w porannym PEF (zmiana średniej tygodniowej wartości maksymalnego przepływu wydechowego) wyniosła 16,6 litra na minutę (95% CI: 8,1; 25,1) i była statystycznie istotna. Z kolei różnica w PEF mierzonym wieczorem pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła 14,9 litra na minutę (95% CI: 6,3; 23,4) i osiągnęła znamienność statystyczną.

Kontrola objawów astmy ACQ-6. Wynik metaanalizy badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* wskazywał na istotną poprawę kontroli objawów astmy (zmniejszenie wyniku ACQ-6) u pacjentów leczonych tezepelumabem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: MD = -0,32 punktu (95% CI: -0,44; -0,21), $p < 0,0001$. Podobną zmienną poprawę po stronie tezepelumabu obserwowano w połączonej populacji badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*, w zgodnej z programem lekowym podgrupie chorych z ciężką astmą (średnie dawki ICS+LABA + OCS, lub wysokie dawki ICS+LABA ± OCS): MD = -0,35 (95% CI: -0,49; -0,21), a także w badaniu *SOURCE*, gdzie różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,37 punktów (95% CI: -0,71; -0,02) i była statystycznie istotna. Wyniki analizy w podgrupach były spójne z wynikami analiz w całej badanej populacji, w tym dla podgrup fenotypowych astmy.

Objawy astmy (ASD – *asthma symptoms diary*). W badaniu *NAVIGATOR* różnica pomiędzy grupami w wyniku ASD wyniosła -0,12 punktów (95% CI: -0,19; -0,04) i była statystycznie istotna ($p = 0,002$), co oznaczało istotną statystycznie poprawę objawów astmy po zastosowaniu tezepelumabu. Natomiast w badaniu *SOURCE* obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej: MD = -0,10 punktów (95% CI: -0,29; 0,09). Przeprowadzone analizy potwierdzały spójny wynik w podgrupach, w tym wyróżnionych ze względu na biomarkery fenotypów astmy.

Objawy astmy (ASMA - *MedImmune Asthma Symptom Score*). Informacje o zmianie wyniku kwestionariusza ASMA przedstawiono w badaniu *PATHWAY*, różnica między grupami wskazywała na korzyść tezepelumabu, ale wynik był na progu istotności statystycznej: MD = -0,15 punktów (95% CI: -0,29; 0,00); $p = 0,052$.

Jakość życia – *Asthma Quality of Life Questionnaire AQLQ(S)+12*. Wynik metaanalizy badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* wskazywał na poprawę jakości życia pacjentów po zastosowaniu tezepelumabu: różnica wobec grupy placebo istotna statystycznie: MD = 0,31 (95% CI: 0,19; 0,44), $p < 0,0001$. W badaniu *SOURCE* różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,36 punktów (95% CI: 0,01; 0,70) i również była statystycznie istotna. Wyniki w podgrupach były spójne, w tym wyróżnionych ze względu na biomarkery fenotypów astmy.

W badaniu *PATHWAY* analizowano również prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy wyniku kwestionariusza AQLQ(S)+12 (zmiany o przynajmniej 0,5 punktu): odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów uzyskujących ten punkt końcowy w grupie otrzymującej tezepelumab, w porównaniu do grupy kontrolnej: 76,3% vs 63,8%, RB = 1,20 (95% CI: 1,03; 1,40), $p = 0,0209$; NNT = 8 (95% CI: 5; 47).

Jakość życia – *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*. W badaniu *NAVIGATOR* średnia zmiana wyniku tego kwestionariusza dla grupy otrzymującej TEZ wyniosła -21,91 punktów, podczas gdy dla grupy otrzymującej placebo było to -15,86 punktów. Oznacza to, że pacjenci otrzymujący TEZ odnotowali poprawę o 6,05 (95% CI: -8,74; -3,37) punktów większą, co była zmienną statystycznie i klinicznie wynikiem. Wyniki potwierdzono w podgrupach wyróżnionych względem statusu alergii.

Jakość życia –EQ-5D-5L. W badaniu *NAVIGATOR*, u chorych otrzymujących tezepelumab, odnotowano poprawę w ocenie jakości życia na podstawie wyniku skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L. Średnia zmiana tego wskaźnika wyniosła 14,64 punktu u chorych leczonych tezepelumabem, podczas gdy u chorych

otrzymujących placebo zmiana ta wyniosła 11,86 punktu. Różnica między tymi grupami była statystycznie istotna: MD = 2,78 punktów (95% CI: 0,81; 4,75).

Ocena ogólnej poprawy stanu zdrowia. W badaniu *NAVIGATOR* oceniano ogólną poprawę stanu zdrowia pacjenta w opinii lekarza (CGI, ang. *clinician global impression*) oraz pacjenta (PGI, ang. *patient global impression*). W przypadku oceny lekarza, w grupie leczonej interwencją 19,9% pacjentów otrzymało ocenę "bardzo duża poprawa" stanu zdrowia, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten wynosił 12,6%. Różnica między grupami była istotna statystycznie: RB = 1,58 (95% CI: 1,17; 2,13), $p = 0,0025$, NNT = 14 (95% CI: 9; 38). Również istotnie częściej pacjenci leczeni tezepelumabem uzyskiwali ocenę „duża poprawa”: 41,2% vs 27,7%, RB = 1,49 (95% CI: 1,24; 1,78), $p < 0,0001$, NNT = 8 (95% CI: 6; 14). Odsetek pacjentów ocenionych jako "minimalna poprawa" lub "brak zmian" był istotnie niższy u pacjentów otrzymujących tezepelumab, natomiast w grupie interwencji odsetek pacjentów ocenionych jako "minimalne pogorszenie" lub "duże pogorszenie" i „bardzo duże pogorszenie” był niższy niż w grupie placebo, jednak różnice te nie były istotne statystycznie.

W przypadku oceny pacjenta, w grupie leczonej interwencją 53,2% pacjentów otrzymało ocenę "bardzo duża poprawa" stanu zdrowia, podczas gdy w grupie standardowego leczenia odsetek ten wynosił 39,1% - różnice te były istotne statystycznie, RB = 1,36 (95% CI: 1,18; 1,57), $p < 0,0001$, NNT = 8 (95% CI: 5; 13). Z kolei istotnie mniej pacjentów z grupy tezepelumabu doświadczało braku zmiany stanu zdrowia (kategoria „brak zmian”), natomiast w pozostałych kategoriach nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Zmniejszenie dawek stosowanych przewlekłe

OCS. Ocena zmniejszenia zużycia OCS przeprowadzona została w badaniu *SOURCE*, którego głównym punktem końcowym była ocena skategoryzowanego procentowego zmniejszenia OCS, przy braku utraty kontroli astmy. W badaniu uwzględniono pacjentów, którzy wyjściowo otrzymywali OCS. Ogółem, różnice pomiędzy ocenianymi grupami w skumulowanej szansie uzyskania wyższej kategorii procentowego zmniejszenia dawki OCS nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: OR = 1,28 (95% CI: 0,69; 2,35), $p = 0,43$. Natomiast skumulowana szansa była istotnie większa w grupie tezepelumabu w przypadku podgrupy wyróżnionych na liczbę eozynofili: ≥ 150 komórek/ μ l: OR = 2,58 (95% CI: 1,16; 5,75) oraz ≥ 300 komórek/ μ l: OR = 3,49 (95% CI: 1,16; 10,49).

Zarówno prawdopodobieństwo 100% zmniejszenia dziennej dawki OCS, jak i 50% zmniejszenia obserwowano częściej w grupie tezepelumabu, ale obserwowane różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej. Prawdopodobieństwo zmniejszenia dawki do poziomu ≤ 5 mg było praktycznie równe w obu grupach. Autorzy publikacji zwracają jednak uwagę, że w badaniu *SOURCE* widoczna była duża odpowiedź w grupie placebo; odsetek pacjentów w grupie PBO (+ SoC) uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję dawki OCS był wysoki (69,7%), co powoduje, że mimo iż w grupie TEZ (+ SOC) ten odsetek wyższy (74,3%), różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej. Ten odsetek chorych z redukcją OCS w grupie placebo był znacznie większy niż w pozostałych podobnych badaniach oceniających redukcję dawek OCS. Należy

w związku z tym zwrócić uwagę, że okres redukcji dawki OCS w badaniu *SOURCE* wynosił 36 tygodni i był znacznie dłuższy niż w pozostałych podobnych, co umożliwiło większej liczbie chorych redukcję OCS, w tym również w grupie placebo. Ponadto zgodnie z protokołem badania *SOURCE*, badacze byli zachęceni do rozważenia kontynuacji redukcji dziennej dawki OCS także u chorych, u których wystąpiły zaostrzenia lub u których nie osiągnięto pełnej kontroli astmy. Dlatego pacjenci leczeni PBO + SoC mieli możliwość dalszego zmniejszania dawki OCS pomimo wyższego wskaźnika zaostrzeń niż u chorych leczonych TEZ + SoC. Dodatkowo w badaniu *SOURCE* duży odsetek pacjentów (34%) miał wyjściową liczbę eozynofili <150 komórek/ μl , 65% pacjentów ≤ 300 komórek/ μl , a tylko 35% pacjentów miało wysoką eozynofilię, czyli >300 komórek/ μl . U pacjentów z astmą „nie-eozynofilową” obserwuje się gorszą odpowiedź na kortykosteroidy i dlatego można łatwiej zmniejszyć dawkę OCS. Oczywiście trudno jednoznacznie ocenić ilu z tych chorych rzeczywiście nie wykazywało fenotypu eozynofilowego (prawdziwa astma nie-eozynofilowa), a u ilu niska eozynofilia była konsekwencją przewlekłego stosowania OCS. Niemniej wykonana dodatkowo analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na eozynofilię wskazuje już na istotny statystycznie wpływ tezepelumabu powyżej progu 150 komórek/ μl : RR = 1,26 (95% CI: 1,03; 1,53), $p = 0,0250$, NNT = 6 (95% CI: 3,33), który jest jeszcze wyższy w podgrupie ≥ 300 komórek/ μl : 1,36 (95% CI: 1,04; 1,78), $p = 0,0233$, NNT = 4 (95% CI: 3; 17).

Zużycie leków ratunkowych. W badaniu *NAVIGATOR* średnia liczba użycia leków ratunkowych w grupie otrzymującej ocenianą interwencję (tezepelumab, TEZ) była nieco niższa niż w grupie placebo, ale różnica nie przekroczyła

istotności statystycznej: MD = -0,17 (95% CI: -0,55; 0,21). Podobnie

W badaniu *NAVIGATOR* przedstawiono również liczbę i odsetek pacjentów, którzy doświadczali wybudzeń nocnych wymagających zastosowania leczenia ratunkowego. W badaniu *NAVIGATOR* stosowanie ocenianej interwencji (tezepelumab, TEZ) wiązało się ze statystycznie nieistotną (-3,29%; 95% CI: -7,13%, 0,54%) redukcją średniego odsetka wybudzeń nocnych wymagających podania leczenia ratunkowego w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Ocena klinicznie istotnej remisji w trakcie leczenia. W doniesieniu konferencyjnym *Castro 2022* do badania *NAVIGATOR* przedstawiono informacje odnośnie liczby oraz odsetka pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotną poprawę danego ocenianego parametru (przez spełnienie określonych kryteriów), a także uzyskanie ogólnie klinicznej remisji (uzyskanie odpowiedniej poprawy każdego z ocenianych parametrów). Szansa uzyskania istotnej klinicznie poprawy była istotnie wyższa u pacjentów otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo w większości ocenianych parametrów, z wyjątkiem oceny stanu zdrowia przez pacjenta. Klinicznie istotną remisję (definiowaną przez uzyskanie klinicznie istotnej poprawy we wszystkich rozpatrywanych parametrach) uzyskiwało istotnie więcej chorych otrzymujących tezepelumab: 12,7% vs 4,4%, OR = 3,31 (95% CI: 1,86; 5,88). Poprawę wyniku danego punktu końcowego wynoszącą dwukrotność minimalnej istotnej klinicznie różnicy obserwowano u istotnie większego odsetka pacjentów otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (*doniesienie Jackson 2023*). W 52 tygodniu badania iloraz szans uzyskania takiej poprawy ACQ-6 dla porównania TEZ vs PBO wynosił 1,87 (95% CI: 1,43; 2,45), w przypadku oceny

AQLQ(S)+12 wynosił 1,74 (95% CI: 1,34; 2,27), oceny ASD – 1,53 (95% CI: 1,07; 2,18) a także 1,81 (95% CI: 1,32; 2,49) w przypadku SGRQ.

Ocena skuteczności w fazie wydłużonej – badanie DESTINATION. W badaniu DESTINATION oceniano pacjentów uczestniczących w badaniach NAVIGATOR oraz SOURCE, których leczono przez dodatkowy rok (łącznie pacjenci byli leczeni i obserwowani przez 104 tygodnie). Analiza główna była wykonana w populacji pacjentów, którzy byli poddani randomizacji i otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji bez względu na to, czy zostali włączeni do badania DESTINATION. Dodatkowa analiza została wykonana w populacji pacjentów włączonych do badania DESTINATION.

W przypadku oceny AAER ogółem, obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostreżeń u pacjentów otrzymujących tezepelumab w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno wśród pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu NAVIGATOR, stosunek częstości: 0,42 (95% CI: 0,35; 0,51), jak i w badaniu SOURCE: 0,61 (95% CI: 0,38; 0,96). W populacji pacjentów uczestniczących wyjściowo w badaniu NAVIGATOR czas do pierwszego zaostrzenia astmy był istotnie dłuższy u chorych przydzielonych do leczenia tezepelumabem niż do placebo, HR = 0,64 (95% CI: 0,54; 0,75). W dłuższym okresie obserwacji potwierdzono więc istotną skuteczność tezepelumabu w zmniejszaniu rocznej liczby zaostreżeń, którą obserwowano w badaniach prowadzonych w rocznym okresie obserwacji.

Podobnie, obserwowano zmniejszenie częstości zaostreżeń związanych z hospitalizacją lub wizytą na oddziale ratunkowym po zastosowaniu tezepelumabu, ale stosunek częstości w obu grupach wskazywał na istotny statystycznie wynik jedynie w grupie pacjentów uczestniczących

wcześniej w badaniu NAVIGATOR: 0,21 (95% CI: 0,13; 0,36), natomiast u pacjentów uczestniczących w badaniu SOURCE wynik nie był znaczący: 0,41 (95% CI: 0,14; 1,22).

Wyniki w podgrupach potwierdzały wynik głównej analizy badania, wskazując na podobny kierunek efektu oraz jego wielkość.

Bezpieczeństwo

Główną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o 2 badania – PATHWAY oraz NAVIGATOR. Oprócz głównej analizy, wykonano dodatkową analizę, której celem było sprawdzenie jak uwzględnienie badań CASCADE i SOURCE (różniące się metodyką oraz populacją od wspomnianych badań) wpłynie na wynik bezpieczeństwa – wyniki tej dodatkowej analizy podsumowano w załączniku do niniejszego raportu.

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych. W ramach ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych rozpatrywano ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs, ryzyko wystąpienia ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych (SAEs), a także ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs. Metaanalizy danych z badań PATHWAY oraz NAVIGATOR wskazywały na:

- podobne ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (AEs) w porównaniu TEZ z PBO/SoC: RR = 0,96 (95% CI: 0,91; 1,02), p = 0,1958;
- istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia SAEs w porównaniu TEZ z PBO/SoC: RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,97), p = 0,0306, NNT = 27 (95% CI: 14; 259);
- podobne ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu

TEZ z PBO/SoC: RR = 0,65 (95% CI: 0,33; 1,30), p = 0,2271

Poszczególne zdarzenia niepożądane. W ocenie poszczególnych, często występujących zdarzeń niepożądanych obserwowano następujące wyniki dla porównania tezepelumabu ze standardowym leczeniem:

- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia nasilenia objawów astmy: RR = 0,52 (95% CI: 0,37; 0,67), p < 0,0001, NNT = 13 (95% CI: 9; 21) (metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku bakteryjnego zapalenia oskrzeli: 1,42 (95% CI: 0,77; 2,61), p = 0,2597 (badanie *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku bólów głowy: RR = 1,05 (95% CI: 0,73; 1,51), p = 0,8055, RD = 0,00 (95% CI: -0,03; 0,03), p = 0,8054 (metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku wystąpienia nadciśnienia tętniczego: 1,05 (95% CI: 0,59; 1,86), p = 0,8636 (badanie *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku objawów grypopodobnych: 0,87 (95% CI: 0,48; 1,59), p = 0,6463 (badanie *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku reakcji w miejscu iniekcji: RR = 1,21 (95% CI: 0,70; 2,09), p = 0,5020, RD = 0,01 (95% CI: -0,01; 0,03), p = 0,4926 (metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*);
- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych: RR = 0,68 (95% CI: 0,50; 0,93), p = 0,0148, NNT = 20 (95% CI: 11; 94), p = 0,0136 (badanie *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku zapalenia oskrzeli: RR = 0,76 (95% CI: 0,48; 1,20), p = 0,2348, RD = -0,01 (95% CI: -0,04; 0,01),

p = 0,2325 (metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*);

- brak istotnych różnic w ryzyku zapalenia śluzówki nosa i gardła: RR = 1,02 (95% CI: 0,82; 1,26), p = 0,8896, RD = 0,00 (95% CI: -0,04; 0,04), p = 0,8896 (metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*);
- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia zatok: RR = 0,48 (95% CI: 0,28; 0,81), p = 0,0066, NNT = 26 (95% CI: 15; 85) (badanie *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku zgonu: 0,20 (95% CI: 0,01; 4,18), p = 0,3002 (badanie *NAVIGATOR* – dwa zgony odnotowano jedynie w grupie kontrolnej i nie były związane z astmą);

Podobne zależności odnotowano w ocenie prowadzonej w podgrupie chorych otrzymujących leczenie astmy ciężkiej.

Ocena bezpieczeństwa w fazie wydłużonej – badanie *DESTINATION*. Ogółem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, uwzględniająca czas ekspozycji na leczenie była niższa wśród chorych, którzy w ramach badań podstawowych otrzymywali TEZ, w porównaniu do chorych otrzymujących w badaniach podstawowych placebo. Podobny trend obserwowano w przypadku AEs prowadzących do zakończenia leczenia, natomiast częstość zgonów była nieco wyższa u chorych otrzymujących TEZ – zaznaczono jednak, że żaden ze zgonów odnotowanych w badaniu nie został uznany za związany ze stosowanym leczeniem przez niezależną, zaślepioną komisję.

Tezepelumab – badania bez randomizacji

NOZOMI (NCT04048343) to otwarte, jednoramienne badanie eksperymentalne III fazy

oceniające tezepelumab (TEZ) u 65 japońskich chorych na ciężką astmę, niekontrolowaną mimo leczenia (*Shinkai 2023*). W badaniu analizowano długoterminowe (52 tygodnie) bezpieczeństwo stosowania podskórnego (sc) tezepelumabu (TEZ) 210 mg co 4 tygodnie (Q4W), dodatkowo zbadano wpływ tezepelumabu na zaostrzenia astmy, czynność płuc i kontrolę astmy.

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji tezepelumabu stanowiła w badaniu *NOZOMI* pierwszorzędowy punkt końcowy. Natomiast ocena skuteczności klinicznej – analizę eksploracyjną.

Bezpieczeństwo

Ogółem w trakcie okresu obserwacji u 39 (60,0%) pacjentów raportowano 94 zdarzenia niepożądane, spośród których najczęstszym AEs było zapalenie nosa i gardła u 13 (20,0%) chorych. Najczęściej stwierdzano AEs o łagodnym nasileniu (u 13 pacjentów, 49,2%), a AEs o nasileniu umiarkowanym bądź ciężkim (*severe*) raportowano odpowiednio u 5 (7,7%) i 2 (3,1%) chorych. U 2 pacjentów (3,1%) wystąpiły AEs uznane przez badaczy za związane z leczeniem – były to łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które ustąpiły samoistnie (bez leczenia). SAEs raportowano u 4 (6,2%) pacjentów, u każdego po 1 zdarzeniu. Wszystkie SAEs zostały ocenione przez badaczy za niezwiązane z leczeniem tezepelumabem.

Spośród AESI w trakcie okresu obserwacji ciężkie (*severe*) zakażenia stwierdzono u 9 (13,8%) pacjentów: opryszczka jamy ustnej i półpasiec (każdy u 2 pacjentów, 3,1%), zapalenie migdałków, ropień płuc, opryszczka narządów płciowych, grypa i wirusowe zapalenie żołądka i jelit (każde u 1 pacjenta, 1,5%). Żadne z tych AESI nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem tezepelumabem.

W trakcie badania raportowano czasowe wstrzymanie podawania tezepelumabu z powodu AEs u 6 (9,2%) pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Oszacowana roczna częstość zaostrzeń astmy (**AAER**) wyniosła 0,11 zdarzeń na pacjento-rok. Spośród 65 pacjentów leczonych tezepelumabem w trakcie zaplanowanego okresu leczenia jedno zaostrzenie astmy stwierdzono u 3 (4,6%) pacjentów, a dwa zaostrzenia – u 2 (3,1%) pacjentów. Wszystkie przypadki zaostrzeń leczono kortykosteroidami ogólnoustrojowymi, a jeden pacjent wymagał wizyty w SOR. Żadne z zaostrzeń nie skutkowało hospitalizacją pacjenta.

W trakcie leczenia tezepelumabem odnotowano wzrost **preBD FEV1** od początkowej średniej wartości 2,257 litrów do 2,329 litrów w 52. tygodniu. Średnia zmiana od wartości początkowej wyniosła 0,075 litrów (SD: 0,226).

Spośród 63 pacjentów uwzględnionych w analizie oceny **kontroli astmy** za pomocą kwestionariusza **ACQ-6**, większość pacjentów wykazała odpowiedź na leczenie – 45 (71,4%) pacjentów uzyskało zmniejszenie wyniku ACQ-6 o $\geq 0,5$ punktu.

Tezepelumab vs leki biologiczne – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących tezepelumab z lekami biologicznymi finansowanymi w programie lekowym (omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem), przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator, którym była standardowa terapia stosowana w leczeniu astmy (SoC) – w uwzględnionych badaniach każda z rozpatrywanych terapii była

dodawana do standardowego leczenia i porównywana z tym standardowym leczeniem. W przeważającej większości badań zastosowano zaślepienie i w grupie kontrolnej celem zaślepienia interwencji podawano także placebo (PBO/SoC), dodawane do standardowej terapii. Ze względu na dużą liczbę badań oraz stosunkowo dużą liczbę ocenianych interwencji, porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę metaanalizy sieciowej (NMA, z ang. *network meta analysis*) – metoda ta pozwala na jednoczesne szacowanie bezpośrednich i pośrednich efektów pomiędzy ocenianymi interwencjami na podstawie sieci zależności, które tworzą dzięki porównaniom prowadzonym w konkretnych badaniach, metaanalizując jednocześnie wyniki badań oceniających takie samo porównanie.

Do porównania pośredniego włączono badania zawierające wyniki oceny poszukiwanej interwencji: tezepelumabu podawanego w dawkowaniu zarejestrowanym w dawce 210 mg co 4 tygodnie (TEZ 210 mg Q4W) z komparatorami podawanymi w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego tj.: omalizumab (OMA), mepolizumab (MEP), benralizumab (BEN) i dupilumab (DUP).

Włączono 29 badań, oceniających następujące porównania:

- TEZ 210 mg Q4W vs PBO – *CASCADE* [publikacje *Diver 2021, Emson 2020*]; *NAVIGATOR* [publikacje *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023b*]; *PATHWAY* [publikacje *Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023b*], *SOURCE* [publikacje *Wechsler 2020, Wechsler 2022*];
- OMA vs PBO – badania *Bardelas 2012; Busse 2013; Chanez 2010, ETOPA* [publikacje *Ayres 2004, Niven 2008*]; *EXALT* [publikacje

Bousquet 2011, Siergiejko 2011]; *EXTRA* [publikacje *Hanania 2011, Hanania 2013*]; *Holgate 2004; Hoshino 2012; INNOVATE* [publikacje *Humbert 2005, Humbert 2008*]; *Li 2016* [publikacje *Li 2016, Li 2020*]; *Ohta 2009; Trischler 2021; QUALITX* [publikacja *Rubin 2012*];

- MEP vs PBO – badania *MENSA* [publikacje *Ortega 2014, Ortega 2016, Prazma 2021*]; *MUSCA* [publikacja *Chupp 2017*]; *SIRIUS* [publikacja *Bel 2014*];
- BEN vs PBO – badania *ALIZE* [publikacja *Zeitlin 2018*]; *ANDHI* [publikacja *Harrison 2021*]; *CALIMA* [publikacje *FitzGerald 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017*]; *SIROCCO* [publikacje *Bleeker 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017*]; *SOLANA* [publikacja *Panettieri 2020*]; *ZONDA* [publikacje *Nair 2017, Chupp 2019*];
- DUP vs PBO – badania: *QUEST* [publikacje *Bourdin 2021, Busse 2018, Busse 2020, Busse 2021, Castro 2018, Castro 2020, Corren 2020a, Corren 2021b, Rabe 2022*]; *VENTURE* [publikacje *Rabe 2018, Rabe 2020*]; *Wenzel 2016* [publikacje *Wenzel 2016, Corren 2019, Corren 2019a*].

Wszystkie badania wchodzące w sieć porównania pośredniego były wielośrodowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, z wyjątkiem badań *ETOPA, EXALT, Hoshino 2012, QULITX*, w których nie zastosowano zaślepienia. Dla większości badań dostępne były szczegółowe informacje dotyczące przebiegu procedury randomizacji oraz opis sposobu utrzymywania zaślepienia. Z tego względu uznano, że w większości charakteryzowały się one bardzo dobrą jakością, z przypisaną wg klasyfikacji AOTMIIT oceną IIA, a w skali Jadad 5 punktów. O obniżeniu oceny zdecydowano dla prób: *Bardelas 2012, Li 2016* (do 4

punktów), *EXALT*, *Holgate 2004*, *Ohta 2009* (do 3 punktów) – z powodu braku szczegółowego opisu procesu randomizacji, *Hoshino 2012*, *QUALITX* (do 2 punktów) i *ETOPA* (1 punkt) – z powodu braku zaślepienia.

Ogółem, prawie w każdej z włączonych prób zaplanowano analizę skuteczności w populacji ITT/mITT, wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Analiza bezpieczeństwa we wszystkich próbach prowadzona była wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Do uwzględnionych prób włączano chorych dorosłych (*CASCADE*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *Chanez 2010*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SOLANA*, *ZONDA*, *Wenzel 2016*) oraz młodzież i dorosłych (*NAVIGATOR*, *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ALIZE*, *SIROCCO*, *QUEST*, *VENTURE*) chorych na astmę umiarkowaną lub ciężką, u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo leczenia. Leczenie to obejmowało podawanie ICS w średnich/wysokich dawkach (*CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *Busse 2013*, *ETOPA*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *ALIZE*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *QUEST*, *Wenzel 2016*) lub ICS w co najmniej średnich dawkach (*Bardelas 2012*) lub ICS w wysokich dawkach (*Chanez 2010*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *NATAIR*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ANDHI*, *SOLANA*, *ZONDA*, *VENTURE*) stosowane w połączeniu z ≥ 1 dodatkowym lekiem kontrolującym astmę. Szczególna sytuacja zachodziła w przypadku badania *ETOPA* (średnie do wysokich dawki ICS, ale nie zawsze z dodatkowym leczeniem), ale odnaleziono wyniki w docelowej podgrupie chorych (wysokie ICS+LABA). Najczęściej wskazywano, że lekami

tymi mogły być LABA, a w dalszej kolejności LTRA, LAMA, teofilina, kromony, OCS. Ponadto w części prób jako warunek konieczny podczas kwalifikacji wskazano przewlekłe leczenie podtrzymujące OCS, w okresie ≥ 6 miesięcy przed włączeniem (*SOURCE*, *SIRIUS*, *ZONDA*, *VENTURE*). Celem tych badań była ocena wpływu badanych leków na zużycie kortykosteroidów systemowych.

W ramach prowadzonego porównania pośredniego zaplanowano ocenę skuteczności klinicznej w następujących istotnych klinicznie punktach końcowych:

- Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER, ang. *annualized asthma exacerbation rate*), w tym osobno analizowano częstość zaostrzeń skutkujących hospitalizacją;
- Czynność płuc wyrażona przez ocenę zmian wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), mierzonej przed podaniem leków rozkurczających oskrzela;
- Kontrola objawów astmy wyrażona przez zmianę wyniku kwestionariusza ACQ;
- Ocena jakości życia pacjentów z astmą, wyrażona przez zmianę wyniku kwestionariuszy AQLQ oraz SGRQ;
- Ocena zmian dodatkowej terapii OCS w populacji pacjentów, u których stosowanie przewlekłe stosowanie OCS było wymagane; rozpatrywano zmniejszenie dawek stosowanych OCS o przynajmniej 50% oraz możliwość całkowitego zakończenia stosowania OCS;
- Ocena bezpieczeństwa.

Porównanie pośrednie miało głównie na celu porównawczą ocenę tezepelumabu i wybranych komparatorów w populacjach jak najbardziej zbliżonych do proponowanego programu lekowego w przypadku tezepelumabu, oraz do aktualnego programu dla omalizumabu, benralizumabu, dupilumabu oraz mepolizumabu. Ze

względu na dostępność wyników, nie wszystkie punkty końcowe mogły być w takiej populacji ocenione, ponadto często populacje uwzględnionych badań nie w pełni odpowiadały populacji zdefiniowanej w programach lekowych – w związku z tym, przeprowadzono również szereg dodatkowych analiz, mających na celu weryfikację wyników obserwowanych w głównym wariancie analizy. Ostatecznie, przeprowadzono porównanie pośrednie w następujących wariantach (wyróżnionych głównie ze względu na fenotypy choroby, przy kryteriach jak najbardziej zbliżonych do zapisów obecnego programu lekowego dla komparatorów uwzględniając próg eozynofilii):

- **Tezepelumab w pełnej populacji:** w ramach tego wariantu, po stronie tezepelumabu wykorzystano dane w pełnej populacji ocenianej w uwzględnionych badaniach (ciężka, niekontrolowana astma, bez wyróżniania fenotypów astmy zgodnie z proponowanym programem lekowym), natomiast po stronie komparatorów przedstawiono dane dla dedykowanego dla danego leku fenotypu astmy, zgodnie z kryteriami obecnego programu lekowego, tzn. ciężkiej, niekontrolowanej astmy eozynofilowej w przypadku benralizumabu, mepolizumabu, astmy Th2-zależnej dla dupilumabu oraz astmy alergicznej dla omalizumabu. Z uwagi na fakt, że astma eozynofilowa jest definiowana przy różnych progach liczby eozynofili we krwi (≥ 150 lub bardziej restrykcyjnie definiowanej ≥ 300 komórek/ μl) – były to kryteria najbardziej zbliżone do zapisów programu lekowego, oraz na fakt, że niektóre punkty końcowe nie były raportowane w podgrupach eozynofilii, opisywany wariant podzielono dodatkowo na trzy podwarianty:
 - tezepelumab w pełnej populacji vs benralizumab, mepolizumab i dupilumab w populacji z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl oraz omalizumab w populacji z astmą alergiczną
 - tezepelumab w pełnej populacji vs benralizumab, mepolizumab i dupilumab w populacji z eozynofilią ≥ 300 komórek/ μl oraz omalizumab w populacji z astmą alergiczną
 - tezepelumab w pełnej populacji vs benralizumab w populacji ogólnej oraz omalizumab w populacji z astmą alergiczną: wariant ten dotyczył jedynie oceny odsetka z klinicznie istotnymi zmianami wyniku kwestionariuszy ACQ oraz AQLQ;
- **Tezepelumab w podgrupach fenotypowych astmy:** w tym wariancie przeprowadzono porównanie tezepelumabu w podgrupie chorych prezentujących fenotyp zgodny z fenotypem dedykowanym ocenianemu komparatorowi, zgodnie z kryteriami programu lekowego (w przypadku eozynofilii przy różnych progach możliwie zbliżonych do zapisów programu lekowego):
 - astma eozynofilowa (≥ 150 komórek/ μl) – tezepelumab vs mepolizumab, benralizumab oraz dupilumab;
 - astma eozynofilowa (≥ 300 komórek/ μl) – tezepelumab vs mepolizumab, benralizumab oraz dupilumab;
 - astma alergiczna (alergia na całoroczne alergeny wziewne, alternatywny wariant uwzględniający populację kwalifikującą się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ) – tezepelumab vs omalizumab oraz dupilumab (w tym przypadku w populacji z astmą alergiczną i eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl zgodnie z zapisami programu; dodatkowo wykonano warianty obliczeń dla porównania TEZ vs DUP, w których po stronie tezepelumabu również wykorzystano analogiczną populację).
- **Populacja chorych wyjściowo stosujących OCS:** w ramach tego wariantu uwzględniono

badania prowadzone w specyficznej populacji, odbiegającej od populacji uwzględnionych w pozostałych badaniach, do których włączano wyłącznie chorych wymagających wyjściowo przewlekłego stosowania OCS; w ramach tego wariantu oceniono punkty końcowe będące głównym przedmiotem oceny w tych badaniach, czyli możliwość zmniejszenia dawki stosowanych OCS lub zakończenia takiego leczenia. Dodatkowo ze względu na różnice w odpowiedzi na OCS w zależności od eozynofili wykonano dodatkowe obliczenia w podgrupach z eozynofilią ≥ 150 oraz ≥ 300 komórek/ μl ;

- **Ogólne populacje badań:** w tym dodatkowym wariantcie tym zarówno po stronie tezepelumabu, jak i komparatorów uwzględniono dane raportowane dla pełnych populacji ocenianych badań, czyli pacjentów ogólnie z ciężką, niekontrolowaną astmą, bez względu na kryteria astmy eozynofilowej w przypadku BEN, MEP i DUP.

Wybrane do analizy porównania pośredniego dane analizowano w powyższych wariantach analizy według dostępności danego punktu w uwzględnionych badaniach, stąd nie wszystkie punkty końcowe były obecne w poszczególnych wariantach analizy. W przypadku danych dla tezepelumabu, w pierwszej kolejności w obliczeniach wykorzystywano dostępne dane z badań *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY* – gdy dane dla danego punktu końcowego nie były dostępne w obu tych badaniach, w obliczeniach wykorzystywano wynik oceny w połączonej populacji obu tych badań (dane w publikacji *Corren 2023b*). Ogółem, starano się ekstrahować dane w populacji jak najbardziej zbliżonych do populacji docelowych analizowanych leków (w szczególności, dane dla pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS wraz z dodatkowym leczeniem), co nie

zawsze było możliwe – gdy dane dla poszukiwanej populacji nie były dostępne, wykorzystywano dane z bardziej ogólnej populacji.

Skuteczność kliniczna

Tezepelumab w pełnej populacji

W ocenie porównującej **pełną populację TEZ z BEN, MEP, DUP w populacji z astmą eozynofilową (próg 150 komórek/ μl) oraz z OMA w populacji za astmą alergiczną**, dla zaostrzeń astmy w porównaniu z każdym z komparatorów obserwowano liczbową redukcję częstości tych zdarzeń w przypadku tezepelumabu, ale w większości wariantów różnice nie przekroczyły ani istotności statystycznej ani klinicznej. W analizie rocznej częstości zaostrzeń odnotowano jej istotne zmniejszenie w porównaniu z omalizumabem: 0,63 (95% CrI: 0,39; 0,93), ponadto wynik osiągnął próg minimalnej istotnej klinicznie różnicy (redukcja częstości zaostrzeń o przynajmniej 20%, czyli stosunek częstości $\leq 80\%$). Należy mieć jednak na uwadze pewne różnice w definicjach tego punktu końcowego w przypadku omalizumabu, gdzie w przeciwieństwie do pozostałych badań w definicji nie zastosowano kryterium hospitalizacji lub wizyty na SOR. Próg minimalnej, istotnej klinicznie różnicy osiągnięto również w porównaniu z benralizumabem, ale wynik nie był znamieny statystycznie: 0,70 (95% CrI: 0,42; 1,06). W analizie uwzględniającej jedynie wysokie dawki ICS również w porównaniu z każdym z komparatorów obserwowano liczbową redukcję częstości tych zdarzeń w przypadku tezepelumabu. Tezepelumab istotnie zmniejszał roczną częstość zaostrzeń w porównaniu z omalizumabem 0,58 (95% CrI: 0,34; 0,92) i był znamieny statystycznie i klinicznie. Podobnie, w porównaniu z benralizumabem wynik był istotny statystycznie i klinicznie, ale znajdował się na granicy progu

znamienności: 0,634 (95% CrI: 0,360; 0,996). Także roczna częstość zaostrzeń astmy skutkujących koniecznością hospitalizacji była liczbowo niższa w przypadku tezepelumabu w porównaniu do omalizumabu oraz mepolizumabu, ale istotny statystycznie efekt obserwowano jedynie w porównaniu z omalizumabem: stosunek częstości zaostrzeń pomiędzy tymi grupami wynosił 0,34 (95% CrI: 0,13; 0,84).

Gdy po stronie BEN, MEP oraz DUP wykorzystano wyniki dla populacji z astmą eozynofilową zdefiniowaną przez próg ≥ 300 komórek/ μl , w żadnym z porównań (w tym z OMA) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, choć w przypadku porównania z omalizumabem oraz benralizumabem obserwowano klinicznie istotną wielkość efektu ($\leq 0,8$).

Tezepelumab oraz oceniane komparatory podobnie wpływały na czynność płuc (zmiany FEV1), kontrolę astmy (zmiany kwestionariusza ACQ), oraz jakość życia pacjentów (zmiany wyników kwestionariuszy AQLQ, SGRQ), niezależnie od ocenianego progu eozynofilii.

Podobnie, nie odnotowano znamienych różnic w odsetkach chorych z klinicznie istotną poprawą ACQ i AQLQ – dodatkowy wariant analizy TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA.

Tezepelumab w podgrupach fenotypowych astmy

Tezepelumab w porównaniu z każdym z leków biologicznych zmniejszał roczną częstość zaostrzeń astmy, ale jedyne istotne wyniki odnotowano dla porównania z benralizumabem, w analizie, gdzie uwzględniano dane dla pacjentów z **astmą eozynofilową definiowaną progiem ≥ 150 komórek/ μl** : 0,64 (95% CrI: 0,50; 0,83), co było jednocześnie klinicznie istotnym wynikiem. W obliczeniach zakładających taki próg

eozynofilii obserwowano również istotną statystycznie (ale nie klinicznie) poprawę jakości życia chorych (zmiana AQLQ), w porównaniu z benralizumabem: MD = 0,22 punktu (95% CrI: 0,01; 0,42). Nie odnotowano natomiast istotnych różnic w czynności płuc (FEV1) oraz kontroli astmy (ACQ) pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Gdy w obliczeniach uwzględniono wyniki przy bardziej restrykcyjnym progu eozynofilii (≥ 300 komórek/ μl), obserwowano podobną skuteczność analizowanych interwencji w zakresie rocznej częstości zaostrzeń, a także pozostałych ocenianych punktów końcowych (ACQ, AQLQ). Odnotowano jedynie istotną statystycznie (oraz klinicznie) poprawę czynności płuc w porównaniu z benralizumabem: 0,10 litra (95% CrI: 0,01; 0,19).

W porównaniu z omalizumabem i dupilumabem, w populacji chorych z **astmą alergiczną** obserwowano podobną skuteczność ocenianych interwencji we wszystkich ocenianych punktach końcowych (AAER, FEV1, ACQ, AQLQ), z wyjątkiem wariantu analizy AAER gdzie po stronie tezepelumabu wykorzystano dane w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem według kryteriów europejskich – w wariancie tym stosunek rocznej częstości zaostrzeń w grupie TEZ vs OMA wyniósł 0,47 (95% CrI: 0,21; 0,96) i był istotny statystycznie i klinicznie. Istotny statystycznie oraz klinicznie wynik obserwowano również w dodatkowym porównaniu tezepelumabu z dupilumabem, gdzie po obu stronach porównania wykorzystano dane dla populacji chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl i astmą alergiczną: RR = 0,56 (95% CrI: 0,39; 0,81).

Populacja chorych stosujących przewlekle OCS

Niektóre z badań prowadzone były w populacji chorych, którzy wyjściowo musieli stosować przewlekłe OCS i w badaniach tych założono w protokole próbę redukcji dawek tych leków – dotyczyło to prawdopodobieństwa zmniejszenia dawki stosowanych OCS o przynajmniej 50% oraz prawdopodobieństwo zakończenia stosowania OCS. Taka populacja była oceniana w badaniach *SOURCE*, *ZONDA*, *VENTURE* oraz *SIRIUS*, które z uwagi na ten fakt były oceniane oddzielnie i nie łączono ich wyników z pozostałymi badaniami w sieciach porównań pośrednich. Informacje dotyczące możliwości zakończenia stosowania OCS przedstawiono również w badaniu *EXALT* (podgrupa chorych z ogólnej populacji, wymagająca dodatkowo wyjściowo stosowania OCS).

W większości porównań nie stwierdzano różnic w prawdopodobieństwie zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50% pomiędzy tezepelumabem a komparatorami, z wyjątkiem porównania z dupilumabem w dawce 300 mg, gdzie stwierdzono istotnie niższą szansę uzyskania takiego zmniejszenia po zastosowaniu tezepelumabu: OR = 0,36 (95% CrI: 0,14; 0,94). Analogicznie, prawdopodobieństwo zakończenia stosowania OCS było podobne u chorych otrzymujących tezepelumab w porównaniu z omalizumabem, mepolizumabem oraz dupilumabem, natomiast dla porównania z benralizumabem obserwowano istotne zmniejszenie szansy zakończenia stosowania OCS po stronie tezepelumabu: OR = 0,28 (95% CrI: 0,08; 0,91).

Należy przy tym mieć na uwadze ograniczenia przedstawionej analizy związane z ograniczeniami badania *SOURCE*. W badaniu *SOURCE* widoczna była duża odpowiedź w grupie placebo; odsetek pacjentów w grupie PBO (+ SoC) uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję dawki OCS był wysoki (69,7%), co powoduje, że efekt względny jest

mniejszy liczbowo, mimo iż w grupie TEZ (+ SOC) odsetek pacjentów był jeszcze wyższy (74,3%). Obserwowany odsetek chorych z redukcją OCS w grupie placebo badania *SOURCE* był znacznie większy niż w pozostałych badaniach oceniających redukcję dawki OCS – *SIRIUS* dla mepolizumabu, *ZONDA* dla benralizumabu, *VENTURE* dla dupilumabu, w których odsetki pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję dawki OCS w grupach placebo wyniosły odpowiednio 33,3%, 37,3% i 53,3%. Należy jednak zwrócić uwagę, że okres redukcji dawki OCS w badaniu *SOURCE* wynosił 36 tygodni i był znacznie dłuższy niż w pozostałych badaniach – 16 tygodni w *VENTURE* i *SIRIUS*, 20 tygodni w *ZONDA*. Dłuższy okres w badaniu *SOURCE* umożliwił wszystkim pacjentom, również tym leczonym PBO + SOC, większą redukcję ich dziennych dawek OCS w porównaniu z pozostałymi badaniami. Ponadto zgodnie z protokołem badania *SOURCE*, badacze byli zachęceni do rozważenia kontynuacji redukcji dziennej dawki OCS także u chorych, u których wystąpiły zaostrzenia lub u których nie osiągnięto pełnej kontroli astmy. Dlatego pacjenci leczeni PBO + SoC mieli możliwość dalszego zmniejszania dawki OCS pomimo wyższego wskaźnika zaostrzeń niż u chorych leczonych TEZ + SoC. W pozostałych podobnych badaniach dla komparatorów dalsza redukcja dawki OCS nie była możliwa po wystąpieniu jednego lub dwóch zaostrzeń astmy lub przy niespełnieniu kryteriów kontroli astmy. Dodatkowo w badaniu *SOURCE* duży odsetek pacjentów (34%) miał wyjściową liczbę eozynofili < 150 komórek/ μl , 65% pacjentów ≤ 300 komórek/ μl , a tylko 35% pacjentów miało wysoką eozynofilię, czyli > 300 komórek/ μl . U pacjentów z astmą „nie-eozynofilową” obserwuje się gorszą odpowiedź na kortykosteroidy i dlatego można łatwiej zmniejszyć dawkę OCS. Oczywiście trudno jednoznacznie ocenić ilu z tych chorych rzeczywiście nie wykazywało fenotypu eozynofilowego (prawdziwa

astma nie-eozynofilowa), a u ilu niska eozynofilia była konsekwencją przewlekłego stosowania OCS. Niemniej w badaniach *ZONDA* i *SIRIUS* nie włączano pacjentów z eozynofilią poniżej 150 komórek/ μl , a w badaniu *VENTURE* około 29% chorych miało taką eozynofilię i co ciekawe w grupie otrzymującej placebo także obserwowano wysoką częstość redukcji dawek OCS ($\geq 50\%$ redukcję dawki u 54%).

Mając na uwadze powyższe przeprowadzono dodatkową analizę w podgrupach chorych z eozynofilią powyżej progu 150 komórek/ μl , w tym wariacie w żadnym porównaniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic, a dodatkowo zmienił się kierunek efektu w przypadku porównania z MEP i BEN (tezepelumab zwiększył liczbowo szansę zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%). Podobnie w przypadku progu 300 komórek/ μl zmienił się kierunek efektu w porównaniu z DUP, gdzie w wariacie podstawowym obserwowano istotne różnice na niekorzyść tezepelumabu.

Populacje ogólne badań

W tym dodatkowym wariacie analizy, w którym uwzględniono dane dla ogólnej populacji badań (bez uwzględniania różnic w definicjach fenotypów astmy), podobnie jak w wariacie podstawowym analizy obserwowano istotne klinicznie i statystycznie zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń w porównaniu z omalizumabem: stosunek częstości = 0,61 (95% CI: 0,37; 0,98), a w przypadku wykorzystania danych dla populacji otrzymujących wysokie dawki ICS – z omalizumabem: 0,58 (95% CI: 0,33; 0,95) i benralizumabem: 0,59 (95% CI: 0,33; 0,93). Dla pozostałych punktów końcowych rozpatrywanych w tym wariacie (FEV1, ACQ, AQLQ) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami biologicznymi.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpieczeństwa terapii tezepelumabem (TEZ) z lekami biologicznymi wykonano dla wybranych zdarzeń niepożądanych za pomocą porównania pośredniego (NMA lub klasyczna metoda Buchera w przypadku punktów końcowych o bardzo małej liczbie zdarzeń). Dla większości przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic między TEZ a komparatorami: AEs ogółem, zakończenie leczenia z powodu AEs, reakcje w miejscu iniekcji, zgony, SAEs związane z leczeniem, nowotwory, ciężkie zdarzenia sercowe i reakcje anafilaktyczne. Jedyne istotne statystycznie wyniki uzyskano dla:

- SAEs – wykazano, że TEZ istotnie statystycznie zmniejsza szansę ich wystąpienia w porównaniu do DUP 300, OR = 0,57 (95% CrI: 0,35; 0,93) – obserwowane istotne różnice należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na odmienne podejście przy wliczaniu zdarzeń zaostrzeń astmy do AEs w poszczególnych badaniach; porównanie z pozostałymi komparatorami (OMA, MEP, BEN, DUP 200) nie wykazało znamienych statystycznie różnic;
- SAEs związanych z zaostrzeniami astmy – wykazano, że TEZ istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko ich wystąpienia w porównaniu do BEN, RR = 0,49 (95% CI: 0,25; 0,91) – ograniczeniem są różne definicje tego punktu końcowego w poszczególnych badaniach; porównanie z pozostałymi komparatorami (OMA, MEP) nie wykazało znamienych statystycznie różnic.

Wnioski

Tezepelumab, to nowy lek biologiczny, który jest przeciwciałem blokującym aktywność nabłonkowej cytokiny – limfopoetyny zrębu

grasicy (TSLP), poprzez związanie się z nią i uniemożliwienie jej przyłączenia się do receptora. W przebiegu astmy, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Z uwagi na fakt, że TSLP znajduje się na szczycie kaskady zapalnej w astmie, zahamowanie jej działania poprzez podanie tezepelumabu powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych, w tym tych biomarkerów charakterystycznych dla fenotypu alergicznego oraz eozynofilowego/Th2-zależnego astmy – eozynofilii i IgE. Umożliwia to efektywne działanie leku niezależnie od fenotypu astmy ciężkiej oraz obecności biomarkerów.

Na podstawie wiarygodnych badań klinicznych z randomizacją i zaślepieniem wykazano, że tezepelumab w porównaniu ze standardowym leczeniem wykazuje istotną statystycznie korzyść poprzez zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń astmy, poprawę czynności płuc, poprawę kontroli astmy i jakości życia pacjentów. Ponadto podczas leczenia TEZ nie raportuje się częściej żadnych istotnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu ze standardowym leczeniem, z wyjątkiem większej częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Szeroka metaanaliza sieciowa wskazuje, że efektywność kliniczna tezepelumabu kształtuje się co najmniej na podobnym poziomie, jak innych leków biologicznych, refundowanych obecnie w warunkach polskich.

Refundacja leczenia tezepelumabem w ramach programu lekowego pozwoli na objęcie leczeniem biologicznym pacjentów bez obecności odpowiednich biomarkerów fenotypu astmy, obecnie pozbawionych dostępu do jakiegokolwiek terapii biologicznej, u których w chwili obecnej nierzadko stosuje się obciążające dla organizmu GKS systemowe. Z drugiej strony,

w przypadku pacjentów spełniających kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, zwiększy spektrum dostępnych leków biologicznych.

Punkt końcowy		TEZ [anty-TLSP] vs				
		anty-IgE	anty-IL5	anty-ILSR	anty-IL4R	
		OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Tezepelumab w pełnej populacji vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/μl) oraz vs OMA (astma alergiczna)						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	0,63 (0,39; 0,93)	0,91 (0,52; 1,44)	<u>0,70 (0,42; 1,06)</u>	0,88 (0,46; 1,51)	0,89 (0,47; 1,54)
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) – pacjenci z wysoką dawką ICS	Stosunek częstości (95% CrI)	0,58 (0,34; 0,92)	0,82 (0,44; 1,36)	0,63 (0,36; 1,00)	<u>0,79 (0,39; 1,43)</u>	0,81 (0,40; 1,45)
Częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji	Stosunek częstości (95% CrI)	0,34 (0,13; 0,84)	0,49 (0,17; 1,45)	×	×	×
Czynność płuc FEV1 [l]	MD (95% CrI)	0,07 (-0,00; 0,14)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,00 (-0,07; 0,07)	-0,03 (-0,14; 0,08)	<u>-0,10 (-0,21; 0,01)</u>
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	0,14 (-0,54; 0,84)	0,11 (-0,58; 0,80)	-0,01 (-0,60; 0,59)	-0,05 (-0,91; 0,81)	0,11 (-0,75; 0,96)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	-0,40 (-1,37; 0,52)	×	0,08 (-1,04; 1,20)	×	×
Jakość życia SGRQ	MD (95% CrI)	×	1,35 (-2,07; 4,75)	1,70 (-1,97; 5,37)	×	×
Tezepelumab w pełnej populacji vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/μl) oraz vs OMA (astma alergiczna)						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	<u>0,61 (0,34; 1,03)</u>	1,00 (0,43; 2,17)	<u>0,74 (0,39; 1,30)</u>	1,25 (0,61; 2,57)	0,99 (0,47; 1,99)
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) – pacjenci z wysoką dawką ICS	Stosunek częstości (95% CrI)	<u>0,56 (0,26; 1,10)</u>	0,89 (0,31; 2,27)	<u>0,66 (0,29; 1,32)</u>	1,01 (0,35; 2,54)	0,85 (0,30; 2,15)
Czynność płuc FEV1 [l]	MD (95% CrI)	0,07 (-0,05; 0,19)	×	0,00 (-0,12; 0,12)	<u>-0,11 (-0,26; 0,03)</u>	<u>-0,12 (-0,27; 0,04)</u>
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	0,14 (-0,51; 0,80)	×	0,07 (-0,49; 0,64)	0,17 (-0,49; 0,84)	0,12 (-0,55; 0,79)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	-0,39 (-1,20; 0,37)	×	0,00 (-0,92; 0,93)	-0,25 (-1,18; 0,66)	-0,21 (-1,13; 0,71)
Jakość życia SGRQ	MD (95% CrI)	×	×	3,36 (-12,83; 19,65)	×	×
TEZ w pełnej populacji vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych						
ACQ – klinicznie istotna poprawa	OR (95% CrI)	1,11 (0,53; 2,35)	1,00 (0,49; 2,07)	1,37 (0,67; 2,85)	×	×

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Punkt końcowy		TEZ [anty-TLSP] vs				
		anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
		OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
AQLQ – klinicznie istotna poprawa	OR (95% CrI)	0,74 (0,09; 5,35)	×	×	×	×
Astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	×	0,83 (0,62; 1,12)	0,64 (0,50; 0,83)	0,80 (0,58; 1,11)	0,82 (0,60; 1,13)
Czynność płuc FEV1 [I]	MD (95% CrI)	×	0,06 (-0,02; 0,14)	0,04 (-0,03; 0,11)	0,01 (-0,10; 0,12)	-0,06 (-0,17; 0,05)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	×	0,01 (-0,45; 0,47)	-0,12 (-0,52; 0,31)	-0,15 (-0,70; 0,40)	0,01 (-0,54; 0,56)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	×	×	0,22 (0,01; 0,42)	×	×
Astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	×	<u>0,74 (0,19; 2,85)</u>	<u>0,55 (0,19; 1,64)</u>	0,94 (0,31; 3,36)	<u>0,74 (0,23; 2,53)</u>
Czynność płuc FEV1 [I]	MD (95% CrI)	×	×	0,10 (0,01; 0,19)	0,01 (-0,11; 0,13)	-0,02 (-0,14; 0,10)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	×	×	-0,13 (-0,35; 0,08)	-0,02 (-0,32; 0,28)	-0,07 (-0,36; 0,23)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	×	×	0,24 (-0,01; 0,49)	0,07 (-0,19; 0,34)	0,07 (-0,20; 0,34)
Astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/μl)						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	<u>0,57 (0,24; 1,12)</u>	×	×	0,82 (0,25; 2,16)	<u>0,63 (0,19; 1,65)</u>
Roczna częstość zaostrzeń (AAER), kwalifikacja do OMA wg kryteriów EU	Stosunek częstości (95% CrI)	0,47 (0,21; 0,96)	×	×	<u>0,67 (0,23; 1,77)</u>	<u>0,51 (0,18; 1,36)</u>
Roczna częstość zaostrzeń (AAER), astma alergiczna + eozynofilia ≥ 150 TEZ vs DUP	Stosunek częstości (95% CrI)	×	×	×	<u>0,74 (0,51; 1,05)</u>	0,56 (0,39; 0,81)
Czynność płuc FEV1 [I]	MD (95% CrI)	0,03 (-0,11; 0,19)	×	×	-0,07 (-0,28; 0,16)	-0,07 (-0,28; 0,16)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Punkt końcowy		TEZ [anty-TLSP] vs				
		anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
		OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Czynność płuc FEV1 [l], astma alergiczna + eozynofilia ≥ 150 – TEZ i DUP	MD (95% CrI)	×	×	×	-0,03 (-0,14; 0,08)	-0,03 (-0,14; 0,08)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	0,21 (-1,28; 1,72)	×	×	-0,05 (-1,78; 1,68)	0,18 (-1,55; 1,91)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	-0,40 (-2,06; 1,21)	×	×	×	×
TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS						
Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50%	OR (95% CrI)	×	0,54 (0,20; 1,47)	0,39 (0,14; 1,04)	0,36 (0,14; 0,94)	×
Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50% podgrupa z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μ l	OR (95% CrI)	×	1,54 (0,42; 6,24)	1,10 (0,31; 4,41)	0,83 (0,23; 3,38)	×
Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50% podgrupa z eozynofilią ≥ 300 komórek/ μ l	OR (95% CrI)	×	×	×	2,23 (0,21; 72,82)	×
Zakończenie stosowania OCS	OR (95% CrI)	0,40 (0,07; 1,64)	0,64 (0,16; 2,35)	0,28 (0,08; 0,91)	0,51 (0,22; 1,21)	×
Analiza dodatkowa, populacje ogólne analizowanych badań						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	0,61 (0,37; 0,98)	0,89 (0,48; 1,52)	0,65 (0,38; 1,01)	0,75 (0,42; 1,37)	0,81 (0,45; 1,45)
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) – pacjenci z wysoką dawką ICS	Stosunek częstości (95% CrI)	0,58 (0,33; 0,95)	0,81 (0,42; 1,40)	0,59 (0,33; 0,93)	0,58 (0,28; 1,10)	0,67 (0,32; 1,26)
Czynność płuc FEV1 [l]	MD (95% CrI)	0,07 (-0,00; 0,14)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,02 (-0,05; 0,09)	-0,02 (-0,10; 0,06)	-0,05 (-0,13; 0,04)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	0,13 (-0,34; 0,61)	0,11 (-0,37; 0,58)	-0,04 (-0,43; 0,34)	-0,08 (-0,55; 0,39)	0,01 (-0,46; 0,48)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	-0,39 (-1,15; 0,33)	×	0,00 (-0,87; 0,87)	-0,03 (-0,89; 0,82)	-0,01 (-0,87; 0,84)

Legenda:

TEZ istotnie lepszy	TEZ liczbowo lepszy	TEZ liczbowo gorszy	TEZ istotnie gorszy	TEZ klinicznie lepszy
----------------------------	---------------------	----------------------------	---------------------	-----------------------

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Punkt końcowy	TEZ [anty-TLSP] vs				
	anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
	OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
OR (95% CrI)					
AEs ogółem	0,78 (0,59; 1,03)	1,07 (0,73; 1,55)	0,93 (0,69; 1,24)	0,90 (0,64; 1,27)	0,80 (0,56; 1,16)
SAEs	0,79 (0,53; 1,17)	1,38 (0,81; 2,40)	1,02 (0,68; 1,51)	0,57 (0,35; 0,93)	0,70 (0,41; 1,17)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	0,89 (0,19; 4,92)	2,00 (0,26; 19,12)	0,39 (0,06; 2,64)	1,18 (0,19; 10,06)	1,32 (0,18; 11,44)
Reakcje w miejscu iniekcji	0,83 (0,25; 2,63)	0,66 (0,18; 2,36)	1,48 (0,45; 5,35)	0,56 (0,18; 2,04)	0,61 (0,18; 2,04)
RR (95% CI)					
Zgony	1,54 (0,18; 12,98)	2,09 (0,12; 36,97)	0,33 (0,03; 3,13)	0,15 (0,00; 4,51)	4,09 (0,23; 72,61)
SAEs związane z leczeniem	0,98 (0,02; 49,03)	3,07 (0,04; 209,38)	1,66 (0,05; 54,87)	×	×
SAEs związane z zaostrzeniami astmy	0,76 (0,33; 1,77)	2,24 (0,63; 11,08)	0,49 (0,25; 0,91)	×	×
Nowotwory	2,36 (0,43; 13,02)	×	1,71 (0,13; 22,88)	×	×
Ciężkie zdarzenia sercowe	×	×	×	0,44 (0,02; 10,35)	8,16 (0,56; 118,75)
Reakcje anafilaktyczne	×	0,99 (0,01; 90,85)	×	×	×
Legenda:					
TEZ istotnie lepszy		TEZ liczbowo lepszy	TEZ liczbowo gorszy	TEZ istotnie gorszy	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego tezepelumabu (Tezspire™) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym, w ramach programu lekowego.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

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

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 04 maja 2023 r.):

- Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) – z lat 2009-2022;
- Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology – z lat 2010-2019;
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress (EAACI) – z lat 2016-2022;
- Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT) – z lat 2009-2018;
- Annual Meeting of the British Society for Allergy and Immunology (BSACI) – z lat 2013-2019, 2021;
- American Thoracic Society International Conference (ATS) – z lat 2010-2022;
- European Respiratory Society Congress (ERS) – z lat 2011-2022;
- Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) – z lat 2012-2022;
- Annual Scientific Meetings of the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Australian and New Zealand Society of Respiratory Science (TSANZSRS) – z lat 2014-2022.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań

pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). Strategia umożliwiała także wyszukanie badań dla innych leków biologicznych jako zdefiniowanych komparatorów – w tym przypadku zastosowano filtry na badania z randomizacją. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

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

Nr	Kwerendy
1	tezepelumab[nm] OR tezepelumab[all]
2	asthma[mh] OR asthma[all]
3	#1 AND #2
4	omalizumab[mh] OR omalizumab[all]
5	mepolizumab[nm] OR mepolizumab[all]
6	benralizumab[nm] OR benralizumab[all]
7	dupilumab[nm] OR dupilumab[all]
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#8 AND #2
10	randomized controlled trial[pt]
11	random allocation[mh]
12	random*[tiab]
13	controlled[tiab]
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#9 AND #14
16	#3 OR #15

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

Nr	Kwerendy
1	('tezepelumab'/exp OR tezepelumab) AND [embase]/lim
2	('asthma'/exp OR asthma) AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	omalizumab AND [embase]/lim
5	mepolizumab AND [embase]/lim
6	benralizumab AND [embase]/lim
7	dupilumab AND [embase]/lim
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#2 AND #8
10	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
11	randomization:de AND [embase]/lim
12	random*:ab,ti AND [embase]/lim
13	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13
15	#9 AND #14
16	#3 OR #15

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono do 04 maja 2023 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Tezspire 2023*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> wiek <12 lat chorzy z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby, przy czym dopuszczano badania z szerszymi kryteriami włączenia, w tym stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w dawce średniej do wysokiej, wyróżniając następnie wyniki w populacji docelowej przeciwskazania wynikające z ChPL
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> tezepelumab (TEZ) podawany podskórnie (s.c.) w dawce 210 mg co cztery tygodnie, zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego + SoC 	<ul style="list-style-type: none"> tezepelumab (TEZ) podawany podskórnie (s.c.) w dawkowaniu innym niż zarejestrowane
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> standardowe leczenie stosowane w przebiegu ciężkiej astmy oskrzelowej (SoC +/- placebo) omalizumab + SoC – w populacji ≥12 r.ż. z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną i z: 	<ul style="list-style-type: none"> inne leki biologiczne stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej (np. reslizumab), nieobjęte finansowaniem w ramach obowiązującego programu lekowego dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji chorych ze względu na

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> o całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml <u>lub</u> o stwierdzoną jednoznacznie reaktywnością <i>in vitro</i> na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml; • mepolizumab + SoC lub benralizumab + SoC – w populacji chorych ≥18 r.ż ciężką, oporną na leczenie astmą eozynofilową identyfikowaną poprzez liczbę eozynofili we krwi na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> o ≥350 komórek/μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie lub o ≥150 komórek/μl, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥5 mg dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi ≥1,0 g (w przeliczeniu na prednizon); • dupilumab + SoC – <ul style="list-style-type: none"> o w populacji pacjentów ≥18 r.ż. z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się liczbą eozynofili we krwi na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥350 komórek/μl na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie <u>lub</u> ▪ ≥150 komórek/μl, jeżeli systematycznie, przez okres 6 miesięcy przed kwalifikacją z powodu braku kontroli astmy konieczne było przyjmowanie steroidów systemowych w dawce ≥5 mg dziennie i skumulowana roczna dawka steroidów doustnych wynosi ≥1,0 g (w przeliczeniu na prednizon). o w populacji pacjentów ≥12 r.ż. z ciężką niekontrolowaną astmą z zapaleniem typu 2 charakteryzującym się: <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczbą eozynofili we krwi na poziomie ≥150 komórek/mikrolitr na wizycie kwalifikacyjnej albo w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację chorego do udziału w programie oraz ▪ z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE 	<p>biomarkery danego fenotypu astmy, np. eozynofilię, pod warunkiem możliwości wyróżnienia wyników wśród pacjentów z docelową eozynofilią lub zbliżoną do docelowej (kryterium odnośnie badań dla leków biologicznych)</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	– całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-1500 IU/ml. <u>W ramach porównania pośredniego – badania porównujące wymienione jako komparatory leki biologiczne (+ SoC) między sobą lub z SoC +/- placebo.</u>	
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • częstość zaostrzeń astmy, czynność płuc, objawy astmy i ich kontrola (ACQ, ACT, ASMA, GETE), jakość życia (AQLQ, SGQR, EQ-5D), zużycie leków ratunkowych, konieczność stosowania doustnych glikokortykosteroidów, przeżycie całkowite, bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka i farmakodynamika
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowych oraz abstrakty doniesień konferencyjnych do badań włączonych w formie pełnotekstowej • W ramach porównania pośredniego: badania RCT w formie pełnotekstowej 	<ul style="list-style-type: none"> • badania <i>in vitro</i>, badania na zwierzętach, opisy przypadków • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone w formie pełnotekstowej

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa tezepelumabu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997).

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■■■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Sterne 2019, Higgins 2022*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

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

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2022*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (*Higgins 2022*).

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

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

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

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

Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli efekt (np. hazard względny) dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas efekt względny obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności efektów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w

przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005, Gartlehner 2008*). W niniejszym raporcie metodę Buchera wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego, gdy w ramach analizy nie udało się uzyskać spójnych, wiarygodnych wyników (np. z powodu małej liczby badań w sieci lub małej liczby pacjentów lub zdarzeń w badaniach).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 04 maja 2023 r. systematycznego wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 994 w Pubmed, 2888 w Embase oraz 1583 w Cochrane (łącznie 5465, w tym 1668 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 1046 opracowań wtórnych, spośród których 23 analizowano w pełnym tekście jako opracowania potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych, w których zaprezentowano informacje na temat tezepelumabu (TEZ) w leczeniu ciężkiej astmy, niedostatecznie kontrolowanej, u młodzieży w wieku od 12 lat i starszych oraz dorosłych pacjentów, w porównaniu z komparatorami zdefiniowanymi w kryteriach PICOS niniejszego raportu (w postaci porównania bezpośredniego lub porównania pośredniego, w tym metaanalizy sieciowej). W przypadku, gdy autorzy włączonych opracowań wtórnych z metaanalizą prezentowali wyniki badań pierwotnych, nie były one zamieszczane w tabeli z charakterystyką przeglądów systematycznych – przedstawiano tylko wyniki porównania pośredniego tezepelumab vs komparator. Analizowano również przeglądy systematyczne bez metaanalizy, oceniające tezepelumab w porównaniu do placebo lub wybranych komparatorów.

Ostatecznie w ramach niniejszego raportu zaprezentowano wyniki 8 przeglądów systematycznych z metaanalizą: *Abdelgalil 2022*, *Ando 2022*, *Chen 2023*, *Edris 2019*, *Menzies-Gow 2022a*, *Nopsopon 2023*, *Pitre 2023* i *Zoumot 2022*. Ponadto zidentyfikowano 6 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: *Cheng 2021* (ocena skuteczności benralizumabu i tezepelumabu względem placebo), *Feist 2023* (opis badań prezentujących analizę skuteczności i bezpieczeństwa terapii tezepelumabem w leczeniu ciężkiej niekontrolowanej astmy), *Gauvreau 2020* (ocena wpływu blokady limfopoetyny zrębu grasicy w leczeniu astmy – rola tezepelumabu), *Pianigiani 2023* (badanie interakcji pomiędzy ilością FeNO w wydychanym powietrzu a leczeniem biologicznym w ciężkiej astmie – FeNO jako predykcyjny biomarker odpowiedzi na leczenie oraz zaostrzeń u pacjentów leczonych lekami biologicznymi), *Ragnoli 2022* (porównanie wyników badań klinicznych tezepelumabu i dupilumabu względem placebo), *Roy 2022* (ocena skuteczności tezepelumabu u pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą). Opracowanie wtórne *Gauvreau 2020* spełniało kryteria włączenia do niniejszego raportu, jednak autorzy nie przedstawili wyników zidentyfikowanych badań, dlatego też nie uwzględniono go w poniższym opisie. Nie przedstawiono również szczegółowo wyników opracowania *Pianigiani 2023*, ponieważ nie prezentowało wyników oceny skuteczności analizowanych leków.

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich żadnych dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane

w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabelach poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Cheng 2021</i>	–	–/+	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Feist 2023</i>	–	–/+	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Ragnoli 2022</i>	–	–/+	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Roy 2022</i>	–	–	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Abdelgalil 2022</i>	+	–/+	–	+	–	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Ando 2022</i>	–	+	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Chen 2023</i>	+	+/-	–	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Edris 2019</i>	+	–/+	–	+	–	+	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Menzies-Gow 2022a</i>	–	–/+	–/+	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Nopsopon 2023</i>	+	–/+	–	+	–	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Pitre 2023</i>	+	–/+	–	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Zoumot 2022</i>	–	–/+	+	+	+	+	+	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych, prawie wszystkie otrzymały krytycznie niską ocenę wiarygodności. Tylko jeden przegląd otrzymał ocenę niskiej wiarygodności.

Ogółem w analizowanych przeglądach systematycznych do oceny skuteczności klinicznej wykorzystano przede wszystkim takie punkty końcowe jak: częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku – AAER (*Abdelgalil 2022, Ando 2022, Cheng 2021, Edris 2019, Menzies-Gow 2022a, Nopsopon 2023, Pitre 2023, Ragnoli 2022, Zoumot 2022*), zmiana w stosunku do wartości wyjściowej natężonej

objętości wydechowej pierwszosekundowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela – preBD FEV1 (*Abdelgalil 2022, Ando 2022, Pitre 2023*), zmiana w stosunku do wartości wyjściowej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej – FEV1 (*Cheng 2021, Nopsopon 2023, Zoumot 2022*), zmiana w skalach ACQ (*Ando 2022, Cheng 2021, Nopsopon 2023, Pitre 2023*), ACQ-6 (*Abdelgalil 2022*), AQLQ (*Abdelgalil 2022, Ando 2022*), AQLQ(S)+12 (*Cheng 2021*) i ocena bezpieczeństwa – częstość AEs ogółem (*Ando 2022, Zoumot 2022*), częstość SAEs (*Abdelgalil 2022*), AEs prowadzące do zakończenia leczenia (*Pitre 2023*).

Rezultaty z włączonych przeglądów systematycznych wskazują, że:

- w ramach analizy AAER: TEZ w odniesieniu do:
 - PBO istotnie statystycznie zmniejsza częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (*Abdelgalil 2022, Ando 2022, Cheng 2021, Nopsopon 2023, Menzies-Gow 2022a, Pitre 2023, Ragnoli 2022, Zoumot 2022*) i BEN (*Ando 2022, Nopsopon 2023*);
 - MEP (*Ando 2022, Menzies-Gow 2022a, Nopsopon 2023*), DUP (*Ando 2022, Menzies-Gow 2022a, Nopsopon 2023*) i OMA (*Menzies-Gow 2022a*) nie wykazuje znamienych różnic;
- w ramach analizy preBD FEV1: TEZ w odniesieniu do:
 - PBO istotnie statystycznie zwiększa natężoną pierwszosekundową objętość wydechową przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (*Ando 2022, Pitre 2023*);
 - MEP, BEN i DUP nie wykazuje istotnych różnic (*Ando 2022*);
- w ramach analizy FEV1: TEZ w odniesieniu do:
 - PBO istotnie statystycznie zwiększa natężoną pierwszosekundową objętość wydechową (*Cheng 2021, Nopsopon 2023, Zoumot 2022*);
 - MEP, BEN, DUP nie wykazuje znamienych różnic (*Nopsopon 2023*);
- w ramach oceny zmiany w kwestionariuszu ACQ w stosunku do wartości wyjściowej: TEZ w porównaniu do:
 - PBO istotnie statystycznie poprawia wynik skali ACQ (*Abdelgalil 2022, Ando 2022, Cheng 2021, Nopsopon 2023, Pitre 2023*);
 - MEP, BEN i DUP nie różni się istotnie (*Ando 2022, Nopsopon 2023*);
- w ramach oceny zmiany w kwestionariuszu AQLQ w stosunku do wartości wyjściowej: TEZ w porównaniu do:
 - PBO istotnie statystycznie poprawia wynik skali AQLQ (*Abdelgalil 2022, Ando 2022*);

- BEN i DUP nie wykazuje znamienych różnic (*Ando 2022*);
- w ramach oceny zmiany w kwestionariuszu AQLQ(S)+12 w stosunku do wartości wyjściowej: TEZ względem:
 - PBO nie wykazuje istotnych różnic (*Cheng 2021*);
- w ramach oceny częstości jakichkolwiek AEs: TEZ w odniesieniu do:
 - PBO charakteryzuje się podobną częstością zdarzeń (*Ando 2022, Zoumot 2022*) lub istotnie statystycznie mniejszą częstością takich zdarzeń (*Abdelgalil 2022*);
 - MEP, BEN i DUP charakteryzuje się podobną częstością zdarzeń (*Ando 2022*);
- w ramach oceny częstości SAEs: TEZ w odniesieniu do:
 - PBO charakteryzuje się podobną częstością zdarzeń (*Abdelgalil 2022*);
- w ramach oceny częstości AEs prowadzących do zakończenia leczenia: TEZ w odniesieniu do:
 - PBO charakteryzuje się istotnie statystycznie mniejszą częstością takich zdarzeń (*Pitre 2023*);
- w ramach analizy częstości hospitalizacji/wizyt na oddziale ratunkowym: TEZ w porównaniu do:
 - PBO charakteryzuje się istotnie statystycznie mniejszą częstością takich zdarzeń (*Cheng 2021, Pitre 2023*).

W przeglądzie *Chen 2023* oceniano częstość występowania przeciwciał (ADA) przeciwko przeciwciałom monoklonalnym stosowanym w leczeniu astmy. Wykonano przegląd systematyczny i jako główne punkty końcowe oceniano częstość występowania ADA w trakcie leczenia (*treatment-emergent ADAs incidence*) i rozpowszechnienie ADA (*prevalence*). Autorzy przeglądu podają, że około 2,91% (95% CI: 1,60; 4,55) osób we włączonych badaniach rozwinęło ADA w okresie obserwacji po badaniu. Częstość występowania była najwyższa w grupie benralizumabu (8,35%, ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 4,90 [95% CI: 2,69; 8,92] w porównaniu z placebo), a najniższa w grupie omalizumabu (0,00%). Dla pozostałych leków częstość wyniosła: 7,61% dla dupilumabu, 3,63% dla mepolizumabu i 1,12% dla tezepelumabu. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących wynosiła od 0,00% do 10,74% i była najwyższa dla benralizumabu (7,12%). Podanie podskórne i dłuższe odstępy między kolejnymi dawkami były związane z większym rozwojem ADA. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących była większa w grupach benralizumabu podawanego co 8 tygodni (8,17%) w porównaniu z ramionami podawanymi co 4 tygodnie (5,81%). Wyniki były spójne w analizach podgrup według rodzaju badania i długości obserwacji.

Autorzy opracowania *Pianigiani 2023* wnioskuje, że prawdopodobnie wyższe wyjściowe stężenia FeNO w wydychanym powietrzu korelują z większą korzyścią pod względem uzyskania kontroli klinicznej i zmniejszenia częstości zaostrzeń ciężkiej astmy, podczas gdy dynamika FeNO podczas leczenia biologicznego pozostaje w dużej mierze niezbadana, ponieważ niewiele badań oceniało to jako główny wynik. Tezepelumab skutecznie poprawiał kontrolę astmy i redukcję częstość zaostrzeń choroby bez względu na poziom biomarkerów T-2, włączając FeNO. Jednak u pacjentów z wyższym stężeniem FeNO, jak również u tych z większą liczbą eozynofilii we krwi, wykazywano największą korzyść z leczenia tezepelumabem. FeNO pozostaje wykrywalny podczas leczenia biologicznego, ale jego potencjalna użyteczność jako biomarkera kontroli klinicznej jest nadal niejasna i stanowi interesujący obszar badawczy do rozwinięcia.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz głównych wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie tezepelumabu (TEZ) w leczeniu ciężkiej astmy.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Abdelgalil 2022</p> <p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu w porównaniu do placebo u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: autorzy przeglądu nie byli finansowani ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, Web of Science, ClinicalTrials.gov, SCOPUS (do 25 września 2022).</p> <p>Podano słowa kluczowe, szczegółowe kwerendy, strategię wyszukiwania wraz z liczbą trafień.</p> <p>Nie zastosowano restrykcji językowych.</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: dorośli pacjenci z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą wymagającą średnich lub wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: TEZ</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: AAER, preBD FEV1, ACQ-6, AQLQ, EQ-5D-5L, liczba eozynofili we krwi, FeNO, całkowita zawartość IgE w surowicy, ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: RCT</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Badania dla TEZ: CASCADE (Diver 2021), NAVIGATOR (Menzies-Gow 2021), PATHWAY (Corren 2017), SOURCE (Wechsler 2022).</p>	<p>Wyniki metaanalizy</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAER (3 badania): MD = -0,62 (95% CI: -1,04; -0,44) • preBD FEV1 (3 badania): MD = 0,16 (95% CI: 0,10; 0,21) • ACQ-6 (3 badania): MD = -0,32 (95% CI: -0,43; -0,21) • AQLQ (3 badania): MD = 0,32 (0,20; 0,44) • Liczba eozynofili we krwi (3 badania): MD = -139,38 (95% CI: -150,37; -128,39) • FeNO (4 badania): MD = -12,35 (95% CI: -13,59; -11,12) • Całkowita zawartość IgE w surowicy (3 badania): MD = -74,29 (95% CI: -94,34; -54,24) • SAEs (4 badanie): OR = 0,92 (95% CI: 0,62; 1,38) • AEs (4 badania): RR = 0,71 (95% CI: 0,54; 0,93) 	<p>Tezepelumab umożliwia uzyskanie kontroli zaostrej u dorosłych chorych na astmę o ciężkim przebiegu. Jednak niewiele wiadomo na temat faktycznego wpływu klinicznego przeciwciał monoklonalnych, takich jak tezepelumab, na leczenie astmy.</p> <p>Dalsze badania z udziałem dużych, zróżnicowanych etnicznie prób osób z niekontrolowaną astmą mają kluczowe znaczenie dla rozwiązania tego klinicznego wyzwania w zakresie długoterminowej opieki nad chorymi.</p>
<p>Ando 2022</p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu i innych leków</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>:</p>	<p>Badania dla TEZ: NAVIGATOR (Menzies-Gow 2021).</p>	<p>Porównanie pośrednie (dane z suplementu do publikacji Ando 2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAER: 	<p>Analiza SUCRA wykazała, że wartość rankingu SUCRA dla tezepelumabu plasowała się:</p>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>biologicznych u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną astmą w zależności od poziomu biomarkerów zapalenia typu 2.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p><u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, Cochrane Library, EMBASE, SCOPUS (od 1946 r. do lipca 2021 r.).</p> <p>Przeszukano referencje włączonych badań.</p> <p>Podano słowa kluczowe. Podano szczegółowe kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: pacjenci w wieku ≥ 12 lat z niedostatecznie kontrolowaną astmą wymagająca średnich lub wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów oraz ≥ 1 zaostrzeniem w poprzednim roku.</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: TEZ, DUP, BEN i MEP</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: AAER, preBD FEV1, ACQ, AQLQ, ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: RCT</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Badania dla komparatorów, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEP: <i>MENSA (Ortega 2014)</i>, <i>MUSCA (Chupp 2017)</i>, • BEN: <i>ANDHI (Harrison 2021)</i>, <i>CALIMA (FitzGerald 2016)</i>, <i>SIROCCO (Bleecker 2016)</i>, <i>SOLANA (Pantieri 2020)</i>, <p>DUP: <i>QUEST (Castro 2018)</i>.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,440 (95% CI: 0,368; 0,526) – TEZ vs MEP: RR = 0,991 (95% CI: 0,751; 1,310) – TEZ vs BEN: RR = 0,734 (95% CI: 0,588; 0,916) – TEZ vs DUP: RR = 0,815 (95% CI: 0,609; 1,092) <ul style="list-style-type: none"> • AAER – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300 komórek/μl <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,300 (95% CI: 0,222; 0,404) – TEZ vs MEP: RR = 0,960 (95% CI: 0,569; 1,624) – TEZ vs BEN: RR = 0,508 (95% CI: 0,356; 0,725) – TEZ vs DUP: RR = 0,909 (95% CI: 0,581; 1,429) • AAER – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi < 300 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,590 (95% CI: 0,462; 0,753) – TEZ vs MEP: RR = 0,939 (95% CI: 0,557; 1,580) – TEZ vs BEN: RR = 0,828 (95% CI: 0,586; 1,169) – TEZ vs DUP: RR = 0,714 (95% CI: 0,479; 1,067) • AAER – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,390 (95% CI: 0,315; 0,482) – TEZ vs MEP: RR = 1,004 (95% CI: 0,660; 1,528) – TEZ vs BEN: RR = 0,659 (95% CI: 0,512; 0,850) – TEZ vs DUP: RR = 0,987 (95% CI: 0,699; 1,398) • AAER – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi < 150 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,610 (95% CI: 0,421; 0,881) – TEZ vs MEP: RR = 1,015 (95% CI: 0,487; 2,115) – TEZ vs BEN: RR = 0,847 (95% CI: 0,497; 1,440) – TEZ vs DUP: RR = 0,531 (95% CI: 0,302; 0,939) 	<ul style="list-style-type: none"> • najwyżej w porównaniu do wszystkich zdefiniowanych komparatorów pod względem skuteczności na podstawie AAER, zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacjach wyróżnionych z uwagi na liczbę eozynofili we krwi oraz poziomu FeNO; • najwyżej w porównaniu do wszystkich zdefiniowanych komparatorów pod względem skuteczności na podstawie pre-BD FEV1 w populacji ogólnej oraz w subpopulacjach z liczbą eozynofili we krwi < 300 i ≥ 150 komórek/μl • najwyżej w porównaniu do BEN i DUP pod względem skuteczności na podstawie AQLQ w populacji ogólnej oraz w subpopulacjach z liczbą eozynofili we krwi < 300 i ≥ 150 komórek/μl • najwyżej w porównaniu do BEN i DUP pod względem skuteczności

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • AAER – pacjenci z FENO $\geq 50 \times 10^{-9}$: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,270 (95% CI: 0,190; 0,382) – TEZ vs DUP: RR = 0,870 (95% CI: 0,485; 1,570) • AAER – pacjenci z FENO $< 50 \times 10^{-9}$: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,544 (95% CI: 0,434; 0,681) – TEZ vs DUP: RR = 0,843 (95% CI: 0,596; 1,197) • AAER – pacjenci z FENO $\geq 25 \times 10^{-9}$: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,320 (95% CI: 0,246; 0,415) – TEZ vs DUP: RR = 0,858 (95% CI: 0,567; 1,306) • AAER – pacjenci z FENO $< 25 \times 10^{-9}$: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,680 (95% CI: 0,505; 0,914) – TEZ vs DUP: RR = 0,860 (95% CI: 0,554; 1,341) • preBD FEV1: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: MD = 0,130 (95% CI: 0,080; 0,180) – TEZ vs MEP: MD = 0,019 (95% CI: -0,056; 0,094) – TEZ vs BEN: MD = 0,023 (95% CI: -0,038; 0,084) – TEZ vs DUP: MD = 0,000 (95% CI: -0,071; 0,071) • preBD FEV1 – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: MD = 0,230 (95% CI: 0,149; 0,310) – TEZ vs BEN: MD = 0,101 (95% CI: 0,010; 0,191) – TEZ vs DUP: MD = -0,010 (95% CI: -0,124; 0,103) • preBD FEV1 – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi < 300 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: MD = 0,070 (95% CI: 0,004; 0,135) – TEZ vs BEN: MD = 0,022 (95% CI: -0,079; 0,122) – TEZ vs DUP: MD = 0,022 (95% CI: -0,073; 0,117) 	<p>na podstawie ACQ w subpopulacjach z liczbą eozynofili we krwi < 300, ≥ 150 i ≥ 300 komórek/μl oraz jako drugi po MEP w populacji ogólnej.</p> <p>W przypadku oceny bezpieczeństwa, nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy analizowanymi lekami.</p> <p>Tezepelumab może być skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną astmą oskrzelową.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • preBD FEV1 – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi \geq 150 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: MD = 0,170 (95% CI: 0,109; 0,230) – TEZ vs BEN: MD = 0,053 (95% CI: -0,018; 0,124) – TEZ vs DUP: MD = 0,023 (95% CI: -0,064; 0,110) • preBD FEV1 – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi $<$ 150 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: MD = 0,030 (95% CI: -0,071; 0,129) – TEZ vs BEN: MD = -0,014 (95% CI: -0,163; 0,134) – TEZ vs DUP: MD = -0,060 (95% CI: -0,199; 0,077) • Zmiana w skali AQLQ: TEZ vs PBO: SMD = 0,300 (95% CI: 0,179; 0,419) <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs BEN: SMD = 0,110 (95% CI: -0,047; 0,266) – TEZ vs DUP: SMD = 0,120 (95% CI: -0,062; 0,300) • Zmiana w skali AQLQ – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi \geq 300 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: SMD = 0,460 (95% CI: 0,273; 0,644) – TEZ vs BEN: SMD = 0,200 (95% CI: -0,024; 0,423) – TEZ vs DUP: SMD = 0,219 (95% CI: -0,059; 0,495) • Zmiana w skali AQLQ – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi \geq 150 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: SMD = 0,380 (95% CI: 0,234; 0,525) – TEZ vs BEN: SMD = 0,199 (95% CI: 0,018; 0,382) • Zmiana w skali ACQ: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: SMD = -0,310 (95% CI: -0,430; -0,191) – TEZ vs MEP: SMD = 0,080 (95% CI: -0,097; 0,258) – TEZ vs BEN: SMD = -0,069 (95% CI: -0,214; 0,075) – TEZ vs DUP: SMD = -0,160 (95% CI: -0,337; 0,018) 	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w skali ACQ – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: SMD = -0,500 (95% CI: -0,692; -0,310) – TEZ vs BEN: SMD = -0,184 (95% CI: -0,397; 0,031) • Zmiana w skali ACQ – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi < 300 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: SMD = -0,210 (95% CI: -0,372; -0,050) – TEZ vs BEN: SMD = -0,059 (95% CI: -0,294; 0,179) • Zmiana w skali ACQ – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: SMD = -0,410 (95% CI: -0,556; -0,265) – TEZ vs BEN: SMD = -0,184 (95% CI: -0,352; -0,014) • Jakiegokolwiek AEs: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: OR = 0,800 (95% CI: 0,591; 1,081) – TEZ vs MEP: OR = 1,009 (95% CI: 0,660; 1,549) – TEZ vs BEN: OR = 0,917 (95% CI: 0,647; 1,297) – TEZ vs DUP: OR = 0,964 (95% CI: 0,604; 1,547) 	
<p>Chen 2023</p> <p>Celem przeglądu była ocena częstości występowania przeciwciał(ADA) przeciwko przeciwciałom monoklonalnym stosowanym w leczeniu astmy.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji o finansowaniu przeglądu.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) (od 1.01.2000 do 09.07.2022). Przeszukano również piśmiennictwo włączonych publikacji.</p> <p>Podano słowa kluczowe. Podano szczegółowe kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p>	<p>Włączono 46 badań do PS (43 badania uwzględniono w metaanalizach). Badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu:</p> <p>– TEZ: <i>PATHWAY, CASCADE, NAVIGATOR, NOZOMI, SOURCE</i></p> <p>– BEN: <i>SIROCCO, CALIMA, ZONDA, SOLANA, ALIZE</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość ADA w trakcie leczenia <ul style="list-style-type: none"> – BEN: 8,35% (95% CI: 5,60; 11,57) – DUP: 7,61% (95% CI: 6,51; 8,84) – MEP: 3,63% (95% CI: 0,39; 9,15) – OMA: 0,00% (95% CI: 0,00; 0,15) – TEZ: 1,12% (95% CI: 0,11; 2,77) – Ogółem: 2,91% (95% CI: 1,60; 4,55) • Rozpowszechnienie (prevalence) <ul style="list-style-type: none"> – BEN: 12,03% (95% CI: 9,97; 14,25) – DUP: 5,70% (95% CI: 2,53; 10,00) 	<p>Okolo 2,9% osób we włączonych badaniach rozwinęło ADA w okresie obserwacji. Częstość występowania ADA była najwyższa w grupie benralizumabu, a najniższa w grupie omalizumabu. Podanie podskórne i dłuższe odstępy między kolejnymi dawkami były związane z większym rozwojem ADA.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p><u>Oceniana populacja</u>: pacjenci z astmą</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: przeciwciała monoklonalne stos. w astmie (tezepelumab, dupilumab, mepolizumab, benralizumab, omalizumab, reslizumab)</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: rozpowszechnienie ADA, zapadalność (główne)</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: badania RCT, otwarte fazy wydłużone (OLE), badania bez randomizacji</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Niska wiarygodność</p>	<p>– DUP: <i>QUEST, VENTURE</i></p> <p>– MEP: <i>MUSCA, MENSA</i></p> <p>– OMA: wszystkie włączone bad. były wykluczone w niniejszym raporcie</p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.</p>	<p>– MEP: 4,08% (95% CI: 1,98; 6,80)</p> <p>– TEZ: 3,71% (95% CI: 2,68; 4,88)</p> <p>– OMA: 0,00% (95% CI: 0,00; 0,12)</p> <p>– Ogółem: 1,16% (95% CI: 0,05; 3,23)</p> <p>• Częstość występowania NABs</p> <p>– BEN: 7,12% (95% CI: 4,05; 10,94)</p> <p>– MEP: 0,00% (95% CI: 0,00; 0,01)</p> <p>– TEZ: 0,00% (95% CI: 0,00; 0,25)</p> <p>– Ogółem: 1,16% (95% CI: 0,05; 3,23)</p> <p>• Ryzyko wystąpienia ADA w trakcie leczenia vs placebo:</p> <p>– BEN vs PBO: RR = 4,90 (95% CI: RR = 2,69; 8,92)</p> <p>– TEZ vs PBO: RR = 0,43 (95% CI: RR = 0,17; 1,07)</p> <p>– Ogółem vs PBO: RR = 2,08 (95% CI: RR = 0,77; 5,63)</p> <p>• Ryzyko wystąpienia NABs</p> <p>– BEN vs PBO: RR = 4,15 (95% CI: RR = 2,36; 7,31)</p> <p>– TEZ vs PBO: RR = 1,01 (95% CI: RR = 0,06; 16,04)</p> <p>– Ogółem vs PBO: RR = 3,93 (95% CI: RR = 2,27; 6,82)</p>	
<p>Cheng 2021</p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności benralizumabu i tezepelumabu w ocenie kontroli objawów, wizyt na oddziale ratunkowym (ciężkie ostre zaostrzenia), czynności płuc i bezpieczeństwa u osób z ciężką niekontrolowaną astmą.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>	<p><u>Przeegląd systematyczny</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: MEDLINE, Cochrane Library (od momentu powstania do kwietnia 2021 r.).</p> <p>Podano słowa kluczowe. Podano szczegółowe kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p>	<p>Badania dla TEZ: <i>CASCADE (Emson 2020), NAVIGATOR (Menzies-Gow 2021), PATHWAY (Corren 2017)</i>.</p> <p>Badania dla komparatorów, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu:</p>	<p>• Redukcja AAER:</p> <p>– TEZ vs PBO: 0,71 (95% CI: 0,54; 0,82), p < 0,001</p> <p>Wyniki w podgrupach branych pod uwagę w niniejszym raporcie potwierdzały obserwacje w całej populacji.</p> <p>• FEV1:</p> <p>– TEZ vs PBO: 0,13 (95% CI: 0,03; 0,23), p = 0,009</p> <p>Wyniki w podgrupach branych pod uwagę w niniejszym raporcie potwierdzały obserwacje w całej populacji.</p> <p>• Różnica w skali ACQ-6:</p>	<p>Tezepelumab zmniejszył AAER niezależnie od wyjściowych poziomów kilku biomarkerów zapalenia typu 2. Zarówno czynność płuc, jak i jakość życia uległy poprawie w przypadku stosowania tezepelumabu wśród pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą, w</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Źródło finansowania</u>: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: TEZ i BEN</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: AAER, FEV1, hospitalizacje/wizyty na oddziale ratunkowym, ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: badania kliniczne fazy I, II, III, IV, RCT, badania pragmatyczne, badania obserwacyjne</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p><u>Oceniana populacja</u>: pacjenci z ciężką astmą</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: TEZ i BEN</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: AAER, FEV1, hospitalizacje/wizyty na oddziale ratunkowym, ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: badania kliniczne fazy I, II, III, IV, RCT, badania pragmatyczne, badania obserwacyjne</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<ul style="list-style-type: none"> BEN: <i>ANDHI (Harrison 2021)</i>, <i>CALIMA (FitzGerald 2016)</i>, <i>SIROCCO (Bleecker 2016)</i>, <i>ZONDA (Nair 2017)</i>. <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: -0,29 (95% CI: -0,56; -0,01), p = 0,039 <p>Wynik w podgrupie pacjentów z ≥ 250 komórek/μl eozynofili potwierdził obserwacje w całej populacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Różnica w skali AQLQ(S)+12: – TEZ vs PBO: 0,20 (95% CI: -0,09; 0,48), p = 0,185 <p>Wynik w podgrupie pacjentów z < 250 komórek/μl eozynofili potwierdził obserwacje w całej populacji.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacje/wizyty na oddziale ratunkowym: – TEZ vs PBO: 0,16 (95% CI: 0,04; 0,69) 	tym również tych z niską liczbą eozynofili we krwi.
<p>Edris 2019</p> <p>Celem przeglądu była ocena możliwości leczenia astmy za pomocą przeciwciał monoklonalnych, skupiając się na kluczowych czynnikach wywołujących zapalenie eozynofilowe typu 2 u dorosłych chorych na astmę.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p><u>Przeгляд systematyczny z metaanalizą</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, Web of Science (od 2005 r. do 2018 r.).</p> <p>Podano słowa kluczowe. Włączano tylko publikacje w języku angielskim.</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: pacjenci z astmą typu 2</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: TEZ, MEP, BEN, DUP i inne przeciwciała monoklonalne</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: AAER, FEV1, ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: badania kliniczne fazy II i III</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Badania dla TEZ: <i>PATHWAY (Corren 2017)</i>.</p> <p>Badania dla komparatorów, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEP: <i>MENSA (Ortega 2014)</i>, <i>MUSCA (Chupp 2017)</i>, • BEN: <i>CALIMA (FitzGerald 2016)</i>, <i>SIROCCO (Bleecker 2016)</i>, • DUP: <i>QUEST (Castro 2018)</i>, <i>Wenzel 2016</i>. <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów</p>	<p>Porównanie pośrednie</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAER: – TEZ vs PBO: MD = 1,170 (-0,678; 3,150) – TEZ vs BEN: MD = 0,697 (-1,170; 2,670) – TEZ vs DUP: MD = 0,258 (-2,070; 2,760) – TEZ vs MEP: MD = 0,709 (-1,580; 2,980) 	W metaanalizie sieciowej nie wykazano znamienych różnic pomiędzy stosowanymi interwencjami. Konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań z bezpośrednimi porównaniami.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
		włączenia do niniejszego raportu.		
<p>Feist 2023</p> <p>Celem przeglądu był przegląd farmakologii, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania podskórnego tezepelumabu w leczeniu ciężkiej niekontrolowanej astmy.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed (od stycznia 2000 r. do marca 2022 r.), ClinicalTrials.gov.</p> <p>Podano słowa kluczowe. Włączano tylko publikacje w języku angielskim.</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> TEZ</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> AAER, FEV1, ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> prospektywne badania kliniczne, badania obserwacyjne, artykuły przeglądowe</p> <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Badania dla TEZ: <i>PATHWAY</i> (Corren 2017), <i>NAVIGATOR</i> (Menzies-Gow 2021), <i>SOURCE</i> (Wechsler 2020, Wechsler 2022).</p>	<p>W przeglądzie systematycznym <i>Feist 2023</i> przedstawiono wyniki z badań <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i> oddzielnie dla grup tezepelumabu i placebo. Nie przedstawiono porównania pomiędzy grupami ani metaanalizy danych z tych badań. Wyniki zaprezentowane w PS były zgodne z wynikami prezentowanymi w publikacjach źródłowych danych badań, w związku z czym odstąpiono od prezentacji ich w niniejszej tabeli.</p>	<p>W PS wykazano skuteczność kliniczną tezepelumabu w leczeniu ciężkiej, niedostatecznie kontrolowanej astmy, niezależnie od fenotypu.</p>
<p>Menzies-Gow 2022a</p> <p>Celem przeglądu było porównanie skuteczności tezepelumabu z innymi zatwierdzonymi lekami biologicznymi poprzez pośrednie porównanie leczenia u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką niekontrolowaną astmą.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials.</p> <p>Przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie szarej literatury.</p> <p>Podano szczegółowe kwerendy.</p> <p>Nie zastosowano restrykcji językowych, ale publikacje nieanglojęzyczne zostały wykluczone podczas</p>	<p>Badania dla TEZ: <i>NAVIGATOR</i> (Menzies-Gow 2020), <i>SOURCE</i> (Wechsler 2020), <i>PATHWAY</i> (Corren 2017).</p> <p>Badania dla komparatorów, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEP: <i>MUSCA</i> (MEP, Chupp 2017), <i>MENSA</i> (Ortega 	<p><u>Porównanie pośrednie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AAER: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,37 (95% CI: 0,23; 0,57) – TEZ vs DUP 200mg: RR = 0,84 (95% CI: 0,45; 1,56) – TEZ vs DUP 300 mg: RR = 0,84 (95% CI: 0,45; 1,56) – TEZ vs BEN: RR = 0,63 (95% CI: 0,35; 1,09) – TEZ vs MEP: RR = 0,82 (95% CI: 0,43; 1,50) – TEZ vs OMA: RR = 0,60 (95% CI: 0,35; 1,01) • AAER skutkujące hospitalizacją/wizytą na oddziale ratunkowym: <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,19 (95% CI: 0,07; 0,47) 	<p>Wyniki metaanalizy wskazują na korzyść ze stosowania tezepelumabu wśród pacjentów z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą, niezależnie od fenotypu lub wyjściowego poziomu biomarkerów.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Źródło finansowania:</u> podano źródła finansowania przeglądu: AstraZeneca.</p>	<p>przeгляdu pełnych tekstów publikacji.</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> Pacjenci w wieku ≥ 12 lat, u których astma pozostaje niekontrolowana pomimo stosowania maksymalnie zoptymalizowanego leczenia według GINA stopnia 4 lub 5, obejmującego średnie lub wysokie dawki ICS i LABA.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> TEZ, MEP, DUP, OMA, BEN i inne leki biologiczne</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> AAER, zaostżenia prowadzące do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT, przeglądy systematyczne, metaanalizy i metaanalizy sieciowe</p> <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>2014), SIRIUS (Bel 2014),</p> <ul style="list-style-type: none"> • DUP: QUEST (Castro 2018), VENTURE (Rabe 2018), Wenzel 2016, • OMA: Bardelas 2012, Busse 2013, ETOPA (Ayres 2004), EXALT (Bousquet 2011), EXTRA (Hanania 2011), Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE (Humbert 2005), Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX (Rubin 2012), • BEN: ANDHI (Harrison 2021), ALIZE (Zeitlin 2018), CAL-IMA (FitzGerald 2016), SIROCCO (Bleecker 2016), SOLANA (Panettieri 2020), ZONDA (Nair 2017). <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - TEZ vs DUP 200mg/300mg: RR = 0,36 (95% CI: 0,07; 1,59) - TEZ vs BEN: RR = 0,35 (95% CI: 0,08; 1,16) - TEZ vs MEP: RR = 0,54 (95% CI: 0,13; 2,00) - TEZ vs OMA: RR = 0,40 (95% CI: 0,10; 1,55) <ul style="list-style-type: none"> • AAER – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi ≥ 300 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> - TEZ vs PBO: RR = 0,32 (95% CI: 0,20; 0,53) - TEZ vs DUP 200mg: RR = 0,95 (95% CI: 0,47; 1,92) - TEZ vs DUP 300 mg: RR = 1,08 (95% CI: 0,54; 2,27) - TEZ vs BEN: RR = 0,60 (95% CI: 0,34; 1,13) - TEZ vs MEP: RR = 0,89 (95% CI: 0,42; 1,95) - TEZ vs OMA: RR = 0,60 (95% CI: 0,29; 1,30) • AAER – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi < 300 komórek/μl: <ul style="list-style-type: none"> - TEZ vs PBO: RR = 0,41 (95% CI: 0,11; 1,18) - TEZ vs DUP 200mg: RR = 0,69 (95% CI: 0,12; 3,32) - TEZ vs DUP 300 mg: RR = 0,61 (95% CI: 0,10; 2,83) - TEZ vs BEN: RR = 0,59 (95% CI: 0,10; 2,62) • AAER – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi ≥ 150 komórek/μl (dane z suplementu do publikacji Menzies-Gow 2022a): <ul style="list-style-type: none"> - TEZ vs PBO: RR = 0,38 (0,32; 0,47) - TEZ vs DUP 200 mg: RR = 0,84 (0,54; 1,33) - TEZ vs DUP 300 mg: RR = 0,91 (0,58; 1,44) - TEZ vs BEN: RR = 0,63 (0,49; 0,82) - BEN vs MEP: RR = 0,94 (0,68; 1,30) - BEN vs OMA: RR = 0,63 (0,43; 0,94) 	

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Nopsopon 2023</p> <p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą było porównanie skuteczności TEZ względem MEP, BEN i DUP u pacjentów z astmą eozynofilową.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: jeden z autorów otrzymywał finansowanie ze środków NIH.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA)</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (od 1 stycznia 2000 r. do 12 sierpnia 2022 r.).</p> <p>Podano strategię wyszukiwania, szczegółowe kwerendy i strategię wyszukiwania, słowa kluczowe.</p> <p>Nie podano informacji o restrykcjach językowych.</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: pacjenci z astmą eozynofilową</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: TEZ vs BEN, MEP, DUP</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: FEV1, AAER, zmiana wyniku ACQ</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: RCT</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Do NMA włączono 10 badań RCT.</p> <p>Badania dla TEZ: <i>PATHWAY, NAVIGATOR</i>.</p> <p>Badania dla komparatorów, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEP: <i>MENSA, MUSCA,</i> • DUP: <i>QUEST,</i> • BRN: <i>SIROCCO, CALIMA, ANDHI.</i> <p>Autorzy przeglądu wykluczyli z analizy badania spełniające kryteria włączenia, dla których nie było dostępnych wyników z uwzględnieniem stratyfikacji na liczbę eozynofili oraz badania, w których włączano pacjentów na terapii podtrzymującej OCS</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AAER – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi < 150 komórek/μl (dane z suplementu do publikacji <i>Menzies-Gow 2022a</i>): <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,55 (0,39; 0,79) – TEZ vs DUP 200 mg: RR = 0,59 (0,33; 1,07) – TEZ vs DUP 300 mg: RR = 0,48 (0,28; 0,84) – TEZ vs BEN: RR = 0,78 (0,47; 1,31) <p>Porównanie pośrednie NMA (dane z suplementu)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAER (Rate Ratio) <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs MEP: RR = 0,83 (95% CI: 0,60; 1,18) – TEZ vs BEN: RR = 0,63 (95% CI: 0,46; 0,85) – TEZ vs DUP: RR = 0,95 (95% CI: 0,62; 1,45) – TEZ vs PBO: RR = 0,31 (95% CI: 0,23; 0,40) – DUP vs PBO: RR = 0,32 (95% CI: 0,23; 0,45) – BEN vs PBO: RR = 0,49 (95% CI: 0,43; 0,56) – MEP vs PBO: RR = 0,37 (95% CI: 0,30; 0,45) • FEV1 (średnia różnica) [ml] <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs MEP: MD = 66 (95% CI: -33; 170) – TEZ vs BEN: MD = 62 (95% CI: -22; 150) – TEZ vs DUP: MD = -20 (95% CI: -120; 78) – TEZ vs PBO: MD = 210 (95% CI: 150; 280) – DUP vs PBO: MD = 230 (95% CI: 160; 300) – BEN vs PBO: MD = 150 (95% CI: 100; 200) – MEP vs PBO: MD = 150 (95% CI: 75; 220) • ACQ (średnia różnica) <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs MEP: MD = 0,14 (95% CI: -0,10; 0,38) – TEZ vs BEN: MD = -0,17 (95% CI: -0,37; 0,02) 	<p>U pacjentów z astmą eozynofilową i liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/μl TEZ i DUP miały lepsze wyniki skuteczności niż BEN i MEP. Niektóre statystycznie istotne różnice były poniżej progu istotności klinicznej (MCID): dla częstości zaostżeń i FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> - TEZ vs DUP: MD = -0,01 (95% CI: -0,39; 0,37) - TEZ vs PBO: MD = -0,49 (95% CI: -0,66; -0,33) - DUP vs PBO: MD = -0,48 (95% CI: -0,83; -0,14) - BEN vs PBO: MD = -0,32 (95% CI: -0,43; -0,21) - MEP vs PBO: MD = -0,63 (95% CI: -0,81; -0,45) 	
<p>Pitre 2023</p> <p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową była ocena skuteczności terapii biologicznych u pacjentów z astmą.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: jeden z autorów otrzymywał finansowanie ze stypendium podoktoranckie, pozostali autorzy nie otrzymywali finansowania ze źródeł zewnętrznych.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową (NMA)</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov (31 maja 2022 r.). Przeszukano również bibliografię analizowanych publikacji oraz przeglądy systematyczne o podobnej tematyce.</p> <p>Podano strategię wyszukiwania, słowa kluczowe, szczegółową strategię wyszukiwania wraz z liczbami trafień.</p> <p>Nie zastosowano restrykcji językowych. Nie wprowadzono ograniczeń dla daty publikacji badania.</p> <p>Nie zastosowano restrykcji dotyczących statusu publikacji.</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej astmą, dorosli lub gdy ≥80% badanej populacji jest w wieku >18 lat,</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: leki biologiczne stosowane w astmie, w tym TEZ oraz leki stanowiące komparatory w niniejszym raporcie</p>	<p>Do przeglądu włączono 58 publikacji raportujących 64 unikalne badania. Spośród nich xx spełniało kryteria włączenia do niniejszego raportu.</p> <p>Badania dla TEZ spełniające kryteria włączenia w niniejszym raporcie: <i>NAVIGATOR (Menzies-Gow 2021)</i>, <i>SOURCE (Wechsler 2022)</i>, <i>PATHWAY (Corren 2017)</i>.</p> <p>Badania dla komparatorów, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEP: <i>MUSCA (Chupp 2017)</i>, <i>MENSA (Ortega 2014)</i>, <i>SIRIUS (Bel 2014)</i>, <i>SOLANA (Panettieri 2020)</i> • DUP: <i>QUEST (Castro 2018)</i>, <i>VENTURE (Rabe 2018)</i>, <i>Wenzel 2016</i>, 	<p>Porównanie pośrednie NMA (dane z suplementu) (przedstawione dla porównań lek biologiczny vs placebo)</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki dla chorych z umiarkowaną do ciężkiej astmą.</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAER <ul style="list-style-type: none"> - TEZ vs PBO: RR = 0,45 (95% CI: 0,35; 0,59) - BEN vs PBO: RR = 0,61 (95% CI: 0,51; 0,72) - DUP vs PBO: RR = 0,46 (95% CI: 0,36; 0,58) - MEP vs PBO: RR = 0,55 (95% CI: 0,45; 0,67) - OMA vs PBO: RR = 0,60 (95% CI: 0,50; 0,71) • AAER, pacjenci z liczbą eozynofili ≥300 komórek/μl <ul style="list-style-type: none"> - TEZ vs PBO: RR = 0,30 (95% CI: 0,22; 0,43) - BEN vs PBO: RR = 0,51 (95% CI: 0,41; 0,63) - DUP vs PBO: RR = 0,32 (95% CI: 0,24; 0,42) - MEP vs PBO: RR = 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64) - OMA vs PBO: RR = 0,52 (95% CI: 0,37; 0,72) • AAER, pacjenci z liczbą eozynofili <300 komórek/μl <ul style="list-style-type: none"> - TEZ vs PBO: RR = 0,62 (95% CI: 0,42; 0,92) - BEN vs PBO: RR = 0,69 (0,46; 1,04) - DUP vs PBO: RR = 0,76 (0,54; 1,09) - OMA vs PBO: RR = 0,98 (0,59; 1,63) • ACQ 	<p>Wyniki uzyskane w PS mogą mieć wpływ na postępowanie z pacjentami z ciężką niekontrolowaną astmą. Wyniki NMA potwierdzają skuteczność stosowania leków biologicznych w leczeniu astmy z wysoką liczbą eozynofili. U pacjentów z astmą eozynofilową TEZ i DUP są skuteczne w zmniejszaniu zaostreżeń, bez istotnych różnic między tymi dwoma lekami biologicznymi.</p> <p>TEZ jest uważany za pierwszy lek biologiczny, który konsekwentnie i znacząco zmniejsza zaostreżenia astmy w szerokiej populacji pacjentów z astmą. Jednak w przypadku pacjentów z małą liczbą eozynofili TEZ nie wykazał istotnej skuteczności.</p> <p>Uzyskane wyniki nie potwierdzają istotnej</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Punkty końcowe</u>: AAER, uzyskanie kontroli astmy – ocena kwestionariuszem ACQ, preBD FEV1, hospitalizacje, redukcja zużycia kortykosteroidów o $\geq 50\%$, AEs prowadzące do zakończenia leczenia</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: RCT</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>		<ul style="list-style-type: none"> • OMA: <i>Bardelas 2012, Busse 2013, ETOPA (Ayres 2004), EXTRA (Hanania 2011), Holgate 2004, INNOVATE (Humbert 2005), Li 2016, Ohta 2009, QUALITX (Rubin 2012),</i> • BEN: <i>ANDHI (Harri-son 2021), CALIMA (FitzGerald 2016), SIROCCO (Blecker 2016), SOLANA (Pantieri 2020).</i> <p>W przeglądzie włączano również badania dla leków biologicznych nie stanowiących komparatorów w niniejszym raporcie, a także badania prowadzone w populacji pacjentów z łagodną astmą.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: MD = -0,33 (95% CI: -0,49; -0,16) – BEN vs PBO: MD = -0,22 (95% CI: -0,34; -0,10) – DUP vs PBO: MD = -0,52 (95% CI: -0,69; -0,35) – MEP vs PBO: MD = -0,35 (95% CI: -0,53; -0,17) – OMA vs PBO: MD = -0,17 (95% CI: -0,53; 0,19) • ACQ, pacjenci z liczbą eozynofilii ≥ 300 komórek/μl <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: MD = -0,40 (95% CI: -0,61; -0,19) • ACQ, pacjenci z liczbą eozynofilii < 300 komórek/μl <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: MD = -0,23 (95% CI: -0,36; -0,09) • preBD FEV1 <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: MD = 0,16 (95% CI: 0,09; 0,23) – BEN vs PBO: MD = 0,06 (95% CI: 0,02; 0,11) – DUP vs PBO: MD = 0,19 (95% CI: 0,13; 0,24) – MEP vs PBO: MD = 0,10 (95% CI: 0,03; 0,16) – OMA vs PBO: MD = 0,09 (95% CI: 0,02; 0,16) • preBD FEV1, pacjenci z liczbą eozynofilii ≥ 300 komórek/μl <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: MD = 0,24 (95% CI: 0,16; 0,32) – BEN vs PBO: MD = 0,14 (95% CI: 0,11; 0,18) – DUP vs PBO: MD = 0,25 (95% CI: 0,21; 0,29) – MEP vs PBO: MD = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,15) • preBD FEV1, pacjenci z liczbą eozynofilii < 300 komórek/μl <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: MD = 0,10 (95% CI: -0,01; 0,20) – BEN vs PBO: MD = 0,05 (95% CI: -0,05; 0,15) – DUP vs PBO: MD = 0,10 (95% CI: -0,01; 0,20) • Częstość hospitalizacji 	skuteczności stosowania OMA, który był znacznie mniej skuteczny niż inne leki biologiczne.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,19 (95% CI: 0,12; 0,31) – BEN vs PBO: RR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,08) – MEP vs PBO: RR = 0,29 (95% CI: 0,09; 0,97) – OMA vs PBO: RR = 0,38 (95% CI: 0,23; 0,65) <ul style="list-style-type: none"> • Redukcja zużycia OCS <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 1,07 (95% CI: 0,87; 1,30) • AEs prowadzące do zakończenia leczenia <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,68 (95% CI: 0,34; 1,35) – BEN vs PBO: RR = 1,65 (95% CI: 0,79; 3,45) – DUP vs PBO: RR = 1,03 (95% CI: 0,46; 2,30) – MEP vs PBO: RR = 0,65 (95% CI: 0,36; 1,16) – OMA vs PBO: RR = 1,23 (95% CI: 0,81; 1,86) 	
<p>Ragnoli 2022</p> <p>Celem przeglądu było porównanie tezepelumabu i dupilumabu pod względem mechanizmu działania, farmakokinetyki i wyników skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych badań klinicznych.</p> <p>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów.</p> <p>Źródło finansowania: podano źródła finansowania przeglądu: AGING Project – Department of Excellence – DIMET, Uniwersytet Wschodniego Piemontu.</p>	<p>Przegląd systematyczny:</p> <p>Przeszukane bazy danych: PubMed, MEDLINE oraz prezentacje i abstrakty z międzynarodowych konferencji. Trwające badania były wyszukiwane na stronie ClinicalTrials.gov. Podano słowa kluczowe.</p> <p>Włączano tylko publikacje w języku angielskim</p> <p>Oceniana populacja: pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą</p> <p>Oceniana interwencja: TEZ i DUP</p> <p>Punkty końcowe: AAER, zmiana w liczbie eozynofili podśluzówki dróg oddechowych</p> <p>Rodzaj badań: badania kliniczne II i III fazy</p>	<p>Badania dla TEZ: <i>PATHWAY</i> (Corren 2017), <i>CASCADE</i> (Diver 2021, Emson 2021), <i>NAVIGATOR</i> (Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021), <i>SOURCE</i> (Wechsler 2020).</p> <p>Badania dla komparatorów, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu: <i>Wenzel 2016</i> (DUP), <i>QUEST</i> (DUP, Castro 2018), <i>VENTURE</i> (DUP, Rabe 2018)</p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana w liczbie eozynofili podśluzówki dróg oddechowych (CASCADE): <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: 0,15 (95% CI: 0,05; 0,41), $p < 0,0010$ • AAER (NAVIGATOR): <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,44, $p < 0,001$ • AAER – pacjenci z liczbą eozynofili we krwi < 300 komórek/μl NAVIGATOR): <ul style="list-style-type: none"> – TEZ vs PBO: RR = 0,59, $p < 0,001$ 	<p>Tezepelumab wykazuje skuteczność w zakresie poprawy częstości zaostrzeń, wskaźników spirometrycznych, kontroli astmy oraz jakości życia wśród chorych na ciężką, niekontrolowaną astmę. Tezepelumab zmniejsza również nadreaktywność dróg oddechowych na mannitol, wskazując, że blokada limfopoetyny zrębu grasicy może mieć dodatkowe korzyści w astmie poza zmniejszeniem zapalenia dróg oddechowych typu 2.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<u>AMSTAR 2</u> : Krytycznie niska wiarygodność	systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.		
<p>Roy 2022</p> <p>Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności tezepelumabu u pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: autorzy przeglądu zadeklarowali brak finansowania przeglądu ze źródeł finansowania przeglądu.</p>	<p><u>Przeegląd systematyczny</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, Przeszukano również bibliografię analizowanych publikacji.</p> <p>Podano słowa kluczowe i liczby trafień dla poszczególnych kwerend.</p> <p>Włączano tylko publikacje w języku angielskim.</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: TEZ</p> <p><u>Punkty końcowe</u>: FEV1, AAER, AQLQ, ACQ-6, ASD, zmiana liczby eozynofili we krwi, FeNO, bezpieczeństwo</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: RCT, opublikowane w okresie <17 lat wstecz</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Badania dla TEZ: <i>PATHWAY (Corren 2017, Corren 2021, Corren 2021a)</i>, <i>NAVIGATOR (Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021)</i>, <i>SOURCE (Wechsler 2020)</i>, <i>DESTINATION (Menzies-Gow 2020a)</i></p> <p>Włączono również badania dla TEZ nie spełniające kryteriów włączenia do niniejszego raportu (prowadzone w populacji osób zdrowych lub z inną jednostką chorobową).</p>	<p>W przeglądzie systematycznym <i>Roy 2022</i> przedstawiono wyniki oddzielnie dla poszczególnych badań, bez wykonywania metaanalizy danych z tych badań. Wyniki zaprezentowane w PS były zgodne z wynikami prezentowanymi w publikacjach źródłowych danych badań, w związku z czym odstąpiono od prezentacji ich w niniejszej tabeli.</p>	<p>Tezepelumab to nowy lek biologiczny, który umożliwia nowe strategie leczenia. Wykazuje klinicznie obiecujące efekty poprzez zmniejszenie rocznych zaostrzeń astmy, poprawę czynności płuc i HRQoL oraz zmniejszenie ogólnego obciążenia opieki zdrowotnej (wyniki wielu istotnych badań RCT fazy III z podwójnie ślepą próbą). TEZ zmniejsza produkcję różnych cytokin, które są odpowiedzialne za różne wyniszczające patofizjologie astmy. Poprawia również wartości FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela i zmniejsza liczbę eozynofili we krwi oraz FeNO. Ponadto podczas leczenia TEZ nie raportuje się żadnych istotnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo, z wyjątkiem większej częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia, co</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Zoumot 2022</p> <p>Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą była ocena skuteczności u pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: nie podano informacji na temat źródeł finansowania przeglądu.</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą</u>:</p> <p><u>Przeszukane bazy danych</u>: PubMed, Cochrane Central register of Controlled Trials Library, Epistemonikos do 19.01.2022. Przeszukano również opracowania wtórne, Google Scholar, bibliografię analizowanych publikacji.</p> <p>Podano strategię wyszukiwania, słowa kluczowe. Przedstawiono przyczyny wykluczeń analizowanych publikacji.</p> <p>Włączano tylko publikacje w języku angielskim</p> <p><u>Oceniana populacja</u>: pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą pomimo stosowania leczenia</p> <p><u>Oceniana interwencja</u>: TEZ vs PBO</p>	<p>Włączono 6 badań RCT, spośród których kryteria włączenia do niniejszego raportu spełniały:</p> <p><i>PATHWAY</i> (Corren 2021), <i>NAVIGATOR</i> (Menzies-Gow 2021), <i>SOURCE</i>, <i>CASCADE</i> (Diver 2021)</p> <p>Oraz dwie dodatkowe analizy <i>post-hoc</i> do badania <i>PATHWAY</i>:</p> <p><i>Corren 2021a</i> – w podgrupie pacjentów z potwierdzoną alergią sezonową;</p> <p><i>Emson 2021</i> – w podgrupie pacjentów z obecnymi lub nie polipami nosowymi (wykluczona z niniejszego</p>	<p>Wyniki metaanalizy, TEZ vs PBO</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana FEV1 [I], TEZ vs PBO: MD = 0,15 (95% CI: 0,12; 0,17), p = 0,00 • AAER, TEZ 210 vs PBO: RR = 0,55 (95% CI: 0,42; 0,71) <i>NAVIGATOR</i>, podgrupy: <ul style="list-style-type: none"> - <150 komórek/μl: RR = 0,61 (95% CI: 0,42; 0,88), - 150 do <300 komórek/μl: RR = 0,57 (95% CI: 0,41; 0,79), - 300 do <450 komórek/μl: RR = 0,41 (95% CI: 0,27; 0,64), - \geq450 komórek/μl: RR = 0,23 (95% CI: 0,15; 0,34), - FeNO <25 ppb: RR = 0,68 (95% CI: 0,51; 0,92), - FeNO \geq25 ppb: RR = 0,32 (95% CI: 0,25; 0,42) • Zmiana wyniku QoL, TEZ 210 vs PBO: MD = 0,20 (95% CI: -0,10; 0,50) • Zmiana liczby eozynofili we krwi (komórek/μl), TEZ vs PBO: MD = -151,05 (95% CI: -165,99; -136,12) 	<p>ze względu na sposób podawania leku w postaci iniekcji podskórnych lub dożylnych jest oczekiwanych zdarzeniem niepożądanym. Wszystkie klinicznie i statystycznie skuteczne wyniki zachęcają do dalszych badań nad tezepelumabem i podkreślają jego skuteczne zastosowanie w ciężkiej niekontrolowanej astmie.</p> <p>Tezepelumab wykazuje skuteczność w zakresie zmniejszenia częstości zaostrzeń i poprawy wskaźników spirometrycznych (FEV1), przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</p>

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p><u>Punkty końcowe</u>: FEV1, AAER, zmiana wyniku QoL, zmiana liczby eozynofili we krwi, zmiana FeNO, zmiana całkowitej zawartości IgE w surowicy, częstość ADRs</p> <p><u>Rodzaj badań</u>: RCT (opublikowane i nieopublikowane)</p> <p><u>AMSTAR 2</u>: Krytycznie niska wiarygodność</p>	raportu po analizie pełnego tekstu publikacji)	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana FeNO [ppb], TEZ vs PBO: MD = -12,41 (95% CI: -14,28; -10,53) • Zmiana całkowitej zawartości IgE w surowicy [IU/ml], TEZ vs PBO: MD = -122,90 (95% CI: -167,80; -78,01) • Częstość ADRs, TEZ 210 vs PBO: RR = 0,92 (95% CI: 0,80; 1,05) 	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 04 maja 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 994 w Pubmed, 2888 w Embase oraz 1583 w Cochrane (łącznie 5183). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 1668.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 3797) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 3634 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 190;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 18;
- brak odpowiednich komparatorów: 3;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 706.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (104), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (1567), opracowania wtórne (1046). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (163) rekordy, spośród których 99 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 3;
- opracowanie wtórne: 0;
- nieprawidłowa interwencja: 14;
- nieodpowiednia populacja: 22;
- nieprawidłowy komparator: 1;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 59.

Dodatkowo, w ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji zidentyfikowano 0 publikacji spełniające kryteria włączenia do raportu. Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 5 abstraktów. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono więc 64 publikacje zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz 5 pozycji dodatkowych (abstraktów i innych publikacji):

Badania dla tezepelumabu [RCT i badania bez randomizacji]:

- **anty-TLSP [TEZ] – 6 badań:**
 1. *PATHWAY* [NCT02054130]: *Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023a, Corren 2023b,*
 2. *CASCADE* [NCT03688074]: *Diver 2021, Emson 2020,*
 3. *NAVIGATOR* [NCT0334727]: *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023, Corren 2023a, Corren 2023b,*
 4. *SOURCE* [NCT03406078]: *Wechsler 2020, Wechsler 2022,*
 5. *DESTINATION* [NCT03706079]: *Menzies-Gow 2020a, Menzies-Gow 2023,*
 6. *NOZOMI* [NCT04048343]: *Shinkai 2023;*

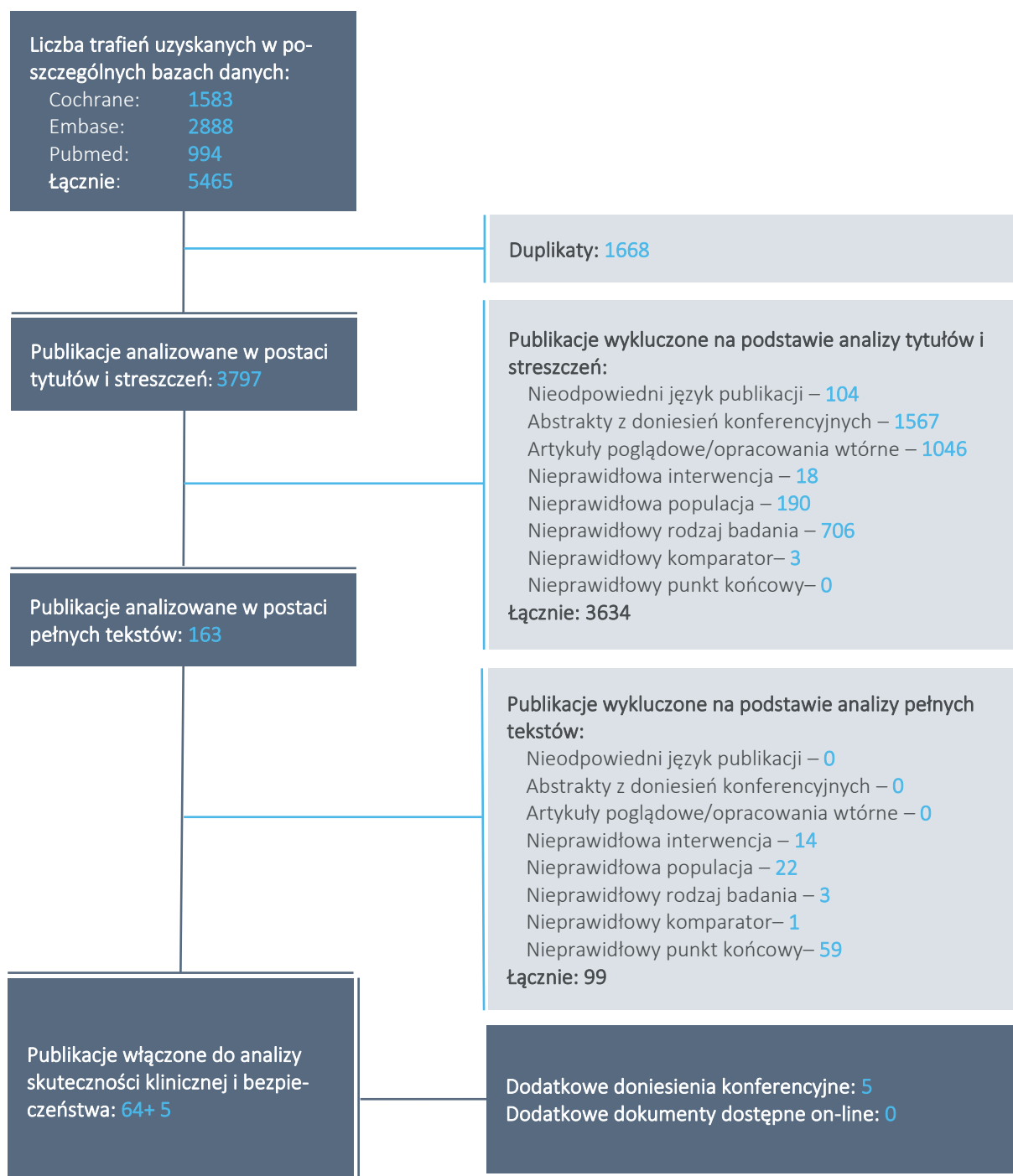
Badania dla komparatorów [badania RCT]:

- **anty-IgE [OMA vs PBO] – 13 badań:**
 1. *Bardelas 2012* [NCT00267202]: *Bardelas 2012,*
 2. *Busse 2013: Busse 2013,*
 3. *Chanez 2010* [NCT00454051]: *Chanez 2010,*
 4. *ETOPA: Ayres 2004, Niven 2008,*
 5. *EXALT: Bousquet 2011, Siergiejo 2011,*
 6. *EXTRA* [NCT00314575]: *Hanania 2011, Hanania 2013,*
 7. *Holgate 2004: Holgate 2004,*
 8. *Hoshino 2012: Hoshino 2012,*
 9. *INNOVATE: Humbert 2005, Humbert 2008,*
 10. *Li 2016* [NCT01202903]: *Li 2016, Li 2020,*
 11. *Ohta 2009* [NCT00232050]: *Ohta 2009,*

12. *Trischler 2021* [NCT01716754]: *Trischler 2021*,
 13. *QUALITX: Rubin 2012*;
- **anty-IL5 [MEP vs PBO]** – 3 badania:
 1. *MENSA* [NCT01691521]: *Ortega 2014, Ortega 2016, Prazma 2021*,
 2. *MUSCA* [NCT02281318]: *Chupp 2017*,
 3. *SIRIUS* [NCT01691508]: *Bel 2014*;
 - **anty-IL5R [BEN vs PBO]** – 6 badań:
 1. *ALIZE* [NCT02814643]: *Zeitlin 2018*,
 2. *ANDHI* [NCT03170271]: *Harrison 2021*,
 3. *CALIMA* [NCT01914757]: *FitzGerald 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017*,
 4. *SIROCCO* [NCT01928771]: *Bleecker 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017*,
 5. *SOLANA* [NCT02869438]: *Panettieri 2020*,
 6. *ZONDA* [NCT02075255]: *Nair 2017, Chupp 2019*;
 - **anty-IL4R [DUP vs PBO]** – 3 badania:
 1. *QUEST* [NCT01854047]: *Bourdin 2021, Busse 2018, Busse 2020, Busse 2021, Castro 2018, Castro 2020, Corren 2020a, Corren 2021b, Rabe 2022*,
 2. *VENTURE* [NCT02528214]: *Rabe 2018, Rabe 2020*,
 3. *Wenzel 2016* [NCT01854047]: *Wenzel 2016, Corren 2019, Corren 2019a*.

Włączone doniesienia konferencyjne (abstrakty oraz plakaty) [5]: badanie *NAVIGATOR*: *Bourdin 2022, Brusselle 2022, Brusselle 2022a, Castro 2022, Jackson 2023*.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



Wyszukiwanie przeprowadzono 04 maja 2023 roku.

5 Tezepelumab + SoC vs placebo + SoC – badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

Odnaleziono 5 prób klinicznych z randomizacją, porównujących terapię tezepelumabem do placebo, w populacji dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku przynajmniej 12 lat (badania *PATHWAY*, *SOURCE*, *CASCADE*), oraz wyłącznie w populacji dorosłych pacjentów, w wieku od 18 lat (badania *NAVIGATOR* i *DESTINATION*) z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania średnich do dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym.

Wszystkie odnalezione badania były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przy czym badania *PATHWAY* oraz *CASCADE* były próbami klinicznymi II fazy, natomiast badania *NAVIGATOR*, *SOURCE* i *DESTINATION* – próbami klinicznymi III fazy. Badanie *DESTINATION* stanowiło randomizowaną, kontrolowaną placebo, długoterminową fazę wydłużoną (LTE), którego populację stanowili pacjenci, którzy ukończyli 52- i 48-tygodniowe badania *NAVIGATOR* i *SOURCE*. Do fazy randomizowanej tego badania włączano pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów przerwania leczenia tezepelumabem i uczestniczyli w wizycie kończącej leczenie w badaniach *NAVIGATOR* lub *SOURCE*. Chorzy przypisani uprzednio do tezepelumabu kontynuowali to leczenie, natomiast pacjenci z grupy placebo poddawani byli ponownej randomizacji. W badaniu *CASCADE* w ramach oceny skuteczności klinicznej ocenie poddano jedynie klinicznie nieistotne punkty końcowe, dlatego wyniki tego badania wykorzystano jedynie w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa.

Oprócz opublikowanych źródeł danych, wykorzystywano również dane z portalu *clinicaltrials*, by uzupełnić dane dotyczące badania *NAVIGATOR*.

Wszystkie badania finansowane były ze środków komercyjnych, badanie *PATHWAY* przez firmę MedImmune LLC/Amgen, a pozostałe badania przez firmę AstraZeneca/Amgen. Szczegóły odnośnie metodyki badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań RCT porównujących TEZ vs PBO; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja Jadad	Hipoteza	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PATHWAY</i> NCT02054130	IIA / 5 (R2;B2;W1)	<i>superiority</i>	52 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	Tak	TEZ vs PBO: 137 vs 138	Skuteczność – pop. mITT; Bezpieczeństwo – pop. AS	108 w 12 krajach	MedImmune LLC/Amgen
<i>NAVIGATOR</i> NCT03347279	IIA / 5 (R2;B2;W1)	<i>superiority</i>	52 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	Tak	TEZ vs PBO: 528 vs 531	Skuteczność – pop. mITT; Bezpieczeństwo – pop. AS	294 w 18 krajach	AstraZeneca/Amgen
<i>SOURCE</i> NCT03406078	IIA / 5 (R2;B2;W1)	<i>superiority</i>	48 tyg. leczenia [^] + 12 tyg. obserwacji	Tak	TEZ vs PBO: 74 vs 76	Skuteczność i Bezpieczeństwo – pop. mITT	60 w 7 krajach (w tym 3 w Polsce)	AstraZeneca/Amgen
<i>CASCADE</i> NCT03688074	IIA / 5 (R2;B2;W1)	<i>superiority</i>	28 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	Tak	TEZ vs PBO: 59 vs 57	Skuteczność – pop. EAS; Bezpieczeństwo – pop. mITT	27 w 5 krajach	AstraZeneca/Amgen
<i>DESTINATION</i> NCT03706079	IIA / 5 (R2;B2;W1)	–	52 tygodni leczenia + 36 tygodni obserwacji	Nie-	TEZ vs PBO: 528 vs 531 (badanie <i>NAVIGATOR</i>), 74 vs 76 (badanie <i>SOURCE</i>)	Skuteczność i Bezpieczeństwo – pop. mITT	182 w 18 krajach	AstraZeneca/Amgen

mITT populacja „*modified Intention To Treat*” zdefiniowana jako pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanego leczenia;

AS populacja „*As Treated*”, zdefiniowana jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie;

EAS populacja „*evaluable analysis set*”, zdefiniowana jako pacjenci poddani randomizacji, którzy ukończyli ≥ 20 tygodni leczenia (chyba że zaznaczono inaczej);

[^] 48-tygodniowy okres leczenia składał się z: 4 tygodni fazy indukcji, 36 tygodni fazy redukcji OCS, 8 tygodni fazy podtrzymującej.

Tabela 9. Źródła danych badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*.

Badanie	Źródło danych	
<i>PATHWAY</i>	publikacja <i>Corren 2017</i>	Opis metodyki badania, wyniki skuteczności i bezpieczeństwa
	publikacja <i>Corren 2020</i>	Dodatkowa analiza: hospitalizacje i wizyty na izbie przyjęć
	publikacja <i>Corren 2021</i>	Ocena jakości życia
	publikacja <i>Corren 2021a</i>	Dodatkowa analiza wśród pacjentów z potwierdzoną alergią sezonową
	publikacja <i>Corren 2023a</i>	Dodatkowa analiza (łącznie wyniki badania <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i>) z niekontrolowaną astmą podczas stosowania leczenia dedykowanego umiarkowanej lub ciężkiej astmie (ICS w umiarkowanych dawkach + LABA lub inne leki; z lub bez OCS)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

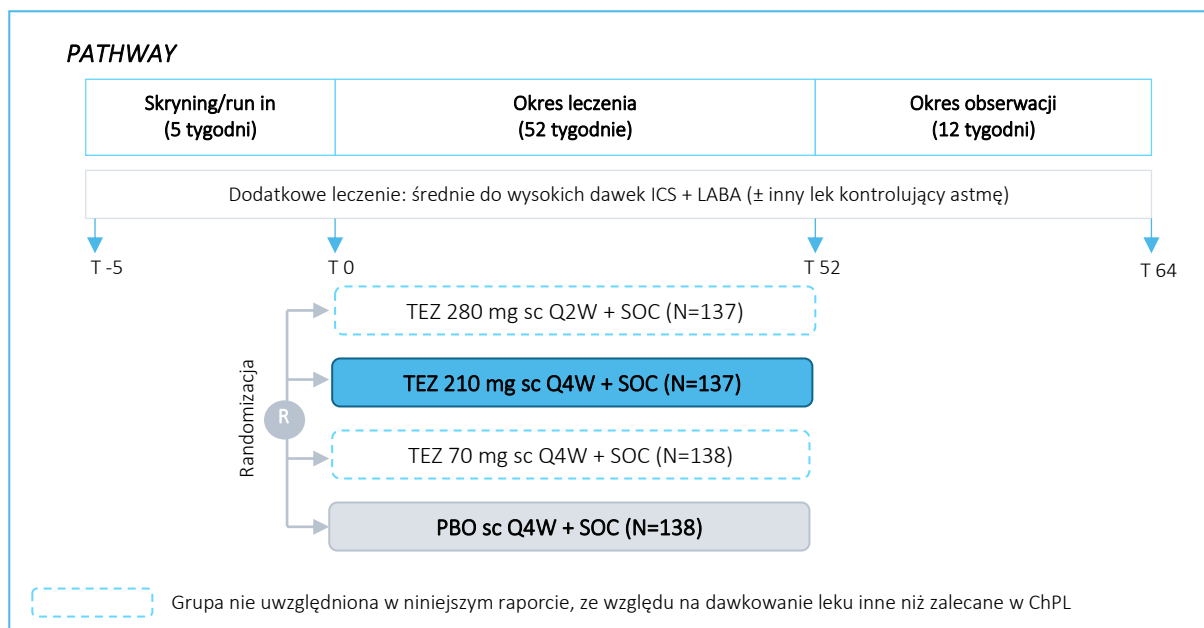
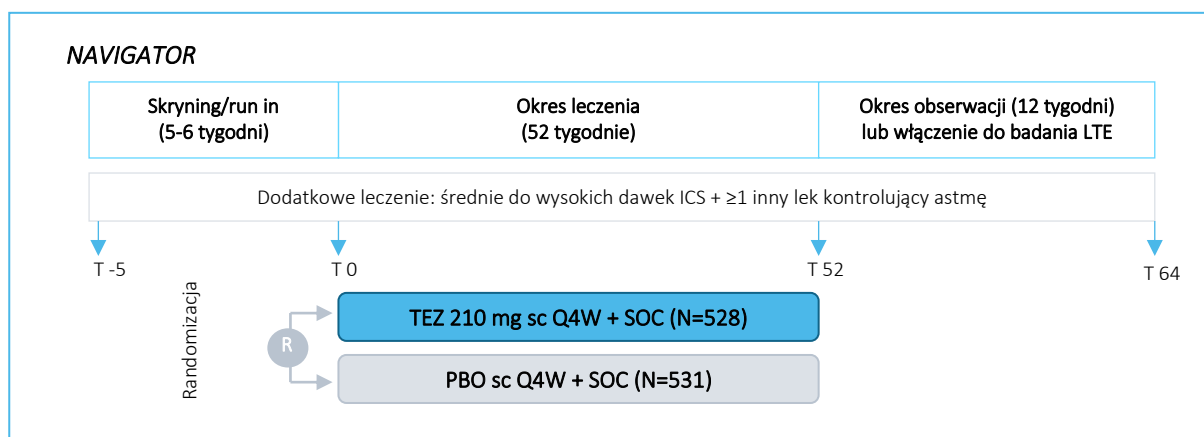
Badanie	Źródło danych	
NAVIGATOR	publikacja <i>Corren 2023b</i>	Dodatkowa analiza – wyniki w połączonej populacji badań <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i> (ogólne i w szeregu podgrup)
	publikacja <i>Menzies-Gow 2020</i>	Opis metodyki badania
	publikacja <i>Menzies-Gow 2021</i>	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa
	publikacja <i>Corren 2023</i>	Dodatkowa analiza wśród pacjentów z ciężką astmą alergiczną (podgrupa kwalifikująca się do OMA wg wytycznych EU)
	publikacja <i>Corren 2023a</i>	Dodatkowa analiza (łącznie wyniki badania <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i>) z niekontrolowaną astmą podczas stosowania leczenia dedykowanego umiarkowanej lub ciężkiej astmie (ICS w umiarkowanych dawkach + LABA lub inne leki; z lub bez OCS)
	publikacja <i>Corren 2023b</i>	Dodatkowa analiza – wyniki w połączonej populacji badań <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i> (ogólne i w szeregu podgrup)
	doniesienie <i>Bourdin 2022</i>	Dodatkowa analiza – wyniki oceny zaostrzeń choroby wymagających podania dożylnych kortykosteroidów
	doniesienie (plakat) <i>Brusselle 2022</i>	Dodatkowa analiza – ocena złożonego punktu końcowego CompEx
	doniesienie (plakat) <i>Brusselle 2022a</i>	Dodatkowa analiza – wyniki w podgrupach wyróżnionych pod względem wieku w momencie diagnozy astmy i czasu trwania choroby
	doniesienie (plakat) <i>Castro 2022</i>	Dodatkowa analiza – ocena klinicznie istotnej remisji
SOURCE	publikacja <i>Wechsler 2020</i>	Opis metodyki badania
	publikacja <i>Wechsler 2022</i>	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa
CASCADE	publikacja <i>Emson 2020</i>	Opis metodyki badania
	publikacja <i>Diver 2021</i>	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa
DESTINATION	publikacja <i>Menzies-Gow 2020a</i>	Opis metodyki badania
	Publikacja <i>Menzies-Gow 2023</i>	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

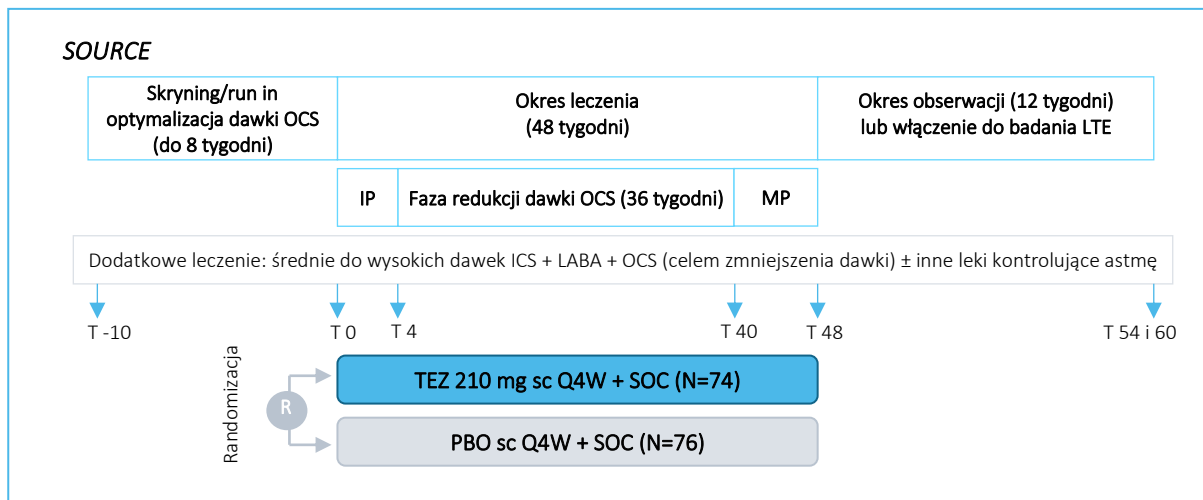
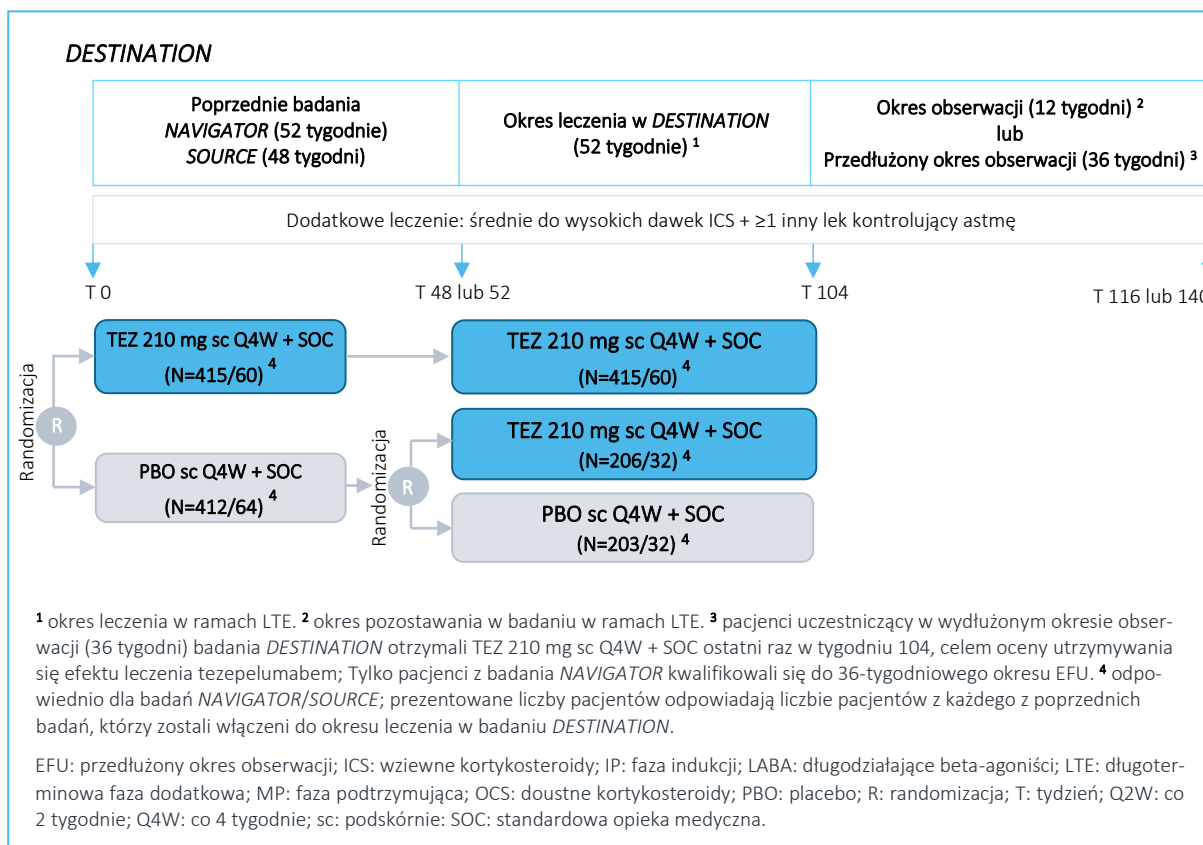
W badaniach wykonano ocenę mocy statystycznej, z wyjątkiem badania *DESTINATION*, w trakcie którego nie testowano formalnie żadnych hipotez statystycznych. W próbach klinicznych zastosowano randomizację w stosunku 1:1 do grup TEZ i PBO (w badaniu *DESTINATION* ogólny rozkład pacjentów wyniósł 3:1, TEZ vs PBO) z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Jedynie w badaniu *PATHWAY* wyodrębniono dodatkowe podgrupy pacjentów otrzymujących tezepelumab, różniące się od siebie wielkością dawki – spośród 3 podgrup tylko jedna spełniała kryteria wnioskowanej populacji refundacyjnej (210 mg TEZ Q4W).

Badania *NAVIGATOR* oraz *DESTINATION* były dużymi próbami, uwzględniającymi odpowiednio 1059 i 1209 pacjentów, natomiast w próbach *PATHWAY*, *SOURCE* oraz *CASCADE* włączono kolejno 275, 150 oraz 116 pacjentów.

Wszystkie dane w tym badaniu zostały przedstawione oddzielnie zgodnie z przynależnością pacjentów do poprzedniego badania (*NAVIGATOR* i *SOURCE*). Analiza skuteczności w badaniach została przeprowadzona w populacji pacjentów poddanych randomizacji (mITT), którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo (jedynie w przypadku próby *CASCADE* analiza skuteczności została wykonana wśród pacjentów poddanych randomizacji, którzy ukończyli ≥ 20 tygodni leczenia). Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie (populacja AS). Skryning poprzedzający fazę randomizacji był obecny we wszystkich próbach klinicznych i trwał w zależności od badania 2-5 tygodni. W tym czasie pacjenci poddani byli badaniom przesiewowym, a kwalifikujący się pacjenci otrzymali leczenie tezepelumabem lub placebo. Dodatkowo w badaniu *SOURCE* po 2-tygodniowym skryningu chorzy brali udział w 8-tygodniowej fazie optymalizacji, w której wymagano zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów w czasie pierwszej wizyty, a kolejne zmiany dawek były oceniane podczas wizyt odbywających się co 2 tygodnie – co odróżniało badanie od pozostałych analizowanych prób klinicznych. Po zakończonym leczeniu chorzy przystępowali do 12-tygodniowego okresu obserwacji w kierunku oceny bezpieczeństwa (w badaniu *DESTINATION* pacjenci z badania *NAVIGATOR* mogli być monitorowani przez 36 tygodni po ukończeniu terapii).

Poniżej przedstawiono schematy badań RCT dla tezepelumabu.

Wykres 2. Schemat badania *PATHWAY*.Wykres 3. Schemat badania *NAVIGATOR*.

Wykres 4. Schemat badania *SOURCE*.Wykres 5. Schemat badania *DESTINATION*.

Pomimo tego, że we wszystkich badaniach analizowano skuteczność tezepelumabu, pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe różniły się między sobą. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniach *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* była częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AAER, z ang. *Annualized Asthma Exacerbation Rate*). Pogorszenie astmy definiowano jako

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

zdarzenie prowadzące do któregokolwiek z następujących: zastosowania glikokortykoidów systemowych przez co najmniej 3 dni, wizyty na oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej zastosowania glikokortykoidów systemowych lub hospitalizacji z powodu astmy. Natomiast w próbie *SOURCE*, gdzie włączano chorych wymagających przewlekłego stosowania OCS celem kontroli choroby – jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano procentowe zmniejszenie dziennej dawki doustnych kortykosteroidów (OCS, z ang. *Oral Corticosteroids*) w 48 tygodniu bez utraty kontroli astmy, w stosunku do wartości wyjściowej. Wyróżniono 5 kategorii na podstawie procentowego zmniejszenia dziennej dawki: redukcja o 90-100%, redukcja < 90%, redukcja < 75%, redukcja < 50%, brak zmian lub dowolny wzrost. W badaniu *CASCADE* pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana liczby komórek zapalnych podśluzówkowych dróg oddechowych (eozynofile, neutrofile, komórki T i komórki tuczne) z biopsji bronchoskopowych w 28 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej. W próbie *DESTINATION* oceniano częstości występowania zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych w ciągu 104 tygodni, ocenie poddano także częstość zaostżeń.

Główną analizę skuteczności klinicznej vs placebo przeprowadzono w oparciu o odnalezione badania kliniczne z randomizacją: 52-tygodniowe badanie fazy IIb ukierunkowane na wybór optymalnego dawkowania tezepelumabu (*PATHWAY*), główne (rejestracyjne) 52-tygodniowe badanie III fazy *NAVIGATOR* oraz dodatkowe 48-tygodniowe badanie III fazy *SOURCE* mające na celu ocenę wpływu leczenia na dawki stosowanych przewlekłe OCS. W analizie skuteczności nie uwzględniono krótszego badania, ukierunkowanego głównie nie na ocenę innych niż kliniczne aspektów terapii (zmiany profilu komórkowego błon śluzowych układu oddechowego): 28-tygodniowe badanie *CASCADE* – badanie to posłużyło jedynie do oceny bezpieczeństwa analizowanej terapii. Dodatkowo, w analizie uwzględniono również wyniki badania *DESTINATION*, w którym prowadzono długoterminową ocenę pacjentów uczestniczących wcześniej w próbach *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

W ramach głównej analizy skuteczności przeprowadzono obliczenia w populacji ITT oraz, gdy było to możliwe, w podgrupach wyróżnionych na podstawie: wyjściowej eozynofilii (<150 komórek/ μ l oraz \geq 150 komórek/ μ l, a także <300 i \geq 300 komórek/ μ l), początkowego stosowania OCS (tak lub nie), statusu alergii (obecna lub brak), wielkości dawki stosowanych ICS (średnia lub wysoka). Zbiorczo prezentowano również wyniki analiz dla poszczególnych punktów końcowych w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych włączonych populacji.

Natomiast główną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o dwa badania – *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*. Nieuwzględnione w niej badanie *CASCADE* w swojej metodyce zakładało wykonanie

wcześniejszej bronchoskopii (procedura inwazyjna), która może być związana z innym profilem zdarzeń niepożądanych a dodatkowo badanie było stosunkowo małe (kilkadziesiąt pacjentów względem kilkuset) w porównaniu do pozostałych badań oraz miało zauważalnie krótszy okres obserwacji (28 tygodni względem 52 tygodni w badaniach uwzględnionych w głównej analizie). W analizie nie uwzględniono również badania *SOURCE* ze względu na odmienną metodykę badania (planowa redukcja OCS), która mogłaby zaburzać interpretację wyników bezpieczeństwa. Oprócz głównej analizy, w załączniku przedstawiono wynik metaanalizy wszystkich czterech badań.

Wszystkie z włączonych badań uzyskały maksymalną ocenę 5 punktów w skali Jadad – zastosowano w nich prawidłową procedurę randomizacji oraz utrzymywano podwójne zaślepienie za pomocą placebo dopasowanego do tezepelumabu wyglądem oraz sposobem podawania, a zaślepieniu oprócz pacjentów podlegali również badacze i osoby oceniające wyniki. W badaniach przedstawiono szczegółowo informacje o przepływie pacjentów. W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące oceny jakości badań według skali Jadad.

Tabela 10. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach RCT porównujących TEZ vs PBO; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *UPSTREAM*, *DESTINATION*.

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przebieg pacjentów
<i>PATHWAY</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja do grup w stosunku 1:1:1:1 za pomocą interaktywnego systemu internetowego (<i>interactive voice-web response system</i>); Czynniki stratyfikacji: region (Japonia vs reszta świata), liczba eozynofili we krwi [ocena lokalna] (≥ 250 vs < 250 komórek/ μ l), dawka ICS (średnia vs wysoka wg GINA 2012). Pacjenci stos. OCS byli przypisani jako „wysoka dawka ICS” wg stratyfikacji.	Podwójne, pacjenci i badacze nie mieli informacji o przypisanym leczeniu. TEZ i PBO były przygotowywane przez pracowników ośrodka, którzy byli świadomi przypisania interwencji do grup, ale nie byli zaangażowani w ocenę w badaniu. Obydwie interwencje miały podobny wygląd i były podawane przez personel, który nie był świadomy przydziału do grup testowych. Dodatkowe leki kontrolujące astmę utrzymywano w stałej dawce przez cały okres leczenia.	Przedstawiony szczegółowo na diagramie.
<i>NAVIGATOR</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą kodu, który zostanie przypisany z listy randomizacyjnej przygotowanej przez system komputerowy; Czynniki stratyfikacji: region (Azja-Pacyfik, Europa Środkowa i Wschodnia, Europa Zachodnia i Australia, Ameryka Północna, Ameryka	Podwójne, pacjenci i badacze nie mieli informacji o przypisanym leczeniu. TEZ i PBO wizualnie identyczne. Wszystkie opakowania i oznakowania wykonane w taki sposób, aby zapewnić zaślepienie dla wszystkich pracowników i ośrodka badawczego i sponsora. Badacze i pracownicy sponsora zaangażowani w leczenie lub ocenę kliniczną i monitorowanie	Przedstawiony szczegółowo na diagramie.

Badanie	punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
		Południowa vs reszta świata), wiek (dorośli vs młodzież)	uczestników, nie mają informacji o otrzymanym leczeniu. Wydawaniem interwencji zajmuje się przez wykwalifikowaną osobę w ośrodku (np. farmaceuta lub pielęgniarka prowadząca badanie).	
<i>SOURCE</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą wygenerowanej komputerowo listy randomizacyjnej; Czynniki stratyfikacji: region (Europa Środkowa i Wschodnia vs Europa Zachodnia i Ameryka Północna vs reszta świata)	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. TEZ i PBO wizualnie identyczne. Leczenie przydzielano za pomocą listy materiałowej, która łączyła każdy kod randomizacyjny z zestawem leczniczym zawierającym tezepelumab lub placebo, w sposób zaślepiony. Personel biorący udział w badaniu był zaślepiony. Populacja badana była monitorowana w celu zapewnienia, że u około 35% pacjentów liczba eozynofili we krwi wynosiła ≥ 300 komórek/ μl w momencie włączenia do badania	Przedstawiony szczegółowo na diagramie.
<i>CASCADE</i>	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 przez badacza zgodnie z komputerowo wygenerowaną sekwencją randomizacyjną (<i>computer-generated randomisation sequence</i>); Czynniki stratyfikacji: liczba eozynofili we krwi podczas skryningu (< 150 komórek/ μl , 150 do < 300 komórek/ μl , ≥ 300 komórek/ μl)	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. TEZ i PBO wizualnie identyczne. Personel biorący udział w badaniu był zaślepiony. Niezależna komisja ds. monitorowania danych okresowo sprawdzała niezaślepienie danych dotyczące bezpieczeństwa.	Przedstawiony szczegółowo na diagramie.
<i>DESTINATION</i>	5 (R2;B2;W1)	Pacjenci otrzymujący tezepelumab w którymkolwiek z poprzednich badań będą kontynuować terapię. Pacjenci, którzy byli wcześniej randomizowani do otrzymywania placebo, przejdą ponownie randomizację (1:1) do otrzymywania tezepelumabu w dawce 210 mg Q4W lub placebo Q4W. Randomizacja ogólnie przebiegła w stosunku 3:1 (TEZ+TEZ, PBO+TEZ, PBO+PBO)	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.	Przedstawiony szczegółowo na diagramie.

Jak zaznaczono powyżej, w analizowanych badaniach ocenę prowadzono w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przepisanej terapii (zmodyfikowana populacja ITT – mITT). W praktyce, w badaniu *PATHWAY* oraz *CASCADE* wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali przypisaną terapię, więc w rzeczywistości oceniana populacja tych badań odpowiadała klasycznie definiowanej populacji ITT, natomiast w badaniu *NAVIGATOR* tylko 2 chorzy nie otrzymali przypisanego leczenia. W badaniu *SOURCE* nie podano wprost informacji o liczbie pacjentów, którzy

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

otrzymali leczenie, jednak analiza bezpieczeństwa miała być prowadzona wśród chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę, a wszyscy pacjenci zostali uwzględnieni w analizach, więc można założyć, że wszyscy otrzymali leczenie. Niektórzy pacjenci zakończyli leczenie przedwcześnie: 36 (6,8%) w grupie TEZ i 57 (10,7%) w grupie PBO w badaniu *NAVIGATOR*; 8 (10,8%) w grupie TEZ i 5 (6,6%) w grupie PBO w badaniu *SOURCE*; 3 (5,1%) w grupie TEZ i 1 (1,8%) w grupie PBO w badaniu *CASCADE*. Główną przyczyną odstąpienia od leczenia była decyzja pacjenta, następnie działania niepożądane. Szczegóły dotyczące przepływu chorych w badaniach zawiera poniższa tabela.

Tabela 11. Przepływ pacjentów w badaniach RCT.

Kategoria	PATHWAY		NAVIGATOR		SOURCE		CASCADE	
	TEZ	PBO	TEZ	PBO	TEZ	PBO	TEZ	PBO
Skryning / Włączenie	873		2420		243		250	
▪ Wykluczenie	323		1359		93		134	
- niespełnienie kryteriów	303		909		63		123	
- wycofanie zgody	17		17		7		2	
- utrata z obserwacji	1							
- wyst. kryt. wykluczenia							9	
- zgon			1					
- inne	2		432		23			
Randomizacja	275 (100%) ¹		1061 (100%)		150 (100%)		116 (100%)	
	137 (100%)	138 (100%)	529 (100%)	532 (100%)	74 (100%)	76 (100%)	59 (100%)	57 (100%)
Otrzymanie leczenia	137 (100%)		528 (99,8%*)		531 (99,8%*)			
Ukończenie leczenia			492 (93,0%*)		474 (89,1%*)		66 (89,2%*) ²	
▪ Przedwczesne zakończenie leczenia			36 (6,8%*)		57 (10,7%*)		8 (10,8%*) ³	
- decyzja pacjenta			14 (2,6%*)		26 (4,9%*)		4 (5,4%*)	
- AEs			7 (1,3%*)		14 (2,6%*)		1 (1,4%*)	
- złamanie protokołu			2 (0,4%*)		1 (0,2%*)			
- wyst. kryteria przerwania leczenia			4 (0,8%*)		5 (0,9%*)		1 (1,4%*)	
- utrata z obserwacji			5 (0,9%*)		0 (0,0%*)		1 (1,3%*)	
- inne			4 (0,8%*)		11 (2,1%*)		2 (2,7%*)	
Ukończenie badania	122 (89,1%*)		130 (94,2%*)		509 (96,2%*)		505 (94,9%*)	
					68 (91,9%*)		73 (96,1%*)	
							58 (98,3%*) ⁴	
							56 (98,2%*)	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	PATHWAY		NAVIGATOR		SOURCE		CASCADE	
	TEZ	PBO	TEZ	PBO	TEZ	PBO	TEZ	PBO
■ Wykluczenie z badania	15 (10,9%*)	8 (5,8%*)	16 (3,0%*)	23 (4,3%*)			1 (1,7%*)	1 (1,8%*)
- AEs	0 (0,0%*)	0 (0,0%*)						1 (1,8%*)
- decyzja pacjenta	7 (5,1%*)	4 (2,9%*)	8 (1,5%*)	15 (2,8%*)				
- utrata z obserwacji	1 (0,7%*)	0 (0,0%*)	5 (0,9%*)	2 (0,4%*)				
- zgon			0 (0,0%*)	2 (0,4%*)				
- inne	7 (5,1%*)	4 (2,9%*)	3 (0,6%*)	4 (0,8%*)				
Analiza skuteczności	137 (100%)	138 (100%)	528 (99,8%*)	531 (99,8%*)	74 (100%*)	76 (100%*)	54 (91,5%*)	56 (98,2%*)
■ wykluczenie z analizy skuteczności							4 (6,8%) ⁵	
Analiza bezpieczeństwa	137 (100%)	138 (100%)	528 (99,8%*)	531 (99,8%*)	74 (100%*)	76 (100%*)	59 (100%)	57 (100%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w badaniu wyjściowo obecne były 4 grupy, do których w wyniku randomizacji włączono 550 pacjentów, jednak w niniejszym raporcie uwzględniono tylko dwie grupy: TEZ 210 mg Q4W i PBO (pozostałe dwie grupy TEZ miały dawkowanie niezgodne z zalecanym: 70 mg Q4W i 280 mg Q2W), do których w wyniku randomizacji włączono 275 pacjentów;

2 n=2 pacjentów ukończyło leczenie, ale było wycofanych z badania;

3 n=4 pacjentów przedwcześnie zakończyło leczenie, ale ukończyło pełną ocenę w badaniu (uwzględnieni w populacji „ukończenie badania”);

4 n=2 pacjentów przedwcześnie zakończyło leczenie, ale ukończyło pełną ocenę w badaniu (uwzględnieni w populacji „ukończenie badania”);

5 4 (6,8%) pacjentów zostało wykluczonych z analizy skuteczności: 2 (3,3%) nie otrzymało >20 tygodni leczenia; 1 (1,7%) nie miał danych z wizyty kontrolnej na końcu leczenia; 1 (1,7%) miał wizytę kontrolną na końcu leczenia w okresie >8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leku;

Tabela 12. Przepływ pacjentów w badaniu *DESTINATION* (Menzies-Gow 2023).

Kategoria	Interwencja		Z badania NAVIGATOR				Z badania SOURCE		
	→ w bad. podstawowym	TEZ	TEZ	PBO	PBO	TEZ	TEZ	PBO	PBO
	→ w LTE	TEZ	PBO	TEZ	TEZ	PBO	TEZ	PBO	TEZ
Otrzymanie leczenia w badaniu podstawowym		528		531		74		76	
Ukończenie leczenia w badaniu podstawowym		492		474		66		71	
Spełnienie kryteriów włączenia do badania LTE <i>DESTINATION</i>		435		439		8		5	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	Interwencja		Z badania NAVIGATOR				Z badania SOURCE			
	→ w bad. podstawowym	TEZ	PBO	PBO	TEZ	TEZ	PBO	PBO	TEZ	
	→ w LTE	TEZ	PBO	TEZ	TEZ	PBO	TEZ	TEZ		
- brak możliwości włączenia do LTE		57			35					
(japońskie ośrodki nie uczestniczyły w LTE)										
Włączenie do LTE DESTINATION		415			412			60	64	
- nie włączenie do LTE		20			27			6	7	
Randomizacja w LTE – przydział do grup		415		206		206		60	32	32
Otrzymanie leczenia w LTE		415		206		205		60	32	32
- nie otrzymanie leczenia w LTE						1				
▪ Przedwczesne zakończenie leczenia w LTE		25		14		12		2	5	
- decyzja pacjenta	11		7		8		1		3	
- AEs	1		2							
- wyst. kryteria przerwania leczenia	3		1							
- z powodu pandemii COVID-19	1									
- utrata z obserwacji			1							
- inne	9		3		4		1		2	
Ukończenie leczenia w LTE	390		192		193		58		27	32
▪ Wycofanie z badania	15	← 11 pacjentów wycofano z LTE	6	← 14 pacjentów ukończyło badanie LTE	7	← 10 pacjentów ukończyło badanie LTE	2 + 1 który ukończył leczenie LTE	← 1 pacjent wycofany z LTE	4 + 2 którzy ukończyli leczenie LTE	4
Ukończenie badania LTE	400		200		198		54 ^		26 ^	29 ^
Włączenie do wydłużonego okresu obserwacji	290		137		143				Nie dotyczy	

^ w momencie zamknięcia bazy danych 8 pacjentów były wciąż w trakcie okresu obserwacji analizy bezpieczeństwa (4 w grupie TEZ→TEZ, 2 w grupie PBO→PBO i 2 w grupie PBO→TEZ).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badań przeprowadzono również przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – ROB2. Wynik tej analizy został przedstawiony w tabeli poniżej – ocenie poddano wszystkie analizowane punkty końcowe oraz dodatkowo analizę bezpieczeństwa.

Tabela 13. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach RCT porównujących TEZ vs PBO według narzędzia RoB2; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
PATHWAY						
Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Analiza bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
NAVIGATOR						
Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana wyniku dziennika objawów astmy (ASD, z ang. <i>Asthma Symptom Diary</i>)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana poziomu tlenu azotu w wydechym powietrzu (FeNO)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana liczby eozynofili we krwi	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana całkowitej ilości IgE w surowicy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Analiza bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SOURCE						
Zmniejszenie dziennej dawki doustnego kortykosteroidu w 48. tygodniu	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

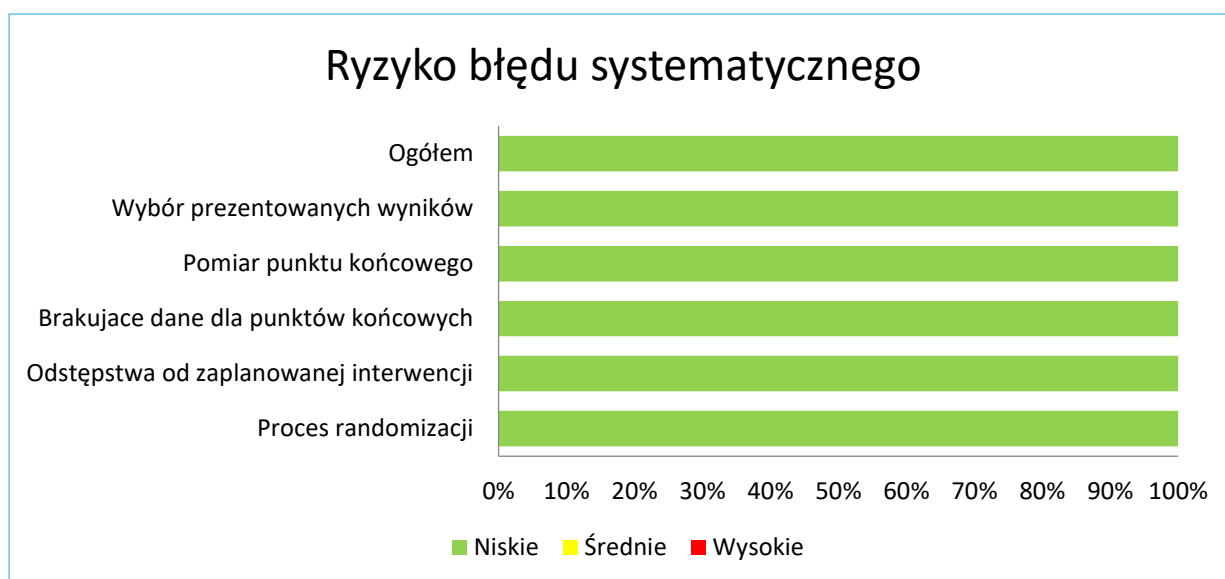
Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Zmniejszenie dziennej dawki OCS według wyjściowej liczby eozynofili we krwi w 48 tygodniu	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Analiza bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
CASCADE						
Zmiana grubości błony podstawnej	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana integralności nabłonka dróg oddechowych	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana w liczbie komórek zapalnych podśluzówki dróg oddechowych	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zmiana w zakresie nadreaktywności dróg oddechowych na mannitol	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Analiza bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
DESTINATION						
Analiza bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Wszystkie analizowane badania zostały opisane jako próby kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Randomizację przeprowadzano za pomocą interaktywnego systemu internetowego lub komputerowo wygenerowanej sekwencji randomizacyjnej w stosunku 1:1 (w badaniu *DESTINATION* ogólny rozkład pacjentów wyniósł 3:1, TEZ vs PBO). Proces randomizacji był prawidłowy i dobrze opisany – z tego względu ryzyko wynikające z nieprawidłowości randomizacji oceniono na niskie. Jako niskie określono także ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji. W związku z tym skupiono się na wnioskowaniu statystycznym w odniesieniu do wyników ACQ-6 w punktach czasowych przed tygodniem 52 (odpowiednio tygodnie 48 i 50). Większość chorych ukończyła również pełny zaplanowany okres leczenia i nie obserwowano, by wyniki prezentowano dla mniejszej niż zadeklarowana liczby osób (dla wszystkich rozpatrywanych punktów końcowych), więc ryzyko błędu systematycznego wynikającego z brakujących

danych dla danego punktu końcowego również uznano za niskie. Punkty końcowe oceniane w badaniach były w większości przypadków oparte na obiektywnych pomiarach, przeprowadzonych standardowo i w taki sam sposób u wszystkich chorych biorących udział w badaniu, więc ryzyko błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego uznano za niskie – dotyczyło to również subiektywnych punktów końcowych, jakim była ocena jakości życia wykonana przy pomocy kwestionariuszy ACQ-6 i AQLQ(S)+12: ocenę przeprowadzono w liczbowo takiej samej populacji jak w przypadku pozostałych punktów końcowych, a zaślepienie stosowane w każdym z badań zmniejszało ryzyko pojawienia się błędu systematycznego. Nie stwierdzono, by przedstawione dane zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo dostępne były protokoły analizowanych prób, które były przestrzegane – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.

Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT w narzędziu ROB2 umieszczono w załączniku, a poniżej także w formie graficznej.

Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach RCT porównujących TEZ vs PBO; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W analizowanych próbach (*PATHWAY*, *SOURCE* i *CASCADE*) włączano dorosłych pacjentów, a do badania *NAVIGATOR* oprócz osób dorosłych mogła być również włączona młodzież w wieku co najmniej 12 lat. W każdym z badań mogli uczestniczyć wyłącznie pacjenci z masą ciała wynoszącą co najmniej 40 kg.

We wszystkich próbach od pacjentów wymagano udokumentowanej diagnozy astmy, postawionej przez lekarza w okresie co najmniej 12 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach badania. Na podstawie kryteriów włączenia można stwierdzić, że włączano pacjentów z astmą ciężką, niekontrolowaną.

W kryteriach włączenia określono szczegółowo rodzaj stosowanego przez pacjentów leczenia. W każdym z włączonych badań od pacjentów wymagano terapii średnimi lub wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów; w badaniu *PATHWAY* w okresie co najmniej 6 poprzednich miesięcy, a w pozostałych próbach w okresie co najmniej 12 miesięcy. Dla wszystkich badań sprecyzowano, że przez średnie dawki rozumiano przyjmowanie ICS w całkowitej dawce dobowej (tdc; z ang. *total daily dose*) od 250 do \leq 500 μ g flutykazonu w suchym inhalatorze proszkowym (DPI; z ang. *Dry Powder Inhaler*) lub od 220 do \leq 440 μ g flutykazonu w inhalatorze ciśnieniowym (MDI; z ang. *Metered Dose Inhaler*) lub dawce równoważnej, natomiast wysokie dawki oznaczały tdc > 500 μ g flutykazonu w DPI lub całkowitą dawkę dobową > 440 μ g flutykazonu w MDI lub dawkę równoważną. Dodatkowo w badaniach *PATHWAY* i *SOURCE* pacjenci musieli także stosować LABA – w pierwszym z nich w okresie co najmniej 12 miesięcy, a w drugim w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem, w połączeniu z wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów. W próbach *NAVIGATOR* i *CASCADE* od pacjentów wymagano stosowania przynajmniej jednego innego leku kontrolującego astmę w okresie co najmniej 3 miesięcy przed włączeniem spośród następujących: LABA, LTRA, LAMA, teofiliny (w obu próbach) lub kromonów (wyłącznie w badaniu *CASCADE*). Ponadto z badania *CASCADE* wyłączano pacjentów, którzy w okresie optymalizacji dawkowania wymagali zastosowania doustnych kortykosteroidów w dawce < 7,5 mg lub > 30 mg celem uzyskania kontroli astmy lub u których kontrola astmy była utrzymana pomimo 3-krotnej redukcji dawki tych leków. Z kolei w badaniu *SOURCE* wymagano, by pacjenci w okresie co najmniej 6 poprzednich miesięcy stosowali doustne kortykosteroidy, a dawki tych leków pozostawały na stabilnym poziomie (7,5-30 mg/d prednizonu lub odpowiednik) w okresie co najmniej 1 miesiąca, z dawką optymalną stosowaną co najmniej w okresie 2 tygodni przed randomizacją.

W badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR* i *CASCADE* wymagano braku kontroli astmy tj. uzyskania wyniku ACQ-6 co najmniej 1,5 punktu, a w badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* wystąpienia udokumentowanych zaostrzeń astmy, w każdej z prób nieco odmiennie definiowano zaostrzenia i ich liczbę. W badaniu *PATHWAY* wymagano wystąpienia ≥ 2 zdarzeń w okresie, a w badaniu *SOURCE* ≥ 1 zaostrzenia zdefiniowanego jako zdarzenie, gdzie konieczne było podawanie kortykosteroidów systemowych przez co najmniej 3 kolejne dni lub zaostrzenie astmy skutkowało wizytą na SOR wymagającą podawania kortykosteroidów systemowych przez co najmniej 3 kolejne dni lub wymagającego hospitalizacji. Ponadto w badaniu *PATHWAY* możliwe było włączenie pacjentów z wyłącznie jednym ciężkim zaostrzeniem tj. wymagającym hospitalizacji trwającej powyżej 24 godzin. W próbie *NAVIGATOR* wymagano ≥ 2 zaostrzeń ogółem wymagających leczenia kortykosteroidami systemowymi przez co najmniej 3 kolejne dni lub wizyty badanie i leczenie przez mniej niż 24 h na oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć, która wymagała zastosowania kortykosteroidów systemowych lub hospitalizacji z powodu astmy zdefiniowanej jako przyjęcie do szpitala i/lub badanie i leczenie w placówce opieki zdrowotnej przez co najmniej 24 h. Z kolei z próby *CASCADE* wykluczano pacjentów z zaostrzeniem skutkującym hospitalizacją lub wymagającym zastosowania doustnych kortykosteroidów w okresie do 6 tygodni od włączenia do badania, z ≥ 3 zaostrzeniami wymagającym zastosowania doustnych kortykosteroidów lub hospitalizacji w okresie do 12 miesięcy przed pierwszą wizytą w ramach badania lub z zaostrzeniem wymagającym intubacji lub przyjęcia na oddziale ratunkowym w okresie poprzednich 12 miesięcy. Podobnie z badania *SOURCE* wykluczano chorych z (w opinii badacza) klinicznie istotnym zaostrzenie astmy, w tym wymagające użycia kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub zwiększenia dawki podtrzymujących doustnych kortykosteroidów w okresie do 30 dni.

W próbach *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* wymagano by w czasie porannego pomiaru wartości FEV1 przed podaniem środka rozszerzającego oskrzela (preBD, z ang. *pre-bronchodilator*) mieściły się w zakresie $< 80\%$ wartości należnej, natomiast dla próby *CASCADE* określono, że wartość FEV1 preBD powinna wynosić $> 50\%$ wartości należnej i > 1 l. Dodatkowo dla próby *PATHWAY* określono dolną granicę na $\geq 40\%$ wartości należnej. W każdym z rozpatrywanych badań wymagano odwracalności obturacji po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (postBD, z ang. *post-bronchodilator*) na poziomie FEV1 co najmniej 12% i co najmniej 200 ml podczas skryningu lub w okresie poprzednich 12 miesięcy.

Do udziału we wszystkich analizowanych badaniach konieczna była świadoma, pisemna zgoda pacjentów lub opiekunów prawnych w przypadku pacjentów małoletnich. Wymagano także stosowania

wysokie skutecznych metod antykoncepcji (we wszystkich próbach) oraz ujemnego wyniku testu ciążyowego (oprócz badania *PATHWAY*).

Kryteria wykluczenia z badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* i *CASCADE* były bardzo zbliżone i obejmowały przede wszystkim stwierdzenie jakichkolwiek współistniejących chorób układu oddechowego lub chorób płuc lub ogólnoustrojowych innych niż astma związanych z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej lub innych niekontrolowanych chorób współistniejących lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, które mogły zakłócać przebieg badania lub ocenę jego wyników, nowotworów złośliwych (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub raka *in situ* szyjki macicy), zakażeń (dróg oddechowych z koniecznością antybiotykoterapii lub leczenia przeciwwirusowego lub innych istotnych klinicznie zakażeń, gruźlicy, zakażenia HBV, HCV, HIV), zaburzeń odporności (z wyjątkiem badania *NAVIGATOR*). Wykluczeniu podlegali również pacjenci stosujący leki immunosupresyjne, immunoglobuliny lub środki krwiopochodne, leki biologiczne lub środki niebiologiczne oceniane w badaniach klinicznych, inhibitory cytokin T2. Ponadto w badaniach *NAVIGATOR* i *CASCADE* nie mogli uczestniczyć chorzy po przetoczeniu pełnej krwi pozbawionej leukocytów, a we wszystkich próbach z wyjątkiem badania *PATHWAY* osoby poddane allogenicznemu przeszczepieniu szpiku kostnego lub termoplastyce oskrzelowej.

Badanie *DESTINATION* stanowiło randomizowaną, kontrolowaną placebo, długoterminową fazę wydłużoną (LTE). Populację badania *DESTINATION* stanowili pacjenci, którzy ukończyli 52- i 48-tygodniowe badania *NAVIGATOR* i *SOURCE*. Do fazy randomizowanej tego badania włączano pacjentów obojga płci, którzy nie spełnili kryteriów przerwania leczenia tezepelumabem i uczestniczyli w wizycie kończącej leczenie w badaniach *NAVIGATOR* lub *SOURCE*. Chorzy uprzednio przypisani do tezepelumabu mogli kontynuować to leczenie, a pacjenci z grupy kontrolnej podlegali ponownej randomizacji.

Kryteria wykluczenia z fazy randomizowanej badania *DESTINATION* były zbieżne z kryteriami wykluczenia w pozostałych badaniach, pod względem chorób towarzyszących, stosowanego leczenia oraz ogólnych kryteriów. Wykluczano osoby z istotnymi chorobami płuc innymi niż astma, które są związane z podwyższoną liczbą eozynofili obwodowych. Wszelkie zaburzenia, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta w trakcie badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub utrudnić pacjentowi ukończenie badania również stanowiły czynnik dyskwalifikujący z udziału w badaniu. Wykluczano również chorych z obecnym nowotworem złośliwym lub, który rozwinął się w poprzednim badaniu oraz pacjentów poddanych dużemu zabiegowi chirurgicznemu, lub u których taki zabieg jest planowany w trakcie badania (w znieczuleniu ogólnym lub wymagający

hospitalizacji powyżej jednego dnia). Pacjenci nie mogli być leczeni ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi (np. metotreksatem, cyklosporyną) w ciągu 12 tygodni przed randomizacją (z wyjątkiem doustnych kortykosteroidów stosowanych w leczeniu zaostrzeń astmy). Ponadto wykluczano pacjentów, u których podczas poprzedniego badania stwierdzono jakiegokolwiek istotne kliniczne nieprawidłowe wyniki parametrów laboratoryjnych, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta w trakcie badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub utrudnić pacjentowi ukończenie badania, oraz u których w trakcie poprzedniego badania stwierdzono istotne naruszenia protokołu. Dyskwalifikowano także chorych aktualnie uczestniczących w innym badaniu klinicznym z udziałem leku będącego w fazie badań. Nie włączano również kobiet w ciąży oraz karmiących piersią. Wykluczano osoby nadużywające alkoholu lub środków psychoaktywnych.

Do przedłużonego okresu obserwacji w badaniu *DESTINATION* (tygodnie 116-140, wizyty 18-21) kwalifikowano pacjentów z badania *NAVIGATOR*, którzy ukończyli pełne leczenie tezepelumabem lub placebo do tygodnia 100, jednocześnie nie przerwali wcześniej tego leczenia oraz uczestniczyli w wizycie kontrolnej na zakończenie leczenia (tydzień 104). Z przedłużonego okresu obserwacji wykluczano osoby, które zakończyły leczenie tezepelumabem w trakcie okresu leczenia w badaniu *DESTINATION*, a także pacjentów włączanych z badania *SOURCE*.

Szczegółowo kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań RCT; TEZ vs PBO; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*.

Kategoria	<i>PATHWAY</i>	<i>NAVIGATOR</i>	<i>SOURCE</i>	<i>CASCADE</i>	<i>DESTINATION</i>
	▪ Kryteria włączenia				
Kryteria ogólne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 do ≤ 75 lat ▪ BMI 18-40 kg/m² ▪ masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 12 do ≤ 80 lat – ▪ masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18-80 lat – ▪ masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 do ≤ 75 lat – ▪ masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 12 do ≤ 80 lat – –
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ astma
Charakterystyka jednostki chorobowej	<ul style="list-style-type: none"> ▪ odwracalność obturacji postBD: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml podczas skryningu (ewent. w okresie poprz. 12 mies.) ▪ os. ≥ 65 lat: RTG klatki piersiowej podczas skryningu lub RTG/TK klatki piersiowej w okresie poprz. 12 mies., prawidłowe w opinii badacza dla osoby z astmą (wykluczenie alternatywnej chor. ukł. oddechowego) ▪ poranna wartość należytnej FEV1 preBD $\geq 40\%$ i $\leq 80\%$, podczas 2 wizyt. (1. pomiar podczas 1 lub 2 wizyty, a 2. – 3 wizyty) ▪ wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ 2krotnie podczas skryningu (1. pomiar podczas 1 wizyty, 2. pomiar w 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ odwracalność obturacji postBD: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml podczas skryningu lub w okresie poprz. 12 mies. – ▪ poranna wartość należytnej FEV1 preBD $< 80\%$, ($< 90\%$ u os. 12-17 lat) ▪ wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ podczas skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ odwracalność obturacji postBD: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml podczas skryningu lub w okresie poprz. 12 mies. – ▪ poranna wartość należytnej FEV1 preBD $< 80\%$ (podczas 1 lub 2 wizyty) – 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ odwracalność obturacji: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml w okresie poprz. 12 mies. – – ▪ poranna wartość należytnej FEV1 preBD $> 50\%$ i > 1 l (podczas 1 lub 2 wizyty) ▪ wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ podczas 1 lub 2 wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> – – – –

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
	tyg. z domowego zapisu ePRO lub podczas 3 wizyty)				
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 z nast. w czasie poprz. ≤ 7 dni (4 wizyta, odczyt ePRO): - wynik ≥ 1 dla objawów dziennych lub nocnych > 2 dni - ≥ 1 przebudzenie z pow. astmy wymagające użycia leków ratunkowych - stos. ratującego / doraźnego SABA > 2 dni 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 z nast. w czasie poprz. ≤ 7 dni: - wynik ≥ 1 dla objawów dziennych lub nocnych > 2 dni - ≥ 1 przebudzenie z pow. astmy - stos. SABA > 2 dni 	-	-	-
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 udokumentowane <u>zaostrzenia astmy</u>³ lub ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy skutkujące hospitalizacją (≥ 24 h) ≤ 12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 udokumentowane <u>zaostrzenia astmy</u>⁵ ≤ 12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 udokumentowane <u>zaostrzenie astmy</u>³ ≤ 12 mies. przed 1 wizytą 	-	-
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy: <u>średnie</u>¹ lub <u>duże</u>² dawki ICS i LABA ≥ 6 mies. przed 1 wizytą, dawka stabilna ≥ 15 dni przed 1 wizytą i podczas skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy: <u>średnie</u>¹ lub <u>duże</u>² dawki ICS ≥ 12 mies. przed 1 wizytą, dawka stabilna ≥ 3 mies. przed 1 wizytą ▪ stos. ≥ 1 dodatkowego leku kontrolującego astmę (LABA, LTRA, teofilina, LAMA, kromony) ≥ 3 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy: <u>średnie</u>¹ lub <u>duże</u>² dawki ICS ≥ 12 mies. przed 1 wizytą, ▪ LABA i wysoka dawka ICS ≥ 3 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy: <u>średnie</u>¹ lub <u>duże</u>² dawki ICS ≥ 12 mies. przed 1 wizytą, dawka stabilna ≥ 3 mies. przed 1 wizytą ▪ stos. ≥ 1 dodatkowego leku kontrolującego astmę (LABA, LTRA, teofilina, LAMA) ≥ 3 mies. przed 1 wizytą 	-
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stabilna dawka innych leków kontrolujących przebieg astmy ≥ 15 dni przed 1 wizytą (inhibitory receptora leukotrienowego, teofilina, 	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dod. leki kontrolujące astmę (LAMA, LTRA, teofilina, inne ICS i kromony) dozwolone 	-	-

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
	dodatkowe ICS, LAMA, kromony lub podtrzymujący do- ustny prednizon lub jego od- powiednik w dawce ≤ 10 mg/d lub ≤ 20 mg EOD w le- czeniu podtrzymującym astmy)		jeśli stos. ≥ 3 mies. przed 1 wi- zytą <ul style="list-style-type: none"> stos. OCS w leczeniu astmy ≥ 6 mies. przed 1 wizytą i sta- bilnej dawki prednizonu lub odpowiednika w dawce 7,5- 30 mg/d przez ≥ 1 mies. przed 1 wizytą stos. optymalnej dawki OCS ≥ 2 tyg. przed randomizacją 		
	<ul style="list-style-type: none"> w przyp. stos. swoistej immu- noterapii alergenowej: dawka podtrzymująca i schemat le- czenia stos. przez ≥ 2 mies. przed 1 wizytą 	–	–	–	–
	–	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> niespełnienie kryteriów prze- rwanienia leczenia tezepelumab- em oraz uczestnictwo w wi- zycie kończącej leczenie w ba- daniu NAVIGATOR (NCT03347279) lub badaniu SOURCE (NCT03406078)
Ogólny stan pacjenta i choroby towarzy- szące	–	–	–	–	–
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu spełnienie wszystkich war. w trakcie 4. wizyty przed rando- mizacją: 	<ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu spełnienie wszystkich war.: - akceptowalne umiejętności technik inhalacji, pomiaru 	<ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu określone przestrzeganie (<i>compliance</i>) wytycznych od- nośnie korzystania z <i>eDiary</i>; ≥ 10 dni z uzupełnionym 	<ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w ba- daniu przestrzeganie (<i>compliance</i>) wytycznych odnośnie korzysta- nia z dziennika (<i>diary</i>) na po- ziomie $\geq 70\%$ w okresie <i>run-in</i> 	<ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w ba- daniu

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką
astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek
wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
	<ul style="list-style-type: none"> - akceptowalne umiejętności technik inhalacji, pomiaru przepływu szczytowego i spirometrii podczas skryningu - przestrzeganie (<i>compliance</i>) zalecanego leczenia ICS/LABA w trakcie skryningu (wizyty 2 do 4) na poziomie $\geq 70\%$, na podst. Dziennika Astmy - przestrzeganie (<i>compliance</i>) wytycznych odnośnie korzystania z urządzenia ePRO na poziomie $\geq 80\%$; 80% zgodności zdef. jako wypełnienie Dziennika Astmy przez 8 dowolnych poranków i 8 dowolnych wieczorów w ciągu ostatnich 10 dni okresu skryningu 	<p>przepływu szczytowego i spirometrii podczas skryningu</p> <ul style="list-style-type: none"> - przestrzeganie (<i>compliance</i>) zalecanego leczenia astmy (od 2 do 4 wizyty) na podst. Dziennika Astmy - określone przestrzeganie (<i>compliance</i>) wytycznych odnośnie korzystania z <i>eDiary</i>; w pełni uzupełnione ≥ 18 dni Dziennika Astmy (wieczorem i następnego dnia) w ciągu 21 dni przed randomizacją 	<p>Dziennikiem Astmy <i>eDiary</i> wieczorem i rano w okresie 14 dni przed randomizacją</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ określone przestrzeganie (<i>compliance</i>) wytycznych odnośnie zalecanego w <i>eDiary</i> leczenia OCS, ICS, LABA lub innymi lekami kontrolującymi astmę w okresie 14 dni przed randomizacją ▪ prawidłowa technika inhalacji, pomiaru przepływu szczytowego i spirometrii w ocenie badacza 	<p>z ≥ 4 dniami wypełnionymi w czasie ostatnich 7 dni tego okresu</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stos. wysoce skutecznych metod antykoncepcji 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stos. wysoce skutecznych metod antykoncepcji ▪ ujemny wynik testu ciążyowego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stos. wysoce skutecznych metod antykoncepcji ▪ ujemny wynik testu ciążyowego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stos. wysoce skutecznych metod antykoncepcji ▪ ujemny wynik testu ciążyowego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stos. wysoce skutecznych metod antykoncepcji ▪ ujemny wynik testu ciążyowego
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kryteria wykluczenia 		
Ogólny stan pacjenta i choroby towarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie dysfunkcji strun głosowych, zespołu reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych, hiperwentylacji i napadów paniki lub innych naśladujących astmę 	–	–	–	–

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie astmy zawodowej 	–	–	–	–
	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana chor. towarzysząca w wywiadzie, która w opinii badacza/monitora medycznego może zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub zakłócać ocenę badanego produktu lub zmniejszać zdolność uczestnika do udziału w badaniu; uczestnicy z dobrze kontrolowaną chor. towarzyszącą (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, choroba refluksowa przełyku) na stabilnym schemacie leczenia przez 15 dni przed 1 wizytą kwalifikują się do badania 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana chor. towarzysząca w wywiadzie, która w opinii badacza/monitora medycznego może zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub zakłócać ocenę badanego produktu lub zmniejszać zdolność uczestnika do udziału w badaniu (np. zaburzenia sercowo-naczyniowe, żółdkowo-jelitowe, wątrobowe, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, zakaźne, endokrynologiczne, metaboliczne, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne zaburzenia fizyczne) 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana chor. towarzysząca w wywiadzie, która w opinii badacza/monitora medycznego może zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub zakłócać ocenę badanego produktu lub zmniejszać zdolność uczestnika do udziału w badaniu (np. zaburzenia sercowo-naczyniowe, żółdkowo-jelitowe, wątrobowe, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, zakaźne, endokrynologiczne, metaboliczne, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne zaburzenia fizyczne) 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana chor. towarzysząca w wywiadzie, która w opinii badacza/monitora medycznego może zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub zakłócać ocenę badanego produktu lub zmniejszać zdolność uczestnika do udziału w badaniu (np. zaburzenia sercowo-naczyniowe, żółdkowo-jelitowe, wątrobowe, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, zakaźne, endokrynologiczne, metaboliczne, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne zaburzenia fizyczne) 	<ul style="list-style-type: none"> wszelkie zaburzenia, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta w trakcie badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub utrudnić pacjentowi ukończenie badania
	<ul style="list-style-type: none"> jakakolwiek współistniejąca chor. ukł. oddechowego, która w opinii badacza / monitora medycznego będzie zakłócać ocenę badanego produktu lub interpretację wyników bezpieczeństwa lub wyników badania (np. POChP, 	<ul style="list-style-type: none"> jakakolwiek klinicznie istotna chor. płuc, inna niż astma (np. czynne zakażenie płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuc, niedobór alfa 1 antytrypsyny 	<ul style="list-style-type: none"> jakakolwiek klinicznie istotna chor. płuc, inna niż astma (np. czynne zakażenie płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuc, niedobór alfa 1 antytrypsyny 	<ul style="list-style-type: none"> jakakolwiek klinicznie istotna chor. płuc, inna niż astma (np. czynne zakażenie płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuc, niedobór alfa 1 antytrypsyny lub 	<ul style="list-style-type: none"> jakakolwiek klinicznie istotna choroba płuc, inna niż astma związana z podwyższoną liczbą eozynofili obwodowych

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
	mukowiscydoza, zwłóknienie płuc, bronchiektaza, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zespół Churga-Straussa)	lub pierwotna dyskineza rzęsek) lub chor. płucne lub ogólnoustrojowe, inne niż astma związane z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej (np. alergiczna aspergiloza/mykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churga Straussa, zespół hipereozynofilowy)	lub pierwotna dyskineza rzęsek) lub chor. płucne lub ogólnoustrojowe, inne niż astma związane z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej (np. alergiczna aspergiloza/mykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churga Straussa, zespół hipereozynofilowy)	pierwotna dyskineza rzęsek) lub chor. płucne lub ogólnoustrojowe, inne niż astma związane z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej (np. alergiczna aspergiloza/mykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churga Straussa, zespół hipereozynofilowy)	
	<ul style="list-style-type: none"> istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (z 1 i 3 wizyty), badania fizykalnego, parametrów życiowych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na niebezpieczeństwo lub mogą wpłynąć na wyniki badania lub zdolność uczestnika do udziału w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, badania fizykalnego, parametrów życiowych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na niebezpieczeństwo lub mogą wpłynąć na wyniki badania lub zdolność uczestnika do udziału w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, badania fizykalnego, parametrów życiowych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na niebezpieczeństwo lub mogą wpłynąć na wyniki badania lub zdolność uczestnika do udziału w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (z 1 i 3 wizyty), badania fizykalnego, parametrów życiowych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na niebezpieczeństwo lub mogą wpłynąć na wyniki badania lub zdolność uczestnika do udziału w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki podczas poprzedniego badania (wykazane w badaniu fizykalnym, parametrach życiowych, EKG, hematologii, biochemiczne lub badaniu moczu), które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta w trakcie badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub utrudnić pacjentowi ukończenie badania
	<ul style="list-style-type: none"> aktywna choroba wątroby, w tym żółtaczką lub AST, ALT lub ALP >2xGGN (wyniki laboratoryjne z 1 i 3 wizyty) 	<ul style="list-style-type: none"> aktywna choroba wątroby, w tym żółtaczką lub AST, ALT lub ALP >2xGGN 	–	<ul style="list-style-type: none"> aktywna choroba wątroby, w tym żółtaczką lub AST, ALT lub ALP >2xGGN (wyniki laboratoryjne z 1 wizyty) 	–
	<ul style="list-style-type: none"> nowotwór w wywiadzie, z wyj. wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub raka <i>in situ</i> szyjki macicy ≥12 mies. przed 1 wizytą lub innych nowotworów złośliwych 	<ul style="list-style-type: none"> nowotwór w wywiadzie, z wyj. wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub raka <i>in situ</i> szyjki macicy ≥12 mies. przed 1 wizytą lub innych nowotworów złośliwych 	<ul style="list-style-type: none"> nowotwór w wywiadzie, z wyj. wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub raka <i>in situ</i> szyjki macicy ≥12 mies. przed 1 wizytą lub innych nowotworów złośliwych 	<ul style="list-style-type: none"> nowotwór w wywiadzie, z wyj. wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub raka <i>in situ</i> szyjki macicy ≥12 mies. przed 1 wizytą lub innych 	<ul style="list-style-type: none"> obecny nowotwór złośliwy lub nowotwór złośliwy, który rozwinął się podczas poprzedniego badania

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
	wyleczonych ≥ 5 lat przed 1 wizytą	wyleczonych ≥ 5 lat przed 1 wizytą	wyleczonych ≥ 5 lat przed 1 wizytą	nowotworów złośliwych wyleczonych ≥ 5 lat przed 1 wizytą	
	<ul style="list-style-type: none"> ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające stos. antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 15 dni przed 1 wizytą, w czasie skryningu lub podczas 4 wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające stos. antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu < 2 tyg. przed 1 wizytą lub w okresie <i>run-in</i> 	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające stos. antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu < 2 tyg. przed 1 wizytą lub w okresie <i>run-in</i> 	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające stos. antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu < 2 tyg. przed 1 wizytą 	–
	<ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotne zakażenie lub leczenie antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi podczas 4 wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotne zakażenie w okresie < 2 tyg. przed 1 wizytą lub w okresie <i>run-in</i> 	<ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotne zakażenie lub leczenie antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi w okresie < 2 tyg. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotne zakażenie lub leczenie antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi w okresie < 2 tyg. przed 1 wizytą 	–
	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie pasożytnicze, nieleczone lub nieodpowiadające na standardowe leczenie ≤ 24 tyg. od 1 wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie pasożytnicze, nieleczone lub nieodpowiadające na standardowe leczenie ≤ 6 mies. od 1 wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie pasożytnicze, nieleczone lub nieodpowiadające na standardowe leczenie ≤ 6 mies. od 1 wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie pasożytnicze, nieleczone lub nieodpowiadające na standardowe leczenie ≤ 6 mies. od 1 wizyty 	–
	<ul style="list-style-type: none"> aktywna gruźlica lub dodatni wynik testu na jej obecność; osoby z dodatnim / nieokreślonym wynikiem testu QFT-G mogą być włączone warunkowo⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> gruźlica wymagająca leczenia w ≤ 12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> gruźlica wymagająca leczenia w ≤ 12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> gruźlica wymagająca leczenia w ≤ 12 mies. przed 1 wizytą 	–
	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HBV lub HCV; dopuszczano do badania os. zaszczepione przeciw HBV 	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HBV lub HCV; dopuszczano do badania os. zaszczepione przeciw HBV 	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HBV lub HCV; dopuszczano do badania os. zaszczepione przeciw HBV bez przebytego zakażenia w wywiadzie oraz wyleczone osoby zakażone HCV 	<ul style="list-style-type: none"> zakażenie HBV lub HCV; dopuszczano do badania os. zaszczepione przeciw HBV bez przebytego zakażenia w wywiadzie oraz wyleczone osoby zakażone HCV 	–

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowane zakażenie HIV lub przyjmowanie leków antyretrowirusowych 	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowane zakażenie HIV lub przyjmowanie leków antyretrowirusowych 	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowane zakażenie HIV lub przyjmowanie leków antyretrowirusowych 	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowane zakażenie HIV lub przyjmowanie leków antyretrowirusowych 	–
	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego preparatu w wywiadzie lub alergia na leki lub inne substancje, które w opinii badacza lub monitora medycznego stanowią przeciwwskazanie do ich udziału 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego preparatu w wywiadzie lub alergia na leki lub inne substancje, które w opinii badacza lub monitora medycznego stanowią przeciwwskazanie do ich udziału 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego preparatu w wywiadzie lub alergia na leki lub inne substancje, które w opinii badacza lub monitora medycznego stanowią przeciwwskazanie do ich udziału 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego preparatu w wywiadzie lub alergia na leki lub inne substancje, które w opinii badacza lub monitora medycznego stanowią przeciwwskazanie do ich udziału 	–
	<ul style="list-style-type: none"> reakcja anafilaktyczna na jakąkolwiek terapię biologiczną w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> reakcja anafilaktyczna na jakąkolwiek terapię biologiczną w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> reakcja anafilaktyczna na jakąkolwiek terapię biologiczną w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> reakcja anafilaktyczna na jakąkolwiek terapię biologiczną w wywiadzie 	–
	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowana chor. kompleksu immunologicznego [antygen-przeciwciało] (reakcje nadwrażliwości typu III) na podanie mAb 	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowana chor. kompleksu immunologicznego [antygen-przeciwciało] (reakcje nadwrażliwości typu III) na terapię biologiczną 	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowana chor. kompleksu immunologicznego [antygen-przeciwciało] (reakcje nadwrażliwości typu III) na terapię biologiczną 	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowana chor. kompleksu immunologicznego [antygen-przeciwciało] (reakcje nadwrażliwości typu III) na terapię biologiczną 	–
	<ul style="list-style-type: none"> jakiegokolwiek pierwotne zaburzenia odporności, z wyj. bezobjawowego selektywnego niedoboru IgA lub IgG 	–	<ul style="list-style-type: none"> jakiegokolwiek zaburzenia odporności 	<ul style="list-style-type: none"> stwierdzone lub podejrzewane w wywiadzie: immunosupresja, dysfunkcja immunologiczna lub dysregulacja immunologiczna, które mogą obejmować m.in: zespół Guillain-Barré, inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. histoplazmoza, listerioza, kokcydioidomykoza, pneumocystoza, aspergiloza) lub niezwykle częste, nawracające lub 	–

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
				długotrwałych zakażenia, według oceny badacza	
	–	<ul style="list-style-type: none"> allogeniczny przeszczep szpiku kostnego 	<ul style="list-style-type: none"> allogeniczny przeszczep szpiku kostnego 	<ul style="list-style-type: none"> allogeniczny przeszczep szpiku kostnego 	–
	–	–	<ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotne zaostrzenie astmy (w opinii badacza) w tym wymagające użycia kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub zwiększenia dawki podtrzymujących OCS w okresie ≤30 dni 	<ul style="list-style-type: none"> zaostrzenie skutkujące hospitalizacją lub wymagające stos. OCS ≤6 tyg. od włączenia do badania >3 zaostrzenia astmy wymagające stos. OCS lub hospitalizacji w okresie ≤12 mies. przed 1 wizytą zaostrzenie wymagające intubacji lub przyjęcia na SOR w poprzednim roku 	–
	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie dawkowania kortykosteroidów systemowych (<i>burst</i>), mimo późniejszego zmniejszenie ich dawki, w ciągu 15 dni przed 1 wizytą lub w czasie skryningu 	–	–	–	–
Wcześniejsze leczenie i procedury medyczne	<ul style="list-style-type: none"> stos. inhibitorów 5-lipooksygenazy (np. zileuton) w ciągu 15 dni przed 1 wizytą 	–	–	–	–
	<ul style="list-style-type: none"> stos. leków immunosupresyjnych (np. metotreksatu, troleandomycyny, doustnego złota, cyklosporyny, azatiopryny, domięśniowego długo działającego kortykosteroidu lub jakiegokolwiek 	<ul style="list-style-type: none"> stos. ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych/immunomodulujących (np. metotreksat, cyklosporyna) ≤12 tyg. przed 1 wizytą; <u>z wyj.</u> doustnych 	<ul style="list-style-type: none"> stos. leków immunosupresyjnych ≤12 tyg. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> stos. ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych/immunomodulujących (np. metotreksat, cyklosporyna) ≤12 tyg. przed randomizacją; <u>z wyj.</u> doustnych 	<ul style="list-style-type: none"> stos. ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych/immunomodulujących (np. metotreksat, cyklosporyna) ≤12 tyg. przed randomizacją; <u>z wyj.</u> doustnych

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
	eksperymentalnej terapii przeciwzapalnej) ≤ 3 mies. przed 1 wizytą; <u>z wyj.</u> przewlekłego stos. doustnego prednizonu lub jego odpowiednika w dawce ≤ 10 mg/d lub ≤ 20 mg EOD w leczeniu podtrzymującym astmy	kortykosteroidów w leczeniu astmy lub zaostrzeń astmy		kortykosteroidów w leczeniu astmy lub zaostrzeń astmy	kortykosteroidów w leczeniu astmy lub zaostrzeń astmy
	<ul style="list-style-type: none"> stos. w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy): immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych, lub jakiegokolwiek środka niebiologicznego będącego w fazie badań 	<ul style="list-style-type: none"> stos. w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy): immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych, lub jakiegokolwiek środka niebiologicznego będącego w fazie badań 	<ul style="list-style-type: none"> stos. w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) jakiegokolwiek środka niebiologicznego będącego w fazie badań 	<ul style="list-style-type: none"> stos. w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) jakiegokolwiek środka niebiologicznego będącego w fazie badań 	–
	<ul style="list-style-type: none"> stos. dostępnego na rynku (w tym OMA) lub będącego w fazie badań leku biologicznego w ciągu 4 mies. lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) 	<ul style="list-style-type: none"> stos. dostępnego na rynku lub będącego w fazie badań leku biologicznego w ciągu 4 mies. lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) 	<ul style="list-style-type: none"> stos. dostępnego na rynku lub będącego w fazie badań leku biologicznego w ciągu 4 mies. lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) 	<ul style="list-style-type: none"> stos. dostępnego na rynku lub będącego w fazie badań leku biologicznego w ciągu 4 mies. lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) 	–
	<ul style="list-style-type: none"> stos. jakichkolwiek doustnych lub podawanych do oka antagonistów β-adrenergicznych (np. propranololu) ≤ 15 dni przed 1 wizytą 	–	–	–	–
	<ul style="list-style-type: none"> inhibitor cytokin Th2 ≤ 15 dni przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> inhibitor cytokin T2 tosylan suplatastu ≤ 15 dni przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> inhibitor cytokin T2 tosylan suplatastu ≤ 15 dni przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> inhibitor cytokin T2 tosylan suplatastu ≤ 15 dni przed 1 wizytą 	–

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
	▪ żywa lub atenuowana szczepionka ≤15 dni przed 1 wizytą	▪ żywa atenuowana szczepionka ≤30 dni przed 1 wizytą	▪ żywa atenuowana szczepionka ≤30 dni przed 1 wizytą	▪ żywa atenuowana szczepionka ≤30 dni przed randomizacją	–
	–	▪ termoplastyka oskrzelowa ≤12 mies. przed 1 wizytą	▪ termoplastyka oskrzelowa ≤12 mies. przed 1 wizytą	▪ termoplastyka oskrzelowa ≤24 mies. przed 1 wizytą	–
	–	▪ przetoczenie pełnej krwi pozbawionej leukocytów ≤120 dni od pobrania materiału genetycznego	–	▪ przetoczenie pełnej krwi pozbawionej leukocytów ≤120 dni od pobrania materiału genetycznego	–
	–	–	▪ w okresie optymalizacji ≥1 z poniższych: - konieczność zast. dawki OCS <7,5 mg lub >30 mg celem uzyskania kontroli astmy - utrzymana kontrola astmy mimo 3-krotnej redukcji dawki OCS	–	–
	▪ obecni palacze lub historia palenia ≥10 P/L; dopuszczano włączenie byłych palaczy z liczbą lat palenia <10 P/L oraz zakończeniem palenia ≥6 mies. wcześniej	▪ obecni palacze ⁶ lub historia palenia ≥10 P/L; dopuszczano włączenie byłych palaczy z liczbą lat palenia <10 P/L oraz zakończeniem palenia ≥6 mies. wcześniej	▪ obecni palacze lub historia palenia ≥10 P/L; dopuszczano włączenie byłych palaczy z liczbą lat palenia <10 P/L oraz zakończeniem palenia ≥6 mies. wcześniej	▪ obecni palacze lub historia palenia ≥10 P/L; dopuszczano włączenie byłych palaczy z liczbą lat palenia <10 P/L oraz zakończeniem palenia ≥6 mies. wcześniej	–
Pozostałe	▪ ciąża lub laktacja	▪ ciąża lub laktacja	▪ ciąża lub laktacja lub karmienie piersią	▪ ciąża lub laktacja lub karmienie piersią	▪ ciąża lub karmienie piersią
	▪ przewlekłe nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu 12 mies. przed 1 wizytą	▪ przewlekłe nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu 12 mies. przed 1 wizytą	▪ przewlekłe nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu 12 mies. przed 1 wizytą	▪ przewlekłe nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu 12 mies. przed 1 wizytą	▪ przewlekłe nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu 12 mies. przed 1 wizytą
	▪ planowane zabiegi chirurgiczne wymagające	▪ duży zabieg chirurgiczny ≤8 tyg. przed 1 wizytą,	▪ duży zabieg chirurgiczny ≤8 tyg. przed 1 wizytą,	▪ duży zabieg chirurgiczny ≤8 tyg. przed 1 wizytą,	▪ planowane zabiegi chirurgiczne wymagające

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Kategoria	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
	znieczulenia ogólnego lub wymagającego hospitalizacji pacjenta przez > 1 dzień w trakcie badania	planowane zabiegi chirurgiczne wymagające znieczulenia ogólnego lub wymagającego hospitalizacji pacjenta przez > 1 dzień w trakcie badania	planowane zabiegi chirurgiczne wymagające znieczulenia ogólnego lub wymagającego hospitalizacji pacjenta przez > 1 dzień w trakcie badania	planowane zabiegi chirurgiczne wymagające znieczulenia ogólnego lub wymagającego hospitalizacji pacjenta przez > 1 dzień w trakcie badania	znieczulenia ogólnego lub wymagającego hospitalizacji pacjenta przez > 1 dzień w trakcie prowadzenia badania
	<ul style="list-style-type: none"> niechęć lub niezdolność do przestrzegania procedur przedstawionych w protokole, do 64 tygodnia 	<ul style="list-style-type: none"> niechęć lub niezdolność do przestrzegania procedur przedstawionych w protokole 	<ul style="list-style-type: none"> niechęć lub niezdolność do przestrzegania procedur przedstawionych w protokole 	–	–
	<ul style="list-style-type: none"> równoczesny udział w innym badaniu klinicznym obejmującym badane leczenie 	<ul style="list-style-type: none"> równoczesny udział w innym badaniu klinicznym obejmującym badane leczenie 	–	<ul style="list-style-type: none"> równoczesny udział w innym badaniu klinicznym obejmującym badane leczenie 	<ul style="list-style-type: none"> równoczesny udział w innym badaniu klinicznym obejmującym badane leczenie
	–	–	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza randomizacja do innego badania klinicznego oceniającego tezepelumab 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza randomizacja do innego badania klinicznego oceniającego tezepelumab 	–
	–	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> istotne odchylenia od protokołu w którymkolwiek z poprzednich badań, według uznania sponsora
	–	<ul style="list-style-type: none"> os. zaangażowane w planowanie / prowadzenie badania lub zatrudnione przez pracowników ośrodka lub sponsora i ich krewni 	–	<ul style="list-style-type: none"> os. zaangażowane w planowanie / prowadzenie badania lub zatrudnione przez pracowników ośrodka lub sponsora i ich krewni 	–
	–	<ul style="list-style-type: none"> opinia badacza, że dana osoba nie powinna wziąć udziału w badaniu 	–	–	–

DPI suchy inhalator proszkowy (z ang. *Dry Powder Inhaler*);

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

ePRO	urządzenie do elektronicznego raportowania wyników przez pacjenta w domu (z ang. <i>electronic Patient-Reported Outcome device</i>);
EOD	co drugi dzień (z ang. <i>Every Other Day</i>);
ICS	glikokortykosteroidy wziewne (z ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i>);
LABA	długodziałający β-agoniści (z ang. <i>Long-Acting β-Agonists</i>);
LAMA	długodziałający lek przeciwwcholinergiczny (z ang. <i>Long Acting Antimuscarinic</i>);
LTRA	długodziałający β-agoniści (z ang. <i>Long-Acting β-Agonists</i>);
MDI	inhalator ciśnieniowy (z ang. <i>Metered Dose Inhaler</i>);
OCS	doustne glikokortykosteroidy (z ang. <i>Oral Corticosteroids</i>);
P/L	paczko-lata = liczba papierosów dziennie/20 × liczba lat palenia;
SABA	krótco działający agonista receptora β ₂
tdd	całkowita dawka dobową (z ang. <i>total daily dose</i>); równoważne dawki ICS oparte na wytycznych GINA 2012;
1	<u>średnie dawki ICS</u> : całkowita dawka dobową (tdd) (suma wszystkich ICS) od 250 do ≤500 µg flutykazonu w DPI lub tdd od 220 do ≤440 µg flutykazonu MDI lub dawkę równoważną;
2	<u>duże dawki ICS</u> : tdd > 500 µg flutykazonu w DPI lub całkowitą dawkę dobową > 440 µg flutykazonu w MDI lub dawkę równoważną;
3	aby zakwalifikować zdarzenie jako związane z <u>zaostrzeniem astmy</u> , w leczeniu wymagane było podanie kortykosteroidów systemowych przez ≥3 kolejne dni lub zaostrzenie astmy skutkowało wizytą na SOR wymagającą podania kortykosteroidów systemowych przez ≥3 kolejne dni lub hospitalizacji; w przypadku pacjentów otrzymujących doustne kortykosteroidy w leczeniu podtrzymującym jako zaostrzenie astmy kwalifikuje się czasowe podwojenie dotychczasowej stałej dawki podtrzymującej przez ≥3 dni;
4	osoby z dodatnim lub nieokreślonym wynikiem testu QFT-G (QuantiFERON® TB Gold) mogą zostać włączone do badania, jeśli mają wszystkie z następujących warunków: 1. brak objawów gruźlicy: produktywny, przedłużający się kaszel (> 3 tygodni); odkrztuszanie krwi; gorączka; nocne poty; niewyjaśniona utrata apetytu; niezamierzona utrata masy ciała; 2. brak znanego narażenia na przypadek aktywnej gruźlicy po ostatniej profilaktyce (profilaktyka wymagana tylko w przypadku dodatniego wyniku); 3. brak dowodów aktywnej gruźlicy na radiogramie klatki piersiowej w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu. Osoby z nieokreślonym wynikiem testu QFT-G będą miały powtórzony test QFT-G w trakcie trwania badania;
5	<u>zaostrzenie astmy</u> zdefiniowano jako: pogorszenie astmy wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi przez ≥3 kolejne dni (pojedyncza dawka kortykosteroidów w iniekcji będzie uważana za równoważną 3-dniowemu stosowaniu kortykosteroidów systemowych), lub wizyta w izbie przyjęć (zdefiniowana jako badanie i leczenie przez <24 h na oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć), która wymagała zastosowania kortykosteroidów systemowych, lub hospitalizacja z powodu astmy (zdefiniowana jako przyjęcie do szpitala i/lub badanie i leczenie w placówce opieki zdrowotnej przez ≥24 h);
6	w tym osoby używające produktów vapingowych, w tym papierosów elektronicznych;

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W analizowanych badaniach stosowano takie same kryteria do oceny podstawowych cech populacji takich jak wiek lub płeć, natomiast przy ocenie bardziej specyficznych parametrów, jeśli wymagał tego charakter badania, często stosowano różne skale do oceny jednego wskaźnika lub wykonywano dodatkowe pomiary, które nie pojawiały się w innych badaniach (w badaniu *SOURCE* przedstawiono dane dotyczące wyjściowych dziennych dawek doustnych kortykosteroidów w momencie rozpoczęcia badania i w momencie randomizacji).

Wśród analizowanych badań zidentyfikowano próbę *DESTINATION* będącą długoterminową fazę wydłużoną (LTE). Badanie *DESTINATION* różniło się od pozostałych badań, ponieważ populację stanowili pacjenci, którzy ukończyli 52- i 48-tygodniowe badania *NAVIGATOR* i *SOURCE*. Do fazy randomizowanej tego badania włączano pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów przerwania leczenia tezepelumabem i uczestniczyli w wizycie kończącej leczenie w badaniach *NAVIGATOR* lub *SOURCE*. W badaniu przedstawiono pierwotną charakterystykę wyjściową populacji, identyczną z tą podaną w badaniach *NAVIGATOR* oraz *SOURCE* w związku z czym w poniższych tabelach nie umieszczono danych odrębnie dla badania *DESTINATION*.

Autorzy analizowanych prób wskazali, że ogółem wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane między wyodrębnionymi podgrupami. Łącznie w analizowanych próbach uwzględniono 798 chorych w grupie TEZ i 802 chorych w grupie PBO.

Średni wiek pacjentów w analizowanych badaniach był podobny, wynosił około 50 lat, pomimo różnic w kryteriach włączenia pacjentów względem wieku – w próbie *NAVIGATOR* uwzględniono pacjentów w wieku 12 lat lub więcej, natomiast w pozostałych badaniach uwzględniono dorosłych chorych (18 lat lub więcej). Mężczyzn w badaniach było mniej niż kobiet, odsetek nie przekraczał 41%, z wyjątkiem grupy PBO z badania *CASCADE*, gdzie wyniósł 54%. Zdecydowana większość pacjentów była rasy białej (jedynie w badaniu *NAVIGATOR* w obydwu grupach odsetek pacjentów rasy białej był niższy niż 80% i wynosił około 62%). Chorzy rasy czarnej lub Afroamerykanie występowali pojedynczo w badaniach *PATHWAY*, *SOURCE* i *CASCADE* (odpowiednio 9, 1 i 3 chorych), natomiast w próbie *NAVIGATOR* stanowili około 5,7% populacji (61 chorych). Pacjenci rasy azjatyckiej byli obecni we wszystkich badaniach. Najwięcej obserwowano ich w badaniu *NAVIGATOR* (około 30% wszystkich pacjentów), w badaniu *SOURCE* pacjenci rasy

azjatyckiej stanowili 15% chorych w obydwu grupach badania, w pozostałych badaniach występowali pojedynczo. Wartości wskaźnika masy ciała (BMI) były podobne wśród pacjentów i wynosiły około 30 kg/m². Około 70% włączonej do badania *CASCADE* populacji stanowiły osoby nigdy nie palące, pozostałe 30% paliło w przeszłości, natomiast w próbie *PATHWAY* około 20% pacjentów paliło w przeszłości (brak takich danych dla pozostałych badań).

Włączeni pacjenci charakteryzowali się niekontrolowaną astmą, o czym świadczy uzyskany średni wynik ACQ-6 wynoszący około 2,4 – najwyższy średni wynik był obserwowany w badaniu *NAVIGATOR*, natomiast najniższy – w próbie *CASCADE* (0 to brak dolegliwości, a 6 to poważne dolegliwości, niższe wyniki wskazują na lepszą kontrolę choroby, wynik $\geq 1,5$ wskazuje na niekontrolowaną astmę). We wszystkich badaniach z wyjątkiem badania *CASCADE* wykonano ocenę jakości życia z użyciem kwestionariusza AQLQ(S)+12, jednak tylko w próbach *NAVIGATOR* i *SOURCE* podano liczbę pacjentów, u których przeprowadzono ocenę i byli to praktycznie wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu. Chorzy mieli obniżoną jakość życia związaną z astmą – średni wynik AQLQ(S)+12 wyniósł około 4 (wynik od 1 do 7, przy czym wyższy wynik wskazuje na lepszą jakość życia) oraz podwyższony średni tygodniowy wynik Dzienniczka Astmy – średni wynik wyniósł około 1,4; gdzie 0 oznacza brak objawów, a 4 najcięższe możliwe objawy.

Natężona objętość wydechowana pierwszosekundowa przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (FEV1) była podobna między badaniami i wyniosła około 2 litry. Najwyższy wynik osiągnięto wśród pacjentów w badaniu *CASCADE*: 2,21 i 2,34 litra odpowiednio w grupach TEZ i PBO, natomiast w próbie *SOURCE* osiągnięto najniższe wartości FEV1 wynoszące 1,56 i 1,59 litra odpowiednio dla grup TEZ i PBO. Wyjściowa wartość odsetka należnej FEV1 była bardzo zbliżona w analizowanych badaniach i ocenianych ramionach, wynosząc od około 60% do około 69%. Wyjątek stanowiło badanie *SOURCE*, gdzie wartość należnej FEV1 była niższa niż w pozostałych próbach i wyniosła około 54% w grupie TEZ i 53% w grupie PBO.

Poziom tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO) był oceniany wśród zdecydowanej większości pacjentów w analizowanych badaniach i znajdował się na podobnym poziomie wynoszącym około 40 ppb. Najwyższy średni wynik wyniósł 46,3 ppb i był obserwowany w badaniu *NAVIGATOR* w grupie PBO. Najniższe wartości odnotowano w badaniu *CASCADE*, gdzie poziom tlenku azotu w wydychanym powietrzu przyjął wartości 33,0 i 31,2 ppb w grupie TEZ i PBO. Dodatkowo w badaniach podano liczby pacjentów dla progów < 25 ppb i ≥ 25 ppb FeNO z wyjątkiem badania *PATHWAY*, gdzie dane są dostępne dla innego progu: < 24 ppb i ≥ 24 ppb. U około 60% chorych obserwowano poziom FeNO ≥ 25 ppb, jedynie

w badaniu *CASCADE* około 45% pacjentów miało poziom FeNO < 25 ppb. W próbie *PATHWAY* ponad połowa pacjentów miała wynik FeNO < 24 ppb.

Średnia liczba eozynofili we krwi różniła się pomiędzy badaniami – najwyższy wynik osiągnięto w grupie PBO badania *PATHWAY* i wynosił 380 komórek/ μ l, zaś najniższy w grupie PBO badania *SOURCE* i wyniósł 232 komórek/ μ l. Liczba eozynofili we krwi była podawana w przedziałach < 300 komórek/ μ l i \geq 300 komórek/ μ l, z wyjątkiem badania *PATHWAY*, gdzie skorzystano z progów < 250 komórek/ μ l i \geq 250 komórek/ μ l. Większość pacjentów (około 65%) uzyskała liczbę eozynofilii < 300 komórek/ μ l, natomiast w badaniu *PATHWAY* około 55% chorych osiągnęła liczbę \geq 250 komórek/ μ l.

Fenotyp alergiczny występował u około 60% uczestników badania *PATHWAY* (średnie stężenie IgE ponad 470 IU/ml), był nieco częstszy w próbie *NAVIGATOR* – ponad 68% chorych (stężenie IgE 515 IU/ml oraz 614 IU/ml, odpowiednio w grupach TEZ i PBO), natomiast rzadszy w *SOURCE* – około 40% (IgE około 300 IU/ml).

W każdym z badań wszyscy pacjenci stosowali wziewne glikokortykoidy (jeden pacjent z grupy PBO w próbie *CASCADE* stosował furoinian w dawce wyższej niż zakres zdefiniowany jako wysoki dla tego leku, dlatego nie został opisany w tabeli z charakterystyką leków wziewnych). Wszyscy chorzy otrzymywali średnie lub wysokie dawki glikokortykoidów wziewnych (wyjątkiem był 1 pacjent w grupie PBO z badania *NAVIGATOR*, który przyjmował niską dawkę). W poszczególnych badaniach rozkład wielkości dawek był zróżnicowany. W badaniu *PATHWAY* około 48% chorych stosowało wysokie dawki glikokortykosteroidów wziewnych, odsetek ten był wyższy w próbie *NAVIGATOR* – około 75%, natomiast w badaniu *SOURCE* wszyscy chorzy otrzymywali wysokie dawki glikokortykoidów wziewnych, z wyjątkiem jednego pacjenta w grupie TEZ, który przyjmował średnią dawkę. W badaniu *CASCADE* odsetek ten wyniósł 57%. Doustne glikokortykoidy stosowała podobna liczba pacjentów (około 10%) w badaniach *NAVIGATOR* i *CASCADE*, natomiast w badaniu *SOURCE* zgodnie z kryteriami włączenia wszyscy chorzy otrzymali doustne glikokortykoidy (brak takich danych dla badania *PATHWAY*).

We włączonych badaniach praktycznie wszyscy pacjenci (98-100%) stosowali dodatkowo długodziałające β_2 -mimetyki wziewnie (LABA), w tym w badaniu *NAVIGATOR* skojarzenie LABA + długodziałające leki przeciwcholinergiczne (LAMA) – ponad 11%, LABA + agonisty receptora leukotrienowego (LTRA) – 25%, a LABA+LAMA+LTRA – 12%. W próbie *SOURCE* 49% pacjentów stosowało dodatkowo długodziałające leki przeciwcholinergiczne (LAMA), a 44% - LTRA. W badaniu *CASCADE* połączenie LABA+LAMA stosowało 8% i 21% chorych w grupach TEZ i PBO. Kombinację LABA+LTRA odpowiednio w grupach TEZ i

PBO otrzymało 14% i 11% chorych, zaś LABA+LAMA+LTRA stosowało łącznie 6 pacjentów w obydwu grupach.

Większość pacjentów doświadczyła zaostrzeń choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy, w badaniu *PATHWAY* 1 lub 2 zaostrzenia u około 78% (przy czym, jeżeli wystąpiło jedno zaostrzenie to zgodnie z kryteriami włączenia musiało wymagać hospitalizacji), co najmniej trzy u 22%. W próbie *NAVIGATOR* dwa zaostrzenia wystąpiły u 60%, a trzy i powyżej u reszty włączonych chorych. W badaniu *SOURCE* (o specyficznej populacji wymagającej stosowania przewlekłego OCS) dwa zaostrzenia odnotowano u 35%, a trzy – u 23%. Jedynie w badaniu *CASCADE* u ponad połowy pacjentów nie obserwowano zaostrzeń choroby (ale badanie to włączono jedynie do poszerzonej oceny bezpieczeństwa).

Dodatkowo w badaniu *SOURCE* zebrano informacje dotyczące chorób współistniejących nieobserwowanych w innych badaniach. W obydwu grupach w próbie u ponad 50% pacjentów obserwowano nieżyt nosa. Przewlekłe zapalenie zatok odnotowano u 32% chorych w obydwu grupach, a polipy nosa były obserwowane u około 25% pacjentów.

W tabelach poniżej zebrano dane dotyczące wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych pacjentów uczestniczących w badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*.

Tabela 15. Ogólna charakterystyka demograficzna pacjentów w badaniach RCT (średnia wieku, płeć, rasa, BMI); TEZ vs PBO; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*.

Badanie	Grupa	Średnia wieku (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)				BMI (SD) [kg/m ²]
				Biała	Czarna lub Afroamerykanie	Azjatycka	Inne	
<i>PATHWAY</i>	TEZ, N = 137	52,7 (12,7)	50 (36,5%)	128 (93,4%)	3 (2,2%)	5 (3,6%)	0	28,5 (4,9)
	PBO, N = 138	52,3 (11,7)	44 (31,9%)	123 (89,1%)	6 (4,3%)	6 (4,3%)	2 (1,4%)	28,5 (5,6)
<i>NAVIGATOR</i>	TEZ, N = 528	49,9 (16,3)	193 (36,6%)	332 (62,9%)	30 (5,6%*) [^]	146 (27,6%*) [^]	bd.	28,7 (7,1)
	PBO, N = 531	49,0 (15,9)	194 (36,5%)	327 (61,6%)	31 (5,8%*) [^]	149 (28,0%*) [^]	bd.	28,3 (6,9)
<i>SOURCE</i>	TEZ, N = 74	53,5 (12,1)	25 (34%)	62 (84%)	1 (1%)	11 (15%)	0	29,3 (6,7)
	PBO, N = 76	53,4 (11,9)	31 (41%)	64 (84%)	0	11 (15%)	1 (1%)	29,4 (7,4)
<i>CASCADE</i>	TEZ, N = 59	50,4 (12,7)	20 (34%)	54 (92%)	2 (3%)	2 (3%)	1 (2%)	30,6 (5,8)
	PBO, N = 57	50,4 (13,9)	31 (54%)	55 (96%)	1 (2%)	1 (2%)	0	28,4 (6,4)

[^] dane opublikowane na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03347279> (data ostatniego dostępu: 24.11.2022 r.);

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

Tabela 16. Ogólna charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniach RCT (status palenia, skala ACQ-6, skala AQLQ(S)+12, ocena objawów astmy, średni tygodniowy wynik Dzienniczka Astmy); TEZ vs PBO; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*.

Badanie	Grupa	Status palenia, n (%)		Skala ACQ-6 (SD)	Skala AQLQ(S)+12 (SD)		Średni tygodniowy wynik Dzienniczka Astmy (SD)
		niepalący	w przeszłości		Liczba ocenianych pacjentów	Wynik	
<i>PATHWAY</i>	TEZ, N = 137	bd.	34 (24,8%*)	2,70 (0,80)	123	4,20 (0,91)	1,74 (0,57)
	PBO, N = 138	bd.	16 (11,6%*)	2,66 (0,69)	121	4,09 (0,87)	1,70 (0,59)
<i>NAVIGATOR</i>	TEZ, N = 528	bd.	bd.	2,8 (0,8)	527	3,9 (1,0)	1,4 (0,7)
	PBO, N = 531	bd.	bd.	2,8 (0,8)	529	3,9 (1,0)	1,4 (0,7)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Grupa	Status palenia, n (%)		Skala ACQ-6 (SD)	Skala AQLQ(S)+12 (SD)		Średni tygodniowy wynik Dzienniczka Astmy (SD)
		niepalący	w przeszłości		Liczba ocenianych pacjentów	Wynik	
SOURCE	TEZ, N = 74	bd.	bd.	2,48 (1,07)	74	4,14 (1,18)	1,33 (0,70)
	PBO, N = 76	bd.	bd.	2,46 (1,03)	74	4,11 (1,02)	1,25 (0,75)
CASCADE	TEZ, N = 59	42 (71%)	17 (29%)	2,43 (0,84)	bd.	bd.	bd.
	PBO, N = 57	39 (68%)	18 (32%)	2,03 (0,77)	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 17. Szczegółowa charakterystyka kliniczna pacjentów w badaniach RCT (FEV1, FeNO); TEZ vs PBO; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*.

Badanie	Grupa	FEV1 preBD (SD) [litry]	Wartość należnej FEV1 (SD) [%]	FEV1 preBD/FVC (SD) [%]	Odwracalność obturacji FEV1 (SD) [%]	Poziom tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO) [ppb]				
						Liczba ocenianych pacjentów	Średnia (SD) [10 ⁻⁹]	Mediana (zakres) [10 ⁻⁹]	<25×10 ⁻⁹ , n (%)	≥25×10 ⁻⁹ , n (%)
PATHWAY	TEZ, N = 137	1,83 (0,58)	59,0% (12,5)	bd.	20,9% (18,7)	135	31,5 (29,8)	22,0 (4,0- 152,5)	bd. [^]	bd. [^]
	PBO, N = 138	1,82 (0,59)	60,0% (13,5)	bd.	22,5% (19,1)	137	37,8 (39,7)	22,0 (3,5- 276,3)	bd. [^]	bd. [^]
NAVIGATOR	TEZ, N = 528	1,83 (0,7)	62,8% (18,0)	63,2% (13,3)	15,0% (15,6)	522	41,4 (36,3)	31,0 (5,0- 235,0)	213 (40,8%)	309 (59,2%)
	PBO, N = 531	1,85 (0,7)	62,7% (18,0)	62,5% (12,9)	15,1% (15,2)	527	46,3 (44,7)	30,0 (5,0- 265,0)	220 (41,7%)	307 (58,3%)
SOURCE	TEZ, N = 74	1,56 (0,50)	54,3% (18,1)	59,7% (13,3)	16,5% (14,9)	68	38,7 (40,8)	26,0 (9,0- 279,0)	32 (47%)	36 (53%)
	PBO, N = 76	1,59 (0,64)	53,3% (18,4)	56,6% (15,7)	13,9% (14,6)	69	42,4 (37,4)	28,0 (6,0- 159,0)	26 (38%)	43 (62%)
CASCADE	TEZ, N = 59	2,21 (0,69)	69,1% (14,7)	63,1% (9,6)	18,9% (11,1)	55	33,0 (39,4)	bd.	31 (56%)	24 (44%)
	PBO, N = 57	2,34 (0,54)	69,2% (11,8)	62,0% (9,7)	18,2% (9,5)	56	31,2 (19,9)	bd.	32 (57%)	24 (43%)

[^] wyniki są dostępne dla innego progu tj. <24 ppb i ≥24 ppb FeNO w suplemencie do publikacji *Corren 2017*.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 18. Szczegółowa charakterystyka kliniczna pacjentów w badaniach RCT (liczba eozynofili we krwi, całkowite IgE w surowicy, status IgE swoistych dla alergenów wieloletnich, IL-5 i IL-13 w surowicy); TEZ vs PBO; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*.

Badanie	Grupa	Liczba eozynofili we krwi [komórki/ μ l]				Całkowite IgE w surowicy [IU/ml]		IgE swoiste dla alergenów wieloletnich, n (%)			IL-5 w surowicy [pg/ml]		IL-13 w surowicy [pg/ml]	
		Średnia (SD)	Mediana (zakres)	<300 komórek/ μ l	\geq 300 komórek/ μ l	Średnia (SD)	Mediana (zakres)	Obecne	Ujemne	Nieznane	Średnia (SD)	Mediana (IQR)	Średnia (SD)	Mediana (IQR)
<i>PATHWAY</i>	TEZ, N = 137	365 (351)	280 (0- 3180)	bd. [^]	bd. [^]	484 (1402)	135 (2- 11430)	77 (60,6%)	50 (39,4%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	PBO, N = 138	380 (328)	275 (0- 1870)	bd. [^]	bd. [^]	475 (1272)	148 (6- 11860)	80 (61,5%)	50 (38,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>NAVIGATOR</i>	TEZ, N = 528	327 (293)	250 (0- 3650)	309 (58,5%)	219 (41,5%)	515,7 (959,8)	194,9 (1,5- 12823,2)	362 (68,6%)	160 (30,3%)	6 (1,1%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	PBO, N = 531	353 (488)	250 (0- 8170)	309 (58,2%)	222 (41,8%)	614,1 (1159,5)	196,7 (1,5- 9740,9)	363 (68,4%)	154 (29,0%)	14 (2,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>SOURCE</i>	TEZ, N = 74	253 (203)	215 (20- 1160)	46 (62,2%)	28 (37,8%)	298,7 (576,3)	109,4 (1,5- 2866,6)	25 (34%)	44 (60%)	5 (7%)	bd.	bd.	bd.	bd.
	PBO, N = 76	232 (154)	200 (30- 700)	52 (68,4%)	24 (31,6%)	300,9 (521,4)	122,7 (1,5- 3295,0)	34 (45%)	39 (51%)	3 (4%)	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>CASCADE</i>	TEZ, N = 59	302 (307)	bd.	40 (68%)	19 (32%)	bd.	93,8 IQR: (18,4; 371,1)	30 (52%)	28 (48%)	0	0,92 (1,18)	0,48 (0,27; 1,00)	0,06 (0,08)	0,03 (0,02; 0,09)
	PBO, N = 57	272 (161)	bd.	34 (60%)	23 (40%)	bd.	126,4 IQR: (64,8; 265,8)	39 (68%)	16 (28%)	1 (2%)	1,03 (2,07)	0,59 (0,41; 1,02)	0,05 (0,05)	0,03 (0,02; 0,05)

[^] wyniki są dostępne dla innego progu tj. <250 i \geq 250 komórek/ μ l w suplemencie do publikacji *Corren 2017*

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 19. Szczegółowa charakterystyka stosowanego leczenia pacjentów w badaniach RCT; TEZ vs PBO; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*.

Badanie	Grupa	Stosowanie doustnych glikokortykoidów		Dawka glikokortykoidów wziewnych			Stosowanie kortykosteroidów wziewnych	Stosowanie LABA		Wcześniej podawane leki biologiczne [†]
		Tak	Nie	Niska	Średnia [‡]	Wysoka [^]		Jakiegokolwiek	Stała dawka w połączeniu z kortykosteroidami wziewnymi	
<i>PATHWAY</i>	TEZ, N = 137	bd.	bd.	bd.	70 (51,1%)	67 (48,9%)	137 (100%)	137 (100%)	bd.	bd.
	PBO, N = 138	bd.	bd.	bd.	73 (52,9%)	65 (47,1%)	138 (100%)	138 (100%)	bd.	bd.
<i>NAVIGATOR</i>	TEZ, N = 528	49 (9,3%)	479 (90,7%)	0	131 (24,8%)	397 (75,2%)	528 (100%)	524 (99%)	bd.	bd.
	PBO, N = 531	51 (9,6%)	480 (90,4%)	1 (0,2%)	132 (24,9%)	398 (75,0%)	531 (100%)	522 (98%)	bd.	bd.
<i>SOURCE</i>	TEZ, N = 74	100%	0	bd.	1 (1,4%)	73 (98,6%)	74 (100%)	74 (100%)	70 (95%)	36 (49%)
	PBO, N = 76	100%	0	bd.	0	76 (100%)	76 (100%)	76 (100%)	71 (93%)	30 (39%)
<i>CASCADE</i>	TEZ, N = 59	4 (7%)	bd.	bd.	28 (47%)	31 (53%)	59 (100%)	59 (100%)	bd.	bd.
	PBO, N = 57	4 (7%)	bd.	bd.	21 (37%)	35 (61%) ^{&}	56 (98,2%)	57 (100%)	bd.	bd.

[&] jeden pacjent w grupie PBO otrzymywał furoinian w dawce wyższej niż zakres zdefiniowany jako wysoki dla tego leku, dlatego nie został przydzielony do grupy kortykosteroidów wziewnych;

[†] lub udział w badaniach klinicznych z użyciem leków biologicznych; ostatnia dawka leczenia innym lekiem biologicznym musi być podana ≥ 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania przed skryningiem;

[^] w badaniu *PATHWAY* aby zostać sklasyfikowanym jako przyjmujący wysoką dawkę wziewnego glikokortykosteroidu, pacjenci musieli otrzymywać całkowitą dawkę dobową >500 μg flutykazonu w inhalatorze suchego proszku lub całkowitą dawkę dobową >440 μg flutykazonu inhalatorze ciśnieniowym lub odpowiedniku (równoważne dawki glikokortykosteroidów wziewnych będą oparte na wytycznych GINA); w badaniu *NAVIGATOR* i *SOURCE* wysoką dawkę definiowano jako dawka dobową ≥ 500 μg propionianu flutykazonu lub odpowiednika; w badaniu *CASCADE* wysoką dawkę definiowano jako >500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ flutykazonu w inhalatorze suchego proszku lub odpowiedniku, zgodnie z wytycznymi *Global Initiative for Asthma 2020*

[‡] w badaniu *PATHWAY* aby zostać sklasyfikowanym jako przyjmujący średnią dawkę wziewnego glikokortykosteroidu, pacjenci musieli przyjmować całkowitą dawkę dobową (suma wszystkich wziewnych glikokortykosteroidów) od 250 do 500 μg flutykazonu w suchym inhalatorze proszkowym lub całkowitą dawkę dobową od 220 do 440 μg flutykazonu inhalatorze ciśnieniowym lub odpowiedniku (odpowiedniki dawki glikokortykosteroidów wziewnych będą oparte na wytycznych GINA); w badaniu *NAVIGATOR* i *SOURCE* średnią dawkę definiowano jako dawka dobową 500 μg propionianu flutykazonu lub odpowiednika; w badaniu *CASCADE* średnią dawkę definiowano jako 250-500 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ flutykazonu w inhalatorze suchego proszku lub odpowiedniku, zgodnie z wytycznymi *Global Initiative for Asthma 2020*

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 20. Szczegółowa charakterystyka dziennych dawek doustnych kortykosteroidów wśród pacjentów w badaniach RCT; TEZ vs PBO; badania *PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, DESTINATION*.

Badanie	Grupa	Dzienna dawka doustnych kortykosteroidów w momencie rozpoczęcia badania [mg]		Wyjściowa dzienna dawka doustnych kortykosteroidów (dawka zoptymalizowana w momencie randomizacji) [mg]		Wyjściowa dzienna dawka doustnych kortykosteroidów (dawka zoptymalizowana w momencie randomizacji)							
		Średnia (SD)	Mediana (IQR)	Średnia (SD)	Mediana (IQR)	7,5 mg	9 mg	10 mg	12,5 mg	15 mg	20 mg	25 mg	30 mg
<i>PATHWAY</i>	TEZ, N = 137	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	PBO, N = 138	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>NAVIGATOR</i>	TEZ, N = 528	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	PBO, N = 531	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>SOURCE</i>	TEZ, N = 74	12,6 (4,9)	10,0 (10,0; 15,0)	11,1 (5,0)	10,0 (7,5; 10,0)	30 (41%)	1 (1%)	26 (35%)	0	7 (10%)	7 (10%)	2 (3%)	1 (1%)
	PBO, N = 76	13,4 (6,4)	10,0 (10,0; 15,0)	11,5 (6,0)	10,0 (7,5; 10,0)	33 (43%)	0	23 (30%)	1 (1%)	8 (11%)	6 (8%)	1 (1%)	4 (5%)
<i>CASCADE</i>	TEZ, N = 59	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	PBO, N = 57	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Tabela 21. Szczegółowa charakterystyka stosowanego leczenia podtrzymującego z wyłączeniem wziewnych kortykosteroidów wśród pacjentów w badaniach RCT; TEZ vs PBO; badania *PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, DESTINATION*.

Badanie	Grupa	Stosowanie leczenia podtrzymującego oprócz wziewnych kortykosteroidów					
		LABA	LAMA	LABA + LAMA	LTRA	LABA + LTRA	LABA + LAMA + LTRA
<i>PATHWAY</i>	TEZ, N = 137	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	PBO, N = 138	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>NAVIGATOR</i>	TEZ, N = 528	259 (49,1%)	1 (0,2%)	59 (11,2%)	0	133 (25,2%)	73 (13,8%)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Grupa	Stosowanie leczenia podtrzymującego oprócz wziewnych kortykosteroidów					
		LABA	LAMA	LABA + LAMA	LTRA	LABA + LTRA	LABA + LAMA + LTRA
SOURCE	PBO, N = 531	267 (50,3%)	1 (0,2%)	66 (12,4%)	3 (0,6%)	130 (24,5%)	59 (11,1%)
	TEZ, N = 74	bd.	34 (46%)	bd.	30 (41%)	bd.	bd.
	PBO, N = 76	bd.	40 (53%)	bd.	36 (47%)	bd.	bd.
CASCADE	TEZ, N = 59	41 (69%)	bd.	5 (8%)	0	8 (14%)	5 (8%)
	PBO, N = 57	37 (65%)	bd.	12 (21%)	1 (2%)	6 (11%)	1 (2%)

Tabela 22. Szczegółowa charakterystyka liczby zaostrzeń i chorób współistniejących wśród pacjentów w badaniach RCT; TEZ vs PBO; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*.

Badanie	Grupa	Liczba zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy				Choroby współistniejące w wywiadzie		
		0	1	2	3	Przewlekłe zapalenie zatok	Polipy nosa	Nieżyt nosa
PATHWAY	TEZ, N = 137	0	105 (76,6%)	32 (23,4%) ^{&}	bd.	bd.	bd.	
	PBO, N = 138	0	110 (79,7%)	28 (20,3%) ^{&}	bd.	bd.	bd.	
NAVIGATOR	TEZ, N = 528	0	0	310 (58,7%)	218 (41,3%) [^]	bd.	bd.	bd.
	PBO, N = 531	0	1 (0,2%)	324 (61,0%)	206 (38,8%) [^]	bd.	bd.	bd.
SOURCE	TEZ, N = 74	0	34 (45,9%)	27 (36,5%)	13 (17,6%) [^]	24 (32%)	17 (23%)	42 (57%)
	PBO, N = 76	0	30 (39,5%)	25 (32,9%)	21 (27,6%) [^]	24 (32%)	18 (24%)	44 (58%)
CASCADE	TEZ, N = 59	34 (58%)	12 (20%)	12 (20%)	1 (2%)	bd.	bd.	bd.
	PBO, N = 57	37 (65%)	12 (21%)	5 (9%)	3 (5%)	bd.	bd.	bd.

[&] ≥ 3 zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy;

[^] ≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy;

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

We wszystkich badaniach uwzględniano populację chorych dorosłych (w wieku co najmniej 18 lat), natomiast w badaniu NAVIGATOR uwzględniono również młodzież (w wieku co najmniej 12 lat), co w pełni odpowiada kryteriom kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

We wszystkich badaniach, tak jak do proponowanego programu lekowego włączano pacjentów z astmą ciężką oporną na leczenie. Zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego oznacza to [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

We wszystkich próbach klinicznych u pacjentów stosowano średnie lub wysokie ICS oraz co najmniej jeden inny lek kontrolujący objawy astmy. W badaniu *PATHWAY* około 48% chorych stosowało wysokie dawki glikokortykosteroidów wziewnych, odsetek ten był wyższy w próbie *NAVIGATOR* – około 75%. Należy jednak zaznaczyć, że dla głównego punktu końcowego zaprezentowano wyniki tych badań w podgrupie z wysokimi dawkami ICS, i w obu próbach klinicznych skuteczność tezepelumabu vs placebo była wyższa niż podgrupie ze średnimi dawkami – co oznacza, że wyniki dla pozostałych punktów końcowych w populacji ITT mają charakter konserwatywny i można oczekiwać lepszych wyników w podgrupie na wysokich dawkach ICS. Natomiast w badaniu *SOURCE* (z wyjątkiem jednego pacjenta) ostatecznie zgodnie z wymogami protokołu wszyscy chorzy otrzymywali wysokie dawki glikokortykoidów wziewnych przed włączeniem (dodatkowo wszyscy stosowali doustne glikokortykosteroidy).

Do badań *PATHWAY* i *NAVIGATOR* włączano pacjentów, którzy mieli co najmniej 2 zaostrzenia w ciągu poprzednich 12 miesięcy, natomiast w badaniu *SOURCE* wymagano co najmniej jednego takiego zdarzenia. W badaniu *PATHWAY* 1 lub 2 zaostrzenia wystąpiły u około 78% (przy czym, jeżeli wystąpiło jedno zaostrzenie to zgodnie z kryteriami włączenia musiało wymagać hospitalizacji), co najmniej trzy u 22%. W próbie *NAVIGATOR* dwa zaostrzenia wystąpiły u 60%, a trzy i powyżej u reszty włączonych chorych. W badaniu *SOURCE* (o specyficznej populacji wymagającej stosowania przewlekłego OCS) dwa zaostrzenia odnotowano u 35%, a trzy – u 23%.

We wszystkich uwzględnionych próbach włączani pacjenci charakteryzowali się brakiem kontroli astmy według kwestionariusza ACQ tj. wynikiem > 1,5 punktu. Podobnie, w każdej z włączonych prób u chorych wartości należnej FEV1 musiały wynosić < 80%. Dodatkowo w badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR* i *SOURCE* wymagano pogorszenia jakości życia z powodu astmy wg oceny AQLQ. W każdym z włączonych badań chorzy spełniali więc warunki włączenia do proponowanego programu lekowego.

Wszystkie kryteria wykluczenia określone dla proponowanego programu były uwzględnione w kryteriach włączenia/wykluczenia dla ocenianych prób.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniach RCT uwzględnionych w raporcie bardzo dobrze reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 23. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniach RCT: *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*.

Rozpatrywane kryterium	Kryteria w badaniach RCT		
	<i>PATHWAY</i>	<i>NAVIGATOR</i>	<i>SOURCE</i>
	kryteria włączenia		
Kryteria ogólne	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 do ≤ 75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 do ≤ 80 lat 	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 lat
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą
Stosowane wcześniej leczenie i charakterystyka jednostki chorobowej	<ul style="list-style-type: none"> stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy: <u>średnie</u>¹ lub <u>duże</u>² dawki ICS i LABA ≥ 6 mies. przed 1 wizytą, dawka stabilna ≥ 15 dni przed 1 wizytą i podczas skryningu stabilna dawka innych leków kontrolujących przebieg astmy ≥ 15 dni przed 1 wizytą (inhibitory receptora leukotrienowego, teofilina, dodatkowe ICS, LAMA, kromony lub podtrzymujący doustny prednizon lub jego odpowiednik w dawce ≤ 10 mg/d lub ≤ 20 mg EOD w leczeniu podtrzymującym astmy) W badaniu <i>PATHWAY</i> około 48% chorych stosowało wysokie dawki glikokortykosteroidów wziewnych- dla głównego punktu końcowego zaprezentowano wyniki w podgrupie z wysokimi dawkami ICS i skuteczność 	<ul style="list-style-type: none"> stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy: <u>średnie</u>¹ lub <u>duże</u>² dawki ICS ≥ 12 mies. przed 1 wizytą, dawka stabilna ≥ 3 mies. przed 1 wizytą stos. ≥ 1 dodatkowego leku kontrolującego astmę (LABA, LTRA, teofilina, LAMA, kromony) ≥ 3 mies. przed 1 wizytą W badaniu <i>NAVIGATOR</i> około 75% chorych stosowało wysokie dawki glikokortykosteroidów wziewnych- dla głównego punktu końcowego zaprezentowano wyniki w podgrupie z wysokimi dawkami ICS i skuteczność tezepelumabu vs placebo była wyższa niż podgrupie ze średnimi dawkami – co oznacza, że wyniki dla pozostałych punktów końcowych w populacji ITT mają charakter konserwatywny i można oczekiwać lepszych wyników 	<ul style="list-style-type: none"> stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy: <u>średnie</u>¹ lub <u>duże</u>² dawki ICS ≥ 12 mies. przed 1 wizytą, LABA i wysoka dawka ICS ≥ 3 mies. przed 1 wizytą dod. leki kontrolujące astmę (LAMA, LTRA, teofilina, inne ICS i kromony) dozwolone, jeśli stos. ≥ 3 mies. przed 1 wizytą; na podstawie charakterystyk wyjściowych, oprócz ICS, w ramach leczenia podtrzymującego 46-53% pacjentów stosowało LAMA a 41-47% stosowało LTRA, stos. OCS w leczeniu astmy ≥ 6 mies. przed 1 wizytą i stabilnej dawki prednizonu lub odpowiednika w dawce 7,5-30 mg/d przez ≥ 1 mies. przed 1 wizytą stos. optymalnej dawki OCS ≥ 2 tyg. przed randomizacją

Rozpatrywane kryterium	Kryteria w badaniach RCT		
	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE
	tezepelumabu vs placebo była wyższa niż podgrupie ze średnimi dawkami – co oznacza, że wyniki dla pozostałych punktów końcowych w populacji ITT mają charakter konserwatywny i można oczekiwać lepszych wyników w podgrupie na wysokich dawkach ICS	w podgrupie na wysokich dawkach ICS	
	<ul style="list-style-type: none"> • ≥2 udokumentowane zaostrzenia astmy³ lub ≥1 ciężkie zaostrzenie astmy skutkujące hospitalizacją (≥24 h) ≤12 mies. przed 1 wizytą • ≥1 z nast. w czasie poprz. ≤7 dni (4 wizyta, odczyt ePRO): <ul style="list-style-type: none"> o wynik ≥1 dla objawów dziennych lub nocnych >2 dni o ≥1 przebudzenie z pow. astmy wymagające użycia leków ratunkowych o stos. ratującego / doraźnego SABA >2 dni • W badaniu PATHWAY 1 lub 2 zaostrzenia astmy wystąpiły u około 78% (przy czym, jeżeli wystąpiło jedno zaostrzenie to zgodnie z kryteriami włączenia musiało wymagać hospitalizacji), co najmniej trzy u 22%. 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥2 udokumentowane zaostrzenia astmy⁴ ≤12 mies. przed 1 wizytą • <u>W próbie NAVIGATOR dwa zaostrzenia wystąpiły u 60%, a trzy i powyżej u reszty włączonych chorych.</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥1 udokumentowane zaostrzenie astmy³ ≤12 mies. przed 1 wizytą • W badaniu SOURCE (o specyficznej populacji wymagającej stosowania przewlekłego OCS) dwa zaostrzenia odnotowano u 35%, a trzy – u 23%.
	<ul style="list-style-type: none"> • kryterium włączenia: wynik ACQ-6 ≥1,5 2krotnie podczas skryningu (1. pomiar podczas 1 wizyty, 2. pomiar w 2 tyg. z domowego zapisu ePRO lub 	<ul style="list-style-type: none"> • kryterium włączenia: wynik ACQ-6 ≥1,5 podczas skryningu; na podstawie charakterystyk wyjściowych średnie wartości ACQ-6 2,8 	<ul style="list-style-type: none"> • bd. dot. kryteriów włączenia; na podstawie charakterystyk wyjściowych średnie wartości ACQ-6 2,46-2,48

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Rozpatrywane kryterium	Kryteria w badaniach RCT		
	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE
[REDACTED]	<p>podczas 3 wizyty); na podstawie charakterystyk wyjściowych średnie wartości ACQ-6 2,66-2,70</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 z nast. w czasie poprz. ≤ 7 dni (4 wizyta, odczyt ePRO): <ul style="list-style-type: none"> o wynik ≥ 1 dla objawów dziennych lub nocnych > 2 dni o ≥ 1 przebudzenie z pow. astmy wymagające użycia leków ratunkowych o stos. ratującego / doraźnego SABA > 2 dni 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 z nast. w czasie poprz. ≤ 7 dni: <ul style="list-style-type: none"> o wynik ≥ 1 dla objawów dziennych lub nocnych > 2 dni o ≥ 1 przebudzenie z pow. astmy o stos. SABA > 2 dni 	
[REDACTED]	bd.	bd.	bd.
[REDACTED]	bd.	bd.	bd.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> • kryterium włączenia: poranna wartość należącej FEV1 preBD $\geq 40\%$ i $\leq 80\%$, podczas 2 wizyt. (1. pomiar podczas 1 lub 2 wizyty, a 2. – 3 wizyty) • odwracalność obturacji postBD: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml podczas skryningu (ewent. w okresie poprz. 12 mies.) 	<ul style="list-style-type: none"> • poranna wartość należącej FEV1 preBD $< 80\%$, ($< 90\%$ u os. 12-17 lat); na podstawie charakterystyk wyjściowych średnie wartości średnie należne FEV1 62,7-62,8% • odwracalność obturacji postBD: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml podczas skryningu lub w okresie poprz. 12 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> • poranna wartość należącej FEV1 preBD $< 80\%$ (podczas 1 lub 2 wizyty); na podstawie charakterystyk wyjściowych średnie wartości średnie należne FEV1 53.3-54,3% • odwracalność obturacji postBD: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml podczas skryningu lub w okresie poprz. 12 mies.; na podstawie charakterystyk wyjściowych średnie wartości średnia odwracalność obturacji 13,9-16,5%

Rozpatrywane kryterium	Kryteria w badaniach RCT		
	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE
	<ul style="list-style-type: none"> • bd. dot. kryteriów włączenia; na podstawie charakterystyk wyjściowych średni wynik 4,09-4,20 	<ul style="list-style-type: none"> • bd. dot. kryteriów włączenia; na podstawie charakterystyk wyjściowych średni wynik 3,9 	<ul style="list-style-type: none"> • bd. dot. kryteriów włączenia; na podstawie charakterystyk wyjściowych średni wynik 4,11-4,14
	<ul style="list-style-type: none"> • obecni palacze lub historia palenia ≥ 10 P/L; dopuszczano włączenie byłych palaczy z liczbą lat palenia < 10 P/L oraz zakończeniem palenia ≥ 6 mies. wcześniej 	<ul style="list-style-type: none"> • obecni palacze lub historia palenia ≥ 10 P/L; dopuszczano włączenie byłych palaczy z liczbą lat palenia < 10 P/L oraz zakończeniem palenia ≥ 6 mies. wcześniej 	<ul style="list-style-type: none"> • obecni palacze lub historia palenia ≥ 10 P/L; dopuszczano włączenie byłych palaczy z liczbą lat palenia < 10 P/L oraz zakończeniem palenia ≥ 6 mies. wcześniej
	<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne zakażenie lub leczenie antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi podczas 4 wizyty • zakażenie pasożytnicze, nieleczone lub nieodpowiadające na standardowe leczenie ≤ 24 tyg. od 1 wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne zakażenie w okresie < 2 tyg. przed 1 wizytą lub w okresie <i>run-in</i> • zakażenie pasożytnicze, nieleczone lub nieodpowiadające na standardowe leczenie ≤ 6 mies. od 1 wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne zakażenie lub leczenie antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi w okresie < 2 tyg. przed 1 wizytą • zakażenie pasożytnicze, nieleczone lub nieodpowiadające na standardowe leczenie ≤ 6 mies. od 1 wizyty
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> • jakakolwiek współistniejąca chor. uł. oddechowego, która w opinii badacza / monitora medycznego będzie zakłócać ocenę badanego produktu lub interpretację wyników bezpieczeństwa lub wyników badania (np. POChP, mukowiscydoza, zwłóknienie płuc, bronchiectaza, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zespół Churga-Straussa) • kryteria włączenia: os. ≥ 65 lat: RTG klatki piersiowej podczas skryningu lub RTG/TK klatki piersiowej w okresie poprz. 12 mies., prawidłowe w opinii badacza dla osoby z astmą 	<ul style="list-style-type: none"> • jakakolwiek klinicznie istotna chor. płuc, inna niż astma (np. czynne zakażenie płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuc, niedobór alfa 1 antytrypsyny lub pierwotna dyskineza rzęsek) lub chor. płucne lub ogólnoustrojowe, inne niż astma związane z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej (np. alergiczna aspergiloza/mykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churga Strauss, zespół hipereozynofilowy) 	<ul style="list-style-type: none"> • jakakolwiek klinicznie istotna chor. płuc, inna niż astma (np. czynne zakażenie płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuc, niedobór alfa 1 antytrypsyny lub pierwotna dyskineza rzęsek) lub chor. płucne lub ogólnoustrojowe, inne niż astma związane z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej (np. alergiczna aspergiloza/mykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churga Strauss, zespół hipereozynofilowy)

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Rozpatrywane kryterium	Kryteria w badaniach RCT		
	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE
	(wykluczenie alternatywnej chor. ukt. oddechowego)		
	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego preparatu w wywiadzie lub alergia na leki lub inne substancje, które w opinii badacza lub monitora medycznego stanowią przeciwskazanie do ich udziału 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego preparatu w wywiadzie lub alergia na leki lub inne substancje, które w opinii badacza lub monitora medycznego stanowią przeciwskazanie do ich udziału 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego preparatu w wywiadzie lub alergia na leki lub inne substancje, które w opinii badacza lub monitora medycznego stanowią przeciwskazanie do ich udziału
	<ul style="list-style-type: none"> ciąża laktacja 	<ul style="list-style-type: none"> ciąża laktacja 	<ul style="list-style-type: none"> ciąża laktacja karmienie piersią
	<ul style="list-style-type: none"> stos. leków immunosupresyjnych (np. metotreksatu, troleandomycyny, doustnego złota, cyklosporyny, azatiopryny, domięśniowego długo działającego kortykosteroidu lub jakiegokolwiek eksperymentalnej terapii przeciwzapalnej) ≤3 mies. przed 1 wizytą; <u>z wyj.</u> przewlekłego stos. doustnego prednizonu lub jego odpowiednika w dawce ≤10 mg/d lub ≤20 mg EOD w leczeniu podtrzymującym astmy 	<ul style="list-style-type: none"> stos. ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych/ immunomodulujących (np. metotreksat, cyklosporyna) ≤12 tyg. przed 1 wizytą; <u>z wyj.</u> doustnych kortykosteroidów w leczeniu astmy lub zaostrzeń astmy 	<ul style="list-style-type: none"> stos. leków immunosupresyjnych ≤12 tyg. przed 1 wizytą
	<ul style="list-style-type: none"> stos. dostępnego na rynku (w tym OMA) lub będącego w fazie badań leku biologicznego w ciągu 4 mies. lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) 	<ul style="list-style-type: none"> stos. dostępnego na rynku lub będącego w fazie badań leku biologicznego w ciągu 4 mies. lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) 	<ul style="list-style-type: none"> stos. dostępnego na rynku lub będącego w fazie badań leku biologicznego w ciągu 4 mies. lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy)

1 średnie dawki ICS: całkowita dawka dobową (tdd) (suma wszystkich ICS) od 250 do ≤500 µg flutykazonu w DPI lub tdd od 220 do ≤440 µg flutykazonu MDI lub dawkę równoważną;

2 duże dawki ICS: tdd > 500 µg flutykazonu w DPI lub całkowitą dawkę dobową > 440 µg flutykazonu w MDI lub dawkę równoważną;

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

- 3 aby zakwalifikować zdarzenie jako związane z zaostrzeniem astmy, w leczeniu wymagane było podanie kortykosteroidów systemowych przez ≥ 3 kolejne dni lub zaostrzenie astmy skutkowało wizytą na SOR wymagającą podania kortykosteroidów systemowych przez ≥ 3 kolejne dni lub hospitalizacji; w przypadku pacjentów otrzymujących doustne kortykosteroidy w leczeniu podtrzymującym jako zaostrzenie astmy kwalifikuje się czasowe podwojenie dotychczasowej stałej dawki podtrzymującej przez ≥ 3 dni;
- 4 zaostrzenie astmy zdefiniowano jako: pogorszenie astmy wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi przez ≥ 3 kolejne dni (pojedyncza dawka kortykosteroidów w iniekcji będzie uważana za równoważną 3-dniowemu stosowaniu kortykosteroidów systemowych), lub wizyta w izbie przyjęć (zdefiniowana jako badanie i leczenie przez < 24 h na oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć), która wymagała zastosowania kortykosteroidów systemowych, lub hospitalizacja z powodu astmy (zdefiniowana jako przyjęcie do szpitala i/lub badanie i leczenie w placówce opieki zdrowotnej przez ≥ 24 h).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

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

W analizie uwzględniono pięć badań: *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*, *DESTINATION*. Ocenianą interwencją w opisywanych badaniach stanowił tezepelumab wstrzykiwany podskórnie w dawce 210 mg raz na cztery tygodnie (Q4W) w populacji pacjentów z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną. Komparatorem dla ocenianego leku było placebo dopasowane do TEZ i podawane w taki sam sposób.

W badaniu *PATHWAY* wymagano przyjmowania średnich lub dużych dawek glikokortykoidów wziewnych oraz długo działających β 2-mimetyków przez ≥ 6 miesięcy przed 1 wizytą. Pacjenci otrzymywali tezepelumab w dawkach: 70 mg Q4W, 210 mg Q4W, 280 mg Q2W, zaś leczenie trwało 52 tygodni, po czym kontynuowano obserwację przez kolejne 12 tygodni. Również w badaniu *NAVIGATOR* pacjenci przyjmowali średnie lub duże dawki glikokortykoidów wziewnych przez ≥ 12 miesięcy przed skryningiem oraz ≥ 1 dodatkowy lek kontrolujący astmę stosowany z doustnymi glikokortykoidami lub bez nich przez ≥ 3 miesiące przed datą wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu. Chorzy otrzymywali tezepelumab jedynie w dawce 210 mg podawany co cztery tygodnie przez 52 tygodni, po których następowała faza obserwacji trwająca 12 tygodni. W badaniu *SOURCE* oraz *CASCADE* wymagano stosowania średnich lub dużych dawek kortykosteroidów wziewnych przez ≥ 12 miesięcy przed skryningiem. Pacjenci otrzymywali w TEZ w dawce 210 mg Q4W przez 48 tygodni leczenia w badaniu *SOURCE* lub przez 28 tygodni leczenia w badaniu *CASCADE*. Okres obserwacji pacjentów po ostatniej dawce badanego leku wyniósł 12 tygodni w obydwu badaniach. Z kolei w badaniu *DESTINATION* włączano pacjentów z badań *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*, którzy przyjmowali średnie lub duże dawki kortykosteroidów wziewnych oraz ≥ 1 dodatkowy lek kontrolujący astmę stosowany z doustnymi kortykosteroidami lub bez nich. Leczenie tezepelumabem w dawce 210 mg Q4W trwało 104 tygodnie, po których następowała faza obserwacji trwająca 12 lub 36 tygodni w zależności od tego, z jakiego badania pacjent został zrekrutowany (pacjenci z badania *NAVIGATOR* mogli przystąpić do 12-tygodniowego okresu obserwacji lub 36-tygodniowego przedłużonego okresu obserwacji, zaś pacjenci z badania *SOURCE* mogli przystąpić jedynie do 12-tygodniowej obserwacji).

W badaniu *PATHWAY* dopuszczono leczenie, które nie zostało podane w pozostałych badaniach m.in. stosowanie mukolityków i środków wykrztuśnych niezawierających leków rozszerzających oskrzela. W badaniach *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE* podano identyczne ograniczenia dozwolonego

leczenia, które obejmowały leczenie podtrzymujące z zastosowaniem ICS i długo działających leków rozszerzających oskrzela (w tym ich skojarzeń) oraz innych leków stosowanych w leczeniu podtrzymującym, SABA, ipratropium, szczepionek inaktywowanych i immunoterapii alergenowej. Podobnie, w badaniu *DESTINATION* pacjenci mogli otrzymywać leczenie podtrzymujące za pomocą kortykosteroidów wziewnych i długo działających leków rozszerzających oskrzela (m.in. LABA, LTRA, teofilina, kromony). W każdej z prób możliwe było zastosowanie doustnych kortykosteroidów.

Zabronione leczenie było zbliżone w rozpatrywanych próbach (poza badaniem *DESTINATION*, gdzie nie podano informacji o zabronionym leczeniu) i dotyczyło stosowania żywych szczepionek atenuowanych, inhibitora cytokin Th2, immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych, leków immunosupresyjnych/immunomodulujących oraz LABA stosowanego jako lek łagodzący (dla badania *PATHWAY* nie wskazano takiego warunku).

Dla każdego z badań, poza próbą *DESTINATION* dostępne były szczegółowe warunki przerwania leczenia.

Podsumowanie interwencji stosowanych w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji w badaniach porównujących TEZ vs PBO; badania *PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, DESTINATION*.

PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
Oceniana interwencja				
<p>Tezepelumab (TEZ) sc Q4W; Ocena 3 dawek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 70 mg Q4W (mała dawka) ▪ <u>210 mg Q4W (średnia dawka)</u> ▪ 280 mg Q2W (duża dawka) ▪ W grupach Q4W podawano PBO na wizytach pośrednich celem utrzymania zaślepienia 	<p>Tezepelumab (TEZ) sc Q4W w dawce 210 mg</p>	<p>Tezepelumab (TEZ) sc Q4W w dawce 210 mg</p>	<p>Tezepelumab (TEZ) sc Q4W w dawce 210 mg</p>	<p>Tezepelumab (TEZ) sc Q4W w dawce 210 mg</p>
Grupa kontrolna				
<p>Placebo (PBO) sc Q2W</p>	<p>Placebo (PBO) sc Q4W</p>	<p>Placebo (PBO) sc Q4W</p>	<p>Placebo (PBO) sc Q4W</p>	<p>Placebo (PBO) sc Q4W</p>
Okres leczenia				
52 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	52 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	48 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	28 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	104 tyg. leczenia + 36 tyg. obserwacji
Leki/procedury zabronione w trakcie badania (chyba że zaznaczono inaczej)				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ leki immunosupresyjne (np. metotreksat, troleandomycyna, doustne złoto, cyklosporyna, azatiopryna, domięśniowy długo działający kortykosteroid) ▪ kortykosteroidy doustne stosowane przewlekłe w chorobach innych niż astma; krótkie stosowanie (≤ 7 dni) kortykosteroidów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA stosowany jako lek łagodzący ▪ inhibitor cytokin Th2 (tosylan suplatastu) ▪ żywe szczepionki atenuowane ▪ wszelkie immunomodulatory lub środki immunosupresyjne (z wyj. doustnych kortykosteroidów stosowanych w leczeniu astmy/zaostrzeń astmy w okresie skryningu) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA stosowany jako lek łagodzący ▪ inhibitor cytokin Th2 (tosylan suplatastu) ▪ żywe szczepionki atenuowane ▪ wszelkie immunomodulatory lub środki immunosupresyjne (z wyj. doustnych kortykosteroidów stosowanych w leczeniu astmy/zaostrzeń astmy lub kortykosteroidów) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LABA stosowany jako lek łagodzący ▪ inhibitor cytokin Th2 (tosylan suplatastu) ▪ żywe szczepionki atenuowane ▪ leki przeciwwzakrzepowe ▪ wszelkie immunomodulatory lub środki immunosupresyjne (z wyj. doustnych kortykosteroidów stosowanych w leczeniu astmy/zaostrzeń astmy) 	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
<p>systemowych w innych ostrych chorobach zapalnych jest dozwolone</p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory 5-lipoksygenazy (zileuton) leki będące w fazie badań inne niż tezepelumab wprowadzone do obrotu leki biologiczne, w tym omalizumab immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne stosowanie jakiegokolwiek doustnego lub okulistycznego antagonisty β-adrenergicznego (np. propranololu) żywe lub atenuowane szczepionki swoista immunoterapia alergiczna rozpoczęta w okresie <2 miesięcy przed wizytą inhibitor cytokin Th2 (tosylan suplatastu) 	<p>lub zaostreń astmy zdef. protokołem ≥ 3 wizyty)</p> <ul style="list-style-type: none"> immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne wszelkie leki biologiczne wprowadzone do obrotu (np. omalizumab, mepolizumab, reslizumab) lub które mają być wprowadzone do obrotu lub które są przedmiotem badań inne produkty badane (w tym badane zastosowanie zatwierzonego leku) środki ziołowe stosowane w leczeniu chorób alergicznych, zapalnych lub układu oddechowego leki, które nie są obecnie dopuszczone do stosowania w leczeniu astmy, np. leki dopuszczone do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, które nie są częścią obecnego standardu opieki 	<p>w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy i ostrej anafilaksja)</p> <ul style="list-style-type: none"> immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne wszelkie leki biologiczne wprowadzone do obrotu (np. omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab) lub które są przedmiotem badań inne badane produkty (w tym badane zastosowanie zatwierzonego leku) środki ziołowe do leczenia chorób alergicznych, zapalnych lub układu oddechowego leki, które nie są obecnie dopuszczone do stosowania w leczeniu astmy, np. leki dopuszczone do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc termoplastyka oskrzelowa 	<ul style="list-style-type: none"> immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne wszelkie leki biologiczne wprowadzone do obrotu (np. omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab) lub które mają być wprowadzone do obrotu lub które są przedmiotem badań inne badane produkty (w tym badane zastosowanie zatwierzonego leku) środki ziołowe do leczenia chorób alergicznych, zapalnych lub układu oddechowego leki, które nie są obecnie dopuszczone do stosowania w leczeniu astmy, np. leki dopuszczone do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc 	
Leki dozwolone				
<ul style="list-style-type: none"> mukolityki i środki wykrztuśne niezawierające leków rozszerzających oskrzela miejscowe, donosowe i/lub oczne preparaty kortykosteroidów lub kromonów miejscowe lub doustne leki przeciwhistaminowe 	<p>Leczenie ograniczone:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie podtrzymujące za pomocą kortykosteroidów wziewnych i długo działających leków rozszerzających oskrzela (w tym kombinacji ICS/LABA) SABA 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie podtrzymujące za pomocą kortykosteroidów wziewnych i długo działających leków rozszerzających oskrzela (w tym kombinacji ICS/LABA) SABA dotychczasowe leczenie podtrzymujące 	<p>Leczenie ograniczone:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie podtrzymujące za pomocą kortykosteroidów wziewnych i długo działających leków rozszerzających oskrzela (w tym kombinacji ICS/LABA) SABA 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie podtrzymujące za pomocą kortykosteroidów wziewnych i długo działających leków rozszerzających oskrzela (w tym LABA, LTRA, teofilina, kromony) OCS w leczeniu astmy

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
<ul style="list-style-type: none"> szczipionki inaktywowane stosowanie podtrzymujacej immunoterapii swoistej dla alergenow, ale nie nalezy jej podawac tego samego dnia co badany produkt. Uczestnicy powinni rozpoczac leczenie ≥ 2 miesiace przed pierwsza wizyte i pozostac na leczeniu podtrzymujacym przez caly czas trwania badania 	<ul style="list-style-type: none"> dodatkowe leczenie podtrzymujace krótco dzialajace leki antycholinergiczne (np. bromek ipratropium) nieaktywne szczepienia (np. nieaktywna grypa) immunoterapia alergenowa inne niz wymienione leki, które uważa się za niezbędne dla zachowania dobrego samopoczucia i bezpieczeństwa pacjenta, za zgodą badacza 	<ul style="list-style-type: none"> krótco dzialajace leki antycholinergiczne (np. ipratropium) nieaktywne szczepionki (np. nieaktywna grypa) immunoterapia alergenowa inne niz wymienione leki, które uważa się za niezbędne dla zachowania dobrego samopoczucia i bezpieczeństwa pacjenta, za zgodą badacza 	<ul style="list-style-type: none"> dodatkowe leczenie podtrzymujace krótco dzialajace leki antycholinergiczne (np. ipratropium) nieaktywne szczepionki (np. nieaktywna grypa) immunoterapia alergenowa inne niz wymienione leki, które uważa się za niezbędne dla zachowania dobrego samopoczucia i bezpieczeństwa pacjenta, za zgodą badacza 	
Leki ratunkowe (doraźne)				
	<ul style="list-style-type: none"> SABA 	<ul style="list-style-type: none"> SABA 	<ul style="list-style-type: none"> SABA 	<ul style="list-style-type: none"> SABA
Kryteria przerwania leczenia				
<ul style="list-style-type: none"> decyzja pacjenta utrata z obserwacji AEs uznane w opinii badacza lub sponsora za przeciwwskazanie do dalszego podawania leku potwierdzenie (po randomizacji), że uczestnik spełnia ≥1 kryterium wykluczenia związane z bezpieczeństwem, które występowały przed randomizacją cięża 	<ul style="list-style-type: none"> decyzja pacjenta AEs uznane za zagrażające bezpieczeństwu uczestnika badania poważne naruszenie protokołu cięża spełnienie dowolnego ze specyficznych dla badania kryteriów przerwania leczenia: reakcja anafilaktyczna po podaniu badanego leku, zarażenie robakami pasożytniczymi wymagające hospitalizacji, zdarzenie związane z astmą wymagające intubacji, dowolny nowotwór złośliwy z wyjątkiem pacjentów, u których rozwinął się rak 	<ul style="list-style-type: none"> decyzja pacjenta AEs uznane za zagrażające bezpieczeństwu uczestnika badania poważne naruszenie protokołu cięża spełnienie dowolnego ze specyficznych dla badania kryteriów przerwania leczenia: reakcja anafilaktyczna po podaniu badanego leku, zarażenie robakami pasożytniczymi wymagające hospitalizacji, zdarzenie związane z astmą wymagające intubacji, dowolny nowotwór złośliwy z wyjątkiem pacjentów, u których rozwinął się rak 	<ul style="list-style-type: none"> decyzja pacjenta AEs uznane za zagrażające bezpieczeństwu uczestnika badania cięża lub karmienie piersią poważne naruszenie protokołu spełnienie dowolnego ze specyficznych dla badania kryteriów przerwania leczenia: reakcja anafilaktyczna po podaniu badanego leku, zarażenie robakami pasożytniczymi wymagające hospitalizacji, zdarzenie związane z astmą wymagające intubacji, dowolny nowotwór złośliwy z wyjątkiem pacjentów, u których rozwinął się rak 	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
	<p>podstawnocomórkowy lub miejscowy raka płaskonabłonkowy skóry, pod warunkiem, że nowotwór został usunięty i określany jako mający czyste marginesy</p> <ul style="list-style-type: none"> spełnienie ≥ 1 z kryteriów: ALT lub AST $\geq 8 \times$ GGN, ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN na okres > 2 tyg., ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN z jednoczesną bilirubiną całkowitą $\geq 2 \times$ GGN, ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN z jednoczesnymi objawami zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tkliwości w prawym górnym kwadrancie, gorączki, wysypki i (lub) eozynofili ($\geq 5\%$) 	<p>podstawnocomórkowy lub miejscowy raka płaskonabłonkowy skóry, pod warunkiem, że nowotwór został usunięty i określany jako mający czyste marginesy</p> <ul style="list-style-type: none"> spełnienie ≥ 1 z kryteriów: ALT lub AST $\geq 8 \times$ GGN, ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN na okres > 2 tyg., ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN z jednoczesną bilirubiną całkowitą $\geq 2 \times$ GGN, ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN z jednoczesnymi objawami zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tkliwości w prawym górnym kwadrancie, gorączki, wysypki i (lub) eozynofili ($\geq 5\%$) 	<p>podstawnocomórkowy lub miejscowy raka płaskonabłonkowy skóry, pod warunkiem, że nowotwór został usunięty i określany jako mający czyste marginesy</p> <ul style="list-style-type: none"> spełnienie ≥ 1 z kryteriów: ALT lub AST $\geq 8 \times$ GGN, ALT lub AST $\geq 5 \times$ GGN na okres > 2 tyg., ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN z jednoczesną bilirubiną całkowitą $\geq 2 \times$ GGN, ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN z jednoczesnymi objawami zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu lub tkliwości w prawym górnym kwadrancie, gorączki, wysypki i (lub) eozynofili ($\geq 5\%$) 	
Dozwolone zmiany dawkowania				
	<ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy 	<ul style="list-style-type: none"> nie dotyczy 	<ul style="list-style-type: none"> z uwagi na pandemię COVID-19 możliwe było podanie 1-6 dodatkowych dawek badanego leczenia w trakcie niezaplanowanych wizyt w tygodniach 28, 32, 36, 40, 44 i 48 (wg potrzeb), o ile ośrodek nadzorujący zapewnił również możliwość wykonania w tym czasie wszystkich koniecznych badań, w tym bronchoskopii 	<ul style="list-style-type: none"> dopuszczalne były zmiany (zmniejszenie/zwiększenie) dawkowania leków kontrolujących astmę u chorych z dobrą kontrolą objawów i stabilnym funkcjonowaniem płuc w okresie ≥ 3 miesięcy począwszy od 1 wizyty; stopniowa redukcja dawek obejmowała: <ul style="list-style-type: none"> krok 1.: OCS + wysokie dawki ICS/LABA + inny lek* krok 2.: zmniejszenie dawki OCS o 25-50% co 3 miesiące aż do 0 mg oraz kontynuację ICS/LABA + inny lek* krok 3.: zmniejszenie dawki ICS o 25-50% co 3 miesiące aż do

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE	CASCADE	DESTINATION
				dawek średnich ICS/LABA** oraz kontynuację innego leku* o krok 4.: zmniejszenie dawki ICS o 25-50% co 3 miesiące aż do małych dawek ICS/LABA** x 2 dziennie oraz kontynuację in- nego leku* *na każdym z etapów możliwe było zmniejszenie/zwiększenie dawkowa- nia innych leków kontrolujących astmę lub zmiana stosowanego pre- paratu **w przypadku pacjentów niestosu- jących skojarzenia ICS/LABA zmniej- szano wyłącznie dawkę ICS

Przestrzeganie (*compliance*) przepisane go schematu leczenia

TEZ: 71/74 (97%)

PBO: 74/76 (97%)

sc	podanie podskórne;
Q4W	co 4 tygodnie;
Q2W	co 2 tygodnie;
OCS	kortykosteroidy doustne;
ICS	kortykosteroidy wziewne;
LABA	długo działający agonista receptora β_2 ;
SABA	krótko działający agonista receptora β_2 ;

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

5.4 Skuteczność kliniczna

Główną analizę skuteczności klinicznej vs placebo przeprowadzono w oparciu o odnalezione badania kliniczne z randomizacją: 52-tygodniowe badanie fazy IIb ukierunkowane na wybór optymalnego dawkowania tezepelumabu (*PATHWAY*), główne (rejestracyjne) 52-tygodniowe badanie III fazy *NAVIGATOR* oraz dodatkowe 48-tygodniowe badanie III fazy *SOURCE* mające na celu ocenę wpływu leczenia na dawki stosowanych przewlekle OCS. W analizie skuteczności nie uwzględniono krótszego badania, ukierunkowanego głównie nie na ocenę innych niż kliniczne aspektów terapii (zmiany profilu komórkowego błon śluzowych układu oddechowego): 28-tygodniowe badanie *CASCADE* – badanie to posłużyło jedynie do oceny bezpieczeństwa analizowanej terapii. Dodatkowo, w analizie uwzględniono również wyniki badania *DESTINATION*, w którym prowadzono długoterminową ocenę pacjentów uczestniczących wcześniej w próbach *NAVIGATOR* oraz *SOURCE* – wyniki dostępne w publikacji *Menzies-Gow 2023*.

W tabeli poniżej podsumowano punkty końcowe oceniane w głównych analizowanych badaniach, wraz z ich definicją.

Tabela 25. Podsumowanie punktów końcowych ocenianych w badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

Punkt końcowy	<i>PATHWAY</i>	<i>NAVIGATOR</i>	<i>SOURCE</i>
Okres obserwacji	52 tygodnie	52 tygodnie	48 tygodni
Ocena zaostrzeń astmy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaostrzenie definiowano przez pogorszenie objawów astmy prowadzące do: <ul style="list-style-type: none"> • stosowania glikokortykosteroidów (doustnie lub dożylnie) lub zwiększenia ich dawki (podwojenie utrzymujące się przez ≥ 3 kolejne dni) • wizyty na SOR w związku z astmą, skutkującej stosowaniem ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów • hospitalizacji z powodu astmy ▪ oceniano roczną częstość zaostrzeń astmy (AAER), a także czas do pierwszego zaostrzenia choroby, odsetek chorych z określoną liczbą zaostrzeń, częstość i czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy, częstość zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym ▪ przedstawiono również charakterystykę zaostrzeń odnotowanych w trakcie badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaostrzenie definiowano przez pogorszenie objawów astmy prowadzące do: <ul style="list-style-type: none"> • wprowadzenia (lub zwiększenia dawki) ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 kolejne dni • wizyty na SOR w związku z astmą (<24 godzin) • hospitalizacji z powodu astmy (pobyt na oddziale ≥ 24 godzin) ▪ oceniano roczną częstość zaostrzeń astmy (AAER), a także czas do pierwszego zaostrzenia choroby, odsetek chorych z określoną liczbą zaostrzeń, częstość zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym ▪ przedstawiono również charakterystykę zaostrzeń odnotowanych w trakcie badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaostrzenie definiowano przez pogorszenie objawów astmy prowadzące do: <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacji • wizyty na SOR w związku z astmą skutkującej stosowaniem ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 kolejne dni • wymagania zastosowania ogólnych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 kolejne dni ▪ oceniano roczną częstość zaostrzeń astmy (AAER), a także czas do pierwszego zaostrzenia choroby, odsetek chorych z określoną liczbą zaostrzeń, częstość zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym
Ocena czynności płuc	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena zmian parametrów oceny czynności płuc: <ul style="list-style-type: none"> • natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV1), mierzonej zarówno przed, jak i po podaniu leków rozkurczających oskrzela (preBD oraz postBD); oceniano absolutną zmianę (w litrach), oraz zmianę procenta należnej wartości tego parametru • natężonej objętości życiowej (FVC), mierzonej przed i po podaniu leków rozkurczających 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena zmian parametrów oceny czynności płuc: <ul style="list-style-type: none"> • natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV1) mierzonej przed podaniem leków rozkurczających oskrzela (preBD); oceniano zmianę wartości absolutnej (w litrach) • szczytowego przepływu wydechowego (PEF), mierzonego rano lub wieczorem; oceniano zmiany średniej tygodniowej parametru 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena zmian parametrów oceny czynności płuc: natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV1) mierzonej przed podaniem leków rozkurczających oskrzela (preBD); oceniano zmianę wartości absolutnej (w litrach)
Ocena ACQ-6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena kontroli objawów astmy za pomocą kwestionariusza ACQ-6 (ang. <i>Asthma Control</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena kontroli objawów astmy za pomocą kwestionariusza ACQ-6 (ang. <i>Asthma Control</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena kontroli objawów astmy za pomocą kwestionariusza ACQ-6 (ang. <i>Asthma Control</i>)

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Punkt końcowy	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE
	<p><i>Questionnaire</i>); zakres wyniku 0-6, niższy wynik oznacza poprawę objawów, a istotna klinicznie zmiana wynosiła 0,5</p> <ul style="list-style-type: none"> oceniano średnią zmianę wyniku od wartości wyjściowej oraz odsetek pacjentów z określoną kontrolą choroby według wyniku ACQ-6 	<p><i>Questionnaire</i>); zakres wyniku 0-6, niższy wynik oznacza poprawę objawów, a istotna klinicznie zmiana wynosiła 0,5</p> <ul style="list-style-type: none"> oceniano średnią zmianę wyniku od wartości wyjściowej 	<p><i>Questionnaire</i>); zakres wyniku 0-6, niższy wynik oznacza poprawę objawów, a istotna klinicznie zmiana wynosiła 0,5</p> <ul style="list-style-type: none"> oceniano średnią zmianę wyniku od wartości wyjściowej
Ocena AQLQ(S)+12	<ul style="list-style-type: none"> Ocena jakości życia związanej z astmą za pomocą kwestionariusza standaryzowanego dla pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat (ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>); zakres wyniku 1-7, wyższy wynik oznaczał poprawę, a zmiana o 0,5 punktu była uznawana za istotną klinicznie Oceniano średnią zmianę od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena jakości życia związanej z astmą za pomocą kwestionariusza standaryzowanego dla pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat (ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>); zakres wyniku 1-7, wyższy wynik oznaczał poprawę, a zmiana o 0,5 punktu była uznawana za istotną klinicznie Oceniano średnią zmianę od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena jakości życia związanej z astmą za pomocą kwestionariusza standaryzowanego dla pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat (ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>); zakres wyniku 1-7, wyższy wynik oznaczał poprawę, a zmiana o 0,5 punktu była uznawana za istotną klinicznie Oceniano średnią zmianę od wartości wyjściowej wyniku kwestionariusza
Ocena ASD	<ul style="list-style-type: none"> Ocena objawów astmy prowadzona za pomocą dziennika pacjenta (ang. <i>Asthma Symptom Diary</i>); ocena 3 elementów (częstość objawów dziennych, ciężkość objawów dziennych oraz ciężkość objawów nocnych), zakres wyniku 0-4, niższy wynik oznaczał poprawę, zaznaczono, że dla narzędzia nie określono klinicznie istotnej zmiany Oceniano jedynie odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie według określonego wyniku oceny 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena objawów astmy prowadzona za pomocą dziennika pacjenta (ang. <i>Asthma Symptom Diary</i>); 10 elementów obejmujących osobno objawy dzienne, nocne oraz całodobowe; zakres wyniku 0-4, niższy wynik oznaczał poprawę, a zmiana o 0,5 punktu była istotna statystycznie Oceniano zmianę od wartości wyjściowej średniego wyniku ASD 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena objawów astmy prowadzona za pomocą dziennika pacjenta (ang. <i>Asthma Symptom Diary</i>); nie przedstawiono szczegółów narzędzia; niższy wynik oznaczał poprawę Oceniano zmianę od wartości wyjściowej średniego wyniku ASD
Dodatkowe punkty końcowe oceniane w pojedynczych badaniach	<ul style="list-style-type: none"> Ocena objawów choroby za pomocą kwestionariusza <i>MedImmune Asthma Symptom Score (ASMA)</i>, ocena 3 elementów, zakres wyniku 0-4, nie określono minimalnej istotnej klinicznie zmiany, raportowano średnią zmianę od wartości wyjściowej wyniku Częstość hospitalizacji oraz wizyt na oddziale ratunkowym Średnia liczba dni hospitalizacji lub wizyt na oddziale ratunkowym 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiany FeNO, liczby eozynofili we krwi obwodowej oraz zmiany całkowitego IgE Dzienne zużycie leczenia ratunkowego Odsetek nocnych wybudzeń wymagających leczenia ratunkowego Zmiana od wartości wyjściowej kwestionariusza SGRQ oraz kwestionariusza EQ-5D-5L 	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie dawki OCS przy braku utraty kontroli astmy, oceniane w kategoriach wyróżnionych pod względem % zmniejszenia Odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem dawki OCS Zmiany FeNO, liczby eozynofili we krwi obwodowej oraz zmiany całkowitego IgE

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Punkt końcowy	PATHWAY	NAVIGATOR	SOURCE
	<ul style="list-style-type: none">▪ Zmiany FeNO, liczby eozynofili we krwi obwodowej oraz zmiany całkowitego IgE	<ul style="list-style-type: none">▪ Ocena ogólnego stanu zdrowia według lekarzy oraz samych pacjentów (CGI oraz PGI)	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

W dużej mierze prezentowane punkty końcowe były zgodne w poszczególnych badaniach, niemniej jednak analitycy EMA w opublikowanej ocenie wniosku refundacyjnego dla tezepelumabu zwrócili uwagę na niezgodność nie tyle w definicji, co w sposobie obliczania rocznej częstości zaostrzeń w badaniu *PATHWAY* wobec pozostałych badań. W próbie tej okres, w którym oceniano ryzyko zaostrzeń zdefiniowano jako całkowity czas, w trakcie którego pacjent nie doświadczał zaostrzenia (metoda ERT, ang. *excluding recovery time*), podczas gdy w pozostałych badaniach czas oceny zaostrzeń był równy okresowi obserwacji, bez skracania o czas trwania zaostrzenia (metoda AAR, ang. *always at risk*). Wnioskodawca dostarczył dodatkowe analizy, gdzie częstość zaostrzeń obliczano jak w pozostałych badaniach – nie zmieniały one wnioskowania, a analitycy uznali argumentację wnioskodawcy za wykorzystaniem metody ERT (EMA 2022). W przypadku niektórych punktów końcowych obecne wartości świadczące o klinicznie istotnej minimalnej zmianie: dla oceny AAER klinicznie istotną poprawą było zmniejszenie częstości zaostrzeń o przynajmniej 20% (stosunek częstości $\leq 0,8$), klinicznie istotna zmiana FEV1 stanowiła zmiana o 0,1 litra (Corren 2017), klinicznie istotne zmiany dla kwestionariuszy ACQ oraz AQLQ wynosiły 0,5 punktu (GINA 2022, Coreen 2017), natomiast klinicznie istotna zmiana wyniku SGRQ wynosiła 4 punkty (Jones 2005).

Wśród analizowanych badań, próby *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY* były dużymi badaniami klinicznymi oceniającymi pacjentów w trakcie 52 tygodni leczenia i miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu, głównie w kontekście wpływu na częstość zaostrzeń astmy (badanie *NAVIGATOR* było badaniem rejestracyjnym, EMA 2022). Badanie *SOURCE* z kolei oceniało mniejszą grupę pacjentów leczonych 48 tygodni i głównym celem tej próby była ocena wpływu terapii tezepelumabu na możliwość zmniejszenia dawki stosowanych OCS. Badanie to różniło się więc wobec dwóch poprzednich prób, a ocena częstości zaostrzeń nie była głównym celem tego badania. Ponadto, badanie to wymagało przewlekłego leczenia włączanych pacjentów kortykosteroidami, co nie było warunkiem uczestnictwa w pozostałych badaniach. Według raportu EMA (EMA 2022), badanie miało charakter dodatkowej, pomocniczej (ang. *supportive*) próby. Biorąc pod uwagę te czynniki, w niniejszej analizie ocenę skuteczności klinicznej oparto głównie o badania *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY*, wykonując w miarę dostępności danych metaanalizę obu tych badań. Wyniki próby *SOURCE* były przedstawiane, ale w ramach głównej analizy nie metaanalizowano jej wyników razem z badaniami *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY*. Niemniej jednak, w ramach analizy wrażliwości, dla istotnych punktów końcowych przeprowadzono dodatkowe obliczenia metaanaliz uwzględniające badanie *SOURCE*, których wyniki przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy (uwzględnienie badania ogólnie nie zmieniało wnioskowania płynącego z badań *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY*).

Wyniki oceny poszczególnych punktów końcowych podsumowano w rozdziałach poniżej. Z uwagi na fakt, że w niniejszej analizie nie oceniano zmian w parametrach biochemicznych analizowanych pacjentów (zmiany FeNO, liczby eozynofili we krwi obwodowej oraz zmiany całkowitego IgE), nie przedstawiono wyników dla tych punktów końcowych, pomimo że były obecne w analizowanych badaniach.

Wyniki przedstawiono w populacji ITT analizowanych badań, wyróżniono również (w miarę dostępności danych) wyniki według istotnych podgrup chorych: pacjentów z eozynofilią (definiowaną według progu 150 lub 300 komórek/ μ l), chorych z astmą alergiczną, chorych stosujących wyjściowo OCS oraz chorych otrzymujących wyjściowo wysokie dawki ICS. Podsumowano również wyniki dla pozostałych podgrup chorych raportowanych w badaniu. Ogółem należy mieć na uwadze, że wyniki w podgrupach raportowane w badaniach najczęściej miały charakter eksploracyjny i analizy te często nie miały wystarczającej mocy statystycznej, by wykazać istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami – niemniej jednak, analizy te mogą wskazywać trend efektywności ocenianego leczenia.

5.4.1 Zaostrzenia astmy

5.4.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)

5.4.1.1.1 Populacja ITT

Informacje odnośnie rocznej częstości zaostrzeń astmy odnaleziono w badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*. Dane uzyskane z tych badań dla populacji ITT podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI)
<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 137 ▪ AAER: 0,20 (90% CI: 0,14; 0,28) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 138 ▪ AAER: 0,72 (90% CI: 0,61; 0,86) 	0,29 (0,17; 0,51)[^]; p < 0,001
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 528 ▪ AAER: 0,93 (95% CI: 0,80; 1,07) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 531 ▪ AAER: 2,10 (95% CI: 1,84; 2,39) 	0,44 (0,37; 0,53); p < 0,001
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 74 ▪ AAER: 1,38 (95% CI: 0,98; 1,95) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 76 ▪ AAER: 2,00 (95% CI: 1,46; 2,74) 	0,69 (0,44; 1,09)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 665 ▪ AAER: 0,78 (bd.) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 669 ▪ AAER: 1,92 (bd.) 	0,40 (0,34; 0,48)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR, leczenie ciężkiej astmy^{^^} (Corren 2023a)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 457 ▪ AAER: 0,86 (95% CI: 0,73; 1,02) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 466 ▪ AAER: 2,34 (95% CI: 2,03; 2,70) 	0,37 (0,30; 0,45)

[^] w badaniu *PATHWAY* podano procentowe zmniejszenie częstości względem grupy placebo wraz z 90% przedziałem ufności, które wyniosło 71% (90% CI: 54%; 82%) – obliczony na podstawie tego wyniku stosunek częstości wraz z 95% przedziałem ufności, analogiczny do wyniku pozostałych badań, wynosił 0,29 (95% CI: 0,17; 0,51);

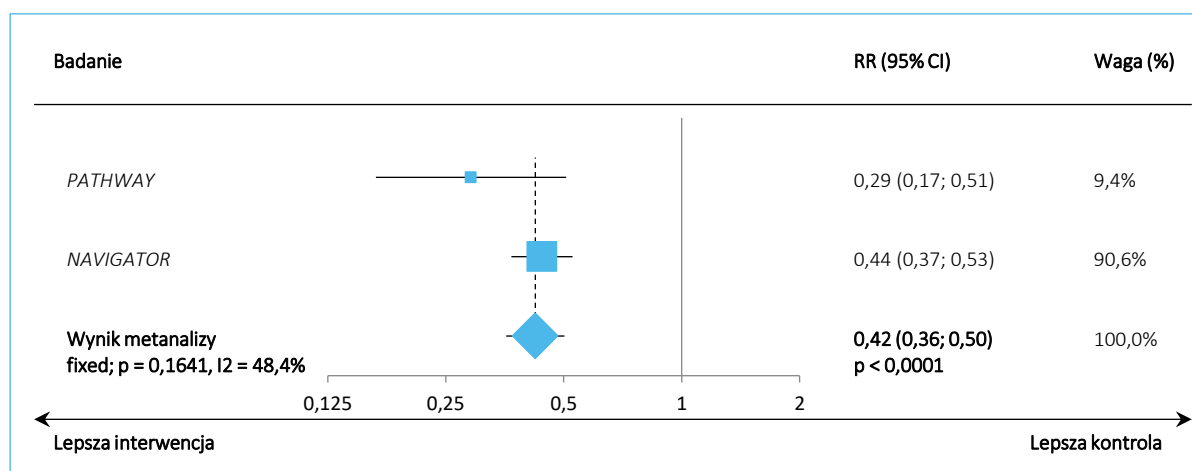
^{^^} wynik dodatkowej analizy post-hoc, podgrupę chorych otrzymujących leczenie ciężkiej astmy zdefiniowano jako pacjentów otrzymujących średnie dawki ICS + LABA (lub inne kontrolujące) + OCS, lub wysokie dawki ICS + LABA (lub inne kontrolujące) z lub bez OCS.

Roczna częstość zaostrzeń w grupie chorych otrzymujących ocenianą interwencję (tezepelumab, TEZ) w każdym z ocenianych badań była liczbowo niższa niż ta obserwowana w grupie otrzymującej standardowe leczenie, ale istotne statystycznie wyniki odnotowano jedynie w badaniach *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*. W pierwszym z tych badań stosunek rocznej częstości zaostrzeń w grupie otrzymującej TEZ do grupy otrzymującej placebo wynosił 0,29 (95% CI: 0,17; 0,51) i był znamieny statystycznie ($p < 0,001$), co świadczyło o 71% redukcji rocznej liczby zaostrzeń po zastosowaniu tezepelumabu. Podobnie, w badaniu *NAVIGATOR* tezepelumab istotnie zmniejszał roczną częstość zaostrzeń astmy w porównaniu do standardowej terapii, średnio o 56%: stosunek rocznej częstości zaostrzeń pomiędzy tymi grupami wynosił 0,44 (95% CI: 0,37; 0,53), $p < 0,001$. W publikacji *Corren 2023a* przedstawiono wyniki połączonej analizy badań *PATHWAY/NAVIGATOR* w wyszczególnionej docelowej dla programu lekowego podgrupie pacjentów z ciężką astmą (czyli otrzymującej średnie dawki ICS+LABA + OCS, lub wysokie dawki ICS+LABA ± OCS) – w takiej podgrupie chorych, w połączonej populacji obu badań również obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń astmy po zastosowaniu tezepelumabu: stosunek częstości wyniósł 0,37 (95% CI: 0,30; 0,45) i był istotny statystycznie. Wynik w tej podgrupie był liczbowo lepszy niż w populacji ITT co świadczy że w przypadku punktów końcowych nie wyróżniających podgrupy z jedynie astmą ciężką wyniki należy traktować jako konserwatywne dla tezepelumabu. W każdym z ocenianych badań obserwowano klinicznie istotną poprawę częstości zaostrzeń po zastosowaniu tezepelumabu (stosunek częstości względem standardowej terapii $\leq 0,8$).

W badaniu *SOURCE* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi badaniami: stosunek rocznej częstości zaostrzeń wynosił 0,69 (95% CI: 0,44; 1,09), celem badania nie była jednak ocena redukcji częstości zaostrzeń, a przede wszystkim zaplanowana protokołem redukcja OCS przy zachowanej kontroli astmy.

Wykorzystując dane ze spójnych badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*, przeprowadzono metaanalizę analizowanych danych, której wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 7. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badania *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.



Wynik metaanalizy wskazywał na istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu tezepelumabu, w porównaniu do grupy kontrolnej – stosunek rocznej częstości zaostrzeń pomiędzy analizowanymi grupami wynosił 0,42 (95% CI: 0,36; 0,50) i był istotny statystycznie ($p < 0,0001$). W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*), z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych ($p = 0,1641$). Uwzględnienie w metaanalizie badania *SOURCE* nie zmieniało wniosku: RR = 0,46 (95% CI: 0,31; 0,67); $p < 0,0001$.

5.4.1.1.2 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki oceny AAER w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowej eozynofilii, według standardowych progowych wartości: < 150 komórek/ μl oraz ≥ 150 komórek/ μl , oraz < 300 i ≥ 300 komórek/ μl , w badaniach *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

Tabela 27. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI)
Eozynofile we krwi < 150 komórek/μl			
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 138 ▪ AAER: 1,04 (95% CI: 0,79; 1,37) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 138 ▪ AAER: 1,70 (95% CI: 1,32; 2,19) 	0,61 (0,42; 0,88)
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 27 ▪ AAER: 2,27 (95% CI: 1,35; 3,81) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 24 ▪ AAER: 1,68 (95% CI: 0,96; 2,95) 	1,35 (0,64; 2,87)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 166 ▪ AAER: 0,88 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 171 ▪ AAER: 1,70 	0,52 (0,36; 0,74)

Badanie	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI)
Eozynofile we krwi ≥ 150 komórek/μl			
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 390 ▪ AAER: 0,89 (95% CI: 0,74; 1,05) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 393 ▪ AAER: 2,24 (95% CI: 1,93; 2,60) 	0,39 (0,32; 0,49)
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 47 ▪ AAER: 0,92 (95% CI: 0,58; 1,44) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 52 ▪ AAER: 2,15 (95% CI: 1,49; 3,09) 	0,43 (0,24; 0,76)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 499 ▪ AAER: 0,74 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 498 ▪ AAER: 2,00 	0,37 (0,30; 0,46)
Eozynofile we krwi < 300 komórek/μl			
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 309 ▪ AAER: 1,02 (95% CI: 0,84; 1,23) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 309 ▪ AAER: 1,73 (95% CI: 1,46; 2,05) 	0,59 (0,46; 0,75)
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 46 ▪ AAER: 1,71 (95% CI: 1,14; 2,57) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 52 ▪ AAER: 1,53 (95% CI: 1,04; 2,26) 	1,12 (0,64; 1,95)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 379 ▪ AAER: 0,84 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 382 ▪ AAER: 1,62 	0,52 (0,41; 0,66)
Eozynofile we krwi ≥ 300 komórek/μl			
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 219 ▪ AAER: 0,79 (95% CI: 0,63; 1,00) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 222 ▪ AAER: 2,66 (95% CI: 2,19; 3,23) 	0,30 (0,22; 0,40)
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 28 ▪ AAER: 0,87 (95% CI: 0,48; 1,56) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 24 ▪ AAER: 2,94 (95% CI: 1,79; 4,84) 	0,29 (0,14; 0,63)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 286 ▪ AAER: 0,68 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 287 ▪ AAER: 2,35 	0,29 (0,22; 0,38)

W badaniu *NAVIGATOR* obserwowano istotny, korzystny efekt tezepelumabu w porównaniu ze standardowym leczeniem niezależnie od ocenianej podgrupy chorych z eozynofilią – zarówno gdy rozpatrywano próg 150 lub 300 komórek/ μ l, obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń. Podobne wyniki obserwowano w połączonej populacji badań *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY (Corren 2023b)*. Korzystny efekt tezepelumabu był więc obserwowany bez względu na obecność fenotypu astmy eozynofilowej. W badaniu *SOURCE* o specyficznej populacji stosującej OCS i o znacznie mniejszej liczebności istotne wyniki odnotowano tylko w podgrupach z wyższą eozynofilią (gdzie też zazwyczaj obserwuje się lepsze działanie OCS).

W tabeli poniżej przedstawiono z kolei wyniki wszystkich trzech analizowanych badań w dodatkowych podgrupach chorych, wyróżnionych względem arbitralnie zdefiniowanych wartości progowych eozynofilii (i dodatkowo zawartości NO w wydychanym powietrzu w badaniu *NAVIGATOR*).

Tabela 28. Roczna częstość zaostżeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii – dodatkowe podgrupy analizowanych badań.

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
Badanie PATHWAY			
Eozynofile we krwi <250 komórek/ μ l	▪ N = 61 ▪ AAER: 0,14 (95% CI: 0,06; 0,26)	▪ N = 60 ▪ AAER: 0,65 (95% CI: 0,46; 0,89)	0,21 (0,08; 0,52) 79% (95% CI: 48%; 92%); p < 0,001
Eozynofile we krwi \geq 250 komórek/ μ l	▪ N = 76 ▪ AAER: 0,26 (95% CI: 0,16; 0,42)	▪ N = 78 ▪ AAER: 0,78 (95% CI: 0,59; 1,00)	0,35 (0,17; 0,73) 65% (95% CI: 27%; 83%); p = 0,005
Eozynofile we krwi <400 komórek/ μ l	▪ N = 94 ▪ AAER: 0,21 (95% CI: 0,12; 0,33)	▪ N = 89 ▪ AAER: 0,65 (95% CI: 0,49; 0,84)	0,31 (0,15; 0,62) 69% (95% CI: 38%; 85%); p < 0,001
Eozynofile we krwi \geq 400 komórek/ μ l	▪ N = 43 ▪ AAER: 0,20 (95% CI: 0,09; 0,39)	▪ N = 49 ▪ AAER: 0,86 (95% CI: 0,62; 1,16)	0,27 (0,10; 0,72) 73% (95% CI: 28%; 90%); p = 0,009
Badanie NAVIGATOR			
Eozynofile we krwi od 150 do <300 komórek/ μ l	▪ N = 171 ▪ AAER: 1,00	▪ N = 171 ▪ AAER: 1,75	0,57 (0,41; 0,79)
Eozynofile we krwi od 300 do <450 komórek/ μ l	▪ N = 99 ▪ AAER: 0,92	▪ N = 95 ▪ AAER: 2,22	0,41 (0,27; 0,64)
Eozynofile we krwi \geq 450 komórek/ μ l	▪ N = 120 ▪ AAER: 0,68	▪ N = 127 ▪ AAER: 3,00	0,23 (0,15; 0,34)
Eozynofile we krwi \geq 350 komórek/ μ l oraz FeNO \geq 25 ppb	▪ N = 160 ▪ AAER: 0,73 (95% CI: 0,56; 0,96)	▪ N = 155 ▪ AAER: 3,14 (95% CI: 2,51; 3,93)	0,23 (0,16; 0,33)
Eozynofile we krwi \geq 350 komórek/ μ l oraz FeNO <25 ppb	▪ N = 56 ▪ AAER: 0,98 (95% CI: 0,63; 1,51)	▪ N = 67 ▪ AAER: 1,60 (95% CI: 1,10; 2,33)	0,61 (0,35; 1,07)
Eozynofile we krwi <350 komórek/ μ l oraz FeNO \geq 25 ppb	▪ N = 149 ▪ AAER: 0,91 (95% CI: 0,70; 1,20)	▪ N = 152 ▪ AAER: 1,94 (95% CI: 1,54; 2,45)	0,47 (0,33; 0,67)
Eozynofile we krwi <350 komórek/ μ l oraz FeNO <25 ppb	▪ N = 157 ▪ AAER: 1,10 (95% CI: 0,85; 1,41)	▪ N = 153 ▪ AAER: 1,55 (95% CI: 1,22; 1,98)	0,71 (0,50; 1,00)
Badania PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)			
Eozynofile we krwi od 150 do <300 komórek/ μ l	▪ N = 213 ▪ AAER: 0,81	▪ N = 211 ▪ AAER: 1,56	0,52 (0,38; 0,72)

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
Eozynofile we krwi od 300 do <450 komórek/ μ l	▪ N = 127 ▪ AAER: 0,81	▪ N = 116 ▪ AAER: 2,03	0,40 (0,26; 0,60)
Eozynofile we krwi \geq 450 komórek/ μ l	▪ N = 159 ▪ AAER: 0,57	▪ N = 171 ▪ AAER: 2,56	0,22 (0,15; 0,33)
Eozynofile we krwi \geq 450 komórek/ μ l i niestosowanie OCS	▪ N = 141 ▪ AAER: 0,49	▪ N = 157 ▪ AAER: 2,57	0,19 (0,13; 0,29)
Eozynofile we krwi od 300 do <450 komórek/ μ l i niestosowanie OCS	▪ N = 119 ▪ AAER: 0,77	▪ N = 106 ▪ AAER: 1,97	0,39 (0,25; 0,60)
Eozynofile we krwi od 150 do <300 komórek/ μ l i niestosowanie OCS	▪ N = 197 ▪ AAER: 0,75	▪ N = 197 ▪ AAER: 1,46	0,51 (0,37; 0,71)
Eozynofile we krwi <150 komórek/ μ l i niestosowanie OCS	▪ N = 150 ▪ AAER: 0,67	▪ N = 144 ▪ AAER: 1,35	0,50 (0,34; 0,73)
Eozynofile we krwi \geq 300 komórek/ μ l i niestosowanie OCS	▪ N = 260 ▪ AAER: 0,62	▪ N = 263 ▪ AAER: 2,34	0,27 (0,20; 0,35)
Eozynofile we krwi <300 komórek/ μ l i niestosowanie OCS	▪ N = 347 ▪ AAER: 0,72	▪ N = 341 ▪ AAER: 1,41	0,51 (0,39; 0,65)
Eozynofile we krwi <150 komórek/ μ l, FeNO <25 i niestosowanie OCS	▪ N = 100 ▪ AAER: 0,71	▪ N = 88 ▪ AAER: 1,09	0,65 (0,40; 1,06)
Eozynofile we krwi <150 komórek/ μ l, FeNO <25	▪ N = 106 ▪ AAER: 0,91	▪ N = 99 ▪ AAER: 1,43	0,63 (0,40; 1,00)
Eozynofile we krwi <300 komórek/ μ l, FeNO <25 i niestosowanie OCS	▪ N = 197 ▪ AAER: 0,72	▪ N = 187 ▪ AAER: 1,28	0,57 (0,40; 0,79)
Eozynofile we krwi <300 komórek/ μ l, FeNO <25	▪ N = 208 ▪ AAER: 0,87	▪ N = 202 ▪ AAER: 1,44	0,61 (0,44; 0,83)
Eozynofile we krwi \geq 150 komórek/ μ l, FeNO \geq 25	▪ N = 309 ▪ AAER: 0,69	▪ N = 301 ▪ AAER: 2,43	0,28 (0,22; 0,37)
Eozynofile we krwi \geq 300 komórek/ μ l, FeNO \geq 25	▪ N = 200 ▪ AAER: 0,65	▪ N = 195 ▪ AAER: 2,88	0,23 (0,16; 0,31)

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
Badanie SOURCE			
Eozynofile we krwi od 150 do <300 komórek/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = bd. ▪ AAER: 0,98 (95% CI: 0,49; 1,96) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = bd. ▪ AAER: 1,43 (95% CI: 0,84; 2,42) 	0,69 (0,29; 1,63)

Ogólnie we wszystkich podgrupach odnotowano wyniki spójne z populacją ITT – tezepelumab zmniejszał częstość zaostrzeń astmy. W badaniu *PATHWAY* obserwowano korzystny efekt tezepelumabu w porównaniu do placebo niezależnie od wyjściowej eozynofilii, podobnie było w badaniu *NAVIGATOR*, gdzie w większości analizowanych podgrup raportowano wynik zgodnie z wynikiem w całej analizowanej grupie pacjentów – istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu tezepelumabu.

5.4.1.1.3 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS

Informacje odnośnie wyników oceny rocznej częstości zaostrzeń w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowego stosowania doustnych glikokortykosteroidów (OCS) odnaleziono w badaniach *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* i podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS.

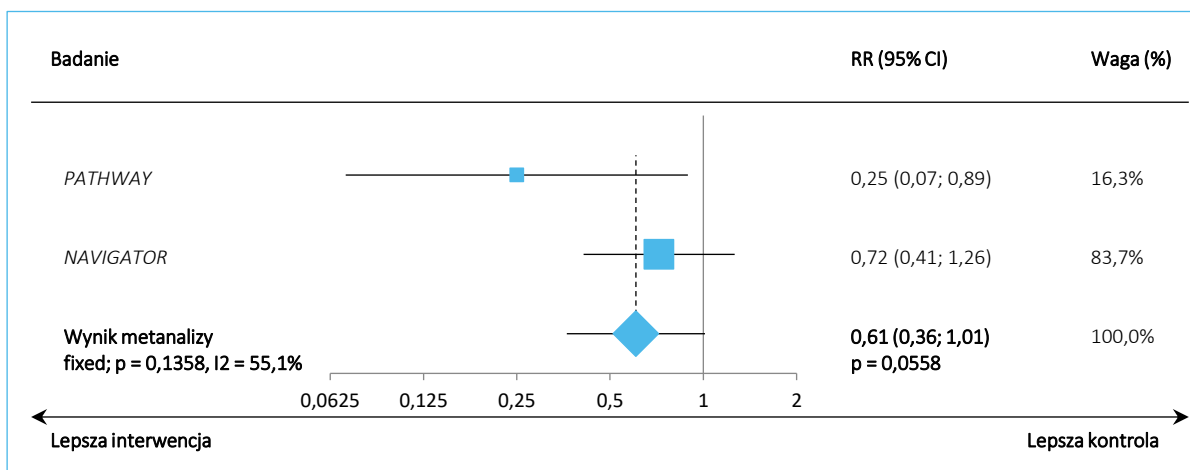
Badanie	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
Wyjściowe stosowanie OCS: tak			
<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 9 ▪ AAER: 0,51 (95% CI: 0,14; 1,32) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 14 ▪ AAER: 2,08 (95% CI: 1,37; 3,03) 	<p>0,25 (0,07; 0,89) 75% (11%; 93%); p = 0,033</p>
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 49 ▪ AAER: 2,12 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 51 ▪ AAER: 2,94 	0,72 (0,41; 1,26)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 58 ▪ AAER: 1,89 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 65 ▪ AAER: 3,20 	0,59 (0,35; 1,01)
Wyjściowe stosowanie OCS: nie			
<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 128 ▪ AAER: 0,18 (95% CI: 0,12; 0,28) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 124 ▪ AAER: 0,58 (95% CI: 0,45; 0,73) 	<p>0,31 (0,17; 0,58) 69% (42%; 83%); p < 0,001</p>
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 479 ▪ AAER: 0,82 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 480 ▪ AAER: 2,00 	0,41 (0,33; 0,50)

Badanie	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
<i>PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 607 ▪ AAER: 0,68 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 604 ▪ AAER: 1,79 	0,38 (0,31; 0,46)

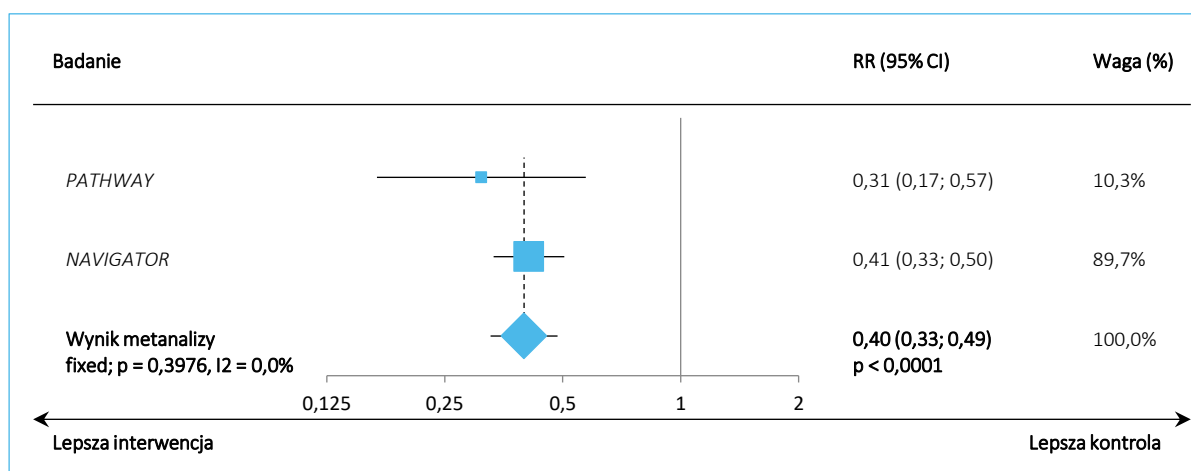
W obu badaniach, spólnie do analizy prowadzonej w całej populacji tych prób klinicznych, obserwowano zmniejszenie częstości zaostżeń po zastosowaniu tezepelumabu. Dodatkowo w większości przypadków wyniki były istotne statystycznie – wyjątek stanowiła podgrupa stosunkowo mała chorych otrzymująca wyjściowo OCS oceniana w badaniu *NAVIGATOR*, gdzie nie przekroczono znamienności statystycznej.

Wykorzystując dane z obu badań, przeprowadzono metaanalizę stosunku rocznej częstości zaostżeń pomiędzy analizowanymi grupami w podgrupie chorych otrzymujących wyjściowo OCS oraz chorych nieotrzymujących takiego leczenia. Wyniki obliczeń podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 8. Metaanaliza rocznej częstości zaostżeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych stosujących wyjściowo OCS.



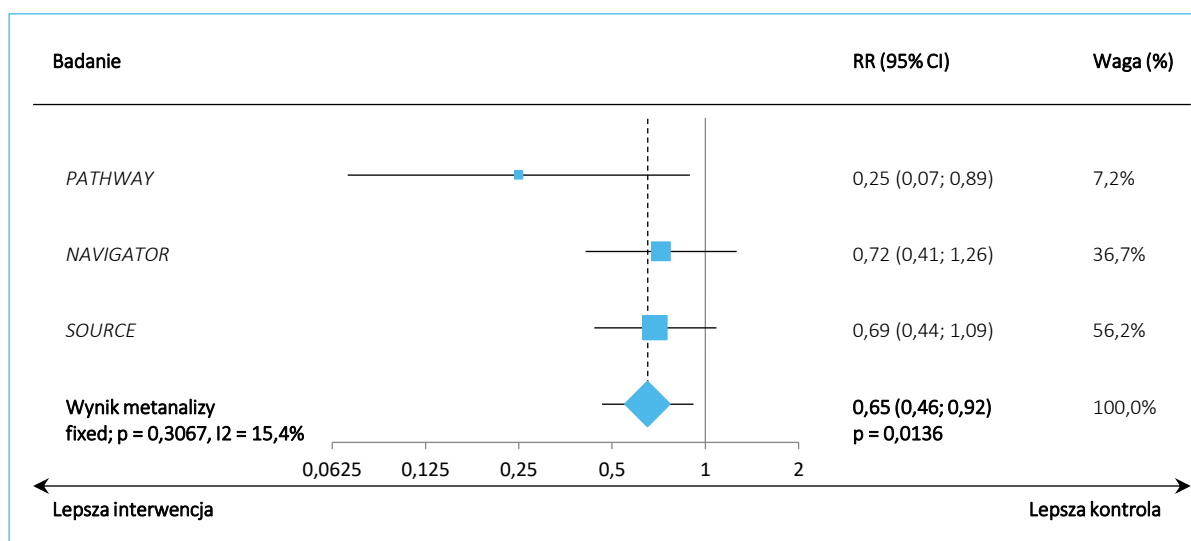
Wykres 9. Metaanaliza rocznej częstości zaostżeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych nie stosujących wyjściowo OCS.



Wśród chorych otrzymujących wyjściowo OCS, wynik metaanalizy wskazywał na zmniejszenie rocznej częstości zaostżeń w grupie tezepelumabu, ale wynik nie osiągnął progu znamienności statystycznej: RR = 0,61 (95% CI: 0,36; 1,01), p = 0,0558. Z kolei, u pacjentów nie otrzymujących wyjściowo OCS odnotowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostżeń po podaniu tezepelumabu, w porównaniu do grupy nieotrzymującej takiego leczenia: RR = 0,40 (95% CI: 0,33; 0,49). W obu przypadkach metaanalizy prowadzono w oparciu o model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych badań (odpowiednio p = 0,1358 oraz p = 0,3976 dla analiz w podgrupie chorych otrzymujących wyjściowo OCS oraz chorych nieotrzymujących wyjściowo takiego leczenia).

Ponieważ badanie *SOURCE* prowadzono w populacji chorych otrzymujących wyjściowo OCS, przenieślono również wariant metaanalizy, w którym uwzględniano wszystkie trzy badania. Wyniki obliczeń podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 10. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza wśród chorych stosujących wyjściowo OCS (*PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE*).



W metaanalizie wszystkich trzech badań odnotowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu tezepelumabu wśród chorych stosujących OCS, w porównaniu z leczeniem standardowym: 0,65 (95% CI: 0,46; 0,92), p = 0,0136. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (*fixed*), z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych badań (p = 0,3067).

5.4.1.1.4 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii

W badaniu *PATHWAY* podano wyniki oceny rocznej częstości zaostrzeń w podziale na podgrupy pacjentów wyróżnione pod względem obecności lub braku alergii. Alergię definiowano ogólnie jako dodatni wynik testu FEIA wobec przynajmniej 1 regionalnie obecnego alergenów. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem obecności alergii ogółem, badanie *PATHWAY* (*Corren 2017*).

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
Alergia (FEIA+ ≥ 1 alergen): obecna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 77 ▪ AAER: 0,14 (95% CI: 0,07; 0,26) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 80 ▪ AAER: 0,75 (95% CI: 0,57; 0,97) 	0,18 (0,07; 0,44) 82% (56%; 93%), p < 0,001
Alergia (FEIA+ ≥ 1 alergen): brak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 50 ▪ AAER: 0,26 (95% CI: 0,13; 0,45) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 50 ▪ AAER: 0,65 (95% CI: 0,44; 0,91) 	0,46 (0,21; 1,01) 54% (-1%; 79%), p = 0,053

Wśród chorych ze stwierdzoną alergią, tezepelumab istotnie zmniejszał roczną częstość zaostrzeń astmy w porównaniu ze standardowym leczeniem: stosunek częstości wynosił 0,18 (95% CI: 0,07; 0,44) i był istotny statystycznie ($p < 0,001$). Z kolei wśród pacjentów bez alergii efekt pomiędzy grupami był liczbowo mniejszy i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic: 0,46 (95% CI: 0,21; 1,01), $p = 0,053$.

Dodatkowo, w publikacjach *Corren 2021a* (badanie *PATHWAY*) oraz *Corren 2023* (badanie *NAVIGATOR*) odnaleziono wynik oceny rocznej częstości zaostrzeń w bardziej precyzyjnie określonej podgrupie chorych: pacjentów z alergią wobec całorocznych alergenów wziewnych (*perennial aeroallergen*), zdefiniowaną jako przynajmniej 1 dodatni wynik testu FEIA wobec alergenów z tej grupy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy rocznej częstości zaostrzeń astmy w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowego statusu alergii na całoroczne alergeny wziewne (obecna vs brak), przedstawione w badaniach *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.

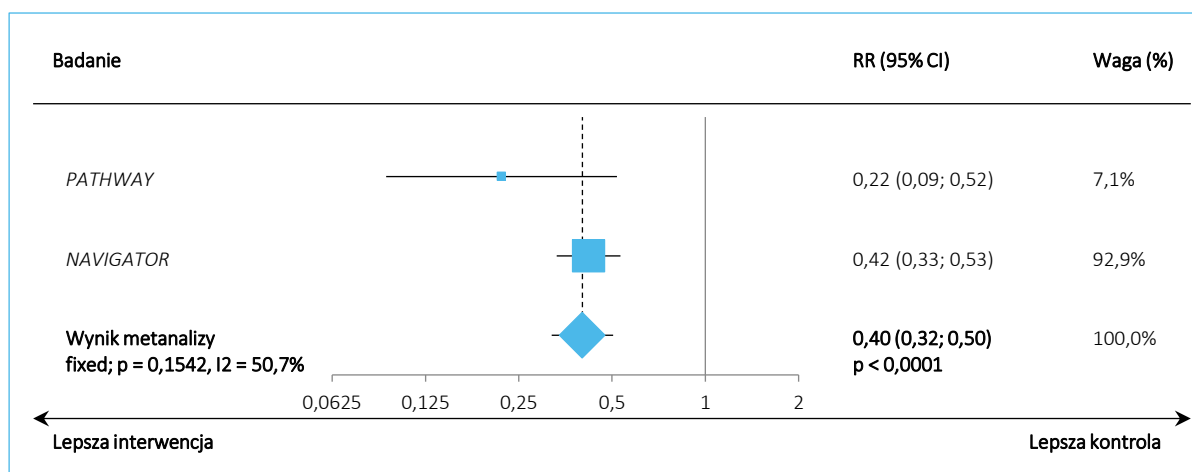
Tabela 31. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych względem statusu alergii całorocznej, badania *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
Alergia na całoroczne alergeny wziewne: obecna			
<i>PATHWAY</i> (<i>Corren 2021a</i>)	▪ N = 71 ▪ AAER: 0,15	▪ N = 64 ▪ AAER: 0,68	0,22 (0,09; 0,50) 78% (50%; 91%)
<i>NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023</i>)	▪ N = 339 ▪ AAER: 0,85 (95% CI: 0,71; 1,03)	▪ N = 341 ▪ AAER: 2,03 (95% CI: 1,73; 2,39)	0,42 (0,33; 0,53) 58% (47%; 67%)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)	▪ N = 410 ▪ AAER: 0,72	▪ N = 405 ▪ AAER: 1,95	0,38 (0,30; 0,47)
Alergia na całoroczne alergeny wziewne: brak			
<i>PATHWAY</i> (<i>Corren 2021a</i>)	▪ N = 57 ▪ AAER: 0,24	▪ N = 66 ▪ AAER: 0,73	0,33 (0,15; 0,73) 67% (27%; 85%)
<i>NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023</i>)	▪ N = 184 ▪ AAER: 1,09 (95% CI: 0,86; 1,38)	▪ N = 177 ▪ AAER: 2,21 (1,78; 2,75)	0,49 (0,36; 0,67) 51% (33%; 64%)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)	▪ N = 241 ▪ AAER: 0,89	▪ N = 243 ▪ AAER: 1,95	0,46 (0,34; 0,62)

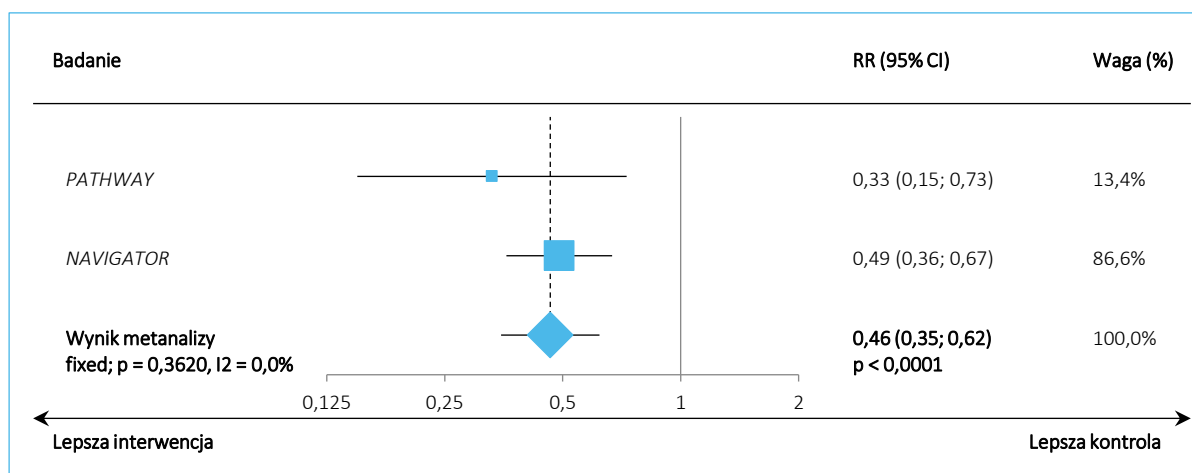
W obu badaniach, niezależnie od statusu alergii całorocznej, obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń w grupie chorych otrzymujących tezepelumab, w porównaniu z grupą otrzymującą standardowe leczenie.

Wykorzystując dane z obu badań, przeprowadzono metaanalizę danych odnośnie rocznej częstości zaostżeń wśród pacjentów z obecną wyjściowo alergią na całoroczne alergeny, jak i wśród osób bez wyjściowej alergii na alergeny całoroczne. Dane te podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 11. Metaanaliza rocznej częstości zaostżeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych z obecną wyjściowo alergią na całoroczne alergeny wziewne.



Wykres 12. Metaanaliza rocznej częstości zaostżeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych bez wyjściowo obecnej alergii na całoroczne alergeny wziewne.



Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wskazywały na istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostżeń astmy po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno wśród chorych z wyjściowo obecną alergią, RR = 0,40 (95% CI: 0,32; 0,50), p < 0,0001 jak i wśród osób bez obecnej wyjściowo alergii, RR = 0,46 (95% CI: 0,35; 0,62), p < 0,0001 – wyniki te wskazują na brak wpływu wyjściowego statusu alergii na efektywność tezepelumabu. W przypadku obu analizowanych podgrup nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności (p = 0,1542 oraz p = 0,3620), więc obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych (*fixed*).

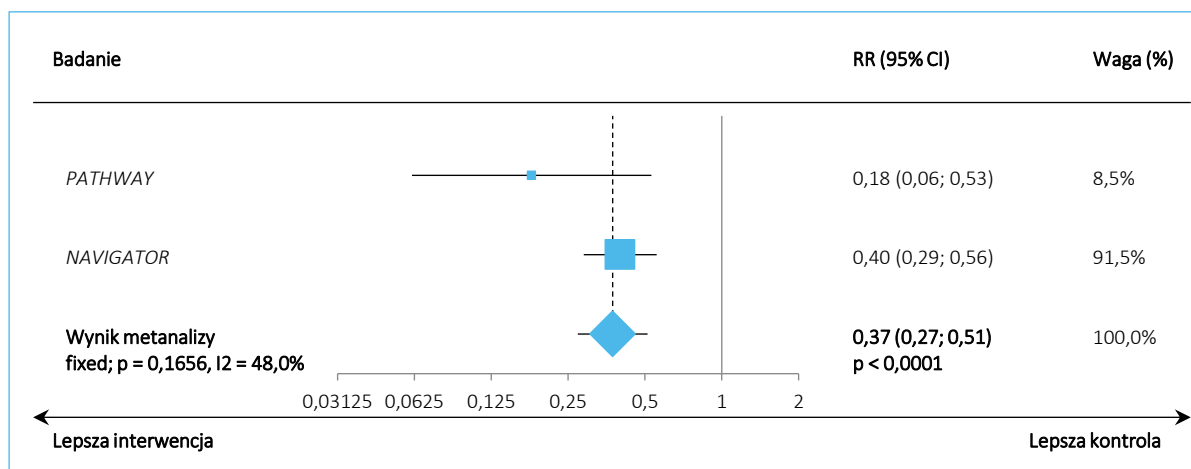
W publikacji *Corren 2021a* dla badania *PATHWAY* oraz w publikacji *Corren 2023* dla badania *NAVIGATOR* przedstawiono wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem kwalifikacji do leczenia omalizumabem według amerykańskich (USA) oraz europejskich (EU) kryteriów. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 32. Roczna częstość zaostreżeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem kwalifikacji do leczenia omalizumabem według kryteriów USA lub EU, publikacje *Corren 2021a* (*PATHWAY*) oraz *Corren 2023* (*NAVIGATOR*).

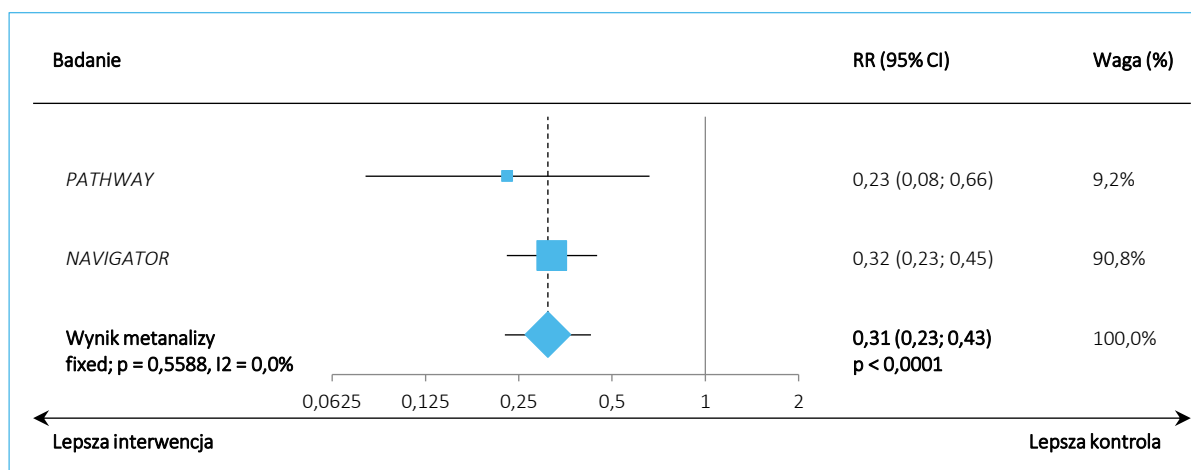
Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
Klasyfikacja do leczenia omalizumabem według kryteriów USA			
<i>PATHWAY</i>	▪ N = 48 ▪ AAER: 0,13	▪ N = 40 ▪ AAER: 0,70	0,18 (0,06; 0,52) 82% (48%; 94%)
<i>NAVIGATOR</i>	▪ N = 189 ▪ AAER: 0,80 (0,62; 1,03)	▪ N = 190 ▪ AAER: 2,01 (1,61; 2,50)	0,40 (0,29; 0,56) 60% (44%; 71%)
Klasyfikacja do leczenia omalizumabem według kryteriów EU			
<i>PATHWAY</i>	▪ N = 27 ▪ AAER: 0,31	▪ N = 25 ▪ AAER: 1,33	0,23 (0,08; 0,66) 77% (34%; 92%)
<i>NAVIGATOR</i>	▪ N = 180 ▪ AAER: 0,80 (0,62; 1,03)	▪ N = 179 ▪ AAER: 2,48 (1,98; 3,11)	0,32 (0,23; 0,45) 68% (55%; 77%)

Wśród pacjentów kwalifikujących się do leczenia omalizumabem zarówno według kryteriów amerykańskich, jak i europejskich, w obu badaniach obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostreżeń po zastosowaniu tezepelumabu, w porównaniu ze standardowym leczeniem. Przeprowadzono metaanalizy danych z obu tych badań, a ich wyniki podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 13. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem według kryteriów USA.



Wykres 14. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem według kryteriów EU.



Tezepelumab istotnie zmniejszał częstość występowania zaostrzeń astmy w porównaniu ze standardowym leczeniem zarówno w podgrupie chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem według kryteriów USA: stosunek częstości 0,37 (95% CI: 0,27; 0,51), $p < 0,0001$, jak i w podgrupie kwalifikującej się do takiego leczenia według kryteriów EU: 0,31 (95% CI: 0,23; 0,43), $p < 0,0001$. W obu przypadkach obliczenia wykonano w modelu efektów stałych (*fixed*), z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p dla testu heterogeniczności 0,1656 w przypadku podgrupy wg kryteriów USA oraz $p = 0,5588$ w przypadku podgrupy wg kryteriów EU).

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe informacje o wynikach w podgrupach opartych na statusie alergicznym pacjentów badań NAVIGATOR oraz PATHWAY.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 33. Roczna częstość zaostżeń (AAER), analiza w dodatkowych podgrupach wyróżnionych pod względem statusu alergii – dodatkowe podgrupy w badaniach *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
Badanie <i>PATHWAY</i> (Corren 2021a)			
Brak klasyfikacji do leczenia omalizumabem według kryteriów USA	▪ N = 86 ▪ AAER: 0,27	▪ N = 94 ▪ AAER: 0,72	0,37 (0,20; 0,70) 63% (30%; 80%)
Brak klasyfikacji do leczenia omalizumabem według kryteriów EU	▪ N = 108 ▪ AAER: 0,18	▪ N = 112 ▪ AAER: 0,59	0,31 (0,17; 0,59) 69% (41%; 83%)
Status alergii: FEIA+ wobec 1-2 alergenów sezonowych	▪ N = 41 ▪ AAER: bd	▪ N = 32 ▪ AAER: bd	0,30 (0,09; 1,04) 70% (-4%; 91%)
Status alergii: FEIA+ wobec ≥3 alergenów sezonowych	▪ N = 30 ▪ AAER: bd	▪ N = 32 ▪ AAER: bd	0,16 (0,04; 0,69) 84% (31%; 96%)
Badanie <i>NAVIGATOR</i> (Corren 2023)			
Klasyfikacja do leczenia omalizumabem według kryteriów USA, eozynofilia <300 komórek/μl	▪ N = 108 ▪ AAER: 0,79 (95% CI: 0,57; 1,09)	▪ N = 115 ▪ AAER: 1,69 (95% CI: 1,28; 2,22)	0,47 (0,31; 0,71) 53% (29%; 69%)
Klasyfikacja do leczenia omalizumabem według kryteriów USA, eozynofilia ≥300 komórek/μl	▪ N = 81 ▪ AAER: 0,86 (95% CI: 0,59; 1,25)	▪ N = 75 ▪ AAER: 2,47 (95% CI: 1,78; 3,43)	0,35 (0,21; 0,56) 65% (44%; 79%)
Klasyfikacja do leczenia omalizumabem według kryteriów EU, eozynofilia <300 komórek/μl	▪ N = 98 ▪ AAER: 0,80 (95% CI: 0,57; 1,12)	▪ N = 97 ▪ AAER: 2,05 (95% CI: 1,53; 2,75)	0,39 (0,25; 0,61) 61% (39%; 75%)
Klasyfikacja do leczenia omalizumabem według kryteriów EU, eozynofilia ≥300 komórek/μl	▪ N = 82 ▪ AAER: 0,81 (95% CI: 0,56; 1,18)	▪ N = 82 ▪ AAER: 2,94 (95% CI: 2,15; 4,02)	0,28 (0,17; 0,45) 72% (55%; 83%)
Klasyfikacja do leczenia omalizumabem według kryteriów USA, FeNO <25 ppb	▪ N = 72 ▪ AAER: 0,85 (95% CI: 0,58; 1,26)	▪ N = 82 ▪ AAER: 1,66 (95% CI: 1,19; 2,31)	0,51 (0,31; 0,85) 49% (15%; 69%)
Klasyfikacja do leczenia omalizumabem według kryteriów USA, FeNO ≥25 ppb	▪ N = 116 ▪ AAER: 0,79 (95% CI: 0,57; 1,09)	▪ N = 107 ▪ AAER: 2,26 (95% CI: 1,71; 2,97)	0,35 (0,23; 0,53) 65% (47%; 77%)
Klasyfikacja do leczenia omalizumabem według kryteriów EU, FeNO <25 ppb	▪ N = 76 ▪ AAER: 0,80 (95% CI: 0,53; 1,21)	▪ N = 73 ▪ AAER: 1,80 (95% CI: 1,28; 2,55)	0,44 (0,26; 0,75) 56% (25%; 74%)
Klasyfikacja do leczenia omalizumabem według kryteriów EU, FeNO ≥25 ppb	▪ N = 105 ▪ AAER: 0,81 (95% CI: 0,59; 1,12)	▪ N = 113 ▪ AAER: 2,92 (95% CI: 2,21; 3,85)	0,28 (0,18; 0,42) 72% (58%; 82%)
Badania <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (Corren 2023b)			
Status alergii: FEIA+, liczba eozynofili ≥150	▪ N = 318 ▪ AAER: 0,65	▪ N = 311 ▪ AAER: 1,96	0,33 (0,26; 0,44)

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
Status alergii: FEIA+, liczba eozynofili ≥300	▪ N = 181 ▪ AAER: 0,69	▪ N = 179 ▪ AAER: 2,36	0,29 (0,21; 0,41)
Status alergii: FEIA-, liczba eozynofili <150	▪ N = 71 ▪ AAER: 0,85	▪ N = 69 ▪ AAER: 1,65	0,51 (0,30; 0,89)
Status alergii: FEIA-, liczba eozynofili <300	▪ N = 145 ▪ AAER: 1,03	▪ N = 143 ▪ AAER: 1,65	0,62 (0,43; 0,91)
Status alergii: FEIA+ i niestosownie OCS	▪ N = 381 ▪ AAER: 0,66	▪ N = 370 ▪ AAER: 1,75	0,38 (0,29; 0,48)
Status alergii: FEIA- i niestosownie OCS	▪ N = 212 ▪ AAER: 0,73	▪ N = 214 ▪ AAER: 1,89	0,39 (0,28; 0,54)
Status alergii: FEIA-, liczba eozynofili <150 i niestosownie OCS	▪ N = 68 ▪ AAER: 0,68	▪ N = 57 ▪ AAER: 1,64	0,41 (0,23; 0,75)
Status alergii: FEIA-, liczba eozynofili <150	▪ N = 71 ▪ AAER: 0,85	▪ N = 69 ▪ AAER: 1,65	0,51 (0,30; 0,89)
Status alergii: FEIA-, liczba eozynofili <300 i niestosownie OCS	▪ N = 130 ▪ AAER: 0,84	▪ N = 125 ▪ AAER: 1,53	0,55 (0,37; 0,83)
Status alergii: FEIA-, liczba eozynofili <300	▪ N = 145 ▪ AAER: 1,03	▪ N = 143 ▪ AAER: 1,65	0,62 (0,43; 0,91)
Status alergii: FEIA-, liczba eozynofili <150, FeNO <25 i niestosownie OCS	▪ N = 51 ▪ AAER: 0,68	▪ N = 45 ▪ AAER: 1,23	0,55 (0,27; 1,12)
Status alergii: FEIA-, liczba eozynofili <150, FeNO <25	▪ N = 52 ▪ AAER: 0,81	▪ N = 49 ▪ AAER: 1,22	0,66 (0,34; 1,30)
Status alergii: FEIA-, liczba eozynofili <300, FeNO <25 i niestosownie OCS	▪ N = 89 ▪ AAER: 0,78	▪ N = 85 ▪ AAER: 1,43	0,55 (0,33; 0,91)
Status alergii: FEIA-, liczba eozynofili <300, FeNO <25	▪ N = 94 ▪ AAER: 0,97	▪ N = 90 ▪ AAER: 1,43	0,68 (0,42; 1,10)
Status alergii: FEIA-, liczba eozynofili ≥150, FeNO ≥25	▪ N = 612 ▪ AAER: 0,77	▪ N = 618 ▪ AAER: 1,99	0,39 (0,32; 0,47)
Status alergii: FEIA-, liczba eozynofili ≥300, FeNO ≥25	▪ N = 568 ▪ AAER: 0,74	▪ N = 575 ▪ AAER: 2,02	0,37 (0,30; 0,44)

W wyróżnionych na podstawie różnych kryteriów związanych z alergią podgrupach, w większości przypadków obserwowano istotną skuteczność tezepelumabu w zmniejszaniu rocznej częstości zaostrzeń w porównaniu ze standardowym leczeniem – jedyny wyjątek stanowiła podgrupa zdefiniowana przez uzyskanie wyniku FEIA+ wobec 1-2 alergenów sezonowych, gdzie wynik nie osiągnął istotności statystycznej, choć trend wskazywał na zmniejszenie liczbowe rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

tezepelumabu. Wyniki te dodatkowo wskazują na niezależność efektu tezepelumabu od statusu alergii u leczonych pacjentów.

5.4.1.1.5 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wielkości dawki stosowanych ICS

Informacje odnośnie wyników oceny częstości zaostżeń astmy w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wielkości wyjściowej dawki ICS podsumowano w tabeli poniżej. Dane te były dostępne w badaniach *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.

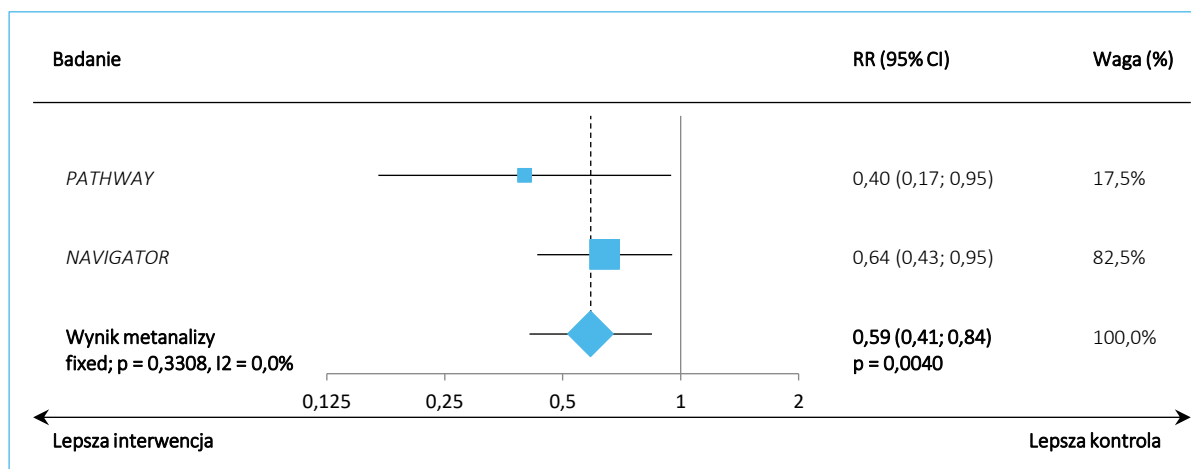
Tabela 34. Roczna częstość zaostżeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych względem wielkości dawki stosowanych ICS.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
Dawka ICS: średnia			
<i>PATHWAY</i>	▪ N = 70 ▪ AAER: 0,15 (95% CI: 0,07; 0,28)	▪ N = 73 ▪ AAER: 0,38 (95% CI: 0,26; 0,55)	0,40 (0,17; 0,95) 60% (5%; 83%); p = 0,038
<i>NAVIGATOR</i>	▪ N = 131 ▪ AAER: 0,85	▪ N = 132 ▪ AAER: 1,33	0,64 (0,43; 0,95)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)</i>	▪ N = 201 ▪ AAER: 0,58	▪ N = 206 ▪ AAER: 1,03	0,57 (0,40; 0,80)
Dawka ICS: wysoka			
<i>PATHWAY</i>	▪ N = 67 ▪ AAER: 0,26 (95% CI: 0,15; 0,42)	▪ N = 65 ▪ AAER: 1,12 (95% CI: 0,87; 1,41)	0,23 (0,11; 0,48) 77% (52%; 89%); p < 0,001
<i>NAVIGATOR</i>	▪ N = 397 ▪ AAER: 0,95	▪ N = 398 ▪ AAER: 2,38	0,40 (0,32; 0,49)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)</i>	▪ N = 464 ▪ AAER: 0,85	▪ N = 463 ▪ AAER: 2,34	0,36 (0,30; 0,45)

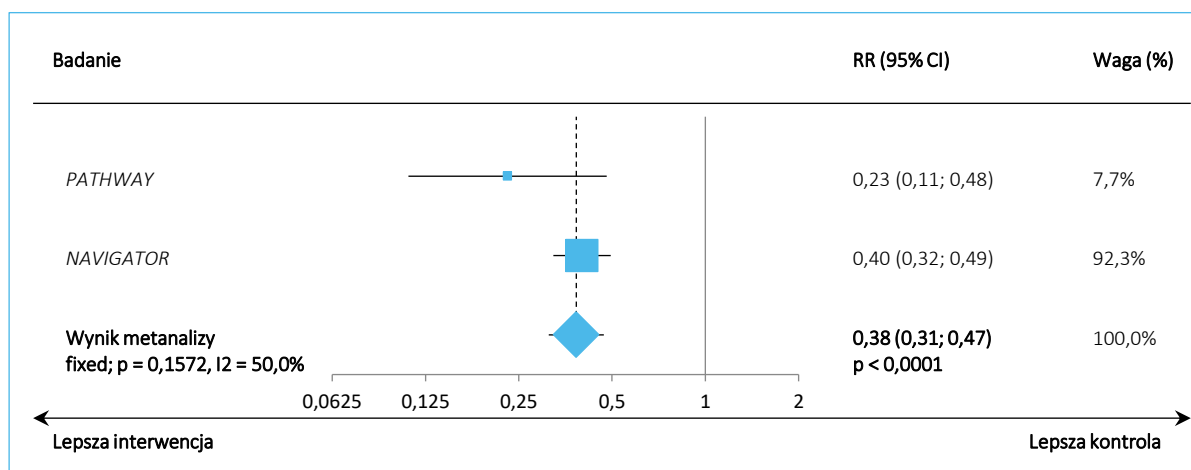
W analizowanych podgrupach obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostżeń po zastosowaniu tezepelumabu w obu analizowanych badaniach – oceniany lek skutecznie zmniejszał częstość występowania zaostżeń astmy, niezależnie od wyjściowo stosowanej dawki wziewnych kortykosteroidów.

Wykorzystując dane z obu analizowanych badań przeprowadzono metaanalizy rocznej częstości zaostżeń w grupie TEZ w porównaniu do grupy PBO/SoC, dla podgrup chorych z wyjściowo średnią dawką ICS oraz wysoką dawką ICS. Wyniki analiz podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 15. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych z wyjściowo średnią dawką ICS.



Wykres 16. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych z wyjściowo wysoką dawką ICS.



Metaanaliza danych obu badań wskazywała na istotne zmniejszenie częstości zaostrzeń astmy po zastosowaniu tezepelumabu zarówno u pacjentów z wyjściowo średnią dawką ICS, RR = 0,59 (95% CI: 0,41; 0,84), p = 0,0040 oraz u chorych otrzymujących wyjściowo wysoką dawkę ICS: RR = 0,38 (95% CI: 0,31; 0,47), p < 0,0001. Obserwowany efekt tezepelumabu był wyższy w populacji w wysokimi dawkami ICS (odpowiadającej populacji programu lekowego) co sugeruje, że wyniki prezentowane dla innych punktów końcowych w populacji średnich i wysokich ICS mają charakter konserwatywny dla ocenianego leku. W obu metaanalizach nie odnotowano istotnej statystycznie heterogeniczności, więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*).

5.4.1.1.6 Wyniki w pozostałych raportowanych podgrupach

W ramach analizy częstości zaostrzeń w wybranych podgrupach chorych, autorzy badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* prezentowali wyniki w dodatkowych, różnie definiowanych podgrupach – wyniki tych analiz podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) – dodatkowe podgrupy analizowanych badań.

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
Badanie <i>PATHWAY</i>			
Status Th2: wysoki (IgE >100 IU/ml i eozynofile ≥140 komórek/μl)	▪ N = 65 ▪ AAER: 0,25 (95% CI: 0,14; 0,41)	▪ N = 75 ▪ AAER: 0,62 (95% CI: 0,45; 0,83)	0,38 (0,17; 0,87) 62% (13%; 83%); p = 0,021
Status Th2: niski (IgE ≤100 IU/ml lub eozynofile <140 komórek/μl)	▪ N = 70 ▪ AAER: 0,15 (95% CI: 0,07; 0,28)	▪ N = 62 ▪ AAER: 0,86 (95% CI: 0,64; 1,13)	0,16 (0,07; 0,36) 84% (64%; 93%); p < 0,001
Stężenie periostyny w osoczu: wysokie (≥ mediany)	▪ N = 73 ▪ AAER: 0,19 (95% CI: 0,10; 0,33)	▪ N = 69 ▪ AAER: 0,78 (95% CI: 0,59; 1,02)	0,23 (0,10; 0,49) 77% (51%; 90%); p < 0,001
Stężenie periostyny w osoczu: niskie (< mediany)	▪ N = 63 ▪ AAER: 0,22 (95% CI: 0,12; 0,38)	▪ N = 69 ▪ AAER: 0,66 (95% CI: 0,48; 0,89)	0,38 (0,16; 0,90) 62% (10%; 84%); p = 0,027
FeNO <24 ppb	▪ N = 75 ▪ AAER: 0,22 (95% CI: 0,12; 0,36)	▪ N = 72 ▪ AAER: 0,49 (95% CI: 0,34; 0,68)	0,36 (0,15; 0,85) 64% (15%; 85%); p = 0,020
FeNO ≥24 ppb	▪ N = 60 ▪ AAER: 0,20 (95% CI: 0,10; 0,35)	▪ N = 65 ▪ AAER: 0,99 (95% CI: 0,76; 1,27)	0,22 (0,10; 0,49) 78% (51%; 90%); p < 0,001
Odwracalność obturacji postBD: tak (≥12% i ≥200 ml)	▪ N = 114 ▪ AAER: 0,17 (95% CI: 0,10; 0,27)	▪ N = 126 ▪ AAER: 0,60 (95% CI: 0,47; 0,75)	0,28 (0,15; 0,53) 72% (47%; 85%); p < 0,001
Odwracalność obturacji postBD: nie (<12% i <200 ml)	▪ N = 23 ▪ AAER: 0,39 (95% CI: 0,17; 0,76)	▪ N = 12 ▪ AAER: 2,00 (95% CI: 1,28; 2,98)	0,19 (0,08; 0,43) 81% (57%; 92%); p < 0,001
Liczba zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku: 1 lub 2	▪ N = 105 ▪ AAER: 0,11 (95% CI: 0,06; 0,20)	▪ N = 110 ▪ AAER: 0,37 (95% CI: 0,26; 0,50)	0,29 (0,13; 0,64) 71% (36%; 87%); p = 0,002
Liczba zaostrzeń astmy w ciągu poprzedniego roku: ≥3	▪ N = 32 ▪ AAER: 0,52 (95% CI: 0,29; 0,85)	▪ N = 28 ▪ AAER: 2,13 (95% CI: 1,62; 2,75)	0,25 (0,13; 0,49) 75% (51%; 87%); p < 0,001
Status palenia: wcześniejsi palacze	▪ N = 34 ▪ AAER: 0,19 (95% CI: 0,07; 0,41)	▪ N = 16 ▪ AAER: 0,72 (95% CI: 0,36; 1,29)	0,29 (0,10; 0,82) 71% (18%; 90%); p = 0,020
Status palenia: nigdy nie palący	▪ N = 103 ▪ AAER: 0,21 (95% CI: 0,13; 0,32)	▪ N = 122 ▪ AAER: 0,72 (95% CI: 0,58; 0,89)	0,30 (0,15; 0,58) 70% (42%; 85%); p < 0,001
Badanie <i>NAVIGATOR</i>			
FeNO <25 ppb	▪ N = 213	▪ N = 220	0,68 (0,51; 0,92)

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
	▪ AAER: 1,07	▪ AAER: 1,57	
FeNO ≥25 ppb	▪ N = 309 ▪ AAER: 0,82	▪ N = 307 ▪ AAER: 2,52	0,32 (0,25; 0,42)
FeNO od 25 do <50 ppb	▪ N = 158 ▪ AAER: 0,87	▪ N = 151 ▪ AAER: 2,20	0,40 (0,28; 0,56)
FeNO ≥50 ppb	▪ N = 151 ▪ AAER: 0,75	▪ N = 156 ▪ AAER: 2,83	0,27 (0,19; 0,38)
Wiek wyjściowo: ≥12 do <18 lat	▪ N = 41 ▪ AAER: 0,68	▪ N = 41 ▪ AAER: 0,97	0,70 (0,34; 1,46)
Wiek wyjściowo: ≥18 do <65 lat	▪ N = 391 ▪ AAER: 0,99	▪ N = 416 ▪ AAER: 2,27	0,43 (0,35; 0,54)
Wiek wyjściowo: ≥65 lat	▪ N = 96 ▪ AAER: 0,76	▪ N = 74 ▪ AAER: 1,87	0,41 (0,25; 0,66)
Region: Azja pacyficzna	▪ N = 125 ▪ AAER: 0,99	▪ N = 127 ▪ AAER: 3,00	0,33 (0,23; 0,48)
Region: Ameryka północna	▪ N = 111 ▪ AAER: 0,84	▪ N = 111 ▪ AAER: 2,15	0,39 (0,26; 0,59)
Region: Ameryka południowa	▪ N = 87 ▪ AAER: 0,92	▪ N = 87 ▪ AAER: 1,49	0,62 (0,39; 0,98)
Region: Centralna/Wschodnia Europa	▪ N = 38 ▪ AAER: 1,14	▪ N = 39 ▪ AAER: 1,22	0,93 (0,46; 1,88)
Region: Zachodnia Europa i Australia	▪ N = 86 ▪ AAER: 1,11	▪ N = 85 ▪ AAER: 2,68	0,41 (0,26; 0,65)
Region: reszta świata	▪ N = 81 ▪ AAER: 0,59	▪ N = 82 ▪ AAER: 1,29	0,46 (0,27; 0,77)
Wiek w momencie diagnozy: <18 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ N = 197 ▪ AAER: 0,90 (95% CI: 0,71; 1,14)	▪ N = 202 ▪ AAER: 1,72 (95% CI: 1,39; 2,13)	0,52 (0,38; 0,71)
Wiek w momencie diagnozy: ≥18 lat	▪ N = 331 ▪ AAER: 0,94	▪ N = 329 ▪ AAER: 2,34	0,40 (0,32; 0,51)
Wiek w momencie diagnozy: 18-40 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ N = 173 ▪ AAER: 0,94 (95% CI: 0,73; 1,21)	▪ N = 185 ▪ AAER: 2,52 (95% CI: 2,04; 3,11)	0,37 (0,27; 0,51)
Wiek w momencie diagnozy: >40 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ N = 158 ▪ AAER: 0,94 (95% CI: 0,72; 1,22)	▪ N = 144 ▪ AAER: 2,11 (95% CI: 1,66; 2,69)	0,44 (0,31; 0,63)
Wiek w momencie diagnozy: <12 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ N = 163 ▪ AAER: 0,89 (95% CI: 0,69; 1,16)	▪ N = 164 ▪ AAER: 1,85 (95% CI: 1,46; 2,34)	0,48 (0,34; 0,68)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI) Procentowe zmniejszenie vs PBO/SoC
Wiek w momencie diagnozy: ≥ 12 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ N = 365 ▪ AAER: 0,94 (95% CI: 0,79; 1,12)	▪ N = 367 ▪ AAER: 2,21 (95% CI: 1,90; 2,58)	0,42 (0,34; 0,53)
Czas trwania choroby: < 20 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ N = 285 ▪ AAER: 0,91 (95% CI: 0,74; 1,12)	▪ N = 274 ▪ AAER: 2,19 (95% CI: 1,83; 2,62)	0,41 (0,32; 0,54)
Czas trwania choroby: ≥ 20 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ N = 243 ▪ AAER: 0,95 (95% CI: 0,77; 1,17)	▪ N = 257 ▪ AAER: 2,00 (95% CI: 1,67; 2,40)	0,47 (0,36; 0,62)
Badania PATHWAY/NAVIGATOR (<i>Corren 2023b</i>)			
FeNO < 25 ppb	▪ N = 291 ▪ AAER: 0,84	▪ N = 294 ▪ AAER: 1,40	0,60 (0,46; 0,79)
FeNO ≥ 25 ppb	▪ N = 366 ▪ AAER: 0,72	▪ N = 370 ▪ AAER: 2,39	0,30 (0,24; 0,38)
FeNO od 25 do < 50 ppb	▪ N = 191 ▪ AAER: 0,76	▪ N = 181 ▪ AAER: 2,00	0,38 (0,27; 0,53)
FeNO ≥ 50 ppb	▪ N = 175 ▪ AAER: 0,67	▪ N = 189 ▪ AAER: 2,77	0,24 (0,17; 0,34)
Liczba zaostrzeń w ostatnim roku: ≤ 2	▪ N = 415 ▪ AAER: 0,53	▪ N = 435 ▪ AAER: 1,12	0,47 (0,37; 0,60)
Liczba zaostrzeń w ostatnim roku: > 2	▪ N = 250 ▪ AAER: 1,16	▪ N = 234 ▪ AAER: 3,49	0,33 (0,25; 0,44)
Obecność polipów nosowych w wywiadzie: tak	▪ N = 113 ▪ AAER: 0,69	▪ N = 93 ▪ AAER: 2,25	0,31 (0,19; 0,49)
Obecność polipów nosowych w wywiadzie: nie	▪ N = 550 ▪ AAER: 0,79	▪ N = 573 ▪ AAER: 1,87	0,42 (0,35; 0,52)
BMI < 25 kg/m ²	▪ N = 207 ▪ AAER: 0,64	▪ N = 234 ▪ AAER: 1,86	0,35 (0,25; 0,48)
BMI od 25 do < 30 kg/m ²	▪ N = 223 ▪ AAER: 0,77	▪ N = 208 ▪ AAER: 1,80	0,43 (0,31; 0,59)
BMI ≥ 30 kg/m ²	▪ N = 235 ▪ AAER: 0,89	▪ N = 227 ▪ AAER: 2,11	0,42 (0,31; 0,57)

W badaniu *PATHWAY* we wszystkich wyróżnionych podgrupach obserwowano ten sam efekt co w całej analizowanej populacji – tezepelumab w sposób istotny zmniejszał częstość zaostrzeń astmy w porównaniu do grupy kontrolnej. Podobne obserwacje prowadzono w ramach badania *NAVIGATOR*, przy czym w niektórych podgrupach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic, co mogło wynikać ze stosunkowo małej liczności tych podgrup. Również w połączonej populacji obu analizowanych badań, uzyskane wyniki były podobne.

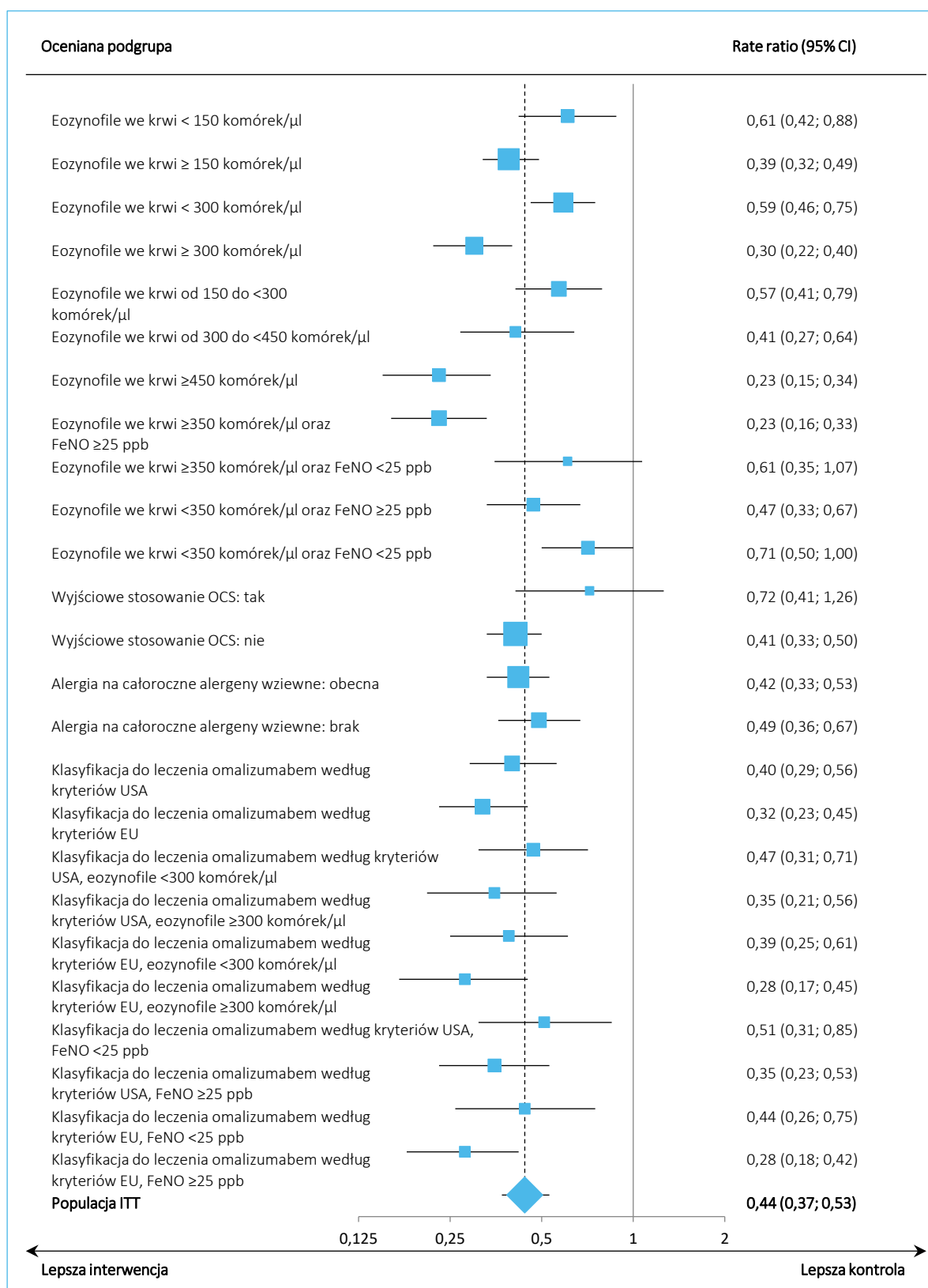
TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

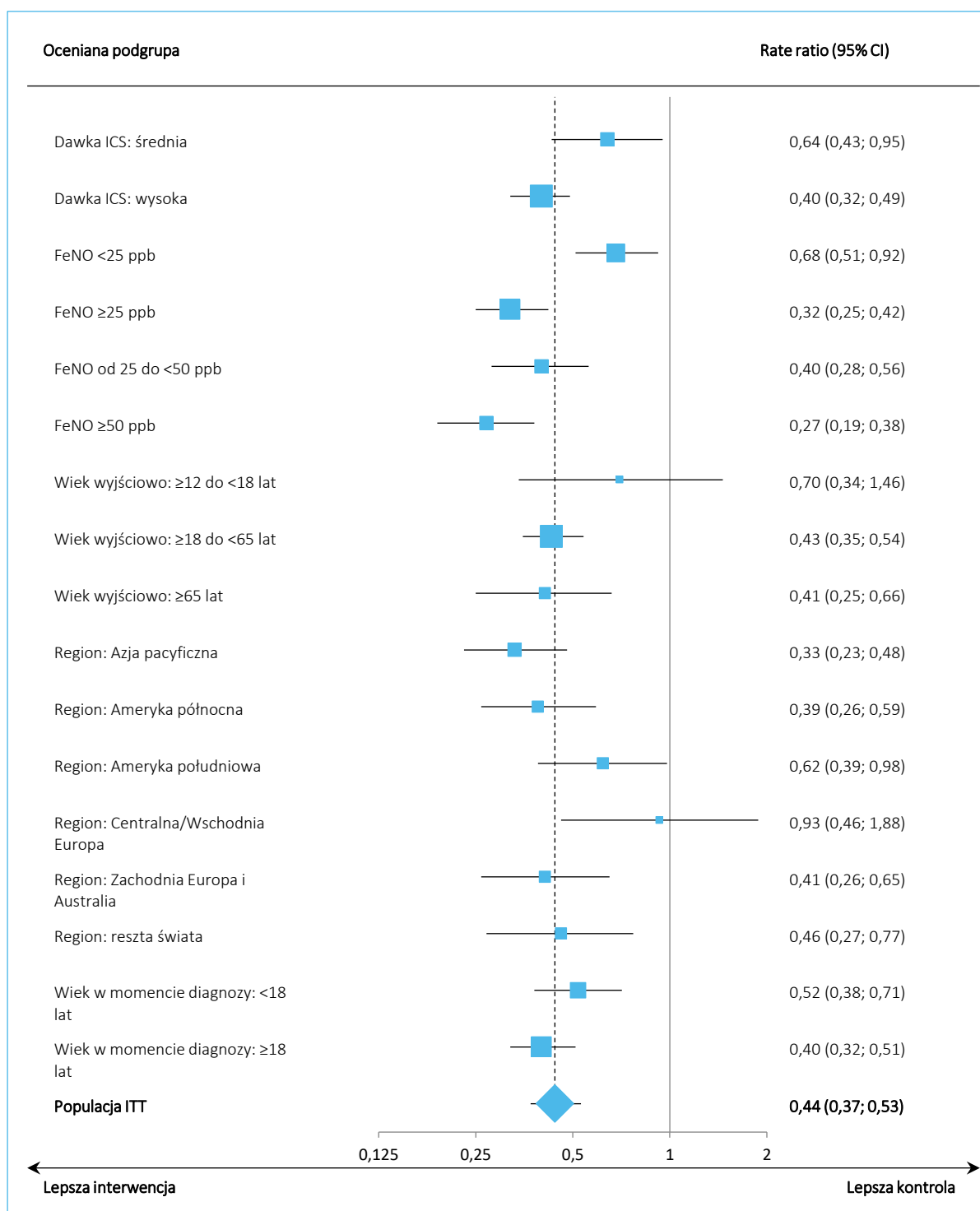
5.4.1.1.7 Podsumowanie wyników w podgrupach

Na wykresach poniżej podsumowano wyniki oceny AAER w wyróżnionych podgrupach chorych badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.

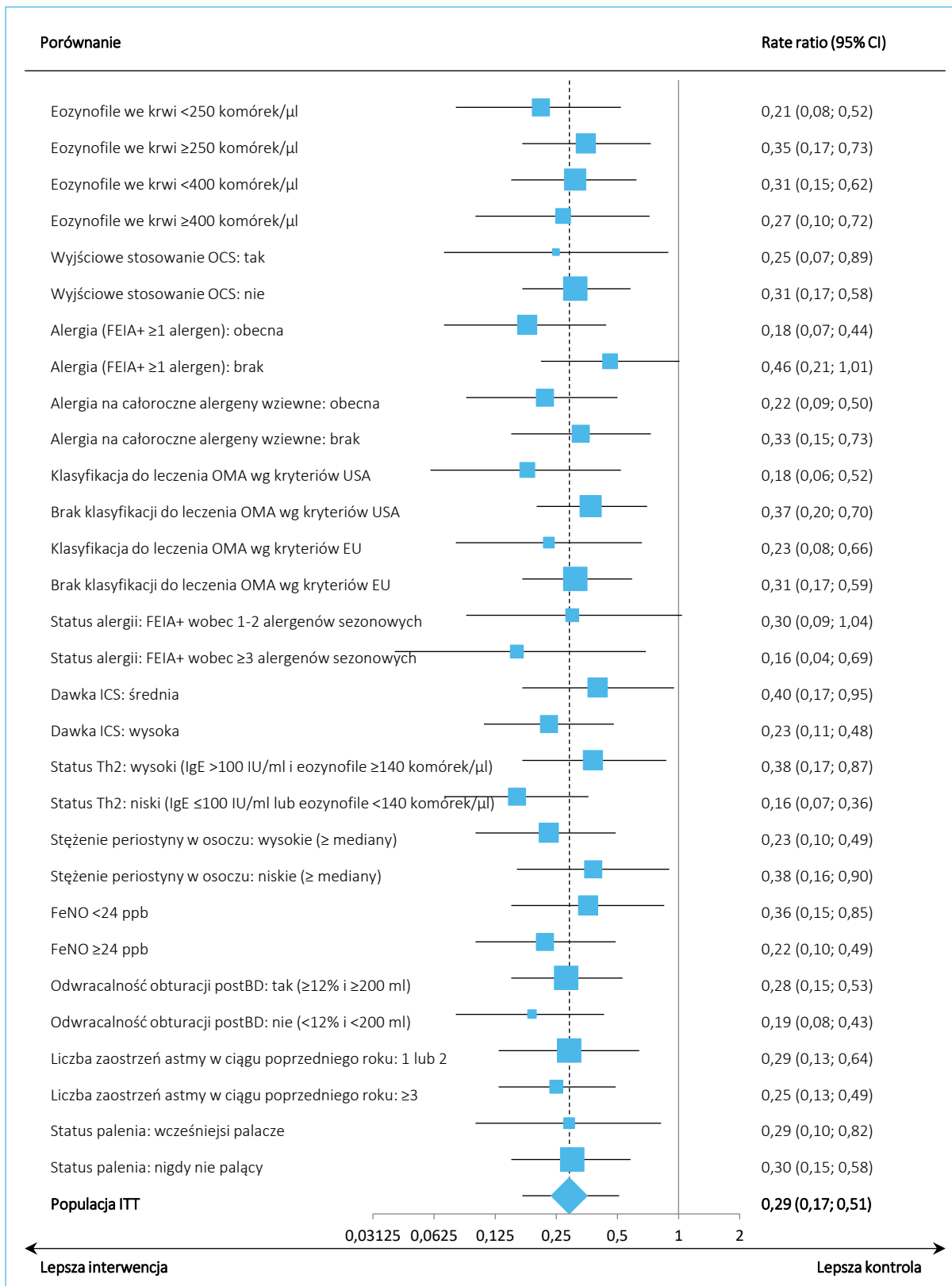
Wykres 17. Roczna liczba zaostżeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie NAVIGATOR.



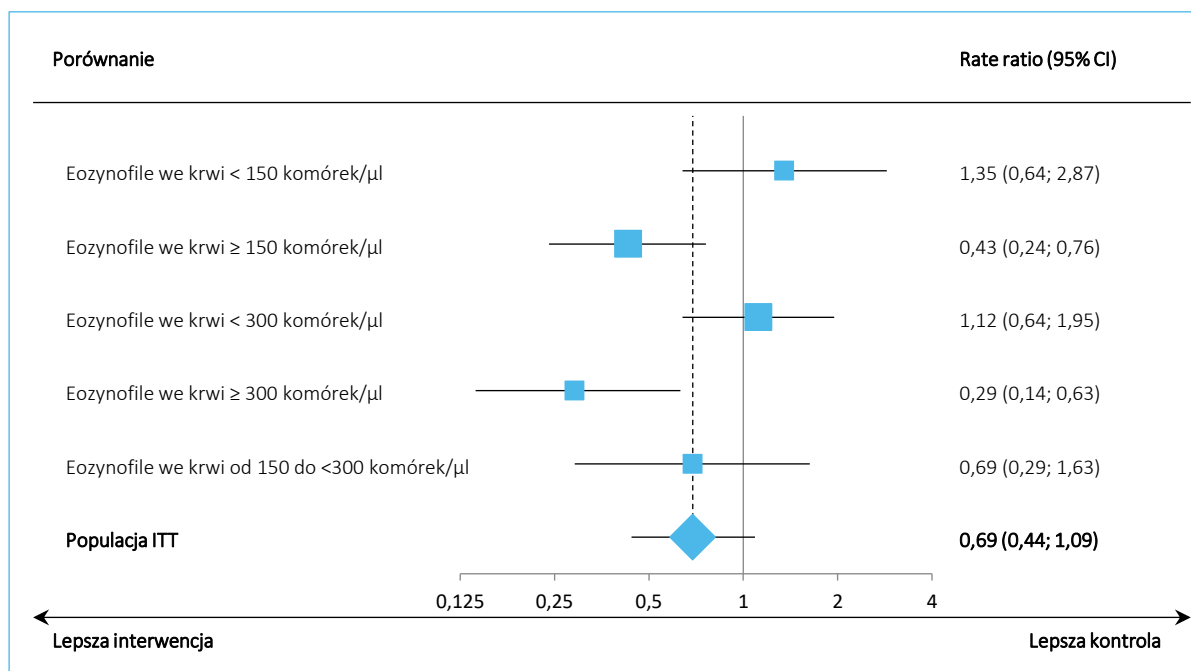
Wykres 18. Roczna liczba zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie NAVIGATOR (ciąg dalszy).



Wykres 19. Roczna liczba zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie *PATHWAY*.



Wykres 20. Roczna liczba zaostżeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie *SOURCE*.



W badaniach *PATHWAY* i *NAVIGATOR* analiza w podgrupach spójnie potwierdza kierunek głównej analizy (zmniejszenie liczby zaostżeń po stronie tezepelumabu) i w większości przypadków, podobnie jak w całej analizowanej populacji obserwowane różnice były znamienne statystycznie, choć w niektórych podgrupach obserwowano utratę istotności – należy przy tym pamiętać, że analiza w podgrupach najczęściej ma charakter eksploracyjny, dotyczy populacji liczbowo mniejszej niż ITT i może nie mieć wystarczającej mocy do wykazania istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami. Podobne zależności obserwowano w podgrupach badania *SOURCE*, gdzie wszyscy chorzy przewlekłe stosowali OCS, jedynie w podgrupach chorych z liczbą eozynofili poniżej progów definiujących astmę eozynofilową odnotowano przeciwny kierunek efektu (różnice nie były istotne statystycznie). Należy jednak mieć na uwadze, że skuteczność OCS jest wyższa w przypadku wysokiej eozynofilii, co mogło wpływać na tą obserwację.

5.4.1.2 Roczna częstość ciężkich zaostżeń astmy

Informacje o rocznej częstości ciężkich zaostżeń przedstawiono w badaniu *PATHWAY* – ciężkie zaostżenie zdefiniowano jako zaostżenie skutkujące koniecznością hospitalizacji >24 godzin. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Roczna częstość ciężkich zaostrzeń (AAER), analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI)
<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 137 ▪ AAER: 0,02 (95% CI: 0,00; 0,07) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 138 ▪ AAER: 0,14 (95% CI: 0,08; 0,22) 	0,14 (0,03; 0,71)[^]; p = 0,017

[^] w badaniu podano procentowe zmniejszenie zaostrzeń względem grupy kontrolnej, które wyniosło 86% (95% CI: 29%; 97%) – na podstawie tej wartości przeliczono stosunek częstości;

Roczna częstość ciężkich zaostrzeń astmy była istotnie niższa wśród pacjentów otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: 0,02 (95% CI: 0,00; 0,07) vs 0,14 (95% CI: 0,08; 0,22). Stosunek tych dwóch częstości wyniósł 0,14 (95% CI: 0,03; 0,71) i był istotny statystycznie (p = 0,017), co świadczyło o istotnym wpływie tezepelumabu na redukcję rocznej częstości ciężkich zaostrzeń astmy.

5.4.1.3 Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym

5.4.1.3.1 Populacja ITT

Informacje odnośnie rocznej częstości zaostrzeń, które wymagały hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym odnaleziono w dwóch analizowanych badaniach: *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*. Ponadto w publikacji *Corren 2023a* odnaleziono dane odnośnie AAER w podgrupie pacjentów otrzymujących leczenie przeciw ciężkiej astmie, w połączonej populacji badań *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI)
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 528 ▪ AAER: 0,06 (95% CI: 0,04; 0,09) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 531 ▪ AAER: 0,28 (95% CI: 0,20; 0,39) 	0,21 (0,12; 0,37)
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 74 ▪ AAER: 0,16 (95% CI: 0,06; 0,44) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 76 ▪ AAER: 0,28 (95% CI: 0,13; 0,58) 	0,59 (0,19; 1,82)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 665 ▪ AAER: 0,06 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 669 ▪ AAER: 0,26 	0,21 (0,13; 0,35)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR, leczenie ciężkiej astmy[^] (Corren 2023a)</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 457 ▪ AAER: 0,07 (95% CI: 0,04; 0,11) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 466 ▪ AAER: 0,34 (0,24; 0,48) 	0,19 (0,11; 0,34)

[^] wynik dodatkowej analizy post-hoc, podgrupę chorych otrzymujących leczenie ciężkiej astmy zdefiniowano jako pacjentów otrzymujących chęć średnie dawki ICS + LABA (lub inne kontrolujące) + OCS, lub wysokie dawki ICS + LABA (lub inne kontrolujące) z lub bez OCS.

W obu analizowanych badaniach (*NAVIGATOR*, *SOURCE*) roczna częstość zaostrzeń astmy, które wymagałyby hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym była niższa w grupie chorych leczonych tezepelumabem, przy czym efekt był wyraźnie wyższy w próbie *NAVIGATOR* – roczna częstość opisywanych zaostrzeń wyniosła 0,06 w grupie interwencji oraz 0,28 w grupie kontroli, podczas gdy w badaniu *SOURCE* wartości te wynosiły 0,16 vs 0,28. Stosunki tych częstości wyniosły odpowiednio 0,21 (95% CI: 0,12; 0,37) oraz 0,59 (95% CI: 0,19; 1,82) – w badaniu *NAVIGATOR* obserwowany efekt tezepelumabu osiągnął więc próg istotności statystycznej, podczas gdy w drugim znacznie mniejszym badaniu wynik nie był znamieny statystycznie. W badaniu *SOURCE* pacjenci stosowali OCS, a celem badania była próba redukcji ich dawki przy zachowaniu kontroli.

W połączonej populacji chorych badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*, wśród chorych otrzymujących leczenie ciężkiej astmy (zgodnej z populacją docelową programu lekowego) również obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym wśród chorych otrzymujących tezepelumab, w porównaniu ze standardowym leczeniem: 0,19 (95% CI: 0,11; 0,34).

W badaniu *PATHWAY* podano również informacje o rocznej częstości hospitalizacji, niezależnie od wystąpienia zaostrzenia – częstość samych hospitalizacji wyniosła 0,12 w grupie TEZ vs 0,23 w grupie PBO/SoC, ale stosunek tej częstości nie był znamieny statystycznie, 0,52 (95% CI: 0,19; 1,41). Całkowita liczba dni hospitalizacji wyniosła 51 w grupie TEZ (6 dni/pacjenta) oraz 362 w grupie kontrolnej (23 dni/pacjenta), co przekładało się na istotne skrócenie czasu hospitalizacji w grupie interwencji: stosunek średniej liczby dni 0,15 (95% CI: 0,03; 0,89). Z kolei, roczna częstość wizyt na oddziale ratunkowym, niezależnie od przyczyny, wyniosła 0,02 w grupie TEZ w porównaniu do 0,14 w grupie PBO/SoC – stosunek tych częstości wskazywał na istotne zmniejszenie po stronie tezepelumabu: 0,16 (95% CI: 0,04; 0,69). Ogółem, suma dni spędzonych na oddziałach ratunkowych wyniosła 0 w grupie interwencji (łącznie czas nie przekroczył 1 dnia), natomiast w grupie kontrolnej liczba ta wynosiła 61 (12 dni/pacjenta); stosunek tych średnich częstości wynosił 0,001 (95% CI: 0,00; 0,45).

5.4.1.3.2 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii

Informacje odnośnie wyników oceny rocznej częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii

odnaleziono w publikacji *Corren 2023b*, prezentującej wyniki w połączonej populacji badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii, badania *PATHWAY/NAVIGATOR* (*Corren 2023b*).

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI)
Badania <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)			
Eozynofile we krwi <150 komórek/ μ l	▪ N = 166 ▪ AAER: 0,12	▪ N = 171 ▪ AAER: 0,30	0,40 (0,18; 0,93)
Eozynofile we krwi \geq 150 komórek/ μ l	▪ N = 499 ▪ AAER: 0,03	▪ N = 498 ▪ AAER: 0,24	0,14 (0,07; 0,27)
Eozynofile we krwi <300 komórek/ μ l	▪ N = 379 ▪ AAER: 0,07	▪ N = 382 ▪ AAER: 0,22	0,33 (0,17; 0,62)
Eozynofile we krwi \geq 300 komórek/ μ l	▪ N = 286 ▪ AAER: 0,03	▪ N = 287 ▪ AAER: 0,32	0,10 (0,02; 0,41)
Eozynofile we krwi 150-<300 komórek/ μ l	▪ N = 213 ▪ AAER: 0,04	▪ N = 211 ▪ AAER: 0,15	0,23 (0,08; 0,65)
Eozynofile we krwi 300-<400 komórek/ μ l	▪ N = 127 ▪ AAER: 0,02	▪ N = 116 ▪ AAER: 0,23	0,10 (0,02; 0,41)
Eozynofile we krwi \geq 450 komórek/ μ l	▪ N = 159 ▪ AAER: 0,04	▪ N = 171 ▪ AAER: 0,39	0,10 (0,03; 0,30)

Tezepelumab istotnie zmniejszał częstość występowania zaostrzeń choroby wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, niezależnie od wyjściowej liczby eozynofili we krwi.

5.4.1.3.3 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS

W publikacji *Corren 2023b* prezentującej wyniki analizy w połączonej populacji badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*, odnaleziono informacje odnośnie rocznej częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym wśród pacjentów wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS, badania *PATHWAY/NAVIGATOR* (Corren 2023b).

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI)
Badania <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (Corren 2023b)			
OCS stosowane wyjściowo: tak	▪ N = 58 ▪ AAER: 0,12	▪ N = 65 ▪ AAER: 0,59	0,21 (0,05; 0,79)
OCS stosowane wyjściowo: nie	▪ N = 607 ▪ AAER: 0,05	▪ N = 604 ▪ AAER: 0,23	0,21 (0,12; 0,37)

Wyjściowe stosowanie OCS nie miało wpływu na skuteczność tezepelumabu – niezależnie od stosowania takiego leczenia, wśród chorych otrzymujących tezepelumab obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym w porównaniu ze standardowym leczeniem.

5.4.1.3.4 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii

Dane dla ocenianego punktu końcowego w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii na alergenów całoroczne przedstawiono w publikacji *Corren 2023b*, w której prezentowano wyniki oceny w połączonych populacjach badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 40. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem obecności alergii ogółem, badania *PATHWAY/NAVIGATOR* (Corren 2023b).

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI)
Badania <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (Corren 2023b)			
Alergia na alergenów całoroczne: FEIA+	▪ N = 410 ▪ AAER: 0,05	▪ N = 405 ▪ AAER: 0,25	0,20 (0,10; 0,39)
Alergia na alergenów całoroczne: FEIA-	▪ N = 241 ▪ AAER: 0,07	▪ N = 243 ▪ AAER: 0,26	0,26 (0,12; 0,59)

Podobnie jak w całej analizowanej populacji, w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu ze standardowym leczeniem, niezależnie czy pacjenci mieli wyjściowo obecną alergię na całoroczne alergenów.

5.4.1.3.5 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wielkości dawki stosowanych ICS

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny częstości występowania zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym w podziale na podgrupy wyszczególnione względem dawki ICS stosowanej wyjściowo – dane te przedstawiono w publikacji *Corren 2023b*, prezentującej wyniki w połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR* i podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 41. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, analiza w podgrupach wyróżnionych względem wielkości dawki stosowanych ICS, badania *PATHWAY/NAVIGATOR* (*Corren 2023b*).

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI)
Badania <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)			
Dawka ICS: wysoka	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 464 ▪ AAER: 0,07 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 463 ▪ AAER: 0,35 	0,20 (0,11; 0,34)
Dawka ICS: średnia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 201 ▪ AAER: 0,02 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 206 ▪ AAER: 0,07 	0,32 (0,09; 1,12)

W obu wyróżnionych podgrupach obserwowano, podobnie jak w całej populacji, liczbowe zmniejszenie częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu z placebo, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w podgrupie chorych wymagających stosowania wysokich dawek ICS.

5.4.1.3.6 Wyniki w pozostałych raportowanych podgrupach

Autorzy publikacji *Corren 2023b*, w której przedstawiono wyniki w połączonej populacji badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* przedstawili wyniki oceny częstości występowania zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym w różnych wyróżnionych podgrupach – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 42. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, analiza w dodatkowych podgrupach, badania *PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)*.

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI)
Badania <i>PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)</i>			
FeNO <25 ppb	▪ N = 291 ▪ AAER: 0,07	▪ N = 294 ▪ AAER: 0,19	0,35 (0,17; 0,75)
FeNO ≥25 ppb	▪ N = 366 ▪ AAER: 0,05	▪ N = 370 ▪ AAER: 0,33	0,14 (0,07; 0,29)
FeNO od 25 do <50 ppb	▪ N = 191 ▪ AAER: 0,05	▪ N = 181 ▪ AAER: 0,21	0,25 (0,10; 0,66)
FeNO ≥50 ppb	▪ N = 175 ▪ AAER: 0,04	▪ N = 189 ▪ AAER: 0,46	0,09 (0,03; 0,25)
Liczba zaostrzeń w ostatnim roku: ≤2	▪ N = 415 ▪ AAER: 0,03	▪ N = 435 ▪ AAER: 0,12	0,29 (0,14; 0,60)
Liczba zaostrzeń w ostatnim roku: >2	▪ N = 250 ▪ AAER: 0,09	▪ N = 234 ▪ AAER: 0,54	0,16 (0,08; 0,32)
Obecność polipów nosowych w wywiadzie: tak	▪ N = 113 ▪ AAER: 0,01	▪ N = 93 ▪ AAER: 0,17	0,06 (0,01; 0,52)
Obecność polipów nosowych w wywiadzie: nie	▪ N = 550 ▪ AAER: 0,06	▪ N = 573 ▪ AAER: 0,28	0,23 (0,14; 0,39)
BMI <25 kg/m ²	▪ N = 207 ▪ AAER: 0,03	▪ N = 234 ▪ AAER: 0,17	0,16 (0,05; 0,47)
BMI od 25 do <30 kg/m ²	▪ N = 223 ▪ AAER: 0,05	▪ N = 208 ▪ AAER: 0,17	0,28 (0,11; 0,70)
BMI ≥30 kg/m ²	▪ N = 235 ▪ AAER: 0,09	▪ N = 227 ▪ AAER: 0,47	0,19 (0,09; 0,40)

Ogółem, kierunek i wielkość efektu obserwowane w raportowanych podgrupach były zgodne z wynikiem oceny w populacji ogólnej – tezepelumab w porównaniu do standardowej terapii istotnie zmniejszał częstość występowania zaostrzeń wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym we wszystkich rozpatrywanych podgrupach.

5.4.1.4 Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) wymagających hospitalizacji

W badaniach *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* podano informacje o rocznej częstości zaostrzeń astmy, które wymagały hospitalizacji. Wyniki tej analizy podsumowano w tabeli poniżej.

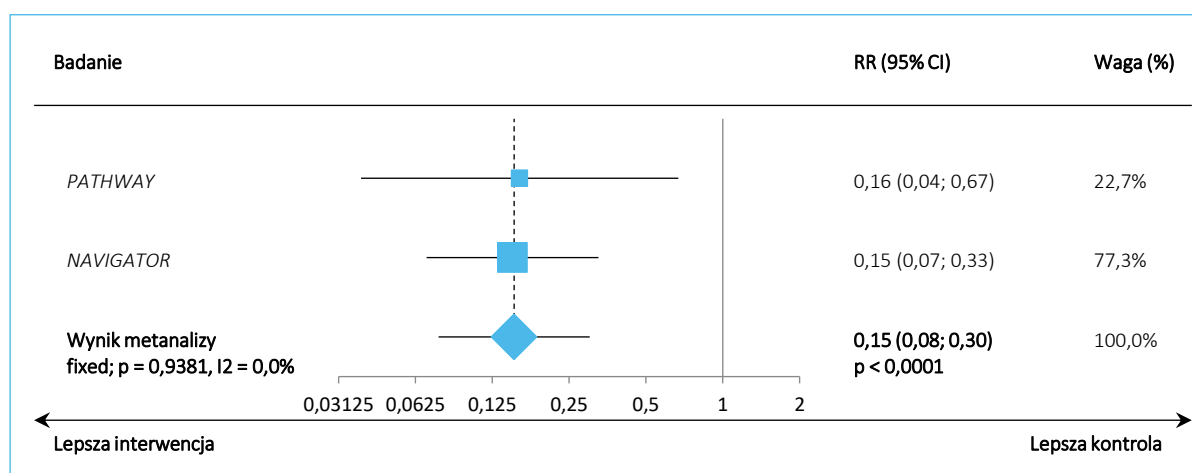
Tabela 43. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	Stosunek częstości (95% CI)
<i>PATHWAY</i> (<i>Corren 2020</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 137 ▪ AAER: 0,02 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 138 ▪ AAER: 0,14 	0,16 (0,04; 0,70)
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 528 ▪ AAER: 0,03 (95% CI: 0,01; 0,06) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 531 ▪ AAER: 0,19 (95% CI: 0,12; 0,30) 	0,15 (0,07; 0,33)

Ogółem, w obu badaniach częstość zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji była istotnie mniejsza w grupie chorych otrzymujących tezepelumab w porównaniu z grupą kontrolną: 0,02 vs 0,14 w badaniu *PATHWAY* oraz 0,03 vs 0,19 w badaniu *NAVIGATOR*; stosunek częstości w obu badaniach wyniósł odpowiednio 0,16 (95% CI: 0,04; 0,70) oraz 0,15 (95% CI: 0,07; 0,33).

Wykorzystując dane z obu badań, przeprowadzono metaanalizę rocznej częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji – wyniki obliczeń podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 21. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT.



W przeprowadzonej metaanalizie nie odnotowano istotnej heterogeniczności analizowanych badań ($p = 0,9381$), dlatego w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*). W wyniku metaanalizy odnotowano istotne zmniejszenie częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji po

zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu do placebo: stosunek częstości w obu grupach wyniósł 0,15 (95% CI: 0,08; 0,30) i był znamiennej statystycznie ($p < 0,0001$).

5.4.1.5 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy

W badaniu *PATHWAY* przedstawiono informacje o czasie do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy – dane te zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 44. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy, analiza w populacji ITT; TEZ vs PBO/SoC; badanie *PATHWAY*.

Punk końcowy	TEZ	PBO/SoC	HR (95% CI)
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy	▪ N = 137 ▪ Liczba zdarzeń: 21	▪ N = 138 ▪ Liczba zdarzeń: 43	0,45 (0,26; 0,75); p = 0,002
Czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy	▪ N = 137 ▪ Liczba zdarzeń: 3	▪ N = 138 ▪ Liczba zdarzeń: 9	0,33 (0,09; 1,21); p = 0,077

W badaniu *PATHWAY* obserwowano istotne wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia astmy po zastosowaniu tezepelumabu – lek ten w porównaniu ze standardowym leczeniem istotnie zmniejszał ryzyko zaostrzenia astmy w danym czasie, HR = 0,45 (95% CI: 0,26; 0,75), $p = 0,002$. Liczbowo obserwowano również zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiego zaostrzenia astmy w danym czasie, ale różnice pomiędzy analizowanymi grupami w tym wypadku nie przekroczyły znamiennej statystycznej (odnotowano kilka razy mniej takich zdarzeń): HR = 0,33 (95% CI: 0,09; 1,21), $p = 0,077$.

5.4.1.6 Odsetek pacjentów z określoną liczbą zaostrzeń

W badaniu *NAVIGATOR* przedstawiono informacje odnośnie liczby pacjentów, u których odnotowano określoną liczbę zaostrzeń astmy w trakcie badania. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Odsetek pacjentów z określoną liczbą zaostrzeń, analiza w populacji ITT; badanie *NAVIGATOR*.

Liczba zaostrzeń	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
0	297/528 (56,3%)	212/531 (39,9%)	1,41 (1,24; 1,60) p < 0,0001	0,16 (0,10; 0,22) NNT = 7 (5; 10) p < 0,0001
1	135/528 (25,6%)	126/531 (23,7%)	1,08 (0,87; 1,33) p = 0,4876	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4873
2	48/528 (9,1%)	70/531 (13,2%)	0,69 (0,49; 0,98) p = 0,0358	-0,04 (-0,08; 0,00) NNT = 25 (13; 322) p = 0,0339

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Liczba za- ostrzeń	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
3	27/528 (5,1%)	36/531 (6,8%)	0,75 (0,46; 1,22) p = 0,2537	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2513
4	7/528 (1,3%)	32/531 (6,0%)	0,22 (0,10; 0,49) p = 0,0002	-0,05 (-0,07; -0,02) NNT = 22 (15; 41) p < 0,0001
5	9/528 (1,7%)	18/531 (3,4%)	0,50 (0,23; 1,11) p = 0,0885	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0812
≥6	5/528 (1,0%)	37/531 (7,0%)	0,14 (0,05; 0,34) p < 0,0001	-0,06 (-0,08; -0,04) NNT = 17 (12; 28) p < 0,0001

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Pacjenci otrzymujący tezepelumab mieli istotnie większe prawdopodobieństwo pozostania bez żadnego zaostrzenia niż pacjenci z grupy kontrolnej – 56,3% vs 39,9%, RB = 1,41 (95% CI: 1,24; 1,60), p < 0,0001, NNT = 7 (95% CI: 5; 10). Odnotowano również istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia 2, 4 lub przynajmniej 6 zaostrzeń astmy po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu do placebo, odpowiednio RR = 0,69 (95% CI: 0,49; 0,98), p = 0,0358, NNT = 25 (95% CI: 13; 322); RR = 0,22 (95% CI: 0,10; 0,49), p = 0,0002, NNT = 22 (95% CI: 15; 41); RR = 0,14 (95% CI: 0,05; 0,34), p < 0,0001, NNT = 17 (95% CI: 12; 28). W pozostałych przypadkach spójnie obserwowano redukcję zaostrzeń, ale różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

5.4.1.7 Charakterystyka zaostrzeń astmy

W badaniach *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* autorzy podsumowali charakterystykę obserwowanych w trakcie leczenia zaostrzeń astmy – uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 46. Podsumowanie charakterystyki zaostrzeń astmy odnotowanych w badaniach *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.

Oceniany parametr	TEZ	PBO/SoC
<i>PATHWAY</i>		
Całkowita liczba zaostrzeń uwzględnionych w analizie końcowej	26 (100%)	98 (100%)
Zaostrzenia z hospitalizacją lub wizytą na oddziale ratunkowym, trwającą dłużej niż 24 godziny	3 (11,5%)	19 (19,4%)
Zaostrzenia z wizytą na oddziale ratunkowym trwającą mniej niż 24 godziny z powodu zaostrzenia astmy skutującego koniecznością zastosowania systemowych glikokortykosteroidów	1 (3,8%)	6 (6,1%)

Oceniany parametr	TEZ	PBO/SoC
Zaostrzenia wymagająca użycia systemowych glikokortykosteroidów (bez hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym)	22 (84,6%)	72 (73,5%)
Zdarzenie niepożądane określone jako zaostrzenie	0 (0,0%)	1 (1,0%)
NAVIGATOR		
Całkowita liczba zaostrzeń uwzględnionych w analizie końcowej	425 (100%)	878 (100%)
Zaostrzenia wymagające hospitalizacji	14 (3,3%)	78 (8,9%)
Zaostrzenia wymagające wizyty na oddziale ratunkowym (bez hospitalizacji)	16 (3,8%)	37 (4,2%)
Zaostrzenia wymagające hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym	30 (7,1%)	115 (13,1%)
Zaostrzenia wymagające zastosowania OCS (bez hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym)	395 (92,9%)	763 (86,9%)

W badaniu *PATHWAY* odnotowano łącznie 26 przypadków zaostrzeń astmy w grupie chorych otrzymujących tezepelumab oraz 98 w grupie otrzymującej placebo. Wśród tych zdarzeń, zaostrzenia z hospitalizacją lub wizytą na oddziale ratunkowym trwającą dłużej niż 24 godziny stanowiły 11,5% zdarzeń w grupie TEZ (3 zdarzenia) oraz 19,4% zdarzeń w grupie placebo (19 zdarzeń). W ramach analizowanych zaostrzeń wyróżniono również takie zdarzenia, które wymagały wizyty na oddziale ratunkowym trwającej nie dłużej niż 24 z powodu zaostrzenia astmy, które wymagało zastosowania systemowych glikokortykosteroidów: odnotowano tylko 1 takie zdarzenie w grupie interwencji (3,8% wszystkich zdarzeń) oraz 6 w grupie placebo (6,1% wszystkich zdarzeń w tej grupie). Ogółem, zdarzenia zaostrzeń wymagających użycia systemowych glikokortykosteroidów (bez konieczności hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym) stanowiły większość obserwowanych zaostrzeń: 84,6% (22 zaostrzenia) w grupie TEZ oraz 73,5% (72 zaostrzenia) w grupie placebo. W badaniu w grupie TEZ nie zaobserwowano zaostrzeń, które jednocześnie zakwalifikowano by jako zdarzenia niepożądane, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano jedno takie zaostrzenie (1,0% wszystkich zaostrzeń w tej grupie).

W badaniu *NAVIGATOR* odnotowano z kolei 425 zaostrzeń astmy w grupie interwencji oraz 878 zaostrzeń astmy w grupie kontrolnej. Odsetek zaostrzeń wymagających hospitalizacji był niski i wynosił 3,3% w grupie interwencji (14 zaostrzeń), oraz 8,9% (78 zaostrzeń) w grupie kontrolnej. Zaostrzenia wymagające wizyty na oddziale ratunkowym (bez hospitalizacji) stanowiły 3,8% (16 zaostrzeń) wszystkich zaostrzeń w grupie TEZ oraz 4,2% (37 zaostrzeń) zaostrzeń w grupie placebo. Z kolei, zaostrzenia wymagające hospitalizacji lub wizyty na szpitalnych oddziale ratunkowym stanowiły 7,1% (30 zaostrzeń) wszystkich zaostrzeń w grupie interwencji oraz 13,1% (115 zaostrzeń) wszystkich zaostrzeń w grupie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

kontrolnej. Podobnie jak w badaniu *PATHWAY*, znaczną część zaostżeń obserwowanych w badaniu *NAVIGATOR* stanowiły zaostżenia wymagające zastosowania OCS, bez konieczności hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym: 92,9% (395 zdarzeń) wszystkich zaostżeń w grupie TEZ, oraz 86,9% (763 zaostżenia) wszystkich zaostżeń w grupie kontrolnej.

W doniesieniu konferencyjnym *Bourdin 2022* przedstawiono dodatkowe informacje odnośnie zaostżeń choroby, które wymagały zastosowania dożylnych kortykosteroidów u pacjentów uczestniczących w badaniu *NAVIGATOR*. Dodatkowo, autorzy przedstawili również informacje o liczbie pacjentów wymagających hospitalizacji z powodu zaostżenia lub wizyty na oddziale ratunkowym, a także o czasie trwania tych zdarzeń. Uzyskane informacje podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 47. Informacje odnośnie zaostżeń astmy wymagających stosowania dożylnych kortykosteroidów, badanie *NAVIGATOR* (doniesienie *Bourdin 2022*).

Oceniany parametr	TEZ (N = 528)	PBO (N = 531)	Efekt (95% CI) TEZ vs PBO
Liczba pacjentów z zaostżeniem wymagającym zastosowania dożylnych kortykosteroidów	43 (8,1%)	85 (16,0%)	RR = 0,51 (0,36; 0,72) p = 0,0001 RD = -0,08 (-0,12; -0,04) NNT = 13 (9; 26) p < 0,0001
Liczba dni leczenia dożylnymi kortykosteroidami w trakcie zaostżenia, średnia (SD), mediana (zakres)	3,8 (3,6) 3 (1-16)	6,4 (7,4) 4 (1-31)	MD = -2,60 (-4,51; -0,69) p = 0,0075
Liczba podań dożylnych kortykosteroidów na zaostżenie, średnia (SD), mediana (zakres)	5,1 (7,0) 3 (1-39)	10,0 (16,5) 4 (1-114) [n = 83]	MD = -4,90 (-9,02; -0,78) p = 0,0198
Liczba pacjentów z przynajmniej 1 zaostżeniem wymagającym hospitalizacji, n (%)	13 (2,5%)	39 (7,3%)	RR = 0,34 (0,18; 0,62) p = 0,0005 RD = -0,05 (-0,07; -0,02) NNT = 21 (14; 44) p = 0,0002
Liczba dni hospitalizacji z powodu zaostżenia, średnia (SD), mediana (zakres)	0,3 (2,2) 0 (0-27)	2,9 (17,2) 0 (0-280)	MD = -2,60 (-8,13; 2,93) p = 0,3567
Liczba pacjentów z przynajmniej 1 zaostżeniem, które wymagało wizyty na oddziale ratunkowym, n (%)	13 (2,5%)	31 (5,8%)	RR = 0,42 (0,22; 0,80) p = 0,0078 RD = -0,03 (-0,06; -0,01) NNT = 30 (18; 102) p = 0,0057
Liczba dni przebywania na oddziale ratunkowym z powodu zaostżenia, średnia (SD), mediana (zakres)	0,2 (1,7) 0 (0-23)	0,5 (3,0) 0 (0-51)	MD = -0,30 (-1,70; 1,10) p = 0,6752

Konieczność zastosowania dożylnych kortykosteroidów w leczeniu zaostrzenia wystąpiła u 43 (8,1%) chorych otrzymujących tezepelumab oraz 85 (16,0%) chorych otrzymujących placebo – różnica ta była istotna statystycznie i wskazywała na zmniejszenie o około połowę ryzyka konieczności zastosowania dożylnych kortykosteroidów w przypadku pacjentów otrzymujących tezepelumab: RR = 0,51 (95% CI: 0,36; 0,72), NNT = 13 (95% CI: 9; 26). Ponadto, jeśli już wystąpiła konieczność zastosowania dożylnych kortykosteroidów, to pacjenci otrzymujący tezepelumab stosowali to leczenie istotnie krócej niż chorzy otrzymujący placebo, średnio 3,8 (SD: 3,6) vs 6,4 (SD: 7,4) dni: MD = -2,60 (95% CI: -4,51; -0,69), $p = 0,0075$. W grupie TEZ stosowano również istotnie mniej podań dożylnych kortykosteroidów, w porównaniu z grupą placebo – średnia ich liczba wynosiła odpowiednio w tych grupach 5,1 (SD: 7,0) oraz 10,0 (SD: 16,5) podań, co stanowiło istotną różnicę: MD = -4,90 (95% CI: -9,02; -0,78), $p = 0,0198$. Ogółem, istotnie mniej pacjentów otrzymujących tezepelumab miało zaostrzenia wymagające hospitalizacji a także istotnie mniej zaostrzeń wymagających wizyty na oddziale ratunkowym (czas trwania zarówno hospitalizacji, jak i wizyt na oddziale ratunkowym był zbliżony w obu analizowanych grupach).

5.4.2 Zaostrzenia astmy i nagłe pogorszenia – złożony punkt końcowy CompEx

W badaniu *NAVIGATOR* (doniesienie *Brusselle 2022*) analizowano również złożony punkt końcowy – CompEx (ang. *composite of asthma exacerbations and acute worsening events*). CompEx to złożony wynik obejmujący zaostrzenia astmy i zdarzenia nagłego pogorszenia (na podstawie szczytowego przepływu wydechowego [PEF], stosowania leków doraźnych i objawów astmy). CompEx zdefiniowano jako zaostrzenie astmy (jak określono w kryteriach włączenia do badania) i/lub zdarzenie ostrego pogorszenia (na podstawie obecności ≥ 2 kryteriów zdarzenia ostrego pogorszenia z dzienniczka pacjenta, tj. pomiary PEF, stosowanie leków doraźnych lub objawy). Zdarzenie ostrego pogorszenia rozpatrywano na podstawie dwóch rodzajów kryteriów: opartych na określonej wartości progowej (*predefined threshold criteria*) albo dodatkowo na podstawie tempa zmian rozpatrywanego parametru (*additional slope criteria*):

- kryterium wartości progowej PEF plus ≥ 1 dodatkowe kryterium wartości progowej w ciągu 2 kolejnych dni (rano lub wieczorem); lub
- ≥ 1 kryterium wartości progowej plus wszystkie dodatkowe kryteria tempa zmian rozpatrywanych parametrów (rano i wieczorem) w ciągu 5 dni przed rozpatrywanym zdarzeniem.

Tabela 48. CompEx – zdarzenie ostrego pogorszenia – kryteria.

Zmienna	PEF rano/wieczór	Lek doraźny rano/wieczór	Objawy rano/wieczór
Rozpatrywana zmiana danego parametru [jednostka]	Zmniejszenie w stos. do wartości początkowej [%]	Zwiększenie w stos. do wartości początkowej [dawka]	Zwiększenie w stos. do wartości początkowej [punktacja]
Wartość progowa	15	1,5	1
Tempo zmian danego parametru [jednostka]	Tempo spadku [% na dobę]	Tempo wzrostu [dawek na dobę]	Tempo wzrostu [punktów na dobę]
Wartość progowa	3	0,3	0,2

W badaniu oceniano roczną częstość zdarzeń składających się na punkt końcowy CompEx w okresie 52 tygodni obserwacji, w populacji ITT oraz podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej liczby eozynofili we krwi (wysoka lub niska) i początkowej wartości FeNO. Częstość oszacowano przy użyciu modelu regresji dwumianowej z leczeniem, regionem, grupą wiekową i historią zaostrzeń jako współzmiennymi w modelu. Liczba i częstość zdarzeń CompEx w okresie 52 tygodni obserwacji była porównywana z częstością AAER w tym okresie. Czas do pierwszego zdarzenia CompEx porównywano między grupami za pomocą modelu regresji Coxa, z leczeniem, regionem, grupą wiekową i historią zaostrzeń jako współzmiennymi w modelu.

Ocena tego punktu końcowego była zaplanowana wcześniej w protokole (*pre-specified*), a jego wyniki zostały zaprezentowane na plakacie konferencyjnym *Brusselle 2022*. Ten punkt końcowy jest narzędziem do oceny zaostrzeń astmy; ze względu na zwiększoną liczbę mierzonych zdarzeń ma wyższą czułość i specyficzność niż tradycyjne miary wyników.

Uzyskane wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Roczna częstość zdarzeń CompEx w okresie 52 tygodni obserwacji; TEZ vs PBO/SoC; badanie NAVIGATOR.

Parametr	TEZ, N = 528	PBO/SoC, N = 531	Różnica między grupami
Populacja ITT			
Zdarzenia CompEx	1,77 (95% CI: 1,53; 2,04)	3,89 (95% CI: 3,41; 4,43)	55% (95% CI: 45; 62)
AAER	0,93 (95% CI: 0,80; 1,07)	2,10 (95% CI: 1,84; 2,39)	56% (95% CI: 47; 63)
Tylko zdarzenia ostrego pogorszenia	0,80 (95% CI: 0,63; 1,01)	1,46 (95% CI: 1,16; 1,83)	45% (95% CI: 25; 60)
Tylko zaostrzenia astmy	0,61 (95% CI: 0,52; 0,71)	1,34 (95% CI: 1,16; 1,83)	55% (95% CI: 45; 63)
Zdarzenia nakładające się	0,21 (95% CI: 0,17; 0,27)	0,45 (95% CI: 0,37; 0,55)	53% (95% CI: 36; 66)
Czas do pierwszego zdarzenia CompEx	bd.	bd.	HR = 0,60 (95% CI: 0,52; 0,70)

Parametr	TEZ, N = 528	PBO/SoC, N = 531	Różnica między grupami
Wyjściowe stężenie FeNO <25 ppb			
Zdarzenia CompEx	1,98 (95% CI: 1,59; 2,47)	3,52 (95% CI: 2,87; 4,32)	44% (95% CI: 24; 58)
Wyjściowe stężenie FeNO ≥25 ppb			
Zdarzenia CompEx	1,64 (95% CI: 1,36; 1,97)	4,20 (95% CI: 3,54; 4,98)	61% (95% CI: 50; 69)
Wyjściowa liczba eozynofili we krwi <300 komórek/μl			
Zdarzenia CompEx	2,05 (95% CI: 1,71; 2,45)	3,33 (95% CI: 2,81; 3,95)	39% (95% CI: 22; 52)
Wyjściowa liczba eozynofili we krwi ≥300 komórek/μl			
Zdarzenia CompEx	1,39 (95% CI: 1,11; 1,73)	4,71 (95% CI: 3,86; 5,75)	71% (95% CI: 61; 78)

Tezepelumab zmniejszał roczną częstość zdarzeń CompEx w porównaniu do PBO/SoC o 55% (95% CI: 45; 62). Liczba zdarzeń i roczna częstość zdarzeń CompEx była większa niż samych zaostrzeń astmy (AAER) w ogólnej populacji badania *NAVIGATOR*. Zarówno liczba zdarzeń jak i roczna częstość zdarzeń była mniejsza w grupie tezepelumabu niż placebo dla wszystkich komponentów oceny CompEx.

Czas do pierwszego zdarzenia CompEx był istotnie statystycznie dłuższy w grupie tezepelumabu względem grupy kontrolnej, HR = 0,60 (95% CI: 0,52; 0,70).

Tezepelumab zmniejszał roczną częstość zdarzeń CompEx w okresie 52 tygodni obserwacji w porównaniu do placebo/SoC zarówno w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej liczby eozynofili we krwi jak i wyjściowego stężenia FeNO.

5.4.3 Czynność płuc

5.4.3.1 Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 preBD

5.4.3.1.1 Populacja ITT

Wyniki oceny średniej zmiany wartości parametru FEV1 mierzonych przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela u osób otrzymujących ocenianą interwencję (tezepelumab, TEZ) w badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR* i *SOURCE* w porównaniu do osób otrzymujących placebo (PBO/SoC), w populacji ITT podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Absolutna wartość FEV1 preBD, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 121 ▪ Zmiana [I]: 0,08 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 131 ▪ Zmiana [I]: -0,06 	0,13 (0,03; 0,23); p = 0,009

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 528 ▪ Zmiana [I]: 0,23 (SE: 0,02) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 531 ▪ Zmiana [I]: 0,09 (SE: 0,02) 	0,13 (0,08; 0,18); p < 0,001
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 65 ▪ Zmiana [I]: 0,21 (SE: 0,05) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 64 ▪ Zmiana [I]: -0,04 (SE: 0,05) 	0,26 (0,13; 0,39)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> , leczenie ciężkiej astmy [^] (<i>Corren 2023a</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 426 ▪ Zmiana [I]: 0,23 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 421 ▪ Zmiana [I]: 0,08 	0,16 (0,10; 0,21)

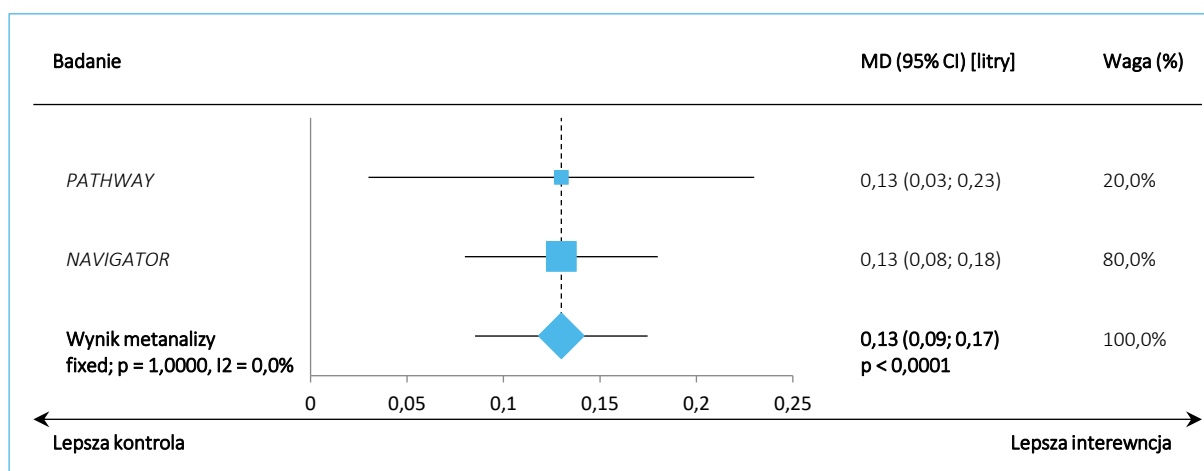
[^] wynik dodatkowej analizy post-hoc, podgrupę chorych otrzymujących leczenie ciężkiej astmy zdefiniowano jako pacjentów otrzymujących średnie dawki ICS + LABA (lub inne kontrolujące) + OCS, lub wysokie dawki ICS + LABA (lub inne kontrolujące) z lub bez OCS.

W badaniu *PATHWAY* średnia zmiana wartości parametru FEV1 u osób stosujących TEZ wyniosła 0,08 litra, podczas gdy u osób otrzymujących PBO/SoC wyniosła -0,06 litra. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła 0,13 litra (95% CI: 0,03; 0,23) i była statystycznie istotna (p = 0,009). W badaniu *NAVIGATOR* z kolei średnia zmiana wartości parametru FEV1 u osób stosujących TEZ była wyższa i wyniosła 0,23 litra, podczas gdy u osób otrzymujących PBO/SoC wyniosła 0,09 litra, ale różnica pomiędzy analizowanymi grupami była taka sama jak w próbie *PATHWAY* i wyniosła 0,13 litra (95% CI: 0,08; 0,18) i była statystycznie istotna (p < 0,001) i klinicznie (zmiana o ≥ 0,1 litra). W badaniu *SOURCE* średnia zmiana wartości parametru FEV1 u osób stosujących TEZ wyniosła 0,21 litra, podczas gdy u osób otrzymujących PBO/SoC wyniosła -0,02 litra. Różnica pomiędzy grupami była dwukrotnie wyższa w porównaniu do dwóch pozostałych badań i wyniosła 0,26 litra (95% CI: 0,13; 0,39), co również było statystycznie znaczącym wynikiem, a także świadczyło o klinicznie istotnej poprawie FEV1 (zmiana o ≥ 0,1 litra). Wyniki świadczące o istotnej poprawie FEV1 odnotowano również w połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR*, w podgrupie chorych otrzymujących leczenie ciężkiej astmy (populacja zgodna z kryteriami programu lekowego): różnica wobec grupy kontrolnej w zmianie FEV1 wyniosła 0,16 l (95% CI: 0,10; 0,21) i była istotna statystycznie, świadczyła również o klinicznie istotnej zmianie.

Wszystkie analizowane próby wskazywały więc na istotne zwiększenie wartości parametru FEV1 mierzonego po podaniu leku rozkurczającego oskrzela, a co za tym idzie – poprawę czynności oddechowej u osób leczonych tezepelumabem w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej.

Wykorzystując dane z badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* przeprowadzono metaanalizę różnicy średnich zmian wartości FEV1 preBD u chorych otrzymujących TEZ oraz PBO/SoC – jej wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 22. Metaanaliza zmiany wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badania *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.



Wynik metaanalizy wskazywał na istotne zwiększenie wartości FEV1 po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu do placebo – różnica w zmianie wartości tego parametru od wartości wyjściowej pomiędzy grupami wynosiła 0,13 (95% CI: 0,09; 0,17) litra i była istotna statystycznie ($p < 0,0001$) oraz klinicznie (zmiana o $\geq 0,1$ litra), co oznaczało, że leczenie TEZ istotnie poprawia czynność płuc. W przeprowadzonej metaanalizie nie odnotowano istotnej heterogeniczności analizowanych badań ($p = 1,0000$), więc w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*).

5.4.3.1.2 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii

W badaniach *NAVIGATOR* oraz *SOURCE* przeprowadzono analizy chorych w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii, wykorzystując wartości progowe 150 oraz 300 komórek/ μl . Dane uzyskane z tych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 51. Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [l]
Eozynofile we krwi < 150 komórek/μl			
<i>NAVIGATOR</i>	▪ N = 124 ▪ Zmiana [l]: 0,10 (SE: 0,04)	▪ N = 121 ▪ Zmiana [l]: 0,07 (SE: 0,04)	0,03 (-0,07; 0,13)
<i>SOURCE</i>	▪ N = 22 ▪ Zmiana [l]: 0,05 (SE: 0,08)	▪ N = 20 ▪ Zmiana [l]: -0,10 (SE: 0,08)	0,16 (-0,06; 0,38)
Eozynofile we krwi ≥ 150 komórek/μl			
<i>NAVIGATOR</i>	▪ N = 347	▪ N = 332	0,17 (0,11; 0,23)

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
	▪ Zmiana [I]: 0,28 (SE: 0,02)	▪ Zmiana [I]: 0,11 (SE: 0,02)	
<i>SOURCE</i>	▪ N = 43 ▪ Zmiana [I]: 0,31 (SE: 0,06)	▪ N = 44 ▪ Zmiana [I]: -0,01 (SE: 0,06)	0,32 (0,17; 0,48)
Eozynofile we krwi < 300 komórek/μl			
<i>NAVIGATOR</i>	▪ N = 282 ▪ Zmiana [I]: 0,13 (SE: 0,02)	▪ N = 264 ▪ Zmiana [I]: 0,06 (SE: 0,02)	0,07 (0,00; 0,13)
<i>SOURCE</i>	▪ N = 38 ▪ Zmiana [I]: 0,14 (SE: 0,06)	▪ N = 42 ▪ Zmiana [I]: -0,04 (SE: 0,06)	0,18 (0,02; 0,35)
Eozynofile we krwi \geq 300 komórek/μl			
<i>NAVIGATOR</i>	▪ N = 189 ▪ Zmiana [I]: 0,37 (SE: 0,03)	▪ N = 189 ▪ Zmiana [I]: 0,14 (SE: 0,03)	0,23 (0,15; 0,31)
<i>SOURCE</i>	▪ N = 27 ▪ Zmiana [I]: 0,33 (SE: 0,07)	▪ N = 22 ▪ Zmiana [I]: -0,05 (SE: 0,08)	0,37 (0,16; 0,59)

Ogółem, analiza w podgrupach potwierdziła kierunek i wielkość efektu obserwowanego w całej analizowanej populacji. Wśród pacjentów z eozynofilią na poziomie <150 komórek/ μ l nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, zarówno w badaniu *NAVIGATOR*, jak również w badaniu *SOURCE*. Z kolei chorzy z eozynofilią na poziomie przynajmniej 150 komórek/ μ l odnosili istotne korzyści z terapii tezepelumabem w obu analizowanych badaniach. Nie odnotowano natomiast wpływu podgrup wyróżnionych przy progu eozynofilii 300 komórek/ μ l na efektywność tezepelumabu – lek ten istotnie zwiększał wartość FEV1 preBD zarówno wśród chorych z eozynofilią na poziomie <300 komórek/ μ l, jak również na poziomie \geq 300 komórek/ μ l.

Dodatkowo, w publikacji *Corren 2023b* przedstawiono wyniki oceny FEV1 w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii, w połączonej populacji badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii –połączona populacja badań *PATHWAY/NAVIGATOR* (*Corren 2023b*).

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
Badanie <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)			
Wyjściowa liczba eozynofili: <150 komórek/ μ l	▪ N = 155 ▪ Zmiana [I]: 0,07	▪ N = 157 ▪ Zmiana [I]: 0,07	0,00 (-0,09; 0,08)
Wyjściowa liczba eozynofili: 150-<300 komórek/ μ l	▪ N = 200 ▪ Zmiana [I]: 0,15	▪ N = 197 ▪ Zmiana [I]: 0,05	0,10 (0,02; 0,18)

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
Wyjściowa liczba eozynofili: 300-<450 komórek/ μ l	▪ N = 119 ▪ Zmiana [I]: 0,29	▪ N = 109 ▪ Zmiana [I]: 0,08	0,21 (0,11; 0,31)
Wyjściowa liczba eozynofili: \geq 450 komórek/ μ l	▪ N = 150 ▪ Zmiana [I]: 0,44	▪ N = 156 ▪ Zmiana [I]: 0,17	0,27 (0,18; 0,36)

W podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej liczby eozynofili obserwowano wypadkowo zwiększenie wartości FEV1 po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu z grupą kontrolną, a wynik był znamieny statystycznie w większości ocenianych kategorii eozynofilii – brak istotności efektu pomiędzy grupami odnotowano jedynie w podgrupie chorych z wyjściową liczbą eozynofili <150 komórek/ μ l.

5.4.3.1.3 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS

Informacje odnośnie zmian absolutnej wartości FEV1 mierzonej przed podaniem leków rozkurczających oskrzela przedstawiono w publikacji *Corren 2023b*, dla połączonej populacji badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 53. Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD; analiza w podgrupach względem wyjściowego stosowania OCS, badania *PATHWAY* i *NAVIGATOR* (połączone populacje, publikacja *Corren 2023b*).

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
Badanie <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)			
Stosowanie wyjściowo OCS: tak	▪ N = 50 ▪ Zmiana [I]: 0,28	▪ N = 48 ▪ Zmiana [I]: 0,06	0,21 (0,06; 0,37)
Stosowanie wyjściowo OCS: nie	▪ N = 574 ▪ Zmiana [I]: 0,22	▪ N = 571 ▪ Zmiana [I]: 0,09	0,13 (0,08; 0,17)

Pacjenci otrzymujący tezepelumab uzyskiwali istotną poprawę (zwiększenie) wartości FEV1 w porównaniu do chorych otrzymujących placebo, niezależnie od wyjściowego stosowania OCS.

5.4.3.1.4 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii

W badaniu *PATHWAY* odnaleziono informacje odnośnie zmiany wyniku FEV1 w podgrupie chorych z ogólnie stwierdzoną alergią: dodatnim wynikiem testu FEIA dla przynajmniej jednego ocenianego alergenów. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 54. Zamiana absolutnej wartości FEV1 preBD, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem obecności alergii ogółem, badanie *PATHWAY* (Corren 2017).

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
Alergia (FEIA+ ≥ 1 alergen): obecna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 70 ▪ Zmiana [I]: 0,08 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 75 ▪ Zmiana [I]: -0,05 	0,13 (-0,00; 0,26)
Alergia (FEIA+ ≥ 1 alergen): brak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 42 ▪ Zmiana [I]: 0,15 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 48 ▪ Zmiana [I]: -0,04 	0,19 (0,02; 0,35)

W przypadku małej podgrupy chorych z obecną alergią według definicji powyżej, pomimo spójnego efektu nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wartości FEV1: MD = 0,13 (95% CI: -0,00; 0,26). Natomiast wśród chorych bez stwierdzonej alergii różnice wskazywały na istotne zwiększenie wartości parametru FEV1 po stronie tezepelumabu, MD = 0,19 (95% CI: 0,02; 0,35). W obu przypadkach zmiany były istotne klinicznie (zmiana o $\geq 0,1$ litra).

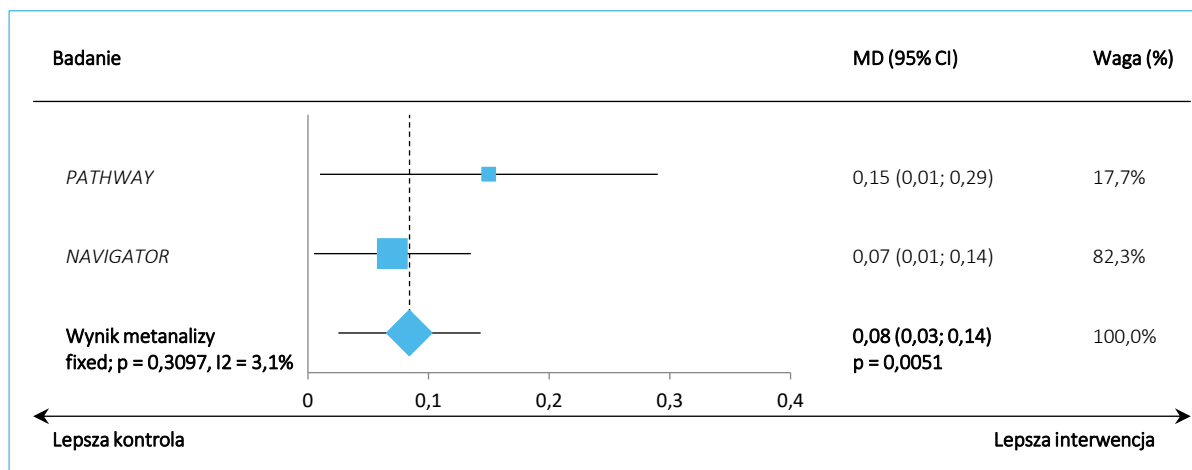
W badaniu *PATHWAY* oraz próbie *NAVIGATOR* odnaleziono wyniki oceny zmian absolutnej wartości FEV1 preBD w podgrupach wyróżnionych pod względem statusu alergii – obecności uczulenia na całoroczne alergeny wziewne według testu FEIA (technika fluoro-immuno-enzymatyczna). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 55. Zamiana absolutnej wartości FEV1 preBD; analiza w podgrupach wyróżnionych względem obecności alergii na całoroczne alergeny wziewne, badania *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.

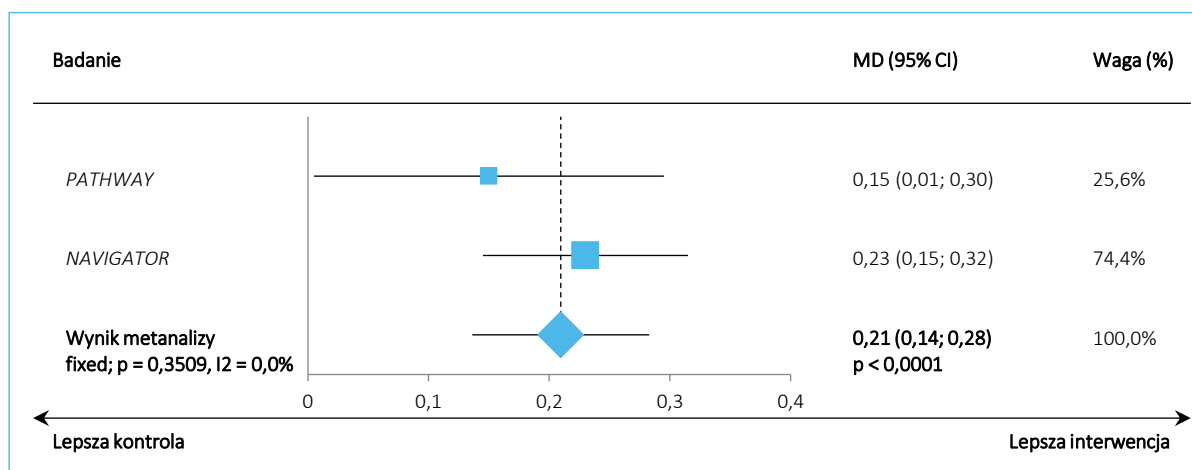
Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
Alergia na całoroczne alergeny wziewne: obecna			
<i>PATHWAY</i> (Corren 2021a)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 64 ▪ Zmiana [I]: 0,21 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 59 ▪ Zmiana [I]: 0,06 	0,15 (0,01; 0,29)
<i>NAVIGATOR</i> (Corren 2023)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 298 ▪ Zmiana [I]: 0,22 (SE: 0,02) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 296 ▪ Zmiana [I]: 0,14 (SE: 0,02) 	0,07 (0,01; 0,14)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (Corren 2023b)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 383 ▪ Zmiana [I]: 0,22 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 379 ▪ Zmiana [I]: 0,13 	0,09 (0,03; 0,14)
Alergia na całoroczne alergeny wziewne: brak			
<i>PATHWAY</i> (Corren 2021a)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 49 ▪ Zmiana [I]: 0,20 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 64 ▪ Zmiana [I]: 0,05 	0,15 (0,01; 0,30)
<i>NAVIGATOR</i> (Corren 2023)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 170 ▪ Zmiana [I]: 0,24 (SE: 0,03) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 148 ▪ Zmiana [I]: 0,01 (SE: 0,03) 	0,23 (0,14; 0,31)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (Corren 2023b)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 228 ▪ Zmiana [I]: 0,23 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 221 ▪ Zmiana [I]: 0,03 	0,20 (0,13; 0,28)

W przypadku obu badań, wśród pacjentów z potwierdzonym statusem alergii całorocznej (test FAIA+) obserwowano istotne zwiększenie wartości FEV1 po zastosowaniu tezepelumabu, w porównaniu do standardowego leczenia. Wykorzystując wyniki obu badań, przeprowadzono metaanalizę danych, której wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 23. Metaanaliza zmiany wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych z obecną wyjściowo alergią na całoroczne alergeny wziewne.



Wykres 24. Metaanaliza zmiany wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych bez wyjściowo obecnej alergii na całoroczne alergeny wziewne.



Metaanaliza danych z obu analizowanych badań wskazywała na istotne zwiększenie wartości FEV1 mierzonej przed podaniem leków rozkurczających oskrzela, w stosunku do standardowego leczenia przeciwastmatycznego: MD = 0,08 (95% CI: 0,03; 0,14), $p = 0,0051$ w podgrupie z wyjściowo obecną alergią oraz MD = 0,21 (95% CI: 0,14; 0,28), $p < 0,0001$ w podgrupie bez alergii. Nie odnotowano istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,3097$ dla oceny w populacji z wyjściowo obecną alergią

całoroczną oraz $p = 0,3509$ w populacji bez takiej alergii), dlatego w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*).

5.4.3.1.5 Wyniki w pozostałych raportowanych podgrupach

W badaniu *PATHWAY* oraz w połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR* raportowano również ocenę zmiany absolutnej wartości FEV1 preBD w dodatkowych podgrupach chorych – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 56. Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD; analiza w dodatkowych wyróżnionych podgrupach, badania *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
Badanie <i>PATHWAY</i>			
Status Th2: wysoki (IgE >100 IU/ml i eozynofile ≥ 140 komórek/ μ l)	▪ N = 57 ▪ Zmiana [I]: 0,05	▪ N = 73 ▪ Zmiana [I]: -0,06	0,11 (-0,04; 0,26); $p = 0,137$
Status Th2: niski (IgE ≤ 100 IU/ml lub eozynofile <140 komórek/ μ l)	▪ N = 62 ▪ Zmiana [I]: 0,10	▪ N = 57 ▪ Zmiana [I]: -0,05	0,16 (0,02; 0,29); $p = 0,027$
Stężenie periostyny w osoczu: wysokie (\geq mediany)	▪ N = 65 ▪ Zmiana [I]: 0,21	▪ N = 67 ▪ Zmiana [I]: -0,02	0,22 (0,08; 0,37); $p = 0,002$
Stężenie periostyny w osoczu: niskie (< mediany)	▪ N = 55 ▪ Zmiana [I]: -0,01	▪ N = 64 ▪ Zmiana [I]: -0,04	0,03 (-0,11; 0,16); $p = 0,687$
FeNO <24 ppb	▪ N = 67 ▪ Zmiana [I]: 0,08	▪ N = 70 ▪ Zmiana [I]: 0,02	0,07 (-0,06; 0,19); $p = 0,293$
FeNO ≥ 24 ppb	▪ N = 52 ▪ Zmiana [I]: 0,16	▪ N = 60 ▪ Zmiana [I]: -0,06	0,22 (0,05; 0,38); $p = 0,009$
Odwracalność obturacji postBD: tak ($\geq 12\%$ i ≥ 200 ml)	▪ N = 102 ▪ Zmiana [I]: 0,05	▪ N = 120 ▪ Zmiana [I]: -0,08	0,13 (0,02; 0,24); $p = 0,019$
Odwracalność obturacji postBD: nie (<12% i <200 ml)	▪ N = 19 ▪ Zmiana [I]: 0,19	▪ N = 11 ▪ Zmiana [I]: -0,12	0,30 (0,10; 0,51); $p = 0,005$
Badanie <i>NAVIGATOR</i> (Brusselle 2022a)			
Wiek w momencie diagnozy: <18 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ Zmiana [I]: 0,21 (SE: 0,030)	▪ Zmiana [I]: 0,16 (SE: 0,030)	0,05 (-0,03; 0,13)
Wiek w momencie diagnozy: 18-40 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ Zmiana [I]: 0,27 (SE: 0,031)	▪ Zmiana [I]: 0,09 (SE: 0,031)	0,18 (0,09; 0,27)
Wiek w momencie diagnozy: >40 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ Zmiana [I]: 0,21 (SE: 0,033)	▪ Zmiana [I]: 0,01 (SE: 0,035)	0,20 (0,11; 0,29)
Wiek w momencie diagnozy: <12 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ Zmiana [I]: 0,21 (SE: 0,034)	▪ Zmiana [I]: 0,15 (SE: 0,033)	0,06 (-0,03; 0,15)

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
Wiek w momencie diagnozy: ≥ 12 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ Zmiana [I]: 0,24 (SE: 0,022)	▪ Zmiana [I]: 0,07 (SE: 0,022)	0,17 (0,11; 0,23)
Czas trwania choroby: <20 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ Zmiana [I]: 0,29 (SE: 0,025)	▪ Zmiana [I]: 0,11 (SE: 0,025)	0,18 (0,11; 0,25)
Czas trwania choroby: ≥ 20 lat (<i>Brusselle 2022a</i>)	▪ Zmiana [I]: 0,16 (SE: 0,027)	▪ Zmiana [I]: 0,08 (SE: 0,026)	0,08 (0,01; 0,15)
Wiek w momencie diagnozy i czas trwania choroby: <12 i <20 lat	▪ Zmiana [I]: 0,53 (SE: 0,089)	▪ Zmiana [I]: 0,41 (SE: 0,082)	0,12 (-0,05; 0,29)
Wiek w momencie diagnozy i czas trwania choroby: <12 i ≥ 20 lat	▪ Zmiana [I]: 0,14 (SE: 0,039)	▪ Zmiana [I]: 0,09 (SE: 0,039)	0,05 (-0,05; 0,16)
Wiek w momencie diagnozy i czas trwania choroby: <12 i <20 lat	▪ Zmiana [I]: 0,26 (SE: 0,027)	▪ Zmiana [I]: 0,06 (SE: 0,028)	0,20 (0,12; 0,27)
Wiek w momencie diagnozy i czas trwania choroby: <12 i <20 lat	▪ Zmiana [I]: 0,15 (SE: 0,037)	▪ Zmiana [I]: 0,05 (SE: 0,036)	0,10 (0,00; 0,20)
Badanie PATHWAY/NAVIGATOR (<i>Corren 2023b</i>)			
Wyjściowe FeNO: <25	▪ N = 273 ▪ Zmiana [I]: 0,13	▪ N = 278 ▪ Zmiana [I]: 0,08	0,06 (-0,01; 0,12)
Wyjściowe FeNO: 25-<50	▪ N = 181 ▪ Zmiana [I]: 0,25	▪ N = 170 ▪ Zmiana [I]: 0,06	0,20 (0,11; 0,28)
Wyjściowe FeNO: ≥ 50	▪ N = 162 ▪ Zmiana [I]: 0,35	▪ N = 167 ▪ Zmiana [I]: 0,14	0,21 (0,12; 0,30)
Alergia na całoroczne alergeny wziewne + eozynofilia <150 komórek/ μ l	▪ N = 85 ▪ Zmiana [I]: 0,05	▪ N = 89 ▪ Zmiana [I]: 0,11	-0,06 (-0,17; 0,06)

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
Alergia na całoroczne alergeny wziewne + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l	▪ N = 298 ▪ Zmiana [I]: 0,27	▪ N = 290 ▪ Zmiana [I]: 0,14	0,13 (0,06; 0,19)
Brak alergii na całoroczne alergeny wziewne + eozynofilia < 150 komórek/ μ l	▪ N = 67 ▪ Zmiana [I]: 0,09	▪ N = 62 ▪ Zmiana [I]: 0,02	0,08 (-0,06; 0,21)
Brak alergii na całoroczne alergeny wziewne + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l	▪ N = 161 ▪ Zmiana [I]: 0,29	▪ N = 159 ▪ Zmiana [I]: 0,03	0,26 (0,17; 0,34)
Alergia na całoroczne alergeny wziewne + eozynofilia < 300 komórek/ μ l	▪ N = 212 ▪ Zmiana [I]: 0,09	▪ N = 214 ▪ Zmiana [I]: 0,10	-0,01 (-0,08; 0,06)
Alergia na całoroczne alergeny wziewne + eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l	▪ N = 171 ▪ Zmiana [I]: 0,37	▪ N = 165 ▪ Zmiana [I]: 0,16	0,21 (0,12; 0,29)
Brak alergii na całoroczne alergeny wziewne + eozynofilia < 300 komórek/ μ l	▪ N = 138 ▪ Zmiana [I]: 0,14	▪ N = 129 ▪ Zmiana [I]: -0,01	0,16 (0,06; 0,25)
Brak alergii na całoroczne alergeny wziewne + eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l	▪ N = 90 ▪ Zmiana [I]: 0,36	▪ N = 92 ▪ Zmiana [I]: 0,09	0,28 (0,16; 0,39)
Wyjściowe FeNO: < 25 + eozynofilia < 150 komórek/ μ l	▪ N = 100 ▪ Zmiana [I]: 0,02	▪ N = 92 ▪ Zmiana [I]: 0,13	-0,11 (-0,22; 0,00)
Wyjściowe FeNO: < 25 + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l	▪ N = 173 ▪ Zmiana [I]: 0,20	▪ N = 186 ▪ Zmiana [I]: 0,05	0,15 (0,07; 0,23)
Wyjściowe FeNO: ≥ 25 + eozynofilia < 150 komórek/ μ l	▪ N = 52 ▪ Zmiana [I]: 0,16	▪ N = 63 ▪ Zmiana [I]: -0,02	0,18 (0,04; 0,33)
Wyjściowe FeNO: ≥ 25 + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l	▪ N = 291 ▪ Zmiana [I]: 0,33	▪ N = 274 ▪ Zmiana [I]: 0,13	0,20 (0,13; 0,26)
Wyjściowe FeNO: < 25 + eozynofilia < 300 komórek/ μ l	▪ N = 196 ▪ Zmiana [I]: 0,06	▪ N = 190 ▪ Zmiana [I]: 0,09	-0,03 (-0,11; 0,05)
Wyjściowe FeNO: < 25 + eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l	▪ N = 77 ▪ Zmiana [I]: 0,32	▪ N = 88 ▪ Zmiana [I]: 0,05	0,27 (0,15; 0,39)
Wyjściowe FeNO: ≥ 25 + eozynofilia < 300 komórek/ μ l	▪ N = 154 ▪ Zmiana [I]: 0,18	▪ N = 160 ▪ Zmiana [I]: 0,02	0,16 (0,08; 0,25)
Wyjściowe FeNO: ≥ 25 + eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l	▪ N = 189 ▪ Zmiana [I]: 0,40	▪ N = 177 ▪ Zmiana [I]: 0,17	0,22 (0,14; 0,31)

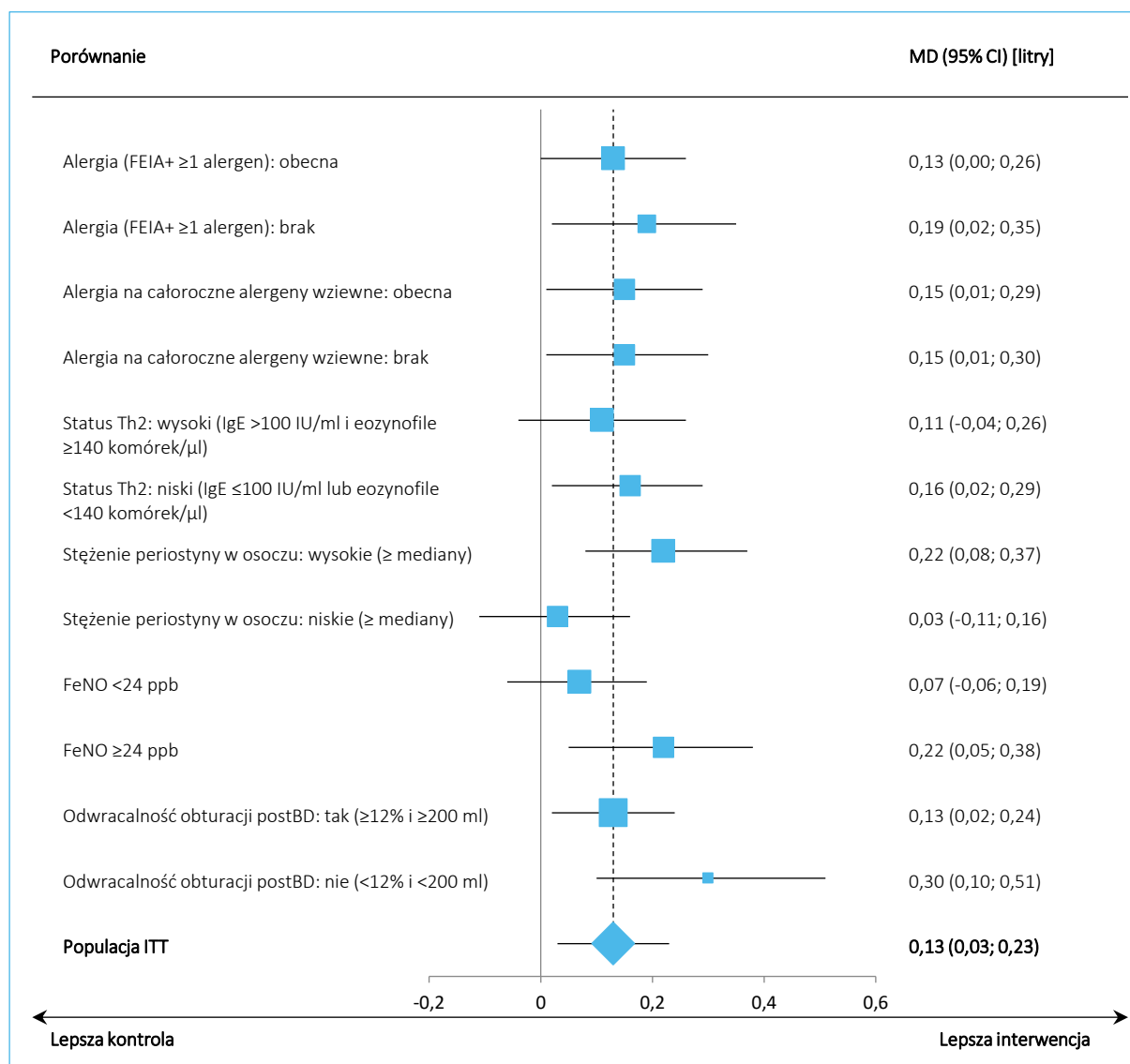
Ogółem we wszystkich podgrupach odnotowano spójne wyniki z analizą główną. W większości podgrup wyróżnionych w badaniu *PATHWAY*, podobnie jak w całej analizowanej populacji, obserwowano istotnie zwiększenie wartości parametru FEV1 preBD po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu do kontroli – wyjątek stanowiły podgrupy z wysokim statusem Th2, niskim stężeniem periostyny w osoczu, oraz w

podgrupie z FeNO <24 ppb. Podobne wyniki obserwowano w połączonej populacji badań NAVIGATOR/PATHWAY.

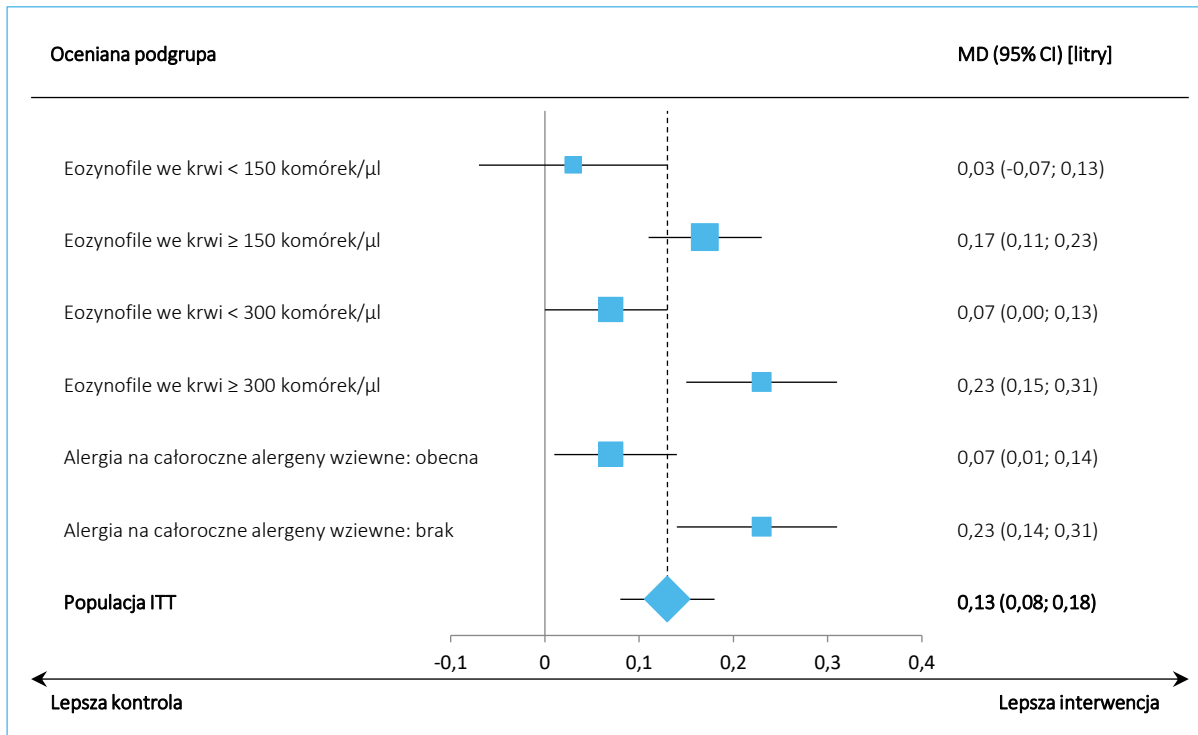
5.4.3.1.6 Podsumowanie wyników w podgrupach

Na wykresach poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy w podgrupach w badaniach uwzględnionych w ocenie tezepelumabu.

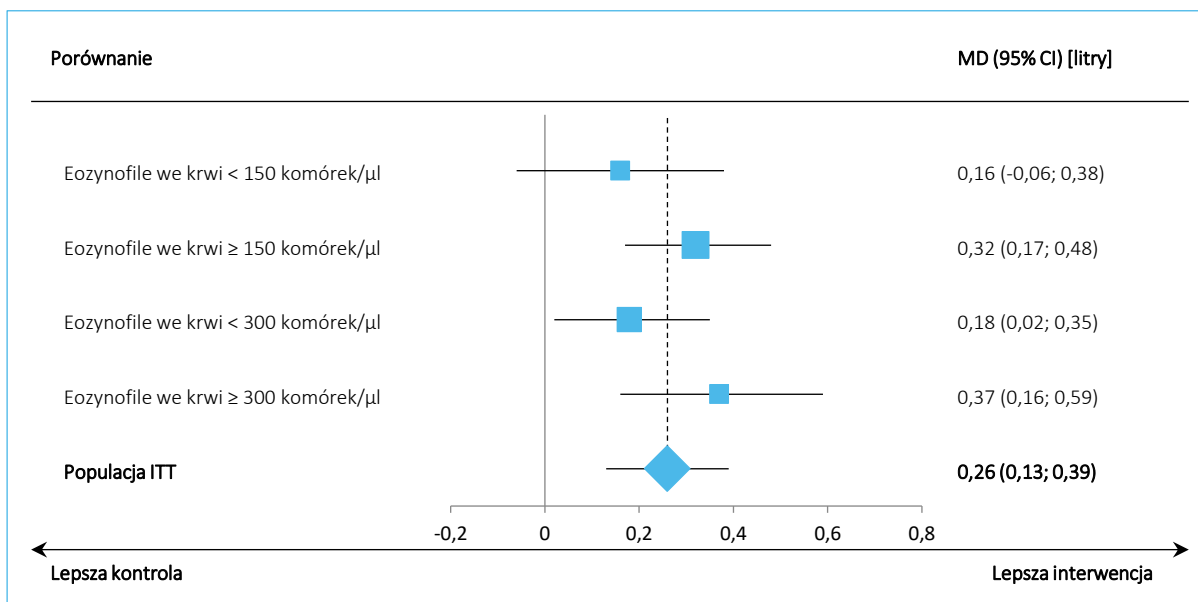
Wykres 25. Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie PATHWAY.



Wykres 26. Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie *NAVIGATOR*.



Wykres 27. Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie *SOURCE*.



We wszystkich rozpatrywanych podgrupach obserwowano spójną wielkość efektu i jego kierunek, co w populacji ogólnej – tezepelumab zwiększał wartość wskaźnika FEV1 w porównaniu do leczenia standardowego, co świadczyło o poprawie czynności płuc.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

5.4.3.2 Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 postBD

Informacje odnośnie zmiany absolutnej wartości FEV1 mierzonej po podaniu leku rozkurczającego oskrzela (postBD) odnaleziono w analizowanym badaniu *PATHWAY* – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 57. Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 postBD, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)* [I]
<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 121 ▪ Średnia zmiana [I]: 0,10 (SD: 0,45) ▪ Średnia procentowa zmiana: 7,61 (SD: 27,71) pp 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 130 ▪ Średnia zmiana [I]: -0,06 (SD: 0,35) ▪ Średnia procentowa zmiana: -1,95 (SD: 16,24) pp 	0,16 (0,06; 0,26) p = 0,0018

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *PATHWAY* odnotowano istotne zwiększenie wartości FEV1 mierzonej po podaniu leku rozkurczającego oskrzela w grupie chorych otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo: MD = 0,16 (95% CI: 0,06; 0,26), p = 0,0018.

5.4.3.3 Zmiana wartości należnej FEV1 preBD

W badaniu *PATHWAY* przedstawiono również informacje o należnej dla płci i wieku wartości FEV1, mierzonej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (preBD) – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 58. Należna dla płci i wieku wartość FEV1 preBD, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [pp]
<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 128 ▪ Średnia zmiana [pp]: 7,27 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 141 ▪ Średnia zmiana [pp]: -0,99 	8,26 (2,50; 14,03); p = 0,005

W badaniu *PATHWAY* średnia zmiana wartości należnej parametru FEV1 mierzonego przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela u osób stosujących ocenianą interwencję (tezepelumab, TEZ) wyniosła 7,27 punktów procentowych (pp), podczas gdy u osób otrzymujących placebo (PBO/SoC) wyniosła -0,99 pp. Różnica pomiędzy grupami w należnej wartości FEV1 wyniosła 8,26 pp (95% CI: 2,50; 14,03) i była statystycznie istotna (p = 0,005).

5.4.3.4 Zmiana bezwzględnej wartości FVC preBD

W badaniu *PATHWAY* przedstawiono informacje odnośnie zmian absolutnej wartości FVC mierzonej przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 59. Zmiana absolutnej wartości FVC preBD, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 121 ▪ Średnia zmiana [I]: 0,20 (SD: 0,62) ▪ Średnia procentowa zmiana: 9,53 (SD: 26,02) pp 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 131 ▪ Średnia zmiana [I]: 0,07 (SD: 0,48) ▪ Średnia procentowa zmiana: 3,29 (SD: 18,12) pp 	0,13 (-0,01; 0,27), p = 0,0643

Zmiana FVC w grupie chorych otrzymujących tezepelumab wyniosła 0,20 (SD: 0,62) litrów, natomiast w grupie kontrolnej – 0,07 (SD: 0,48) – różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, MD = 0,13 (95% CI: -0,01; 0,27), p = 0,0643.

5.4.3.5 Zmiana bezwzględnej wartości FVC postBD

W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny zmiany absolutnej wartości FVC mierzonej po podaniu leku rozkurczającego oskrzela – dane te przedstawiono w badaniu *PATHWAY*.

Tabela 60. Bezwzględna wartość FVC postBD, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 121 ▪ Średnia zmiana [I]: 0,09 (SD: 0,52) ▪ Średnia procentowa zmiana: 4,39 (SD: 19,66) pp 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 130 ▪ Średnia zmiana [I]: -0,09 (SD: 0,35) ▪ Średnia procentowa zmiana: -2,28 (SD: 11,14) pp 	0,18 (0,07; 0,29) p = 0,0014

Wśród pacjentów otrzymujących tezepelumab obserwowano zwiększenie wartości FVC postBD o średnio 0,09 (SD: 0,52) litra, podczas gdy w grupie kontrolnej raportowano zmniejszenie wartości tego parametru o taką samą wartość, 0,09 (SD: 0,35) litrów. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami wskazywały na istotną poprawę FVC po zastosowaniu tezepelumabu: MD = 0,18 (95% CI: 0,07; 0,29), p = 0,0014.

5.4.3.6 Zmiany wartości PEF

W badaniu *NAVIGATOR* czynność płuc oceniano również przy pomocy wskaźnika PEF (ang. *peak expiratory flow*, maksymalnego przepływu wydechowego).

Tabela 61. Zmiany PEF, analiza w populacji ITT; TEZ vs PBO/SoC, badanie *NAVIGATOR* (Menzies-Gow 2021).

Punkt końcowy	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I/min]
Poranne PEF	▪ N = 414	▪ N = 391	16,6 (8,1; 25,1)

Punkt końcowy	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [l/min]
	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana średniej tygodniowej [l/min]: 34,6 (SE: 3,1) 	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana średniej tygodniowej liczby użycia: 18,0 (SE: 3,1) 	
Wieczorne PEF	<ul style="list-style-type: none"> N = 405 Zmiana średniej tygodniowej [l/min]: 23,9 (SE: 3,1) 	<ul style="list-style-type: none"> N = 390 Zmiana średniej tygodniowej liczby użycia: 9,0 (SE: 3,1) 	14,9 (6,3; 23,4)

W badaniu *NAVIGATOR* poranne PEF (zmiana średniej tygodniowej wartości maksymalnego przepływu wydechowego) u osób stosujących ocenianą interwencję (tezepelumab, TEZ) wyniosło 34,6 litra na minutę, podczas gdy u osób otrzymujących placebo (PBO/SoC) wyniosła 18,0 litra na minutę. Różnica pomiędzy grupami wyniosła 16,6 litra na minutę (95% CI: 8,1; 25,1) i była statystycznie istotna.

W badaniu wieczorne PEF u osób stosujących TEZ wyniosło 23,9 litra na minutę, podczas gdy u osób otrzymujących PBO/SoC wyniosło 9,0 litra na minutę. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła 14,9 litra na minutę (95% CI: 6,3; 23,4) i była statystycznie istotna.

5.4.4 Kwestionariusz kontroli astmy ACQ-6

5.4.4.1 Zmiany średniego wyniku ACQ-6

5.4.4.1.1 Populacja ITT

W tabeli poniżej przedstawiono dane odnośnie zmiany średniego wyniku ACQ-6 raportowane w analizowanych badaniach (*PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*).

Tabela 62. Zmiany średniego wyniku ACQ-6, analiza w populacji ITT.

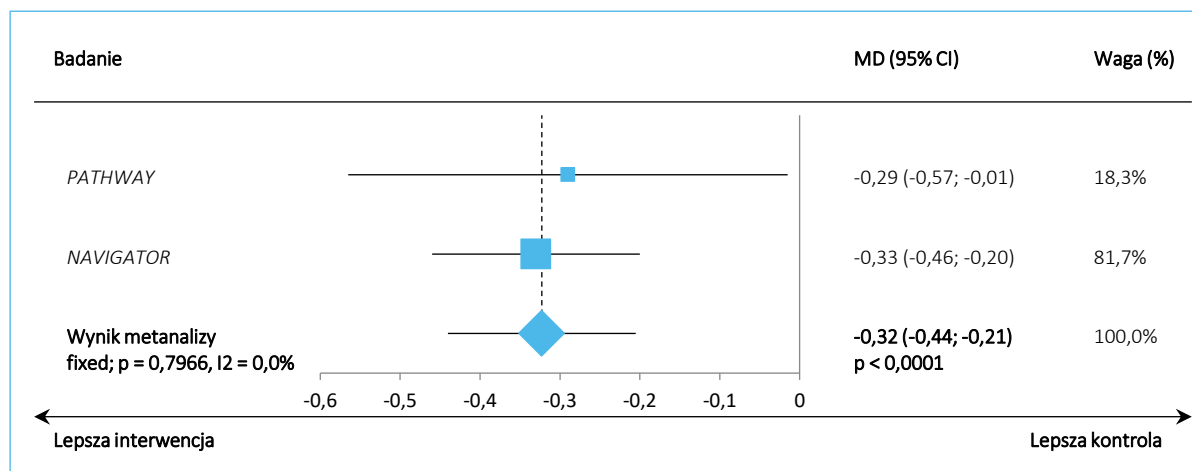
Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> N = 44 Zmiana [punkty]: -1,20 	<ul style="list-style-type: none"> N = 53 Zmiana [punkty]: -0,91 	-0,29 (-0,56; -0,01), p = 0,039
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> N = 528 Zmiana [punkty]: -1,55 (SE: 0,05) 	<ul style="list-style-type: none"> N = 531 Zmiana [punkty]: -1,22 (SE: 0,05) 	-0,33 (-0,46; -0,20), p < 0,001
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> N = 66 Zmiana [punkty]: -0,87 (SE: 0,13) 	<ul style="list-style-type: none"> N = 68 Zmiana [punkty]: -0,51 (SE: 0,12) 	-0,37 (-0,71; -0,02)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> , leczenie ciężkiej astmy [^] (<i>Corren 2023a</i>)	<ul style="list-style-type: none"> N = 377 Zmiana [punkty]: -1,46 	<ul style="list-style-type: none"> N = 373 Zmiana [punkty]: -1,11 	-0,35 (-0,49; -0,21)

[^] wynik dodatkowej analizy post-hoc, podgrupę chorych otrzymujących leczenie ciężkiej astmy zdefiniowano jako pacjentów otrzymujących średnie dawki ICS + LABA (lub inne kontrolujące) + OCS, lub wysokie dawki ICS + LABA (lub inne kontrolujące) z lub bez OCS.

W każdym z analizowanych badań odnotowano istotną różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku ACQ-6, wskazującą na zwiększenie kontroli astmy po zastosowaniu tezepelumabu. W badaniu *PATHWAY* u osób stosujących ocenianą interwencję (tezepelumab, TEZ) średnia zmiana wyniku kwestionariusza ACQ-6 (skala oceny kontroli objawów astmy) wyniosła -1,20 punktów, podczas gdy u osób otrzymujących placebo (PBO/SoC) wyniosła -0,91 punktów. Różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,29 punktów (95% CI: -0,56; -0,01) i była statystycznie istotna ($p = 0,039$). W badaniu *NAVIGATOR* u osób stosujących TEZ średnia zmiana wyniku kwestionariusza ACQ-6 wyniosła -1,55 punktów, podczas gdy u osób otrzymujących PBO/SoC wyniosła -1,22 punktów. Różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,33 punktów (95% CI: -0,46; -0,20) i była statystycznie istotna ($p < 0,001$). W badaniu *SOURCE* u osób stosujących TEZ średnia zmiana wyniku kwestionariusza ACQ-6 wyniosła -0,87 punktów, podczas gdy u osób otrzymujących PBO/SoC wyniosła -0,51 punktów: różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,37 punktów (95% CI: -0,71; -0,02) i była statystycznie istotna. Podobną poprawę po stronie tezepelumabu obserwowano w połączonej populacji badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*, w podgrupie chorych otrzymujących leczenie ciężkiej astmy (podgrupa docelowa programu lekowego): -0,35 (95% CI: -0,49; -0,21).

Wykorzystując dane z badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*, przeprowadzono metaanalizę średniej zmiany wyniku ACQ-6. Wyniki obliczeń podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 28. Zmiana średniego wyniku ACQ-6, TEZ vs PBO/SoC; populacja ITT, badania *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.



Wynik metaanalizy wskazywał na istotną poprawę kontroli objawów astmy (zmniejszenie wyniku ACQ-6) u pacjentów leczonych tezepelumabem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: MD = -0,32 (95% CI: -0,44; -0,21), $p < 0,0001$. Z uwagi na fakt, że w ramach oceny heterogeniczności nie

odnotowano istotnych różnic pomiędzy uwzględnionymi badaniami ($p = 0,7966$), w obliczeniach postużono się modelem efektów stałych (*fixed*).

5.4.4.1.2 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii

W badaniach *NAVIGATOR* oraz *SOURCE* przedstawiono informacje odnośnie wyniku oceny ACQ-6 w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii (przy progach odjęcia 150 lub 300 komórek/ μl). Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 63. Zmiany średniego wyniku ACQ-6, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii, badania *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Eozynofile we krwi < 150 komórek/μl			
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 123 ▪ Zmiana [I]: -1,17 (SE: 0,09) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 120 ▪ Zmiana [I]: -1,08 (SE: 0,09) 	-0,09 (-0,33; 0,16)
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 22 ▪ Zmiana [I]: -0,59 (SE: 0,21) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 22 ▪ Zmiana [I]: -0,62 (SE: 0,22) 	0,03 (-0,56; 0,63)
Eozynofile we krwi \geq 150 komórek/μl			
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 362 ▪ Zmiana [I]: -1,66 (SE: 0,05) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 352 ▪ Zmiana [I]: -1,25 (SE: 0,05) 	-0,41 (-0,56; -0,27)
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 44 ▪ Zmiana [I]: -1,03 (SE: 0,16) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 46 ▪ Zmiana [I]: -0,45 (SE: 0,15) 	-0,58 (-1,01; 0,16)
Eozynofile we krwi < 300 komórek/μl			
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 284 ▪ Zmiana [I]: -1,36 (SE: 0,06) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 274 ▪ Zmiana [I]: -1,15 (SE: 0,06) 	-0,21 (-0,37; -0,05)
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 39 ▪ Zmiana [I]: -0,80 (SE: 0,16) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 45 ▪ Zmiana [I]: -0,53 (SE: 0,15) 	-0,26 (-0,70; 0,17)
Eozynofile we krwi \geq 300 komórek/μl			
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 201 ▪ Zmiana [I]: -1,78 (SE: 0,07) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 198 ▪ Zmiana [I]: -1,28 (SE: 0,07) 	-0,50 (-0,69; -0,31)
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 27 ▪ Zmiana [I]: -0,99 (SE: 0,20) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 23 ▪ Zmiana [I]: -0,46 (SE: 0,22) 	-0,53 (-1,11; 0,05)

Ogółem, wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem eozynofilii wskazywały na podobną wielkość i kierunek efektu, co w populacji ITT – obserwowano poprawę kontroli astmy, wyrażoną przez zmniejszenie wyniku kwestionariusza ACQ-6 (z wyjątkiem małej podgrupy z eozynofilią poniżej 150 komórek/ μl w badaniu *SOURCE*). W badaniu *NAVIGATOR* różnice te, podobnie jak w całej rozpatrywanej

populacji, były istotne statystycznie, poza podgrupą chorych z liczbą eozynofili w krwi poniżej 150 komórek/ μ l.

W publikacji *Corren 2023b* odnaleziono również informacje odnośnie wyników w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej liczby eozynofili, w połączonej populacji chorych z badań *PATHWAY/NAVIGATOR*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofili, łączona populacja badań *PATHWAY/NAVIGATOR* (*Corren 2023b*).

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Badanie <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)			
Wyjściowa liczba eozynofili: <150 komórek/ μ l	▪ N = 130 ▪ Zmiana [punkty]: -1,12	▪ N = 132 ▪ Zmiana [punkty]: -1,01	-0,11 (-0,34; 0,11)
Wyjściowa liczba eozynofili: 150- <300 komórek/ μ l	▪ N = 175 ▪ Zmiana [punkty]: -1,46	▪ N = 167 ▪ Zmiana [punkty]: -1,18	-0,28 (-0,48; -0,08)
Wyjściowa liczba eozynofili: 300- <450 komórek/ μ l	▪ N = 103 ▪ Zmiana [punkty]: -1,62	▪ N = 96 ▪ Zmiana [punkty]: -1,07	-0,56 (-0,82; -0,29)
Wyjściowa liczba eozynofili: \geq 450 komórek/ μ l	▪ N = 121 ▪ Zmiana [punkty]: -1,74	▪ N = 130 ▪ Zmiana [punkty]: -1,28	-0,46 (-0,69; -0,23)

W połączonej populacji badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* w większości podgrup wyróżnionych względem wyjściowej eozynofili obserwowano istotne zmniejszenie średniego wyniku ACQ-6, z wyjątkiem pacjentów z wyjściową liczbą eozynofili <150 komórek/ μ l, gdzie różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

5.4.4.1.3 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS

Informacje o zmianie średniego wyniku ACQ-6 wśród chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS odnaleziono w publikacji *Corren 2023b*, prezentującej wyniki połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR* (*Corren 2023b*). Dane te podsumowano w tabeli poniżej

Tabela 65. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS, badania *PATHWAY* i *NAVIGATOR* (połączone populacje, publikacja *Corren 2023b*).

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Badanie <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)			
Stosowanie wyjściowo OCS: tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 39 ▪ Zmiana [punkty]: -1,34 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 40 ▪ Zmiana [punkty]: -0,69 	-0,66 (-1,05; -0,26)
Stosowanie wyjściowo OCS: nie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 490 ▪ Zmiana [punkty]: -1,49 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 485 ▪ Zmiana [punkty]: -1,19 	-0,30 (-0,42; -0,18)

Pacjenci otrzymujący tezepelumab uzyskiwali istotne zmniejszenie wyniku ACQ-6 w porównaniu z grupą kontrolną, niezależnie od wyjściowego stosowania OCS.

5.4.4.1.4 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii

Autorzy badania *PATHWAY* przedstawili zmiany średniego wyniku oceny kontroli astmy według wskaźnika ACQ-6 w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem statusu alergii (≥ 1 dodatni wynik testu FEIA wobec regionalnych alergenów). Ocenę wykonano po 50 tygodniach badania. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 66. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), analiza w podgrupach wyróżnionych względem obecności ogólnej alergii; badanie *PATHWAY*.

Podgrupa	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Alergia (FEIA+ ≥ 1 alergen): obecna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 62 ▪ Zmiana [punkty]: -1,27 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 66 ▪ Zmiana [punkty]: -1,00 	-0,26 (-0,56; 0,04)
Alergia (FEIA+ ≥ 1 alergen): brak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 40 ▪ Zmiana [punkty]: -1,22 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 39 ▪ Zmiana [punkty]: -0,74 	-0,49 (-0,87; -0,11)

Wśród chorych z obecną wyjściowo alergią nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w kontroli objawów astmy – różnica średnich zmian wyniku ACQ-6 wyniosła -0,26 (95% CI: -0,56; 0,04) i nie była znamienna statystycznie. Istotne różnice odnotowano natomiast w podgrupie chorych bez wyjściowej alergii: MD = -0,49 (95% CI: -0,87; -0,11) – wynik wskazywał na istotną poprawę kontroli objawów astmy.

W publikacji *Corren 2023* odnaleziono informacje odnośnie analizy w podgrupach chorych z alergią wobec całorocznych alergenów wziewnych (*perennial aeroallergen*) – obecność alergii zdefiniowano jako uzyskanie dodatniego wyniku w teście FEIA dla przynajmniej jednego spośród testowanych alergenów tego rodzaju. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 67. Zmiany średniego wyniku ACQ-6, analiza w podgrupach wyróżnionych względem obecności alergii na całoroczne alergeny wziewne; badania *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
Alergia na całoroczne alergeny wziewne: obecna			
<i>NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023</i>)	▪ N = 310 ▪ Zmiana [punkty]: -1,54 (SE: 0,06)	▪ N = 309 ▪ Zmiana [punkty]: -1,25 (SE: 0,06)	-0,29 (-0,45; -0,13)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)	▪ N = 338 ▪ Zmiana [punkty]: -1,48	▪ N = 333 ▪ Zmiana [punkty]: -1,23	-0,25 (-0,39; -0,10)
Alergia na całoroczne alergeny wziewne: brak			
<i>NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023</i>)	▪ N = 171 ▪ Zmiana [punkty]: -1,52 (SE: 0,08)	▪ N = 154 ▪ Zmiana [punkty]: -1,10 (SE: 0,08)	-0,42 (-0,63; -0,20)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)	▪ N = 185 ▪ Zmiana [punkty]: -1,47	▪ N = 179 ▪ Zmiana [punkty]: -0,98	-0,50 (-0,69; -0,30)

W badaniu *NAVIGATOR* odnotowano istotną poprawę (zmniejszenie) wyniku kwestionariusza ACQ-6, niezależnie od obecności lub braku alergii na całoroczne alergeny, odpowiednio MD = -0,29 (95% CI: -0,45; -0,13) oraz -0,42 (95% CI: -0,63; -0,20), dla porównania tezepelumabu ze standardową terapią. Podobne wyniki obserwowano w połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR*.

5.4.4.1.5 Wyniki w pozostałych raportowanych podgrupach

W badaniu *PATHWAY* przedstawiono również wyniki oceny odpowiedzi ACQ-6 w dodatkowych podgrupach, wyróżnionych na podstawie różnych kryteriów. Dane te podsumowano w tabeli poniżej. Analizę ACQ-6 w podgrupach prowadzono w okresie obserwacji 50 tygodni.

Tabela 68. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), analiza w dodatkowych wyróżnionych podgrupach.

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Badanie <i>PATHWAY</i>			
Status Th2: wysoki (IgE >100 IU/ml i eozynofile ≥140 komórek/μl)	▪ N = 52 ▪ Zmiana [punkty]: -1,33	▪ N = 64 ▪ Zmiana [punkty]: -0,98	-0,34 (-0,66; -0,03); p = 0,034
Status Th2: niski (IgE ≤100 IU/ml lub eozynofile <140 komórek/μl)	▪ N = 56 ▪ Zmiana [punkty]: -1,17	▪ N = 47 ▪ Zmiana [punkty]: -0,77	-0,40 (-0,74; -0,07); p = 0,017
Stężenie periostyny w osoczu: wysokie (≥ mediany)	▪ N = 57 ▪ Zmiana [punkty]: -1,52	▪ N = 58 ▪ Zmiana [punkty]: -0,85	-0,68 (-0,99; -0,36); p < 0,001
Stężenie periostyny w osoczu: niskie (< mediany)	▪ N = 52 ▪ Zmiana [punkty]: -0,96	▪ N = 54 ▪ Zmiana [punkty]: -0,96	-0,00 (-0,32; 0,33); p = 0,980

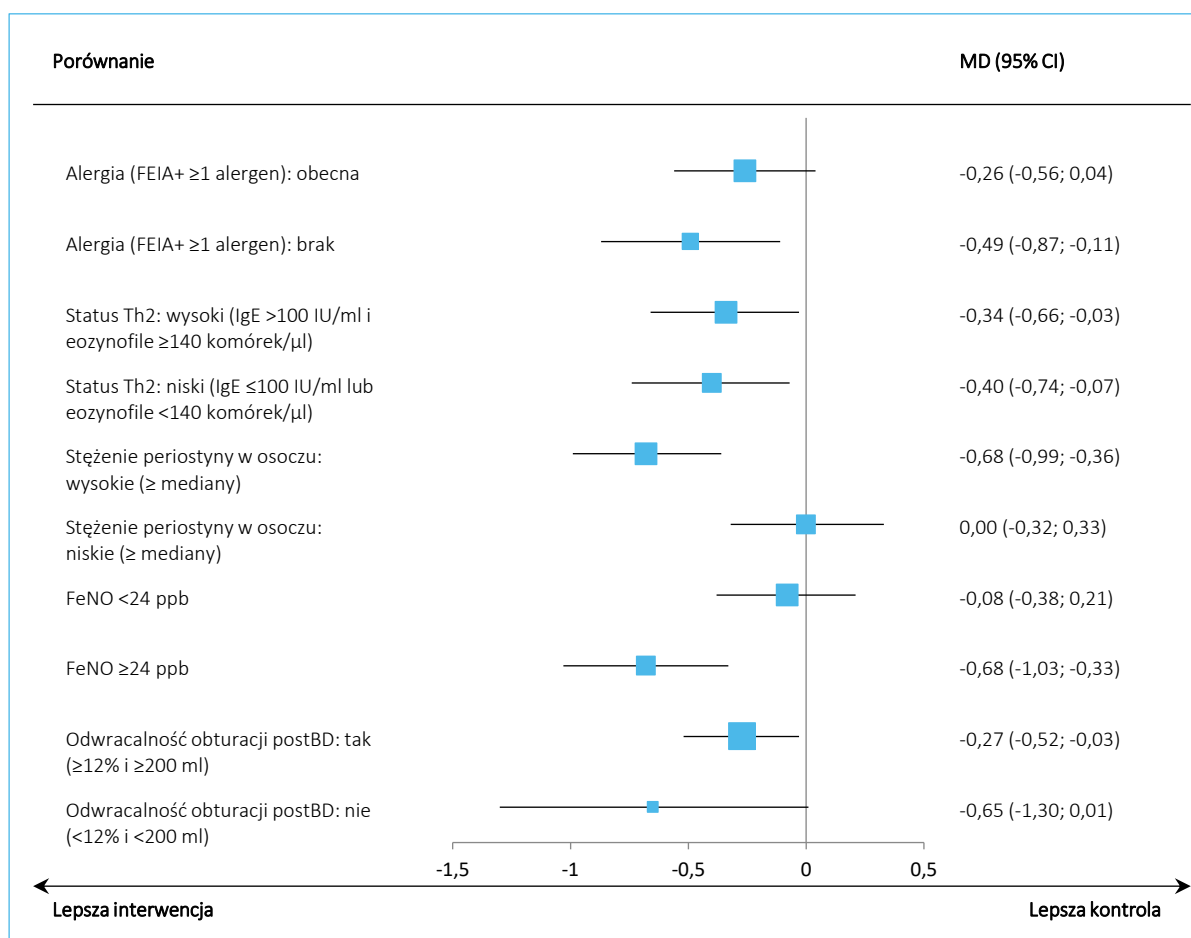
Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
FeNO <24 ppb	▪ N = 60 ▪ Zmiana [punkty]:-1,04	▪ N = 62 ▪ Zmiana [punkty]:-0,96	-0,08 (-0,38; 0,21); p = 0,578
FeNO ≥24 ppb	▪ N = 48 ▪ Zmiana [punkty]:-1,50	▪ N = 50 ▪ Zmiana [punkty]:-0,82	-0,68 (-1,03;-0,33); p < 0,001
Odwracalność obturacji postBD: tak (≥12% i ≥200 ml)	▪ N = 91 ▪ Zmiana [punkty]:-1,17	▪ N = 104 ▪ Zmiana [punkty]:-0,90	-0,27 (-0,52;-0,03); p = 0,029
Odwracalność obturacji postBD: nie (<12% i <200 ml)	▪ N = 19 ▪ Zmiana [punkty]:-1,73	▪ N = 8 ▪ Zmiana [punkty]:-1,08	-0,65 (-1,30; 0,01); p = 0,054
Badanie PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)			
Wyjściowe FeNO: <25	▪ N = 223 ▪ Zmiana [punkty]:-1,26	▪ N = 228 ▪ Zmiana [punkty]:-1,14	-0,13 (-0,30; 0,05)
Wyjściowe FeNO: 25-<50	▪ N = 157 ▪ Zmiana [punkty]:-1,51	▪ N = 145 ▪ Zmiana [punkty]:-1,15	-0,36 (-0,57;-0,14)
Wyjściowe FeNO: ≥50	▪ N = 143 ▪ Zmiana [punkty]:-1,79	▪ N = 148 ▪ Zmiana [punkty]:-1,16	-0,62 (-0,84;-0,41)

W ocenianych podgrupach obserwowano spójny efekt co w całej analizowanej populacji – tezepelumab zmniejszał wynik oceny ACQ-6 w porównaniu z kontrolą, co wskazywało na poprawę kontroli astmy po zastosowaniu tego leku. Odnotowane różnice w większości przypadków przekroczyły próg istotności, z wyjątkiem trzech podgrup: pacjentów z niskim stężeniem periostyny w osoczu, FeNO <24 ppb oraz brakiem odwracalności obturacji mierzonej po zastosowaniu leków rozkurczających oskrzela. W przypadku oceny w połączonej populacji badań PATHWAY/NAVIGATOR, w analizowanych podgrupach również obserwowano istotne statystycznie różnice, z wyjątkiem podgrupy chorych z wyjściowym FeNO <25.

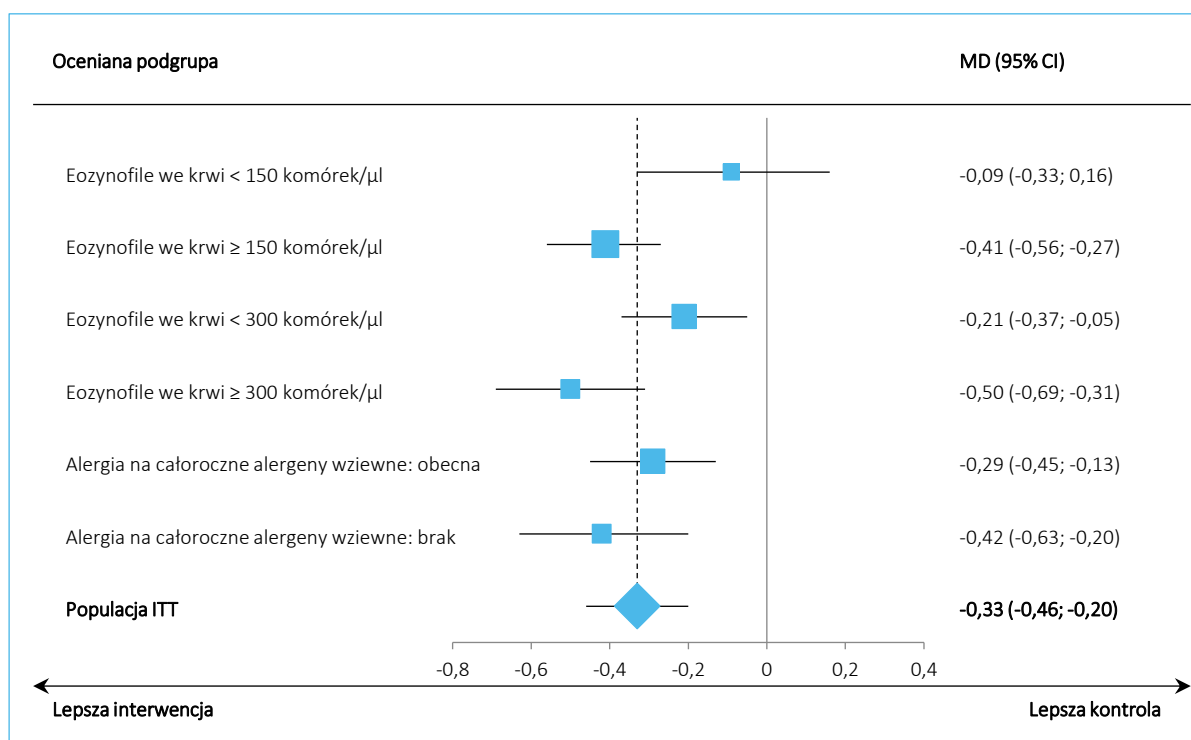
5.4.4.1.6 Podsumowanie wyników w podgrupach

Na wykresach poniżej przedstawiono podsumowanie wyników oceny kontroli astmy według kwestionariusza ACQ-6 w wybranych podgrupach chorych.

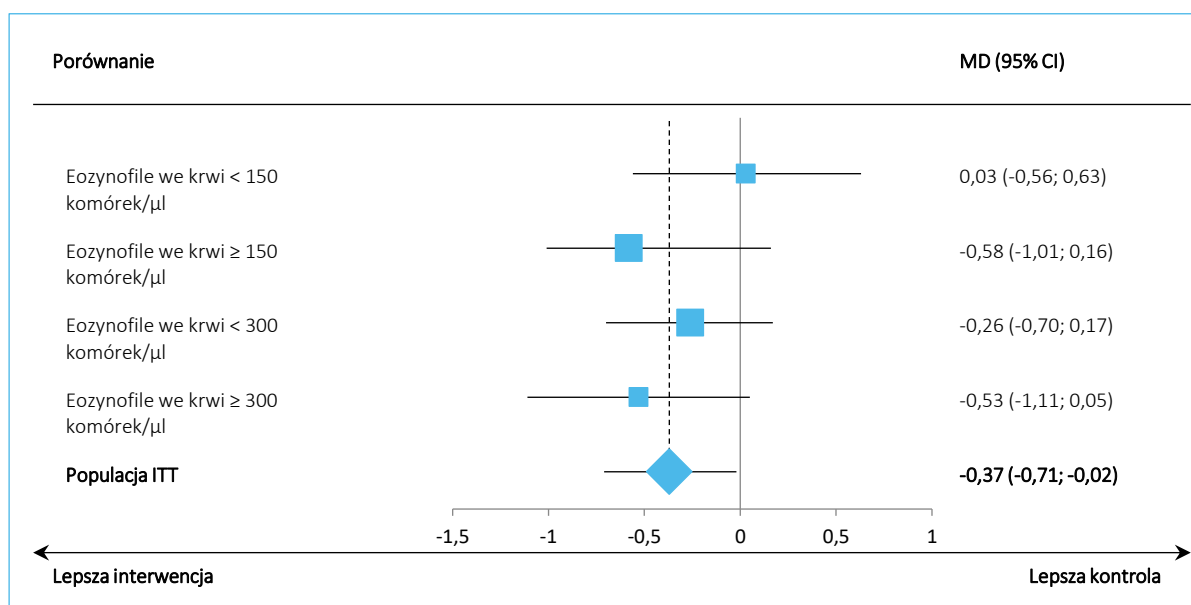
Wykres 29. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie *PATHWAY*.



Wykres 30. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie NAVIGATOR.



Wykres 31. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie SOURCE.



W większości wykonanych porównań, wynik oceny podgrupy wskazywał na spójną wielkość efektu i kierunek, co w populacji ITT.

5.4.4.2 Ocena odpowiedzi na leczenie według ACQ-6

W badaniu *PATHWAY* (publikacja *Corren 2021*) przedstawiono informacje odnośnie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie według kwestionariusza ACQ-6 (poprawa [zmniejszenie] wyniku o przynajmniej 0,5 punktu). Dodatkowo, przedstawiono również odsetki pacjentów uzyskujących określoną kontrolę astmy według wyniku ocenianego kwestionariusza: brak kontroli (wynik $\geq 1,5$ punktu), częściowa kontrola (wynik w przedziale $>0,75$ do $<1,5$ punktów) oraz dobra kontrola (wynik $\leq 0,75$ punktów). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 69. Ocena odpowiedzi na leczenie według wskaźnika ACQ-6; TEZ vs PBO/SoC, analiza w populacji ITT, badanie *PATHWAY* (*Corren 2021*).

Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RB/RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odpowiedź na leczenie w 50 tyg. (zmniejszenie wyniku o $\geq 0,5$ punktu)	90/110 (81,8%)	78/112 (69,6%)	1,17 (1,01; 1,37) p = 0,0361 OR = 1,94 (95% CI: 1,08; 3,47)	0,12 (0,01; 0,23) NNT = 9 (5; 99) p = 0,0324
Niekontrolowana astma (ACQ-6 $\geq 1,5$ punktu)	49*/137 (35,8%)	67*/138 (48,6%)	0,74 (0,56; 0,98) p = 0,0340	-0,13 (-0,24; -0,01) NNT = 8 (5; 83) p = 0,0304
Częściowa kontrola (ACQ-6 $>0,75$ do $<1,5$ punktów)	36*/137 (26,3%)	28*/138 (20,3%)	1,30 (0,84; 2,00) p = 0,2425	0,06 (-0,04; 0,16) p = 0,2390
Dobra kontrola (ACQ-6 $\leq 0,75$ punktów)	28*/137 (20,4%)	19*/138 (13,8%)	1,48 (0,87; 2,53) p = 0,1459	0,07 (-0,02; 0,16) p = 0,1405
Czas do uzyskania częściowej kontroli lub dobrej kontroli astmy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczba zdarzeń: 100 ▪ Mediana: 70,0 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liczba zdarzeń: 87 ▪ Mediana: 119,5 miesięcy 	HR = 1,50 (95% CI: 1,12; 2,00); p = 0,006	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odpowiedź na leczenie (klinicznie istotną poprawę kontroli astmy) uzyskało 81,8% pacjentów otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do 69,6% chorych w grupie placebo. Różnice te były znamienne statystycznie: RB = 1,17 (95% CI: 1,01; 1,37), p = 0,0361, NNT = 9 (95% CI: 5; 99), co potwierdził również wynik obliczeń ilorazu szans przedstawiony przez autorów badania: OR = 1,94 (95% CI: 1,08; 3,47).

Odnotowano również istotne zmniejszenie ryzyka braku kontroli astmy – odsetek pacjentów bez kontroli choroby według kwestionariusza ACQ-6 był niższy w grupie otrzymującej tezepelumab (35,8% vs 48,6%) i obserwowane różnice były istotne statystycznie: RR = 0,74 (95% CI: 0,56; 0,98), p = 0,0340, NNT = 8 (95% CI: 5; 83). Prawdopodobieństwo uzyskania częściowej kontroli lub dobrej kontroli również

liczbowo wskazywało na korzyść tezepelumabu, ale wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej.

Autorzy przedstawili również analizę czasu do uzyskania częściowej kontroli lub dobrej kontroli astmy – w grupie tezepelumabu mediana tego czasu była wyraźnie niższa w porównaniu do grupy kontrolnej (70,0 miesięcy vs 119,5 miesięcy) i różnice te były znamienne statystycznie: HR = 1,50 (95% CI: 1,12; 2,00); p = 0,006.

5.4.5 Dzienniczek objawów astmy (ASD)

5.4.5.1 Zmiany średniego wyniku ASD

5.4.5.1.1 Populacja ITT

Informacje dotyczące zmiany wyniku oceny objawów astmy według wskaźnika opartego na prowadzonym przez pacjenta dzienniku (ASD, ang. *asthma symptoms diary*) przedstawiono w badaniach *NAVIGATOR* oraz *SOURCE* – dane te dla populacji ITT podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 70. Zmiany średniego wyniku ASD, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 528 ▪ Zmiana [punkty]: -0,71 (SE: 0,03) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 531 ▪ Zmiana [punkty]: -0,59 (SE: 0,03) 	-0,12 (-0,19; -0,04); p = 0,002
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 74 ▪ Zmiana [punkty]: -0,36 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 76 ▪ Zmiana [punkty]: -0,26 	-0,10 (-0,29; 0,09)

W badaniu *NAVIGATOR* u chorych stosujących TEZ zaobserwowano średnią zmianę wyniku ASD o wartości -0,71 punktów (SE: 0,03), podczas gdy u osób otrzymujących PBO/SoC zaobserwowano zmianę o wartości -0,59 punktów (SE: 0,03). Różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,12 punktów (95% CI: -0,19; -0,04) i była statystycznie istotna (p = 0,002), co oznaczało istotną statystycznie poprawę objawów astmy po zastosowaniu tezepelumabu. Natomiast w mniejszym badaniu *SOURCE* odnotowano spójny trend, ale wyniki nie przekroczyły istotności statystycznej.

5.4.5.1.2 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii

Informacje o wynikach analizy zmian oceny objawów astmy według wskaźnika opartego na dzienniku pacjenta w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii (wykorzystując próg

150 oraz 300 komórek/ μ l) przedstawiono w badaniu *NAVIGATOR*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 71. Zmiany średniego wyniku ASD, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii; badanie *NAVIGATOR*.

Podgrupa	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Eozynofile we krwi <150 komórek/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 89 ▪ Zmiana [punkty]: -0,53 (SE: 0,05) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 89 ▪ Zmiana [punkty]: -0,53 (SE: 0,05) 	0,00 (-0,15; 0,15)
Eozynofile we krwi \geq 150 komórek/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 285 ▪ Zmiana [punkty]: -0,75 (SE: 0,03) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 266 ▪ Zmiana [punkty]: -0,61 (SE: 0,03) 	-0,15 (-0,24; -0,06)
Eozynofile we krwi <300 komórek/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 220 ▪ Zmiana [punkty]: -0,61 (SE: 0,03) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 209 ▪ Zmiana [punkty]: -0,58 (SE: 0,04) 	-0,03 (-0,12; 0,07)
Eozynofile we krwi \geq 300 komórek/ μ l	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 154 ▪ Zmiana [punkty]: -0,82 (SE: 0,04) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 146 ▪ Zmiana [punkty]: -0,59 (SE: 0,04) 	-0,23 (-0,35; -0,11)

W przypadku obu podgrup eozynofilii zdefiniowanych jako liczba komórek na mikrolitr poniżej zakładanego progu (150 lub 300 komórek), nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Z kolei w podgrupach chorych z wysoką eozynofilią (niezależnie od progu) obserwowany korzystny efekt tezepelumabu, który był istotny statystycznie: MD = -0,15 (95% CI: -0,24; -0,06) w podgrupie chorych z eozynofilią przynajmniej 150 komórek/ μ l, oraz MD = -0,23 (95% CI: -0,35; -0,11).

5.4.5.1.3 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii

W badaniu *NAVIGATOR* (publikacja *Corren 2023*) przedstawiono wyniki oceny dzienniczka astmy (ASD) w podgrupach chorych wyróżnionych względem obecności alergii na całoroczne alergeny wziewne (*perennial aeroallergen*). Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 72. Zmiany średniego wyniku ASD, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej alergii na całoroczne alergeny wziewne; badanie *NAVIGATOR*.

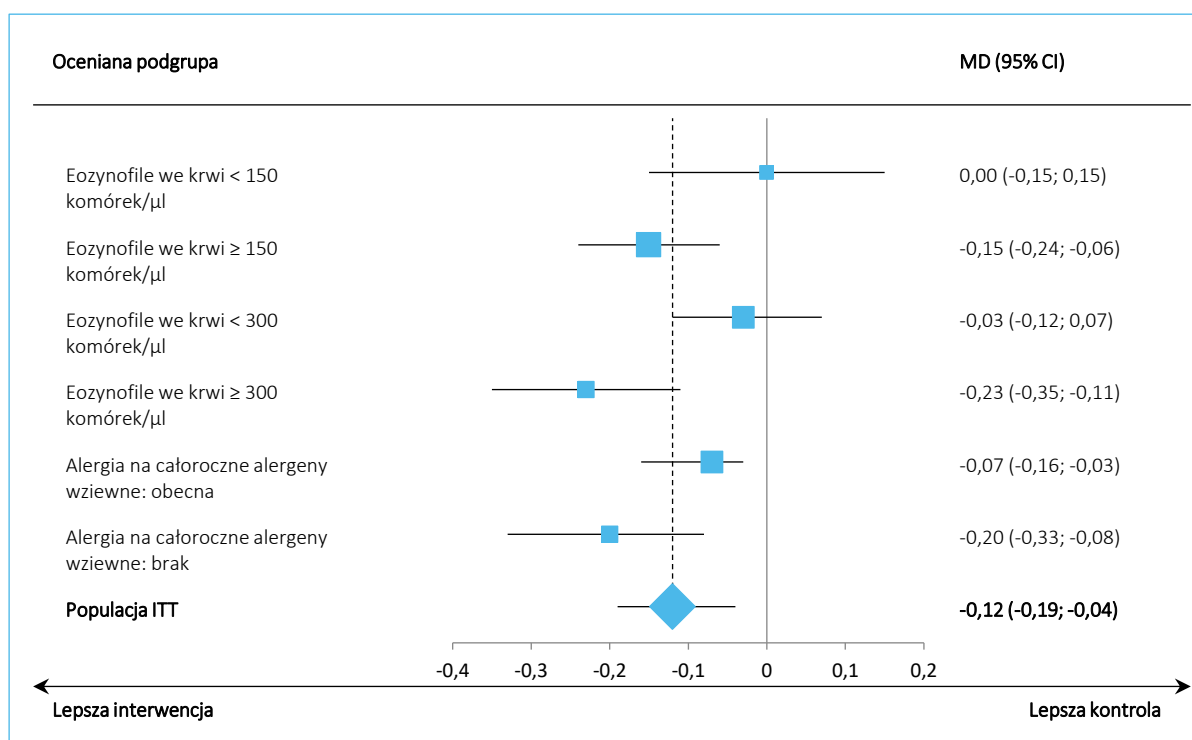
Podgrupa	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Alergia na całoroczne alergeny wziewne: obecna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 227 ▪ Zmiana [punkty]: -0,70 (SE: 0,03) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 218 ▪ Zmiana [punkty]: -0,63 (SE: 0,03) 	-0,07 (-0,16; -0,03)
Alergia na całoroczne alergeny wziewne: brak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 143 ▪ Zmiana [punkty]: -0,72 (SE: 0,04) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 129 ▪ Zmiana [punkty]: -0,51 (SE: 0,05) 	-0,20 (-0,33; -0,08)

W przypadku obu rozpatrywanych podgrup obserwowano poprawę (zmniejszenie) wyniku ASD podczas leczenie tezepelumabem w porównaniu ze standardowym leczeniem. W podgrupie chorych z alergią na całoroczne alergeny wziewne różnice wyniku ASD pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła -0,07 (95% CI: -0,16; -0,03), natomiast w podgrupie bez takiej alergii -0,20 (95% CI: -0,33; -0,08).

5.4.5.1.4 Podsumowanie wyników w podgrupach

Na wykresie poniżej przedstawiono podsumowanie wyników oceny kontroli astmy według dzienniczka pacjenta (ASD) w wybranych podgrupach chorych.

Wykres 32. Zmiany średniego wyniku ASD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie *NAVIGATOR*.



W większości wykonanych porównań, wynik oceny podgrupy wskazywał na podobną wielkość efektu i kierunek, co w populacji ITT.

5.4.5.2 Odpowiedź na leczenie według zmian wyniku ASD

W badaniu *PATHWAY* oceniono prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej przez poprawę wyniku oceny objawów astmy w prowadzonym przez pacjenta dzienniku – przyjęto dwie kategorie odpowiedzi – uzyskanie poprawy o przynajmniej 1 punkt lub uzyskanie poprawy o

przynajmniej 0,5 punktu. Ocenę prowadzono po 52 tygodniach leczenia. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 73. Ocena odpowiedzi na leczenie według wskaźnika ASD; TEZ vs PBO/SoC, analiza w populacji ITT, badanie *PATHWAY* (Corren 2021).

Badanie	TEZ n*/N (%)	PBO/SoC n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odpowiedź po 52 tygodniach (poprawa o przynajmniej 1 punkt)	84/137 (61,3%)	62/138 (44,9%)	1,36 (1,09; 1,71) p = 0,0074	0,16 (0,05; 0,28) NNT = 7 (4; 22) p = 0,0058
Odpowiedź po 52 tygodniach (poprawa o przynajmniej 0,5 punktu)	50/137 (36,5%)	33/138 (23,9%)	1,53 (1,05; 2,21) p = 0,0254	0,13 (0,02; 0,23) NNT = 8 (5; 55) p = 0,0218

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku obu definicji odpowiedzi obserwowano wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią w grupie chorych otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku wskaźnika ASD o przynajmniej jeden punkt było wyższe o 36% w grupie TEZ, RB = 1,36 (95% CI: 1,09; 1,71), p = 0,0074, NNT = 7 (95% CI: 4; 22). Z kolei, prawdopodobieństwo uzyskania poprawy o przynajmniej 0,5 punktu według wskaźnika ASD było wyższe o 53% w grupie TEZ, RB = 1,53 (95% CI: 1,05; 2,21), p = 0,0254, NNT = 8 (95% CI: 5; 55).

5.4.6 Kwestionariusz objawów astmy ASMA

5.4.6.1 Populacja ITT

W badaniu *PATHWAY* ocenę objawów astmy przeprowadzono również przy użyciu kwestionariusza ASMA (ang. *MedImmune Asthma Symptom Score*). Uzyskane wyniki w populacji ITT podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 74. Zmiany średniego wyniku kwestionariusza ASMA; TEZ vs PBO/SoC, populacja ITT, badanie *PATHWAY*.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 105 ▪ Zmiana [punkty]: -0,67 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 118 ▪ Zmiana [punkty]: -0,53 	-0,15 (-0,29; 0,00); p = 0,052

W grupie interwencji (TEZ) średnia zmiana w wyniku kwestionariusza wyniosła -0,67 punktów, podczas gdy w grupie kontrolnej (PBO/SoC) wyniosła -0,53 punkty. Różnica między grupami (MD) wyniosła -0,15

punktów z przedziałem ufności 95% (-0,29; 0,00). Wartość $p = 0,052$ sugeruje, że różnica choć była na granicy, nie przekroczyła istotności statystycznej.

5.4.6.2 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii

Autorzy badania *PATHWAY* przedstawili również wyniki oceny według kwestionariusza ASMA w podziale na podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 75. Zmiany średniego wyniku kwestionariusza ASMA, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii; TEZ vs PBO/SoC, badanie *PATHWAY*.

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Eozynofile we krwi <250 komórek/ μ l	▪ N = 47 ▪ Zmiana [punkty]: -0,56	▪ N = 48 ▪ Zmiana [punkty]: -0,49	-0,07 (-0,29; 0,15); $p = 0,535$
Eozynofile we krwi ≥ 250 komórek/ μ l	▪ N = 58 ▪ Zmiana [punkty]: -0,78	▪ N = 70 ▪ Zmiana [punkty]: -0,57	-0,21 (-0,41; 0,01); $p = 0,038^{\wedge}$

[^] na wykresie prezentującym wyniki przedział ufności wskazuje na brak istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, podczas gdy wartość p wskazywała na istotny wynik – z uwagi na brak wyjaśnienia tej kwestii w tekście publikacji, przyjęto konserwatywnie, że wynik nie jest istotny statystycznie.

W obu analizowanych podgrupach pomimo spójnego efektu jak populacji ogólnej wyniki nie przekroczyły znamienności statystycznej.

5.4.6.3 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii

W badaniu *PATHWAY* wyróżniono również wyniki oceny objawów astmy przy pomocy kwestionariusza ASMA w zależności od wyjściowej obecności alergii (dodatni wynik FEIA+ dla ≥ 1 alergenu regionalnego) – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 76. Zmiany średniego wyniku kwestionariusza ASMA, analiza w podgrupach wyróżnionych względem statusu alergii; TEZ vs PBO/SoC, badanie *PATHWAY*.

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Alergia (FEIA+ ≥ 1 alergen): obecna	▪ N = 60 ▪ Zmiana [punkty]: -0,63	▪ N = 66 ▪ Zmiana [punkty]: -0,53	-0,10 (-0,29; 0,09); $p = 0,323$
Alergia (FEIA+ ≥ 1 alergen): brak	▪ N = 36 ▪ Zmiana [punkty]: -0,72	▪ N = 46 ▪ Zmiana [punkty]: -0,50	-0,22 (-0,47; 0,02); $p = 0,076$

W obu analizowanych podgrupach pomimo spójnego efektu jak populacji ogólnej wyniki nie przekroczyły znamienności statystycznej.

5.4.6.4 Wyniki w pozostałych raportowanych podgrupach

Autorzy badania *PATHWAY* przedstawili również wyniki oceny odpowiedzi na leczenie według kwestionariusza ASMA w różnie zdefiniowanych podgrupach – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 77. Zmiany średniego wyniku kwestionariusza ASMA, analiza w dodatkowych wyróżnionych podgrupach.

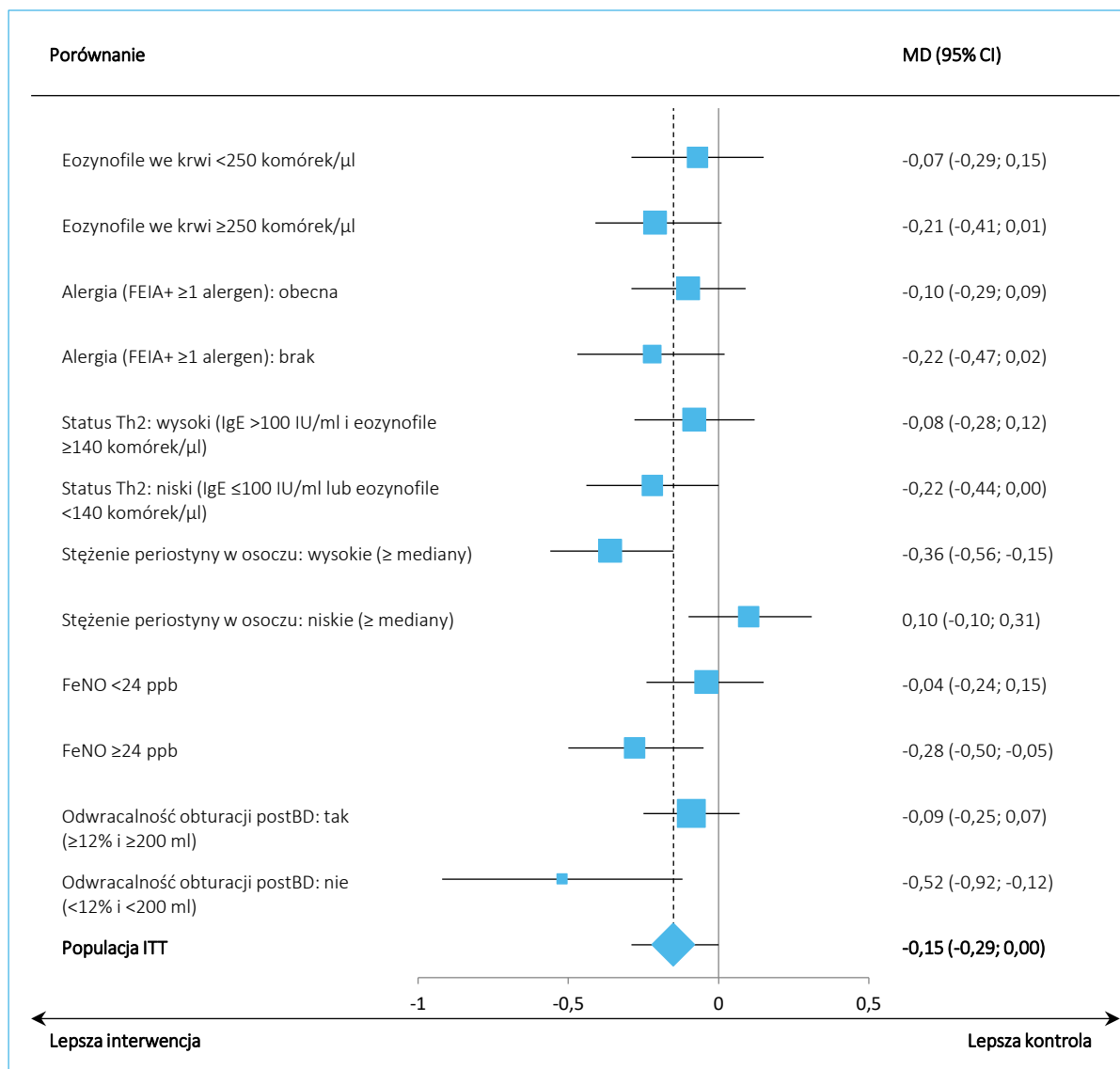
Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Badanie <i>PATHWAY</i>			
Status Th2: wysoki (IgE >100 IU/ml i eozynofile ≥140 komórek/μl)	▪ N = 51 ▪ Zmiana [punkty]: -0,62	▪ N = 65 ▪ Zmiana [punkty]: -0,54	-0,08 (-0,28; 0,12); p = 0,424
Status Th2: niski (IgE ≤100 IU/ml lub eozynofile <140 komórek/μl)	▪ N = 52 ▪ Zmiana [punkty]: -0,72	▪ N = 52 ▪ Zmiana [punkty]: -0,50	-0,22 (-0,44; -0,00); p = 0,046
Stężenie periostyny w osoczu: wysokie (≥ mediany)	▪ N = 56 ▪ Zmiana [punkty]: -0,84	▪ N = 63 ▪ Zmiana [punkty]: -0,48	-0,36 (-0,56; -0,15); p < 0,001
Stężenie periostyny w osoczu: niskie (< mediany)	▪ N = 48 ▪ Zmiana [punkty]: -0,47	▪ N = 55 ▪ Zmiana [punkty]: -0,58	0,10 (-0,10; 0,31); p = 0,322
FeNO <24 ppb	▪ N = 59 ▪ Zmiana [punkty]: -0,60	▪ N = 62 ▪ Zmiana [punkty]: -0,56	-0,04 (-0,24; 0,15); p = 0,662
FeNO ≥24 ppb	▪ N = 44 ▪ Zmiana [punkty]: -0,76	▪ N = 56 ▪ Zmiana [punkty]: -0,49	-0,28 (-0,50; -0,05); p = 0,015
Odwracalność obturacji postBD: tak (≥12% i ≥200 ml)	▪ N = 87 ▪ Zmiana [punkty]: -0,64	▪ N = 108 ▪ Zmiana [punkty]: -0,55	-0,09 (-0,25; 0,07); p = 0,257
Odwracalność obturacji postBD: nie (<12% i <200 ml)	▪ N = 18 ▪ Zmiana [punkty]: -0,82	▪ N = 10 ▪ Zmiana [punkty]: -0,30	-0,52 (-0,92; -0,12); p = 0,012

W większości analizowanych podgrup, podobnie jak w całej analizowanej populacji, odnotowano spójny wpływ tezepelumabu na zmianę wyniku kwestionariusza ASMA, jak w populacji ITT. W przypadku odnotowania istotnych różnic, wskazywały one na korzystny efekt tezepelumabu: MD = -0,22 (95% CI: -0,44; -0,00), p = 0,046 w podgrupie chorych z niskim statusem Th2; MD = -0,36 (95% CI: -0,56; -0,15), p < 0,001 w podgrupie z wysokim stężeniem periostyny w osoczu; MD = -0,28 (95% CI: -0,50; -0,05) w podgrupie z FeNO ≥24 ppb oraz MD = -0,52 (95% CI: -0,92; -0,12), p = 0,012 w podgrupie z brakiem odwracalności obturacji po podaniu leków rozkurczających oskrzela.

5.4.6.5 Podsumowanie wyników w podgrupach

Na wykresie poniżej podsumowano wyniki oceny zmian kwestionariusza ASMA w podgrupach badania *PATHWAY*.

Wykres 33. Zmiany średniego wyniku kwestionariusza ASMA, TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie *PATHWAY*.



W większości analizowanych podgrup obserwowano taki sam kierunek i wielkość efektu, jak w całej analizowanej populacji pacjentów.

5.4.7 Jakość życia – AQLQ(S)+12

5.4.7.1 Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12

5.4.7.1.1 Populacja ITT

W badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE* przedstawiono wyniki oceny zmian średniego wyniku kwestionariusza AQLQ(S)+12 (kwestionariusz oceniający jakość życia u pacjentów z astmą, wersja standaryzowana dla chorych w wieku 12 lat lub więcej) w grupie chorych leczonych tezepelumabem oraz otrzymujących placebo. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

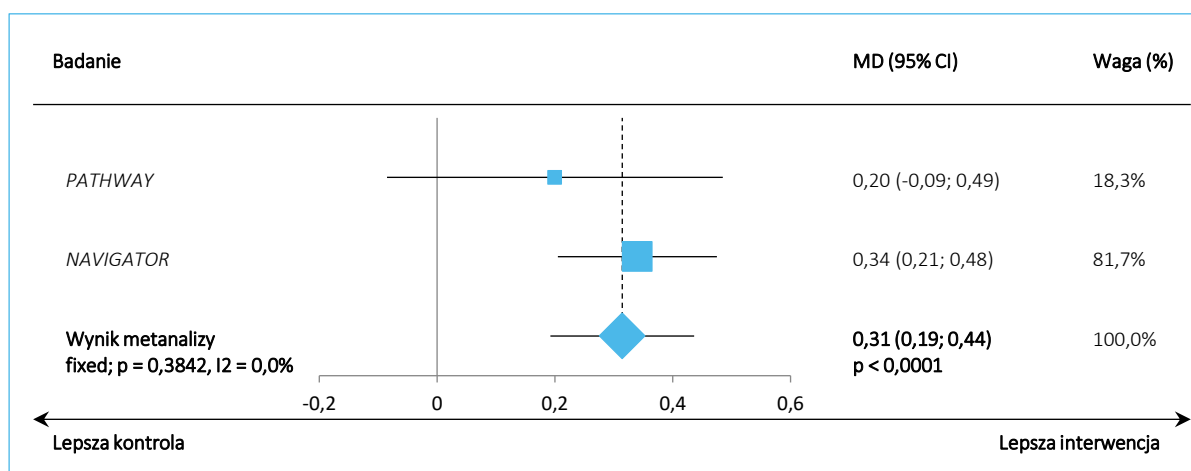
Tabela 78. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 41 ▪ Zmiana [punkty]: 1,17 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 47 ▪ Zmiana [punkty]: 0,97 	0,20 (-0,09; 0,48); p = 0,185
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 527 ▪ Zmiana [punkty]: 1,49 (SE: 0,05) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 529 ▪ Zmiana [punkty]: 1,15 (SE: 0,05) 	0,34 (0,20; 0,47), p < 0,001
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 74 ▪ Zmiana [punkty]: 0,94 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 76 ▪ Zmiana [punkty]: 0,58 	0,36 (0,01; 0,70)

W mniejszym badaniu *PATHWAY* u osób stosujących ocenianą interwencję (tezepelumab, TEZ) średnia zmiana wyniku kwestionariusza AQLQ(S)+12 wyniosła 1,17 punktów, podczas gdy u osób otrzymujących placebo (PBO/SoC) wyniosła 0,97 punktów. Różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,20 punktów (95% CI: -0,09; 0,48) i nie była statystycznie istotna (p = 0,185). W badaniu *NAVIGATOR* u osób stosujących TEZ średnia zmiana wyniku kwestionariusza AQLQ(S)+12 wyniosła 1,49 punktów, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 1,15 punktów. Różnica w grupie TEZ vs PBO/SoC wyniosła 0,34 punktów (95% CI: 0,20; 0,47) i była statystycznie istotna (p < 0,001), co świadczyło o istotnej poprawie jakości życia u pacjentów leczonych tezepelumabem. W badaniu *SOURCE* u osób stosujących TEZ średnia zmiana wyniku kwestionariusza AQLQ(S)+12 wyniosła 0,94 punktów, podczas gdy u osób otrzymujących PBO/SoC wyniosła 0,58 punktów; różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,36 punktów (95% CI: 0,01; 0,70) i również była statystycznie istotna.

Wykorzystując dane z badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*, przeprowadzono metaanalizę zmian średniego wyniku AQLQ(S)+12 u pacjentów otrzymujących tezepelumab lub placebo w ramach grupy kontrolnej.

Wykres 34. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12, TEZ vs PBO/SoC; populacja ITT, badania *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.



Wynik metaanalizy wskazywał na poprawę jakości życia pacjentów po zastosowaniu tezepelumabu: różnica wobec grupy placebo była dodatnia (poprawa jakości życia) i istotna statystycznie: MD = 0,31 (95% CI: 0,19; 0,44), $p < 0,0001$. Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,3842$), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych (*fixed*).

5.4.7.1.2 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii

W badaniu *NAVIGATOR* autorzy przedstawili dodatkowo wyniki oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ(S)+12 w podziale na wybrane podgrupy chorych wyróżnione pod względem wyjściowej eozynofilii, z progiem 150 oraz 300 komórek/ μl . Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii; badanie *NAVIGATOR*.

Podgrupa	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Eozynofile we krwi <150 komórek/ μl	■ N = 122 ■ Zmiana [punkty]: 1,07 (SE: 0,10)	■ N = 119 ■ Zmiana [punkty]: 0,96 (SE: 0,10)	0,11 (-0,16; 0,37)
Eozynofile we krwi ≥ 150 komórek/ μl	■ N = 358 ■ Zmiana [punkty]: 1,62 (SE: 0,06)	■ N = 348 ■ Zmiana [punkty]: 1,21 (SE: 0,06)	0,41 (0,26; 0,57)
Eozynofile we krwi <300 komórek/ μl	■ N = 282 ■ Zmiana [punkty]: 1,31 (SE: 0,06)	■ N = 271 ■ Zmiana [punkty]: -1,10 (SE: 0,06)	0,21 (0,04; 0,39)
Eozynofile we krwi ≥ 300 komórek/ μl	■ N = 198 ■ Zmiana [punkty]: 1,71 (SE: 0,08)	■ N = 196 ■ Zmiana [punkty]: 1,21 (SE: 0,08)	0,51 (0,30; 0,71)

Rozpatrując eozynofilię według progu 150 komórek/ μ l, wśród chorych z niską eozynofilią (<150 komórek/ μ l) liczbowo wyniki wskazywały na korzyść tezepelumabu, ale nie przekroczyły istotności statystycznej, podczas gdy w grupie z eozynofilią \geq 150 komórek/ μ l różnice wskazywały na istotny, korzystny efekt tezepelumabu w poprawie jakości życia pacjentów. W przypadku gdy próg eozynofilii ustalono na 300 komórek, w obu podgrupach (poniżej tej wartości oraz równej lub powyżej) obserwowano istotny, korzystny efekt tezepelumabu.

W tabeli poniżej podsumowano również wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściową liczbę eozynofili, w połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR* (dane z publikacji *Corren 2023b*).

Tabela 80. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12 (po 48 tygodniach), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii, połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR* (*Corren 2023b*).

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Badanie <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)			
Wyjściowa liczba eozynofili: <150 komórek/ μ l	▪ N = 130 ▪ Zmiana [punkty]: 1,06	▪ N = 130 ▪ Zmiana [punkty]: 0,94	0,13 (-0,12; 0,37)
Wyjściowa liczba eozynofili: 150- <300 komórek/ μ l	▪ N = 172 ▪ Zmiana [punkty]: 1,46	▪ N = 163 ▪ Zmiana [punkty]: 1,20	0,27 (0,05; 0,49)
Wyjściowa liczba eozynofili: 300- <450 komórek/ μ l	▪ N = 101 ▪ Zmiana [punkty]: 1,60	▪ N = 95 ▪ Zmiana [punkty]: 1,11	0,49 (0,20; 0,78)
Wyjściowa liczba eozynofili: \geq 450 komórek/ μ l	▪ N = 118 ▪ Zmiana [punkty]: 1,67	▪ N = 126 ▪ Zmiana [punkty]: 1,18	0,49 (0,23; 0,74)

W większości wyróżnionych podgrup obserwowano istotną poprawę wyniku oceny jakości życia wśród pacjentów otrzymujących tezepelumab, w porównaniu z grupą placebo – wyjątek stanowiła podgrupa chorych z wyjściową liczbą eozynofili <150 komórek/ μ l, w obrębie której nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

5.4.7.1.3 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS

Dane dotyczące oceny jakości życia w podgrupie chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS odnaleziono w publikacji *Corren 2023b*, prezentującej wyniki dla połączonej populacji badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 81. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12 (po 48 tygodniach), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS, badania *PATHWAY* i *NAVIGATOR* (połączone populacje, publikacja *Corren 2023b*).

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Badanie <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)			
Stosowanie wyjściowo OCS: tak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 39 ▪ Zmiana [punkty]: 1,26 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 36 ▪ Zmiana [punkty]: 0,76 	0,50 (0,06; 0,94)
Stosowanie wyjściowo OCS: nie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 482 ▪ Zmiana [punkty]: 1,45 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 478 ▪ Zmiana [punkty]: 1,15 	0,31 (0,18; 0,44)

Pacjenci otrzymujący tezepelumab mieli istotną poprawę wyniku oceny jakości życia, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo, niezależnie od tego czy otrzymywali wyjściowo OCS.

5.4.7.1.4 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii

W badaniu *PATHWAY* przedstawiono wyniki oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ(S)+12 w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowej obecności alergii (dodatni wynik FEIA wobec ≥ 1 alergenów), w 48-tygodniowym okresie obserwacji. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 82. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12 (po 48 tygodniach), analiza w podgrupach wyróżnionych względem statusu alergii; badanie *PATHWAY*.

Podgrupa	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Alergia (FEIA+ ≥ 1 alergen): obecna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 57 ▪ Zmiana [punkty]: 1,20 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 63 ▪ Zmiana [punkty]: 1,06 	0,14 (-0,18; 0,46); p = 0,384
Alergia (FEIA+ ≥ 1 alergen): brak	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 34 ▪ Zmiana [punkty]: 1,26 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 35 ▪ Zmiana [punkty]: 0,53 	0,73 (0,31; 1,16); p < 0,001

Wśród chorych z wyjściowo obecną alergią, efekt leczenia tezepelumabem był podobny do tego obserwowanego w grupie kontrolnej – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Z kolei, różnica w zmianie wyniku AQLQ(S)+12 pomiędzy analizowanymi grupami wśród pacjentów bez wyjściowo stwierdzonej alergii była istotna statystycznie i wskazywała na poprawę jakości życia po zastosowaniu tezepelumabu: MD = 0,73 (95% CI: 0,31; 1,16); p < 0,001.

W badaniu *NAVIGATOR* (publikacja *Corren 2023*) przedstawiono wyniki oceny jakości życia (kwestionariusz AQLQ(S)+12) w bardziej sprecyzowanej podgrupie chorych: z alergią wobec całorocznych alergenów wziewnych, zdefiniowaną przez uzyskanie dodatniego wyniku testu FEIA wobec przynajmniej 1 ze wspomnianych alergenów. Analogiczne wyniki dla połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR* odnaleziono również w publikacji *Corren 2023b*. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12, analiza w podgrupach wyróżnionych względem statusu alergii na całoroczne alergeny wziewne; badania *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI) [I]
Alergia na całoroczne alergeny wziewne: obecna			
<i>NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023</i>)	▪ N = 306 ▪ Zmiana [punkty]: 1,55 (SE: 0,06)	▪ N = 307 ▪ Zmiana [punkty]: 1,21 (SE: 0,06)	0,34 (0,17; 0,51)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)	▪ N = 333 ▪ Zmiana [punkty]: 1,49	▪ N = 329 ▪ Zmiana [punkty]: 1,21	0,28 (0,12; 0,44)
Alergia na całoroczne alergeny wziewne: brak			
<i>NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023</i>)	▪ N = 170 ▪ Zmiana [punkty]: 1,37 (SE: 0,08)	▪ N = 151 ▪ Zmiana [punkty]: 1,01 (SE: 0,09)	0,36 (0,13; 0,59)
<i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>)	▪ N = 182 ▪ Zmiana [punkty]: 1,35	▪ N = 172 ▪ Zmiana [punkty]: 0,92	0,43 (0,22; 0,64)

W przypadku obu rozpatrywanych podgrup, obserwowano istotną poprawę jakości życia (zwiększenie wyniku kwestionariusza AQLQ(S)+12): MD = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,51) w podgrupie chorych z alergią na całoroczne alergeny oraz MD = 0,36 (95% CI: 0,13; 0,59) wśród pacjentów bez alergii na alergeny całoroczne. Podobne wyniki obserwowano w połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR*.

5.4.7.1.5 Wyniki w pozostałych raportowanych podgrupach

W badaniu *PATHWAY* raportowano również wynik oceny kwestionariusza AQLQ(S)+12 w szeregu różnych zdefiniowanych podgrup, podobne informacje odnaleziono w publikacji *Corren 2023b* prezentującej wyniki w połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR* – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 84. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12 (po 48 tygodniach), analiza w dodatkowych wyróżnionych podgrupach; TEZ vs PBO/SoC, badania *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY*.

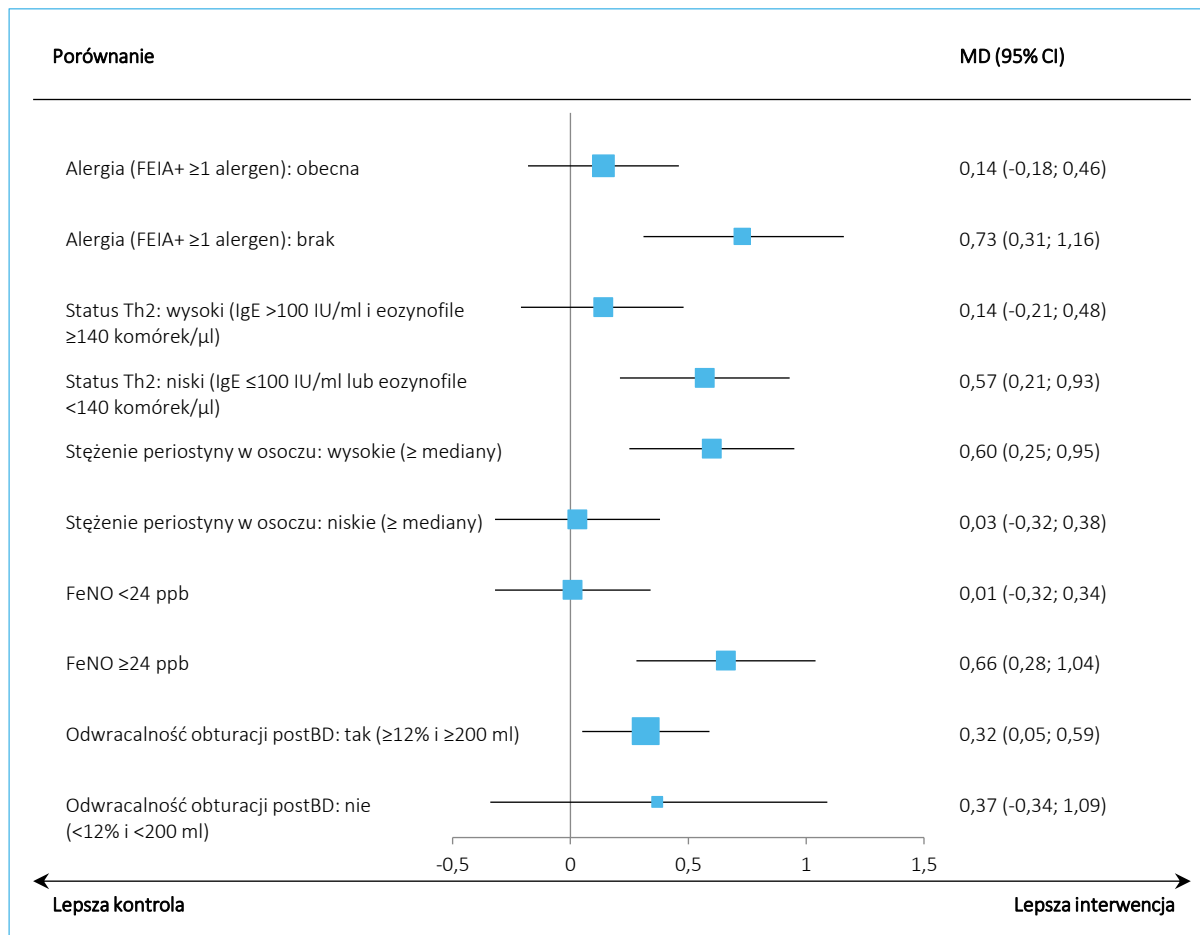
Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Badanie <i>PATHWAY</i>			
Status Th2: wysoki (IgE >100 IU/ml i eozynofile ≥140 komórek/μl)	▪ N = 45 ▪ Zmiana [punkty]: 1,21	▪ N = 60 ▪ Zmiana [punkty]: 1,07	0,14 (-0,21; 0,48); p = 0,434
Status Th2: niski (IgE ≤100 IU/ml lub eozynofile <140 komórek/μl)	▪ N = 51 ▪ Zmiana [punkty]: 1,23	▪ N = 44 ▪ Zmiana [punkty]: 0,66	0,57 (0,21; 0,93); p = 0,002
Stężenie periostyny w osoczu: wysokie (≥ mediany)	▪ N = 46 ▪ Zmiana [punkty]: 1,45	▪ N = 57 ▪ Zmiana [punkty]: 0,84	0,60 (0,25; 0,95); p < 0,001
Stężenie periostyny w osoczu: niskie (< mediany)	▪ N = 50 ▪ Zmiana [punkty]: 1,01	▪ N = 48 ▪ Zmiana [punkty]: 0,98	0,03 (-0,32; 0,38); p = 0,868

Podgrupa chorych	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
FeNO <24 ppb	▪ N = 51 ▪ Zmiana [punkty]: 1,03	▪ N = 56 ▪ Zmiana [punkty]: 1,01	0,01 (-0,32; 0,34); p = 0,937
FeNO ≥24 ppb	▪ N = 44 ▪ Zmiana [punkty]: 1,48	▪ N = 49 ▪ Zmiana [punkty]: 0,82	0,66 (0,28; 1,04); p < 0,001
Odwracalność obturacji postBD: tak (≥12% i ≥200 ml)	▪ N = 79 ▪ Zmiana [punkty]: 1,23	▪ N = 98 ▪ Zmiana [punkty]: 0,91	0,32 (0,05; 0,59); p = 0,019
Odwracalność obturacji postBD: nie (<12% i <200 ml)	▪ N = 18 ▪ Zmiana [punkty]: 1,35	▪ N = 7 ▪ Zmiana [punkty]: 0,98	0,37 (-0,34; 1,09); p = 0,300
Badanie PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)			
Wyjściowe FeNO: <25	▪ N = 219 ▪ Zmiana [punkty]: 1,20	▪ N = 222 ▪ Zmiana [punkty]: 1,11	0,08 (-0,11; 0,27)
Wyjściowe FeNO: 25-<50	▪ N = 155 ▪ Zmiana [punkty]: 1,49	▪ N = 145 ▪ Zmiana [punkty]: 1,10	0,39 (0,16; 0,63)
Wyjściowe FeNO: ≥50	▪ N = 141 ▪ Zmiana [punkty]: 1,78	▪ N = 144 ▪ Zmiana [punkty]: 1,13	0,65 (0,41; 0,89)

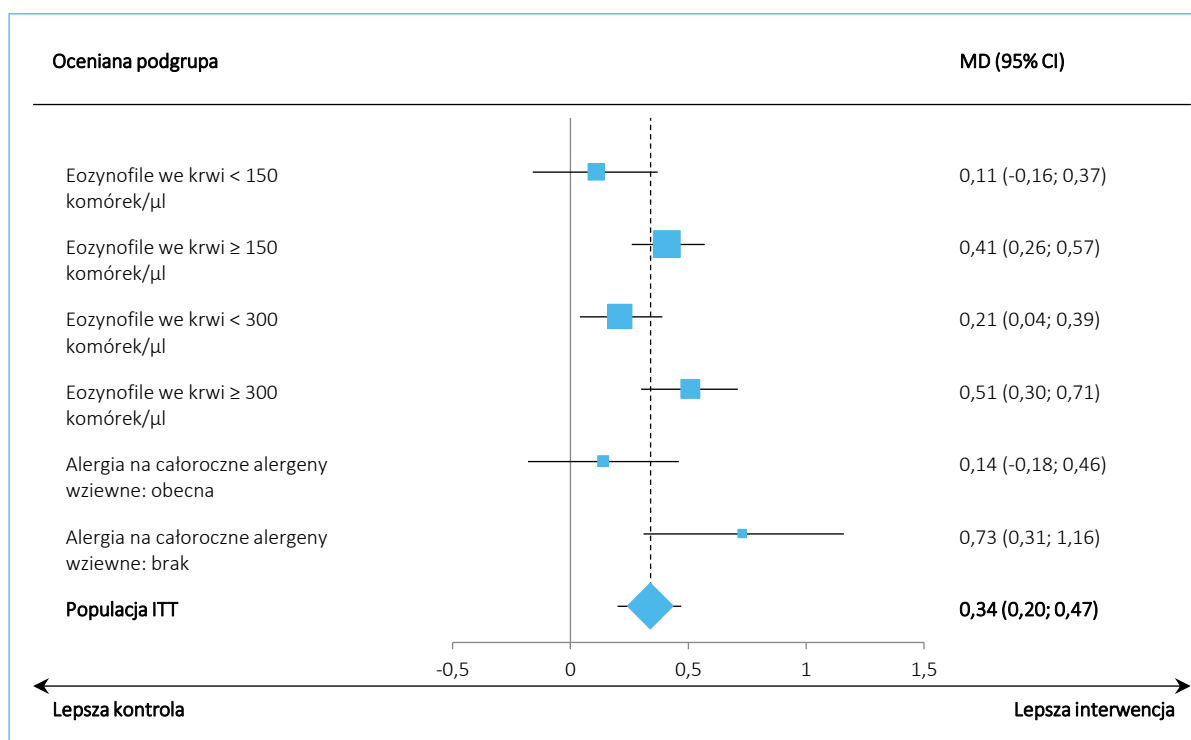
W wyróżnionych podgrupach obserwowano spójny wynik, wskazujący na korzystny wpływ tezepelumabu na jakość życia pacjentów z astmą w porównaniu do leczenia kontrolnego, w części przypadków różnice przekroczyły próg istotności statystycznej.

5.4.7.1.6 Podsumowanie wyników w podgrupach

Na wykresach poniżej podsumowano wyniki oceny jakości życia prowadzonej przy pomocy kwestionariusza AQLQ(S)+12 w podgrupach chorych rozpatrywanych w badaniu *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.

Wykres 35. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12 (po 48 tygodniach), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie *PATHWAY*.

Wykres 36. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12, TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie NAVIGATOR.



Przeprowadzone analizy w podgrupach wskazywały na podobny kierunek i wielkość efektu, co w całej rozpatrywanej populacji. W większości rozpatrywanych podgrup, obserwowane różnice wobec standardowego leczenia były znamienne statystycznie, podobnie jak w całej ocenianej populacji.

5.4.7.2 Ocena odpowiedzi na leczenie według AQLQ(S)+12

W badaniu *PATHWAY* oceniano odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie według kwestionariusza AQLQ(S)+12, definiując odpowiedź jako uzyskanie poprawy (zwiększenie) wyniku o przynajmniej 0,5 punktu. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 85. Ocena odpowiedzi na leczenie według wskaźnika AQLQ(S)+12; TEZ vs PBO/SoC, analiza w populacji ITT, badanie *PATHWAY* (Corren 2021).

Badanie	TEZ n*/N (%)	PBO/SoC n*/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odpowiedź na leczenie w 48 tyg. (zwiększenie wyniku o \geq 0,5 punktu)	105/137 (76,3%)	88/138 (63,8%)	1,20 (1,03; 1,40) p = 0,0209 OR = 1,96 (95% CI: 1,08; 3,57)	0,13 (0,02; 0,24) NNT = 8 (5; 47) p = 0,0184

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odnotowano większy odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie według kwestionariusza AQLQ(S)+12 w grupie otrzymującej tezepelumab, w porównaniu do grupy kontrolnej: 76,3% vs 63,8% i obserwowane różnice były znamienne statystycznie, $RB = 1,20$ (95% CI: 1,03; 1,40), $p = 0,0209$. Obliczony przez autorów badania iloraz szans również wskazywał na istotne zwiększenie odpowiedzi na leczenie w grupie tezepelumabu, w porównaniu z kontrolną: $OR = 1,96$ (95% CI: 1,08; 3,57).

5.4.8 Jakość życia SGRQ

W badaniu *NAVIGATOR* przedstawiono wynik oceny jakości życia chorych poddanych ocenie, przy wykorzystaniu kwestionariusza SGRQ. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 86. Zmiana całkowitego wyniku SGRQ, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 389 ▪ Zmiana [punkty]: -21,91 (SE: 0,96) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 376 ▪ Zmiana [punkty]: -15,86 (SE: 0,97) 	-6,05 (-8,74; -3,37)

Wyniki badań *NAVIGATOR* wskazują, że pacjenci otrzymujący interwencję badaną (tezepelumab, TEZ) odnotowali istotną statystycznie i klinicznie poprawę jakości życia, mierzoną wskaźnikiem SGRQ. Średnia zmiana wyniku tego kwestionariusza dla grupy otrzymującej TEZ wyniosła -21,91 punktów, podczas gdy dla grupy otrzymującej placebo było to -15,86 punktów. Oznacza to, że pacjenci otrzymujący TEZ odnotowali poprawę o 6,05 punktów większą niż pacjenci otrzymujący placebo. Przedział ufności dla tego wyniku (95% CI: -8,74; -3,37) nie zawiera wartości 0, co świadczy o istotności statystycznej tej różnicy.

5.4.8.1 Podgrupy chorych wyróżnionych pod względem obecności alergii

W badaniu *NAVIGATOR* (publikacja *Corren 2023*) wyróżniono wyniki oceny zmian całkowitego wyniku SGRQ w podgrupach pacjentów wydzielonych na podstawie obecności lub braku alergii na całoroczne alergeny wziewne (dodatni wynik testu FEIA przeciwko przynajmniej jednemu z alergenów z tej grupy). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 87. Zmiana całkowitego wyniku SGRQ, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyściowej alergii na całoroczne alergeny wziewne; badanie *NAVIGATOR*.

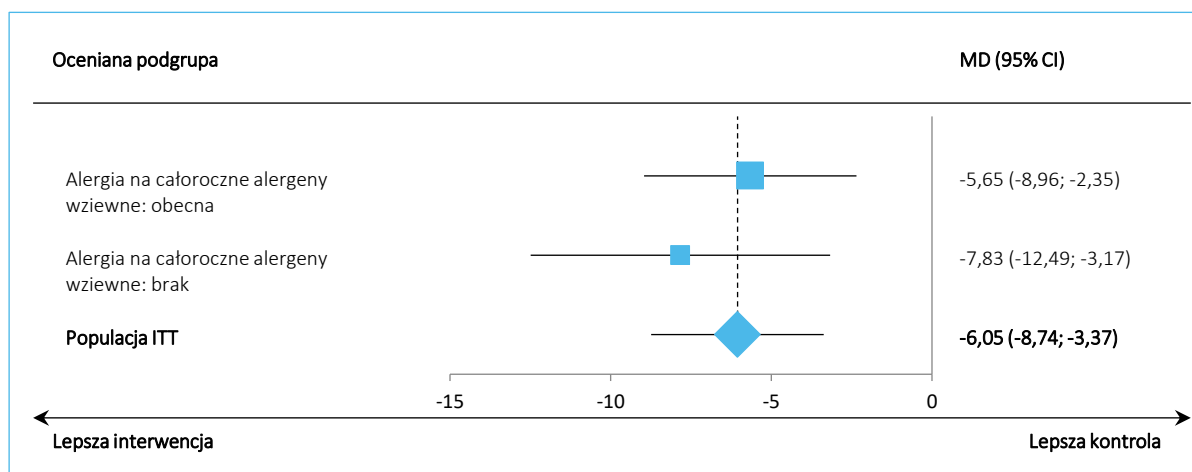
Podgrupa	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Alergia na całoroczne alergeny wziewne: obecna	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 258 ▪ Zmiana [punkty]: -22,89 (SE: 1,20) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 253 ▪ Zmiana [punkty]: -17,24 (SE: 1,19) 	-5,65 (-8,96; -2,35)

Podgrupa	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
Alergia na całoroczne alergeny wziewne: brak	▪ N = 137 ▪ Zmiana [punkty]: -20,45 (SE: 1,63)	▪ N = 118 ▪ Zmiana [punkty]: -12,62 (SE: 1,74)	-7,83 (-12,49; -3,17)

Pacjenci, u których stwierdzono alergię na całoroczne alergeny wziewne oraz chorzy, u których nie stwierdzono takiej alergii, uzyskiwali poprawę jakości życia według kwestionariusza SGRQ po zastosowaniu tezepelumabu, w porównaniu ze standardowym leczeniem, odpowiednio MD = -5,65 (95% CI: -8,96; -2,35) oraz -7,83 (95% CI: -12,49; -3,17).

Wyniki w podgrupach podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 37. Zmiany średniego wyniku kwestionariusza SGRQ, TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupach chorych względem statusu alergii, badanie NAVIGATOR.



5.4.9 Jakość życia EQ-5D-5L

W badaniu NAVIGATOR przedstawiono wyniki oceny jakości życia w skali EQ-5D-5L, w ocenie pacjenta na wizualnej skali analogowej (VAS). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej, a wyższy wynik oznaczał poprawę jakości życia.

Tabela 88. Zmiana wyniku skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
NAVIGATOR	▪ N = 448 ▪ Zmiana [punkty]: 14,64 (SE: 0,71)	▪ N = 435 ▪ Zmiana [punkty]: 11,86 (SE: 0,71)	2,78 (0,81; 4,75)

W badaniu NAVIGATOR, u chorych otrzymujących tezepelumab, odnotowano poprawę w ocenie jakości życia na podstawie wyniku skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L. Średnia zmiana tego wskaźnika wyniosła 14,64 punktu u chorych leczonych tezepelumabem, podczas gdy u chorych otrzymujących placebo

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

zmiana ta wyniosła 11,86 punktu. Różnica między tymi grupami była statystycznie istotna (MD: 2,78 punktów, 95% CI: 0,81; 4,75) i wskazywała (w odczuciu pacjenta) na istotną poprawę jakości życia u pacjentów otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do grupy kontrolnej.

5.4.10 Ocena ogólnej poprawy stanu zdrowia

W badaniu *NAVIGATOR* oceniano ogólną poprawę stanu zdrowia pacjenta w opinii lekarza (CGI, ang. *clinician global impression*) oraz pacjenta (PGI, ang. *patient global impression*). Przedstawiono odsetek pacjentów uzyskujących określoną kategorię poprawy stanu zdrowia – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 89. Ocena ogólnej poprawy stanu zdrowia według lekarza oraz pacjenta; TEZ vs PBO/SoC, analiza w populacji ITT, badanie *NAVIGATOR*.

Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogólna poprawa stanu chorego według oceny lekarza				
Bardzo duża poprawa	96/483 (19,9%)	60/477 (12,6%)	1,58 (1,17; 2,13) p = 0,0025	0,07 (0,03; 0,12) NNT = 14 (9; 38) p = 0,0020
Duża poprawa	199/483 (41,2%)	132/477 (27,7%)	1,49 (1,24; 1,78) p < 0,0001	0,14 (0,08; 0,19) NNT = 8 (6; 14) p < 0,0001
Minimalna poprawa	98/483 (20,3%)	131/477 (27,5%)	0,74 (0,59; 0,93) p = 0,0096	-0,07 (-0,13; -0,02) NNT = 14 (8; 56) p = 0,0089
Brak zmian	77/483 (15,9%)	130/477 (27,3%)	0,58 (0,45; 0,75) p < 0,0001	-0,11 (-0,16; -0,06) NNT = 9 (7; 17) p < 0,0001
Minimalne pogorszenie	11/483 (2,3%)	19/477 (4,0%)	0,57 (0,28; 1,19) p = 0,1343	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,1290
Duże pogorszenie	2/483 (0,4%)	4/477 (0,8%)	0,49 (0,09; 2,68) p = 0,4139	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4049
Bardzo duże pogorszenie	0/483 (0,0%)	1/477 (0,2%)	0,33 (0,01; 8,06) p = 0,4959	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4766
Ogólna poprawa stanu chorego według oceny pacjenta				
Bardzo duża poprawa	255/479 (53,2%)	182/466 (39,1%)	1,36 (1,18; 1,57) p < 0,0001	0,14 (0,08; 0,20) NNT = 8 (5; 13) p < 0,0001
Duża poprawa	103/479 (21,5%)	94/466 (20,2%)	1,07 (0,83; 1,37) p = 0,6146	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6143

Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Minimalna poprawa	71/479 (14,8%)	76/466 (16,3%)	0,91 (0,68; 1,22) p = 0,5287	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5286
Brak zmian	39/479 (8,1%)	99/466 (21,2%)	0,38 (0,27; 0,54) p < 0,0001	-0,13 (-0,18; -0,09) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
Minimalne pogorszenie	6/479 (1,3%)	8/466 (1,7%)	0,73 (0,26; 2,09) p = 0,5566	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5557
Duże pogorszenie	4/479 (0,8%)	6/466 (1,3%)	0,65 (0,18; 2,28) p = 0,5002	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4979
Bardzo duże pogorszenie	1/479 (0,2%)	1/466 (0,2%)	0,97 (0,06; 15,51) p = 0,9845	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9845

W przypadku oceny lekarza, w grupie leczonej interwencją 19,9% pacjentów otrzymało ocenę "bardzo duża poprawa" stanu zdrowia, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten wynosił 12,6%. Różnica między grupami była istotna statystycznie: RB = 1,58 (95% CI: 1,17; 2,13), p = 0,0025, NNT = 14 (95% CI: 9; 38). Również istotnie częściej pacjenci leczeni tezepelumabem uzyskiwali ocenę „duża poprawa”: w grupie leczonej interwencją 41,2% pacjentów otrzymało ocenę "duża poprawa" stanu zdrowia, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten wynosił 27,7%, RB = 1,49 (95% CI: 1,24; 1,78), p < 0,0001, NNT = 8 (95% CI: 6; 14). Odsetek pacjentów ocenionych jako "minimalna poprawa" lub "brak zmian" był istotnie niższy u pacjentów otrzymujących tezepelumab, natomiast w grupie interwencji odsetek pacjentów ocenionych jako "minimalne pogorszenie" lub "duże pogorszenie" i „bardzo duże pogorszenie” był niższy niż w grupie placebo, jednak różnice te nie były istotne statystycznie.

W przypadku oceny pacjenta, w grupie leczonej interwencją 53,2% pacjentów otrzymało ocenę "bardzo duża poprawa" stanu zdrowia, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten wynosił 39,1% - różnice te były istotne statystycznie, RB = 1,36 (95% CI: 1,18; 1,57), p < 0,0001, NNT = 8 (95% CI: 5; 13). Z kolei istotnie mniej pacjentów z grupy tezepelumabu doświadczało braku zmiany stanu zdrowia (kategoria „brak zmian”), natomiast w pozostałych kategoriach nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

5.4.11 Ocena zmniejszenia zużycia OCS

5.4.11.1 Zmniejszenie OCS według ustalonych kategorii

5.4.11.1.1 Populacja ITT

Ocena zmniejszenia zużycia OCS podczas terapii tezepelumabem była celem badania *SOURCE* i jego głównym punktem końcowym była ocena skategoryzowanego procentowego zmniejszenia OCS, przy braku utraty kontroli astmy. Autorzy przedstawili wyniki zarówno w poszczególnych uwzględnianych w ocenie kategoriach, jak i wynik ogólnej oceny w modelu statystycznym porządkowej regresji liniowej (ang. *ordinal logistic regression*) w postaci ilorazu skumulowanej szansy uzyskania wyższej kategorii procentowego zmniejszenia dawki OCS pomiędzy analizowanymi grupami. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 90. Odsetek pacjentów z określoną kategorią zmniejszenia dziennej dawki OCS przy braku kontroli astmy, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badanie *SOURCE*.

Kategoria procentowego zmniejszenia dawki OCS przy braku utraty kontroli astmy, po 48 tygodniach	TEZ n/N (%*)	PBO/SoC n/N (%*)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
ogółem (model „proportional odds”)	-	-	OR = 1,28 (0,69; 2,35), p = 0,43	
90-100%	40/74 (54,1%)	35/76 (46,1%)	1,17 (0,85; 1,62) p = 0,3287	0,08 (-0,08; 0,24) p = 0,3256
75-<90%	5/74 (6,8%)	4/76 (5,3%)	1,28 (0,36; 4,60) p = 0,7010	0,01 (-0,06; 0,09) p = 0,7005
50-<75%	10/74 (13,5%)	14/76 (18,4%)	0,73 (0,35; 1,55) p = 0,4155	-0,05 (-0,17; 0,07) p = 0,4106
0-<50%	5/74 (6,8%)	9/76 (11,8%)	0,57 (0,20; 1,62) p = 0,2928	-0,05 (-0,14; 0,04) p = 0,2810
brak zmiany lub zwiększenie	14/74 (18,9%)	14/76 (18,4%)	1,03 (0,53; 2,00) p = 0,9376	0,00 (-0,12; 0,13) p = 0,9376

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami (TEZ vs PBO/SoC) w skumulowanej szansie uzyskania wyższej kategorii procentowego zmniejszenia dawki OCS: OR = 1,28 (95% CI: 0,69; 2,35), p = 0,43 – tym samym nie odnotowano spodziewanej wyższości tezepelumabu nad terapią standardową w możliwości zmniejszania dziennej dawki OCS (główny punkt końcowy). Podobnie, rozpatrując osobno każdą z analizowanych kategorii, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic

między grupami w prawdopodobieństwie określonego zmniejszenia dziennej dawki kortykosteroidów.

5.4.11.1.2 Podgrupy chorych wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii

Autorzy badania *SOURCE* przedstawili również wyniki oceny zmniejszania OCS w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściową zawartość eozynofilii, przyjmując progi 150 oraz 300 komórek/ μ l. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 91. Odsetek pacjentów z określoną kategorią zmniejszenia dziennej dawki OCS przy braku kontroli astmy, TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii, badanie *SOURCE*.

Kategoria procentowego zmniejszenia OCS przy braku utraty kontroli astmy	TEZ n/N (%*)	PBO/SoC n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Eozynofile we krwi < 150 komórek/μl				
ogółem (model „proportional odds”)	-	-	OR = 0,40 (95% CI: 0,14; 1,13)	
90-100%	8/27 (29,6%)	12/24 (50,0%)	0,59 (0,29; 1,20) p = 0,1461	-0,20 (-0,47; 0,06) p = 0,1304
75-<90%	2/27 (7,4%)	2/24 (8,3%)	0,89 (0,14; 5,83) p = 0,9023	-0,01 (-0,16; 0,14) p = 0,9026
50-<75%	3/27 (11,1%)	2/24 (8,3%)	1,33 (0,24; 7,32) p = 0,7405	0,03 (-0,13; 0,19) p = 0,7370
0-<50%	4/27 (14,8%)	3/24 (12,5%)	1,19 (0,29; 4,77) p = 0,8110	0,02 (-0,17; 0,21) p = 0,8096
brak zmiany lub zwiększenie	10/27 (37,0%)	5/24 (20,8%)	1,78 (0,71; 4,47) p = 0,2213	0,16 (-0,08; 0,41) p = 0,1932
Eozynofile we krwi \geq 150 komórek/μl				
ogółem (model „proportional odds”)	-	-	OR = 2,58 (95% CI: 1,16; 5,75)	
90-100%	32/47 (68,1%)	23/52 (44,2%)	1,54 (1,07; 2,21) p = 0,0197	0,24 (0,05; 0,43) NNH = 5 (3; 21) p = 0,0137
75-<90%	3/47 (6,4%)	2/52 (3,9%)	1,66 (0,29; 9,50) p = 0,5694	0,03 (-0,06; 0,11) p = 0,5689
50-<75%	7/47 (14,9%)	12/52 (23,1%)	0,65 (0,28; 1,50) p = 0,3095	-0,08 (-0,24; 0,07) p = 0,2952
0-<50%	1/47 (2,1%)	6/52 (11,5%)	0,18 (0,02; 1,48) p = 0,1111	-0,09 (-0,19; 0,00) p = 0,0550
brak zmiany lub zwiększenie	4/47 (8,5%)	9/52 (17,3%)	0,49 (0,16; 1,49) p = 0,2100	-0,09 (-0,22; 0,04) p = 0,1852
Eozynofile we krwi < 300 komórek/μl				

Kategoria procentowego zmniejszenia OCS przy braku utraty kontroli astmy	TEZ n/N (%*)	PBO/SoC n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ogółem (model „proportional odds”)	-	-	OR = 0,70 (95% CI: 0,33; 1,47)	
90-100%	22/46 (47,8%)	26/52 (50,0%)	0,96 (0,64; 1,44) p = 0,8302	-0,02 (-0,22; 0,18) p = 0,8298
75-<90%	2/46 (4,4%)	3/52 (5,8%)	0,75 (0,13; 4,31) p = 0,7507	-0,01 (-0,10; 0,07) p = 0,7475
50-<75%	4/46 (8,7%)	7/52 (13,5%)	0,65 (0,20; 2,07) p = 0,4613	-0,05 (-0,17; 0,08) p = 0,4492
0-<50%	4/46 (8,7%)	7/52 (13,5%)	0,65 (0,20; 2,07) p = 0,4613	-0,05 (-0,17; 0,08) p = 0,4492
brak zmiany lub zwiększenie	14/46 (30,4%)	9/52 (17,3%)	1,76 (0,84; 3,68) p = 0,1336	0,13 (-0,04; 0,30) p = 0,1259
Eozynofile we krwi \geq 300 komórek/μl				
ogółem (model „proportional odds”)	-	-	OR = 3,49 (95% CI: 1,16; 10,49)	
90-100%	18/28 (64,3%)	9/24 (37,5%)	1,71 (0,95; 3,08) p = 0,0713	0,27 (0,01; 0,53) p = 0,0457
75-<90%	3/28 (10,7%)	1/24 (4,2%)	2,57 (0,29; 23,13) p = 0,3994	0,07 (-0,07; 0,21) p = 0,3583
50-<75%	6/28 (21,4%)	7/24 (29,2%)	0,73 (0,29; 1,89) p = 0,5223	-0,08 (-0,31; 0,16) p = 0,5222
0-<50%	1/28 (3,6%)	2/24 (8,3%)	0,43 (0,04; 4,44) p = 0,4775	-0,05 (-0,18; 0,08) p = 0,4735
brak zmiany lub zwiększenie	0/28 (0,0%)	5/24 (20,8%)	0,08 (0,00; 1,35) p = 0,0794	-0,21 (-0,38; -0,04) p = 0,0158

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku podgrupy chorych z liczbą eozynofili <150 komórek/ μ l, iloraz szansy uzyskania wyższej kategorii zmniejszenia dawki OCS pomiędzy analizowanymi grupami wyniósł 0,40 (95% CI: 0,14; 1,13) i nie był istotny statystycznie, natomiast w grupie z liczbą eozynofili 150 komórek/ μ l lub więcej iloraz szans wskazywał co prawda na przeciwny efekt, i wynik był istotny: 2,58 (95% CI: 1,16; 5,75). Analogiczne wartości dla podgrupy wyróżnionych względem progu 300 komórek/ μ l wyniosły odpowiednio OR = 0,70 (95% CI: 0,33; 1,47) oraz OR = 3,49 (95% CI: 1,16; 10,49) u chorych z liczbą eozynofili poniżej tego progu, oraz z liczbą eozynofili równą lub wyższą progowej: w pierwszej z tych podgrup wynik nie był istotny statystycznie, natomiast wśród chorych z liczbą eozynofili wynoszącą 300 komórek/ μ l lub więcej wynik był istotny i wskazywał na zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania wyższej kategorii procentowego zmniejszenia dziennej dawki OCS.

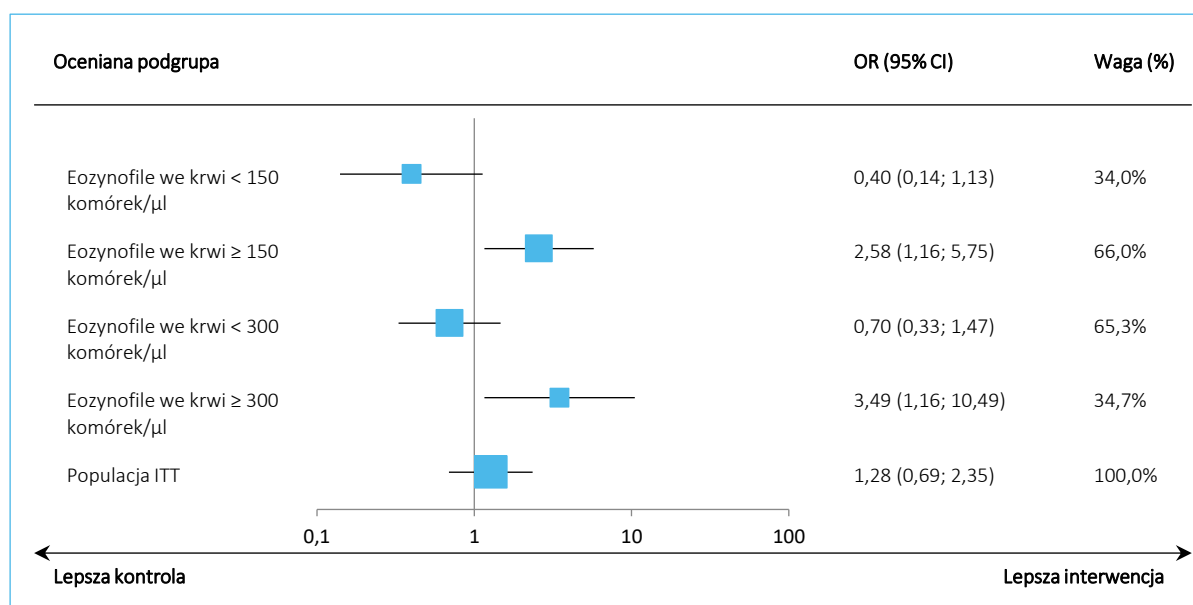
TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Podobnie, w większości przypadków poszczególnych kategorii zmniejszenia OCS rozpatrywanych w ramach podgrup eozynofili obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami – jedynie w podgrupie chorych z liczbą eozynofili we krwi wynoszącą 150 komórek/ μ l odnotowano istotny statystycznie wynik, wskazujący na zwiększenie prawdopodobieństwa zmniejszenia dawki OCS o 90-100% po zastosowaniu tezepelumabu: $RB = 1,54$ (95% CI: 1,07; 2,21), $p = 0,0197$.

Wyniki oceny szansy uzyskania wyższej kategorii procentowego zmniejszenia dziennej dawki OCS (według danych raportowanych przez autorów badania) dla analizy w podgrupach przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej, zestawiając je z wynikiem w populacji ITT.

Wykres 38. Szansa uzyskania wyższej kategorii procentowego zmniejszenia dziennej dawki OCS, TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii, badanie SOURCE.



5.4.11.2 Odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem dziennej dawki OCS

Informacje odnośnie odsetka pacjentów z określonym zmniejszeniem dziennej dawki stosowanych OCS odnaleziono w badaniu SOURCE. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 92. Odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem dziennej dawki OCS przy braku kontroli astmy, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badanie *SOURCE*.

Zmniejszenie dawki OCS	TEZ n/N (%*)	PBO/SoC n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
100% zmniejszenie dziennej dawki OCS	40/74 (54,1%)	35/76 (46,1%)	1,17 (0,85; 1,62) p = 0,3287	0,08 (-0,08; 0,24) p = 0,3256
50% zmniejszenie dziennej dawki OCS	55/74 (74,3%)	53/76 (69,7%)	1,07 (0,87; 1,30) p = 0,5317	0,05 (-0,10; 0,19) p = 0,5308
Odsetek pacjentów z dzienną dawką OCS ≤5 mg	53/74 (71,6%)	55/76 (72,4%)	0,99 (0,81; 1,21) p = 0,9189	-0,01 (-0,15; 0,14) p = 0,9189

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno prawdopodobieństwo 100% zmniejszenia dziennej dawki OCS, jak i 50% zmniejszenia obserwowano częściej w grupie tezepelumabu, ale obserwowane różnice nie przekroczyły progu znaczącości statystycznej. Prawdopodobieństwo zmniejszenia dawki do poziomu ≤5 mg było praktycznie równe w obu grupach. Autorzy publikacji zwracają jednak uwagę, że w badaniu *SOURCE* widoczna była duża odpowiedź w grupie placebo; odsetek pacjentów w grupie PBO (+ SoC) uzyskujących ≥50% redukcję dawki OCS był wysoki (69,7%), co powoduje, że mimo iż w grupie TEZ (+ SoC) ten odsetek wyższy (74,3%), różnice nie przekroczyły progu znaczącości statystycznej. Ten odsetek chorych z redukcją OCS w grupie placebo był znacznie większy niż w pozostałych podobnych badaniach oceniających redukcję dawek OCS. Należy w związku z tym zwrócić uwagę, że okres redukcji dawki OCS w badaniu *SOURCE* wynosił 36 tygodni i był znacznie dłuższy niż w pozostałych podobnych, co umożliwiło większej liczbie chorych redukcję OCS, w tym również w grupie placebo. Ponadto zgodnie z protokołem badania *SOURCE*, badacze byli zachęceni do rozważenia kontynuacji redukcji dziennej dawki OCS także u chorych, u których wystąpiły zaostrzenia lub u których nie osiągnięto pełnej kontroli astmy. Dlatego pacjenci leczeni PBO + SoC mieli możliwość dalszego zmniejszania dawki OCS pomimo wyższego wskaźnika zaostrzeń niż u chorych leczonych TEZ + SoC. Dodatkowo w badaniu *SOURCE* duży odsetek pacjentów (34%) miał wyjściową liczbę eozynofili <150 komórek/μl, 65% pacjentów ≤300 komórek/μl, a tylko 35% pacjentów miało wysoką eozynofilię, czyli >300 komórek/μl. U pacjentów z astmą „nie-eozynofilową” obserwuje się gorszą odpowiedź na kortykosteroidy i dlatego można łatwiej zmniejszyć dawkę OCS. Oczywiście trudno jednoznacznie ocenić ilu z tych chorych rzeczywiście nie wykazywało fenotypu eozynofilowego (prawdziwa astma nie-eozynofilowa), a u ilu niska eozynofilia była konsekwencją przewlekłego stosowania OCS. Niemniej wykonana dodatkowo analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na eozynofilię wskazuje już na istotny statystycznie wpływ tezepelumabu powyżej progu 150 komórek/μl, który jest jeszcze wyższy w podgrupie ≥300 komórek/μl.

W tabeli poniżej zestawiono wyniki oceny prawdopodobieństwa uzyskania zmniejszenia o przynajmniej 50% stosowanej dawki OCS, w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii.

Tabela 93. Odsetek pacjentów z przynajmniej 50% zmniejszeniem dziennej dawki OCS przy braku kontroli astmy, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji z eozynofilią, badanie *SOURCE*.

Zmniejszenie dawki OCS	TEZ n/N (%*)	PBO/SoC n/N (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
50% zmniejszenie dziennej dawki OCS, z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l	42*/47 (89,4%)	37*/52 (71,2%)	1,26 (1,03; 1,53) p = 0,0250	0,18 (0,03; 0,33) NNT = 6 (3; 33) p = 0,0184
50% zmniejszenie dziennej dawki OCS, z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μ l	27*/28 (96,4%)	17*/24 (70,8%)	1,36 (1,04; 1,78) p = 0,0233	0,26 (0,06; 0,45) NNT = 4 (3; 17) p = 0,0099

* Obliczono na podstawie dostępnych danych

Zarówno wśród chorych z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l, jak i wśród chorych z liczbą eozynofilii ≥ 300 komórek/ μ l odnotowano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania opisywanego zmniejszenia dawki OCS po zastosowaniu tezepelumabu, w porównaniu ze standardowym leczeniem, odpowiednio RR = 1,26 (95% CI: 1,03; 1,53), p = 0,0250, NNT = 6 (95% CI: 3,33) oraz 1,36 (95% CI: 1,04; 1,78), p = 0,0233, NNT = 4 (95% CI: 3; 17).

5.4.12 Zużycie leków ratunkowych

Informacje na temat zużycia dodatkowych leków ratunkowych podczas stosowania tezepelumabu lub kontrolnego schematu leczenia odnaleziono w badaniu *NAVIGATOR*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 94. Średnie zużycie leków ratunkowych; TEZ vs PBO/SoC, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 439 ▪ Zmiana średniej tygodniowej liczby użycia: -2,53 (SE: 0,14) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 531 ▪ Zmiana średniej tygodniowej liczby użycia: -2,36 (SE: 0,14) 	-0,17 (-0,55; 0,21)

Średnia liczba użycia leków ratunkowych w grupie otrzymującej ocenianą interwencję (tezepelumab, TEZ) była nieco niższa niż w grupie otrzymującej placebo, ale różnica ta nie była istotna statystycznie: MD = -0,17 (95% CI: -0,55; 0,21). To oznacza, że nie zaobserwowano znaczącego zróżnicowania pomiędzy grupami pod względem zużycia leków ratunkowych. W obu grupach nastąpiło zmniejszenie zużycia tych leków w porównaniu do stanu początkowego, ale różnica pomiędzy grupami nie była istotna.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

5.4.13 Odsetek nocnych wybudzeń wymagających leczenia ratunkowego

W badaniu *NAVIGATOR* przedstawili również liczbę i odsetek pacjentów, którzy doświadczali wybudzeń nocnych wymagających zastosowania leczenia ratunkowego. Dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 95. Średni odsetek wybudzeń nocnych wymagających podania leczenia ratunkowego, analiza w populacji ITT.

Badanie	TEZ	PBO/SoC	MD (95% CI)
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 418 ▪ Zmiana: -33,51 (SE: 1,38) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ N = 395 ▪ Zmiana: -30,22 (SE: 1,39) 	-3,29 (-7,13; 0,54)

W badaniu *NAVIGATOR* stosowanie ocenianej interwencji (tezepelumab, TEZ) wiązało się ze statystycznie istotną (-3,29%; 95% CI: -7,13%, 0,54%) redukcją średniego odsetka wybudzeń nocnych wymagających podania leczenia ratunkowego w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

5.4.14 Ocena klinicznie istotnej remisji w trakcie leczenia

W doniesieniu konferencyjnym *Castro 2022* do badania *NAVIGATOR* przedstawiono informacje odnośnie liczby oraz odsetka pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotną poprawę danego ocenianego parametru (przez spełnienie określonych kryteriów), a także uzyskanie ogólnie klinicznej remisji (uzyskanie odpowiedniej poprawy każdego z ocenianych parametrów). Dane odnośnie liczby pacjentów uzyskujących klinicznie istotną poprawę danego parametru (wraz z definicją takiej poprawy) podsumowano w tabeli poniżej. Autorzy analizy przedstawili również iloraz szans uzyskania klinicznie istotnej poprawy w grupie interwencji wobec grupy kontrolnej, który również podano w tabeli poniżej.

Tabela 96. Ocena klinicznie istotnej remisji w trakcie leczenia prowadzonego w ramach badania *NAVIGATOR* (doniesienie *Castro 2022*).

Klinicznie istotna remisja	TEZ (N = 481)	PBO (N = 459)	OR (95% CI), TEZ vs PBO
ACQ-6: wynik w tygodniu $52 \leq 0,75$			
Odpowiedź, n (%)	174 (40,4%)	106 (26,0%)	1,95 (1,45; 2,62)
Brak odpowiedzi, n (%)	257 (59,6%)	302 (74,0%)	
Czynność płuc: zmiana od wartości wyjściowej FEV1 o >20% lub wartość należąca FEV1 >80% w 52 tygodniu			
Odpowiedź, n (%)	208 (49,5%)	131 (33,2%)	2,07 (1,55; 2,78)
Brak odpowiedzi, n (%)	212 (50,5%)	264 (66,8%)	

Klinicznie istotna remisja	TEZ (N = 481)	PBO (N = 459)	OR (95% CI), TEZ vs PBO
Użycie OCS: brak stosowania OCS w leczeniu zaostrzenia oraz stosowanego profilaktycznie w trakcie 52 tygodni			
Odpowiedź, n (%)	241 (50,1%)	180 (39,2%)	1,57 (1,21; 2,04)
Brak odpowiedzi, n (%)	240 (49,9%)	279 (60,8%)	
Zaostrzenia: brak zaostrzenia choroby w trakcie 52 tygodni leczenia			
Odpowiedź, n (%)	270 (56,1%)	184 (40,1%)	1,92 (1,48; 2,49)
Brak odpowiedzi, n (%)	211 (43,9%)	275 (59,9%)	
Ocena stanu zdrowia przez lekarza: wynik CGI-C w 52 tygodniu „znaczna poprawa” lub „bardzo znaczna poprawa”			
Odpowiedź, n (%)	261 (61,1%)	164 (39,7%)	2,54 (1,90; 3,38)
Brak odpowiedzi, n (%)	166 (38,9%)	249 (60,3%)	
Ocena stanu zdrowia przez pacjenta: ocena PGI-S w 52 tygodniu „brak objawów” lub „minimalne objawy”			
Odpowiedź, n (%)	327 (76,9%)	295 (73,0%)	1,26 (0,91; 1,74)
Brak odpowiedzi, n (%)	98 (23,1%)	109 (27,0%)	
Kliniczna remisja: spełnienie wszystkich powyższych kryteriów			
Odpowiedź, n (%)	53 (12,7%)	17 (4,4%)	3,31 (1,86; 5,88)
Brak odpowiedzi, n (%)	364 (87,3%)	369 (95,6%)	

Ogółem, szansa uzyskania istotnej klinicznie poprawy była istotnie wyższa u pacjentów otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo w większości ocenianych parametrów, z wyjątkiem oceny stanu zdrowia przez pacjenta – szansa uzyskania klinicznie istotnej poprawy tego parametru nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Klinicznie istotną remisję (definiowaną przez uzyskanie klinicznie istotnej poprawy we wszystkich rozpatrywanych parametrach) uzyskiwało istotnie więcej chorych otrzymujących tezepelumab: 12,7% vs 4,4%, OR = 3,31 (95% CI: 1,86; 5,88).

Odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Jackson 2023*, gdzie przedstawiono z kolei informacje o pacjentach, którzy uzyskali poprawę równą dwukrotności minimalnej istotnej klinicznie poprawy (MICD) w zakresie oceny ACQ-6, AQLQ(S)+12, ASD (średni tygodniowy wynik) oraz SGRQ. Opisywana poprawa została zdefiniowana jako zmiana od wartości wyjściowej ≤ -1 punktu skali ACQ-6 oraz skali ADS, ≥ 1 punktu w skali AQLQ(S)+12 oraz ≤ -8 dla ogólnego wyniku skali SGRQ. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 97. Ocena prawdopodobieństwa uzyskania dwukrotności minimalnej istotnej klinicznie różnicy wartości ocenianego parametru w ramach badania *NAVIGATOR* (doniesienie *Jackson 2023*).

Czas oceny	TEZ (N = 528)	PBO (N = 531)	OR (95% CI), TEZ vs PBO
2×MICD: ACQ-6 (zmiana ≤-1 punktu)			
Pierwszy punkt czasowy oceny (2 tydzień)	201/502 (40,0%)	151/498 (30,3%)	1,67 (1,28; 2,19)
52 tydzień	352/485 (72,6%)	282/472 (59,7%)	1,87 (1,43; 2,45)
2×MICD: AQLQ(S)+12 (zmiana ≥1 punktu)			
Pierwszy punkt czasowy oceny (4 tydzień)	218/511 (42,7%)	178/509 (35,0%)	1,40 (1,08; 1,83)
52 tydzień	308/480 (64,2%)	245/467 (52,5%)	1,74 (1,34; 2,27)
2×MICD: średni tygodniowy wynik ASD (zmiana ≤-1 punktu)			
Pierwszy punkt czasowy oceny (1 tydzień)	21/514 (4,1%)	8/520 (1,5%)	2,99 (1,23; 7,26)
52 tydzień	119/374 (31,8%)	95/355 (26,6%)	1,53 (1,07; 2,18)
2×MICD: SGRQ (zmiana ≤-8 punktu)			
Pierwszy punkt czasowy oceny (24 tydzień)	296/408 (72,5%)	242/401 (60,3%)	1,73 (1,27; 2,34)
52 tydzień	297/397 (74,8%)	240/385 (62,3%)	1,81 (1,32; 2,49)

Ogółem, poprawę wyniku danego punktu końcowego wynoszącą dwukrotność minimalnej istotnej klinicznie różnicy obserwowano u istotnie większego odsetka pacjentów otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. W 52 tygodniu badania iloraz szans uzyskania takiej poprawy ACQ-6 dla porównania TEZ vs PBO wynosił 1,87 (95% CI: 1,43; 2,45), w przypadku oceny AQLQ(S)+12 wynosił 1,74 (95% CI: 1,34; 2,27), oceny ASD – 1,53 (95% CI: 1,07; 2,18) a także 1,81 (95% CI: 1,32; 2,49) w przypadku SGRQ. Istotnie statystycznie różnice były obserwowane już od pierwszych punktów pomiaru danego parametru.

5.4.15 Ocena skuteczności w fazie wydłużonej – badanie *DESTINATION*

5.4.15.1 Populacja ITT

W badaniu *DESTINATION* oceniano pacjentów uczestniczących w badaniach *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*, których leczono przez dodatkowy rok (łącznie pacjenci byli leczeni i obserwowani przez 104 tygodnie). Wyniki oceny skuteczności klinicznej (publikacja *Menzies-Gow 2023*) dla pacjentów uczestniczących w tej fazie wydłużonej podsumowano w tabeli poniżej. Analiza główna była wykonana w populacji pacjentów, którzy byli poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej jedną dawkę interwencji bez względu na to, czy zostali włączeni do badania *DESTINATION*. Dodatkowa analiza została wykonana w populacji pacjentów włączonych do badania *DESTINATION*.

Tabela 98. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badanie DESTINATION (Menzies-Gow 2023).

Badanie	TEZ (wg randomizacji) N, częstość (95% CI)	PBO/SoC (wg randomizacji) N, częstość (95% CI)	Stosunek częstości (95% CI)
AAER w ciągu 104 tygodni			
Analiza główna			
NAVIGATOR	▪ N = 528 ▪ AAER: 0,82 (0,71; 0,95)	▪ N = 531 ▪ AAER: 1,93 (1,70; 2,20)	0,42 (0,35; 0,51)
	Analiza dodatkowa		
NAVIGATOR	▪ N = 415 ▪ AAER: 0,72 (0,62; 0,83)	▪ N = 206 ▪ AAER: 1,43 (1,18; 1,72)	0,50 (0,40; 0,63)
	Analiza główna		
SOURCE	▪ N = 74 ▪ AAER: 1,07 (0,76; 1,51)	▪ N = 76 ▪ AAER: 1,76 (1,27; 2,45)	0,61 (0,38; 0,96)
	Analiza dodatkowa		
SOURCE	▪ N = 60 ▪ AAER: 0,88 (0,61; 1,27)	▪ N = 32 ▪ AAER: 1,34 (0,84; 2,15)	0,66 (0,37; 1,19)
	AAER związane z hospitalizacją lub wizytą na oddziale ratunkowym w ciągu 104 tygodni		
Analiza główna			
NAVIGATOR	▪ N = 528 ▪ AAER: 0,05 (0,03; 0,08)	▪ N = 531 ▪ AAER: 0,25 (0,17; 0,35)	0,21 (0,13; 0,36)
	Analiza dodatkowa		
NAVIGATOR	▪ N = 415 ▪ AAER: 0,04 (0,03; 0,07)	▪ N = 206 ▪ AAER: 0,11 (0,07; 0,18)	0,39 (0,22; 0,69)
	Analiza główna		
SOURCE	▪ N = 74 ▪ AAER: 0,10 (0,04; 0,27)	▪ N = 76 ▪ AAER: 0,24 (0,12; 0,51)	0,41 (0,14; 1,22)
	Analiza dodatkowa		
SOURCE	▪ N = 60 ▪ AAER: 0,06 (0,01; 0,21)	▪ N = 32 ▪ AAER: 0,20 (0,04; 0,93)	0,27 (0,05; 1,63)
	Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD [l]		
NAVIGATOR	▪ Śr. pocz. (SD): 2,07 (0,77)	▪ Śr. pocz. (SD): 2,1 (0,76)	MD = 0,08 (0,02; 0,15)
	▪ N1: 527	▪ N1: 531	
	▪ N2: 342	▪ N2: 172	
	▪ Śr. zmiana (SE): 0,20 (0,02)	▪ Śr. zmiana (SE): 0,12 (0,02)	
SOURCE	▪ Śr. pocz. (SD): 1,80 (0,54)	▪ Śr. pocz. (SD): 1,81 (0,73)	MD = 0,19 (0,03; 0,35)
	▪ N1: 73	▪ N1: 76	
	▪ N2: 50	▪ N2: 25	
	▪ Śr. zmiana (SE): 0,20 (0,05)	▪ Śr. zmiana (SE): 0,01 (0,06)	

Badanie	TEZ (wg randomizacji) N, częstość (95% CI)	PBO/SoC (wg randomizacji) N, częstość (95% CI)	Stosunek częstości (95% CI)
Zmiana średniego wyniku ACQ-6			
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Śr. pocz. (SD): 2,82 (0,81) ▪ N1: 527 ▪ N2: 386 ▪ Śr. zmiana (SE): -1,61 (0,05) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Śr. pocz. (SD): 2,79 (0,82) ▪ N1: 531 ▪ N2: 194 ▪ Śr. zmiana (SE): -1,31 (0,06) 	MD = -0,30 (-0,45; -0,15)
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Śr. pocz. (SD): 2,48 (1,07) ▪ N1: 72 ▪ N2: 58 ▪ Śr. zmiana (SE): -1,06 (0,13) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Śr. pocz. (SD): 2,46 (1,03) ▪ N1: 76 ▪ N2: 26 ▪ Śr. zmiana (SE): -0,37 (0,18) 	MD = -0,69 (-1,12; -0,25)
Zmiana całkowitego wyniku SGRQ			
<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Śr. pocz. (SD): 55,17 (19,51) ▪ N1: 417 ▪ N2: 310 ▪ Śr. zmiana (SE): -26,97 (0,96) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Śr. pocz. (SD): 52,81 (19,00) ▪ N1: 413 ▪ N2: 153 ▪ Śr. zmiana (SE): -20,92 (1,25) 	MD = -6,05 (-9,15; -2,94)
<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Śr. pocz. (SD): 56,71 (20,61) ▪ N1: 66 ▪ N2: 58 ▪ Śr. zmiana (SE): -22,29 (2,55) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Śr. pocz. (SD): 58,67 (18,50) ▪ N1: 69 ▪ N2: 26 ▪ Śr. zmiana (SE): -12,25 (3,55) 	MD = -10,04 (-18,73; -1,36)

TEZ grupa pacjentów otrzymujących tezepelumab w badaniu podstawowym oraz w badaniu *DESTINATION*;

PBO/SoC grupa pacjentów otrzymujących placebo w badaniu podstawowym oraz w badaniu *DESTINATION*;

Śr. pocz. średnia wartość początkowa;

N1 liczba pacjentów uwzględniona w analizie (liczba pacjentów z dostępnymi danymi dla ≥ 1 zmiany wartości w czasie jakiegokolwiek wizyty po rozpoczęciu badania względem wartości początkowej);

N2 liczba pacjentów z dostępnymi danymi dla każdego punktu czasowego dla zmiany wartości względem wartości początkowej.

W przypadku oceny AAER ogółem, obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń u pacjentów otrzymujących tezepelumab w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno wśród pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu *NAVIGATOR*, stosunek częstości: 0,42 (95% CI: 0,35; 0,51), jak i w badaniu *SOURCE*: 0,61 (95% CI: 0,38; 0,96). W populacji pacjentów uczestniczących wyjściowo w badaniu *NAVIGATOR* czas do pierwszego zaostrzenia astmy był istotnie dłuższy u chorych przydzielonych do leczenia tezepelumabem niż do placebo, HR = 0,64 (95% CI: 0,54; 0,75). W dłuższym okresie obserwacji potwierdzono więc istotną skuteczność tezepelumabu w zmniejszaniu rocznej liczby zaostrzeń, którą obserwowano w badaniach prowadzonych w rocznym okresie obserwacji.

Podobnie, obserwowano zmniejszenie częstości zaostrzeń związanych z hospitalizacją lub wizytą na oddziale ratunkowym po zastosowaniu tezepelumabu, ale stosunek częstości w obu grupach wskazywał na istotny statystycznie wynik jedynie w grupie pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu *NAVIGATOR*: 0,21 (95% CI: 0,13; 0,36), natomiast u pacjentów uczestniczących w badaniu *SOURCE* wynik nie był znamieny: 0,41 (95% CI: 0,14; 1,22).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

W badaniu *DESTINATION* obserwowano utrzymującą się poprawę czynności płuc (ocena zmian absolutnych wartości FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela), zwiększenia kontroli astmy (zmiana średniego wyniku ACQ-6) oraz poprawy jakości życia (zmiana całkowitego wyniku SGRQ) w wyniku leczenia tezepelumabem. Poprawa ta była istotnie statystycznie większa w porównaniu do stosowania placebo.

5.4.15.2 Podgrupy chorych wyróżnione względem wybranych czynników

W publikacji *Menzies-Gow 2023* przedstawiono również wyniki oceny rocznej częstości zaostrzeń w podziale na wybrane podgrupy chorych – pacjentów z eozynofilią wyróżnioną pod względem dwóch progów liczby eozynofili (150 oraz 300 komórek/ μ l), podgrupy wyróżnionej na podstawie poziomu FeNO, podgrupy wyróżnionej pod względem statusu alergii, wieku, liczby zaostrzeń w roku poprzedzającym włączenie do badania, obecności polipów nosowych w okresie 2 lat przed randomizacją, dawki wziewnych kortykosteroidów oraz leczenia podtrzymującego doustnymi kortykosteroidami. Podgrupy chorych dotyczyły jedynie pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu *NAVIGATOR*. Dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 99. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupach wśród pacjentów wcześniej uczestniczących w badaniu *NAVIGATOR*, badanie *DESTINATION* (*Menzies-Gow 2023*).

Podgrupa	TEZ (wg randomizacji) N, częstość	PBO/SoC (wg randomizacji) N, częstość	Stosunek częstości (95% CI)
Liczba eozynofili [komórki/μl]			
<300	▪ N = 309 ▪ AAER: 0,88	▪ N = 309 ▪ AAER: 1,60	0,55 (0,44; 0,70)
\geq 300	▪ N = 219 ▪ AAER: 0,73	▪ N = 222 ▪ AAER: 2,46	0,30 (0,22; 0,39)
<150	▪ N = 138 ▪ AAER: 0,82	▪ N = 138 ▪ AAER: 1,55	0,53 (0,37; 0,76)
\geq 150	▪ N = 390 ▪ AAER: 0,82	▪ N = 393 ▪ AAER: 2,08	0,40 (0,32; 0,49)
Wyściowy poziom FeNO [ppb]			
<25	▪ N = 213 ▪ AAER: 0,90	▪ N = 220 ▪ AAER: 1,40	0,64 (0,48; 0,86)
\geq 25	▪ N = 309 ▪ AAER: 0,75	▪ N = 307 ▪ AAER: 2,37	0,32 (0,25; 0,40)

Podgrupa	TEZ (wg randomizacji) N, częstość	PBO/SoC (wg randomizacji) N, częstość	Stosunek częstości (95% CI)
Status alergii			
FEIA+ dla jakiegokolwiek sezonowego alergenu	▪ N = 339 ▪ AAER: 0,77	▪ N = 341 ▪ AAER: 1,84	0,42 (0,33; 0,53)
FEIA- dla wszystkich ocenianych sezonowych alergenów	▪ N = 184 ▪ AAER: 0,94	▪ N = 177 ▪ AAER: 2,09	0,45 (0,33; 0,61)
Wiek w momencie włączenia			
≥12 do <18 lat	▪ N = 41 ▪ AAER: 0,56	▪ N = 41 ▪ AAER: 0,78	0,72 (0,36; 1,45)
≥18 do <65 lat	▪ N = 391 ▪ AAER: 0,88	▪ N = 416 ▪ AAER: 2,11	0,42 (0,34; 0,51)
≥65 lat	▪ N = 96 ▪ AAER: 0,65	▪ N = 74 ▪ AAER: 1,73	0,38 (0,24; 0,60)
Liczba zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym włączenie			
≤2	▪ N = 310 ▪ AAER: 0,61	▪ N = 325 ▪ AAER: 1,23	0,49 (0,39; 0,63)
>2	▪ N = 218 ▪ AAER: 1,10	▪ N = 206 ▪ AAER: 1,11	0,35 (0,27; 0,46)
Obecność polipów w nosie w ciągu 2 lat przed randomizacją			
Tak	▪ N = 42 ▪ AAER: 0,39	▪ N = 41 ▪ AAER: 2,65	0,15 (0,07; 0,29)
Nie	▪ N = 486 ▪ AAER: 0,86	▪ N = 490 ▪ AAER: 1,88	0,46 (0,38; 0,55)
Dawka wziewnych kortykosteroidów (ICS)			
Umiarkowana	▪ N = 131 ▪ AAER: 0,85	▪ N = 132 ▪ AAER: 1,18	0,71 (0,49; 1,04)
Wysoka	▪ N = 397 ▪ AAER: 0,81	▪ N = 398 ▪ AAER: 2,22	0,36 (0,29; 0,45)
Leczenie podtrzymujące doustnymi kortykosteroidami (OCS)			
Tak	▪ N = 49 ▪ AAER: 1,85	▪ N = 51 ▪ AAER: 3,01	0,61 (0,35; 1,07)
Nie	▪ N = 479 ▪ AAER: 0,73	▪ N = 480 ▪ AAER: 1,82	0,40 (0,33; 0,49)
Ogółem	▪ N = 528 ▪ AAER: 0,82	▪ N = 531 ▪ AAER: 1,93	0,42 (0,35; 0,51)

Niezależnie od wyróżnionej podgrupy chorych, stosowanie tezepelumabu wiązało się, podobnie jak w całej analizowanej populacji, z istotnym (w prawie wszystkich podgrupach) zmniejszeniem rocznej częstości zaostrzeń astmy.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

5.5 Bezpieczeństwo

Główną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o dwa badania – *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*. W głównej analizie nie uwzględniano badania *CASCADE*, które w swojej metodyce zakładało wykonanie wcześniejszej bronchoskopii (procedura inwazyjna), która może być związana z innym profilem zdarzeń niepożądanych a dodatkowo badanie było stosunkowo małe (kilkadziesiąt pacjentów względem kilkuset) w porównaniu do pozostałych badań oraz miało zauważalnie krótszy okres obserwacji (28 tygodni względem 52 tygodni w badaniach uwzględnionych w głównej analizie). W analizie nie uwzględniono również badania *SOURCE* ze względu na odmienną metodykę badania (planowa redukcja OCS), która mogłaby zaburzać interpretację wyników bezpieczeństwa. Oprócz głównej analizy, wykonano dodatkową analizę, której celem było sprawdzenie jak uwzględnienie badań *CASCADE* i *SOURCE* wpłynie na wynik bezpieczeństwa – wyniki tej dodatkowej analizy podsumowano w załączniku do niniejszego raportu.

5.5.1 Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AEs)

Informacje o odsetku pacjentów, u których odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, odnaleziono w badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 100. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs); badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>PATHWAY</i>	90/137 (65,7%)	91/138 (65,9%)	1,00 (0,84; 1,18) p = 0,9653	0,00 (-0,11; 0,11) p = 0,9653
<i>NAVIGATOR</i>	407/528 (77,1%)	429/531 (80,8%)	0,95 (0,90; 1,02) p = 0,1395	-0,04 (-0,09; 0,01) p = 0,1386
<i>SOURCE</i>	53/74 (71,6%)	65/76 (85,5%)	0,84 (0,71; 0,99) p = 0,0416	-0,14 (-0,27; -0,01) NNT = 8 (4; 107) p = 0,0355
<i>CASCADE</i>	53/59 (89,8%)	51/57 (89,5%)	1,00 (0,89; 1,14) p = 0,9497	0,00 (-0,11; 0,11) p = 0,9497

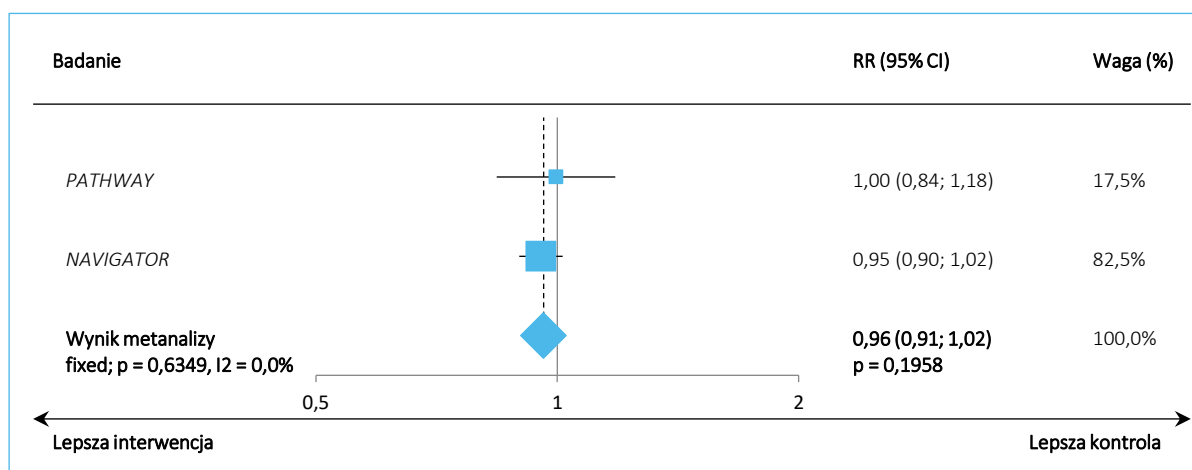
* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W każdym z badań większość pacjentów doświadczyła zdarzeń niepożądanych i w większości przypadków częstość obserwowanych zdarzeń była podobna w grupie chorych otrzymujących tezepelumab oraz chorych leczonych standardowo (grupa placebo). Wyjątek stanowiło badanie *SOURCE*, gdzie

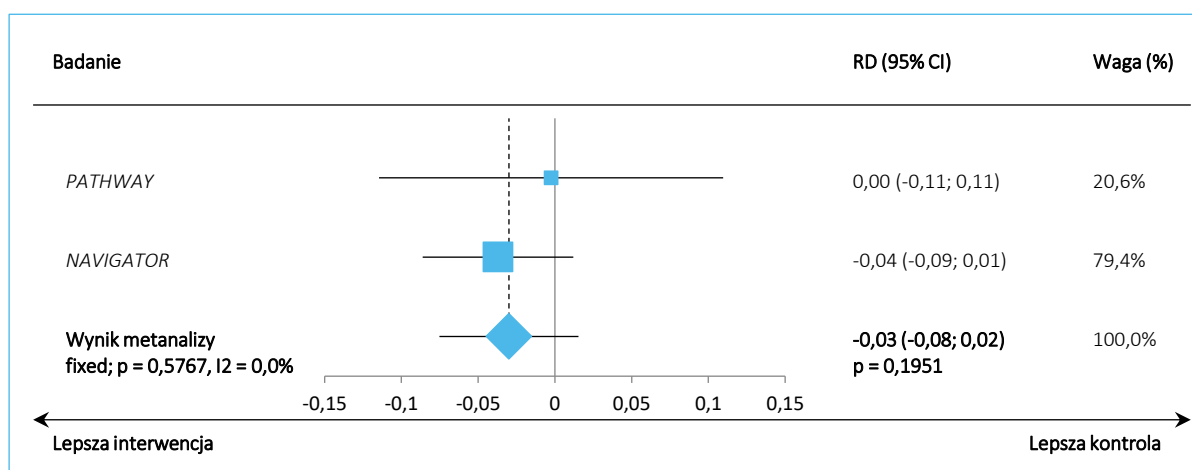
odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych po stronie tezepelumabu, choć wynik zbliżał się do granicy istotności: RR = 0,84 (95% CI: 0,71; 0,99), p = 0,0416, NNT = 8 (95% CI: 4; 107).

Na wykresach poniżej podsumowano wyniki metaanaliz odnalezionych badań.

Wykres 39. Ryzyko względne (RR) jakichkolwiek AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.



Wykres 40. Różnica ryzyka (RD) jakichkolwiek AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.



Z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych (p = 0,6349 dla oceny RR), w obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*). W wyniku metaanalizy nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi badaniami w ryzyku pojawienia się jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych: RR = 0,96 (95% CI: 0,91; 1,02), p = 0,1958 oraz RD = -0,03 (95% CI: -0,08; 0,02), p = 0,1951.

5.5.2 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE* odnaleziono informacje odnośnie ryzyka pojawienia się ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 101. Ryzyko wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs); badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

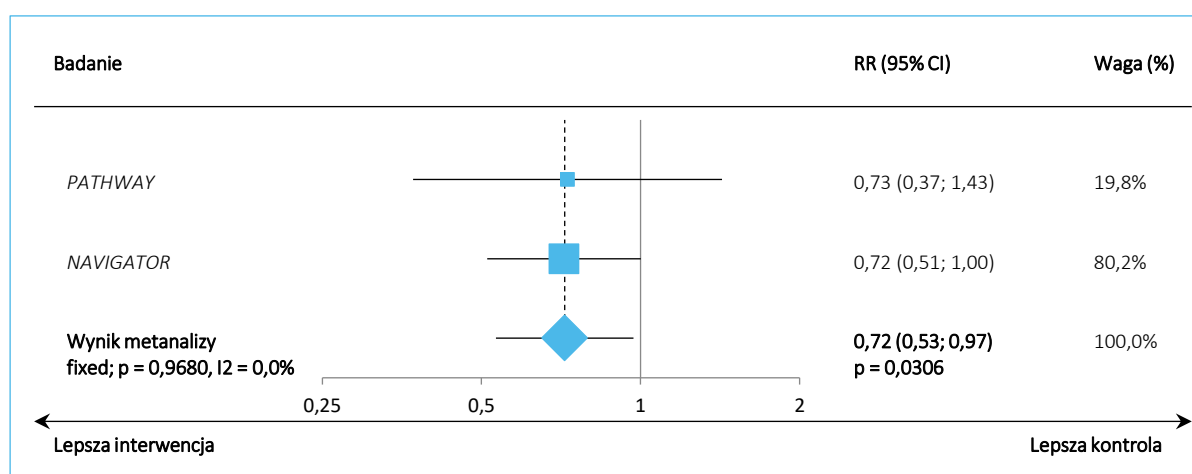
Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>PATHWAY</i>	13/137 (9,5%)	18/138 (13,0%)	0,73 (0,37; 1,43) p = 0,3542	-0,04 (-0,11; 0,04) p = 0,3504
<i>NAVIGATOR</i>	52/528 (9,9%)	73/531 (13,8%)	0,72 (0,51; 1,00) p = 0,0508	-0,04 (-0,08; 0,00) p = 0,0488
<i>SOURCE</i>	12/74 (16,2%)	16/76 (21,1%)	0,77 (0,39; 1,52) p = 0,4496	-0,05 (-0,17; 0,08) p = 0,4457
<i>CASCADE</i>	3/59 (5,1%)	7/57 (12,3%)	0,41 (0,11; 1,52) p = 0,1846	-0,07 (-0,17; 0,03) p = 0,1667

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

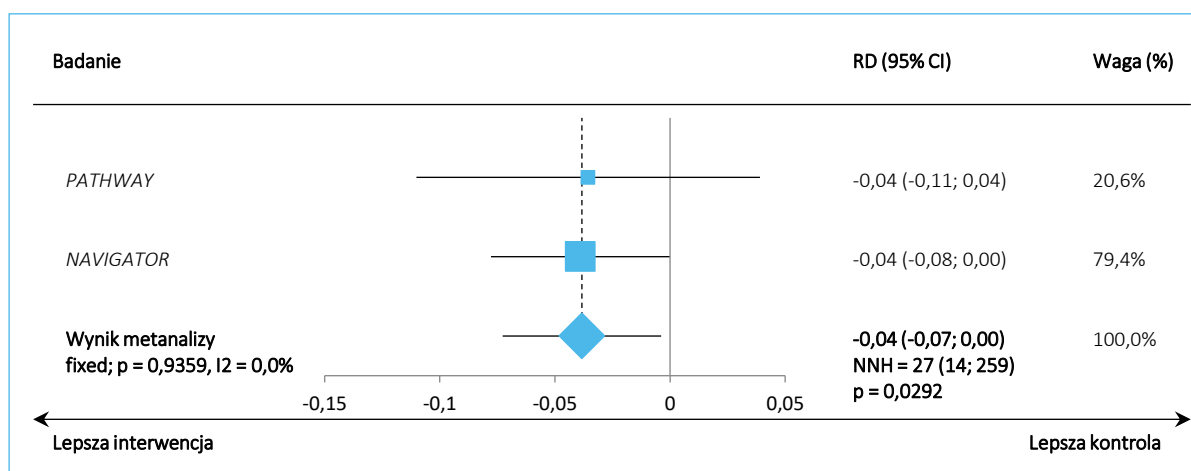
W poszczególnych badaniach nie odnotowano, by ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami (tezepelumabu oraz leczenia standardowego) – odsetki pacjentów, u których odnotowano SAEs były podobne, a obliczone ryzyka względne pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły progu znamienności statystycznej.

Wyniki metaanalizy opisywanych badań podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 41. Ryzyko względne (RR) pojawienia się SAEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.



Wykres 42. Różnica ryzyka (RD) pojawienia się SAEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.



Wynik metaanalizy wskazywał na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do leczenia standardowego: RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,97), $p = 0,0306$, NNT = 27 (95% CI: 14; 259). Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,9680$ w ocenie RR), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych (*fixed*).

5.5.3 Zakończenie leczenia z powodu AEs

Dane odnośnie liczby pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych odnaleziono w badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 102. Ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

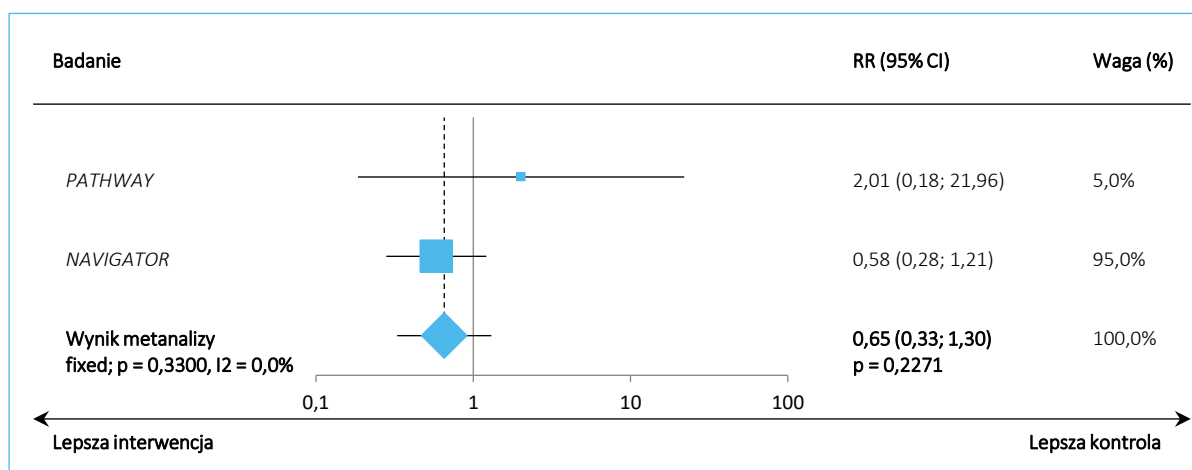
Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>PATHWAY</i>	2/137 (1,5%)	1/138 (0,7%)	2,01 (0,18; 21,96) $p = 0,5655$	0,01 (-0,02; 0,03) $p = 0,5575$
<i>NAVIGATOR</i>	11/528 (2,1%)	19/531 (3,6%)	0,58 (0,28; 1,21) $p = 0,1480$	-0,01 (-0,03; 0,01) $p = 0,1420$
<i>SOURCE</i>	2/74 (2,7%)	2/76 (2,6%)	1,03 (0,15; 7,10) $p = 0,9784$	0,00 (-0,05; 0,05) $p = 0,9784$
<i>CASCADE</i>	0/59 (0,0%)	1/57 (1,8%)	0,32 (0,01; 7,75) $p = 0,4852$	-0,02 (-0,06; 0,03) $p = 0,4633$

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

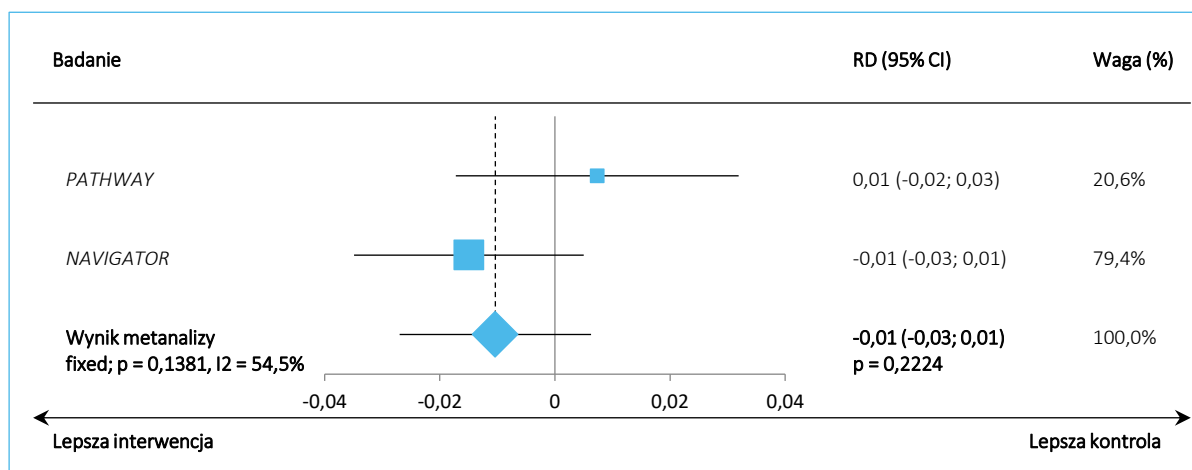
W poszczególnych badaniach nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy analizowanymi grupami. Ogółem odsetki pacjentów, u których doszło do zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych były bardzo niskie i nie przekraczały 5%.

Wyniki metaanalizy ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs przedstawiono na wykresach poniżej.

Wykres 43. Ryzyko względne (RR) zakończenia leczenia z powodu AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.



Wykres 44. Różnica ryzyka (RD) zakończenia leczenia z powodu AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.



Obliczenia metaanalizy przeprowadzono w oparciu o model efektów stałych z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,3300$ w ocenie RR). Nie stwierdzono, by ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami (TEZ vs PBO/SoC): RR = 0,65 (95% CI: 0,33; 1,30), $p = 0,2271$; RD = -0,01 (95% CI: -0,03; 0,01), $p = 0,2224$.

5.5.4 Nasilenie objawów astmy

Informacje odnośnie zdarzenia niepożądanego w postaci nasilenia objawów astmy raportowano w trzech analizowanych badaniach: *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 103. Ryzyko wystąpienia objawów astmy; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

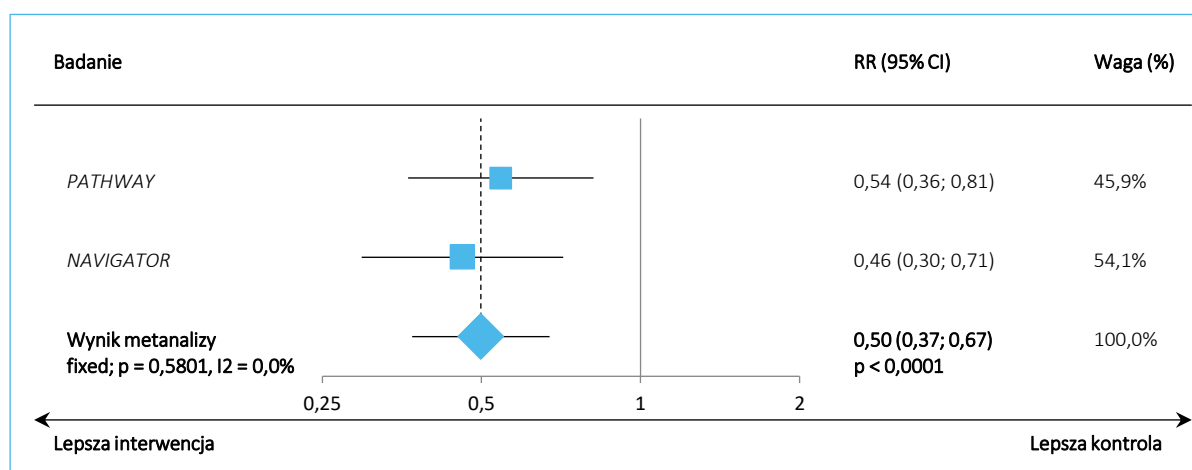
Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>PATHWAY</i>	27/137 (19,7%)	50/138 (36,2%)	0,54 (0,36; 0,81) p = 0,0031	-0,17 (-0,27; -0,06) NNH = 7 (4; 17) p = 0,0019
<i>NAVIGATOR</i>	27/528 (5,1%)	59/531 (11,1%)	0,46 (0,30; 0,71) p = 0,0005	-0,06 (-0,09; -0,03) NNT = 17 (11; 37) p = 0,0003
<i>SOURCE</i>	9/74 (12,2%)	13/76 (17,1%)	0,71 (0,32; 1,56) p = 0,3959	-0,05 (-0,16; 0,06) p = 0,3902

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

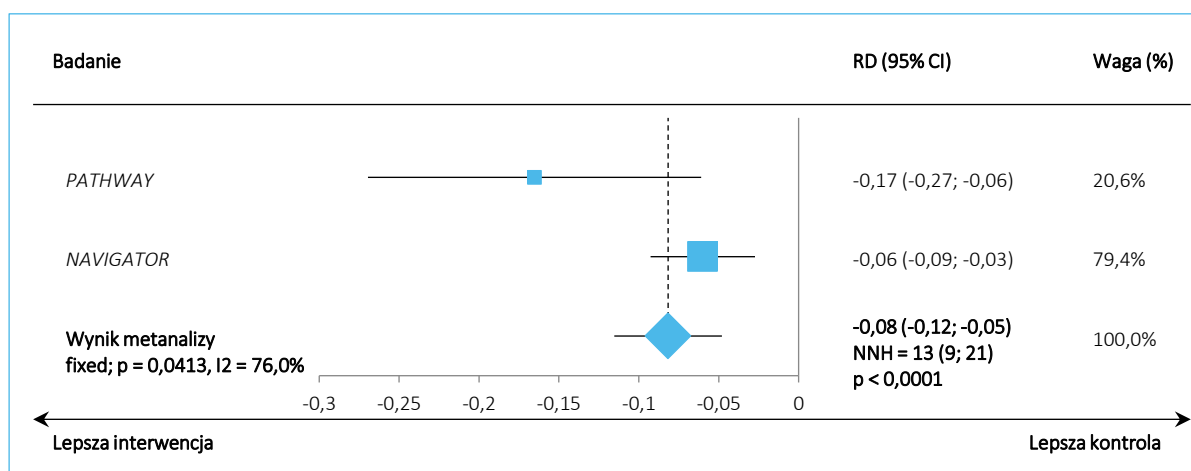
W każdym z badań odnotowano zmniejszenie ryzyka nasilenia objawów astmy w grupie chorych otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do leczenia kontrolnego, a wyniki były istotne statystycznie w badaniach *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.

Wyniki metaanalizy opisywanych badań podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 45. Ryzyko względne (RR) nasilenia objawów astmy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.



Wykres 46. Różnica ryzyka (RD) nasilenia objawów astmy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*.



Ryzyko nasilenia objawów było niemal o połowę niższe w grupie otrzymującej tezepelumab, w porównaniu do standardowo leczonej grupy kontrolnej: RR = 0,52 (95% CI: 0,37; 0,67), p < 0,0001, NNT = 13 (95% CI: 9; 21). Z uwagi na fakt, że w przeprowadzonych obliczeniach nie odnotowano istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,5801 dla oceny RR).

5.5.5 Bakteryjne zapalenie oskrzeli

W tabeli poniżej podsumowano dane odnośnie ryzyka wystąpienia bakteryjnego zapalenia oskrzeli – dane te raportowano w badaniach *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

Tabela 104. Ryzyko wystąpienia bakteryjnego zapalenia oskrzeli; badania *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>NAVIGATOR</i>	24/528 (4,6%)	17/531 (3,2%)	1,42 (0,77; 2,61) p = 0,2597	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2569
<i>SOURCE</i>	6/74 (8,1%)	7/76 (9,2%)	0,88 (0,31; 2,50) p = 0,8106	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8102

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, ryzyko wystąpienia opisywanego zdarzenia niepożądanego było niskie w analizowanych badaniach (< 10%) i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

5.5.6 Ból głowy

Informacje odnośnie pojawienia się bólu głowy jako zdarzenia niepożądanego przedstawiono w badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE* – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

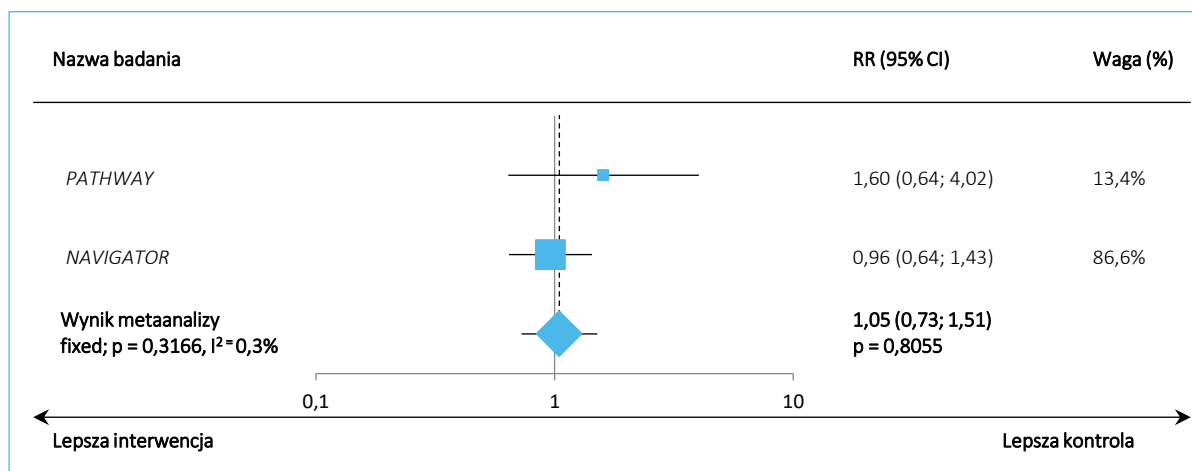
Tabela 105. Ryzyko wystąpienia bólu głowy; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>PATHWAY</i>	11/145 (7,6%)	7/148 (4,7%)	1,60 (0,64; 4,02) p = 0,3139	0,03 (-0,03; 0,08) p = 0,3089
<i>NAVIGATOR</i>	43/528 (8,1%)	45/531 (8,5%)	0,96 (0,64; 1,43) p = 0,8455	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8455
<i>SOURCE</i>	3/74 (4,1%)	8/76 (10,5%)	0,39 (0,11; 1,40) p = 0,1464	-0,06 (-0,15; 0,02) p = 0,1234
<i>CASCADE</i>	6/59 (10,2%)	8/57 (14,0%)	0,72 (0,27; 1,96) p = 0,5252	-0,04 (-0,16; 0,08) p = 0,5231

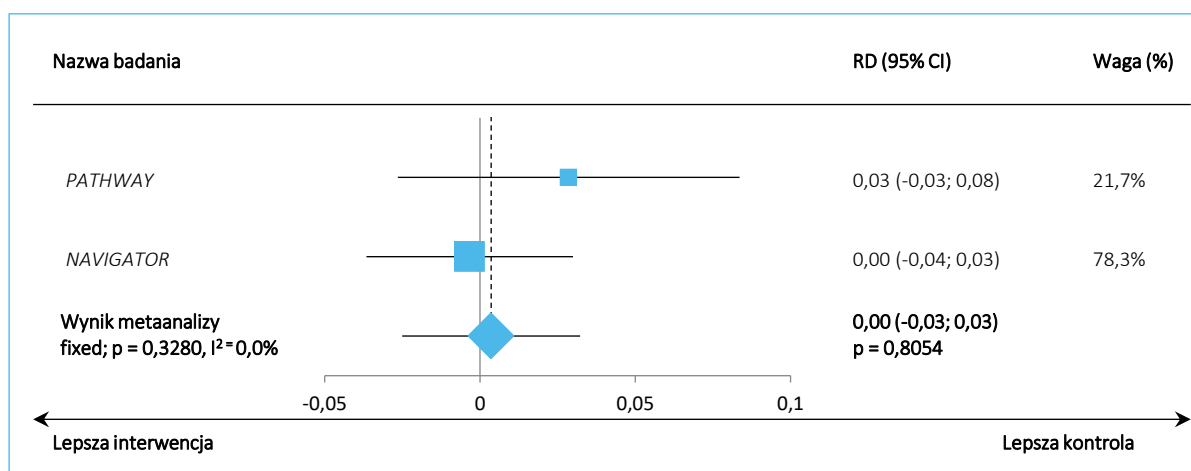
* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z odnalezionych badań nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku pojawienia się bólu głowy pomiędzy ocenianymi grupami (TEZ vs PBO/SoC).

Na wykresach poniżej podsumowano wyniki metaanalizy danych dla ryzyka pojawienia się bólu głowy.

Wykres 47. Ryzyko względne (RR) wystąpienia bólu głowy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* i *NAVIGATOR*.

Wykres 48. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia bólu głowy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* i *NAVIGATOR*.



Nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia bólu głowy w grupie tezepelumabu w porównaniu do grupy leczonej standardowo: RR = 1,05 (95% CI: 0,73; 1,51), $p = 0,8055$, RD = 0,00 (95% CI: -0,03; 0,03), $p = 0,8054$. Z uwagi na brak istotnej heterogeniczności ($p = 0,3166$ w ocenie RR) analizowanych danych, w obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*).

5.5.7 Nadciśnienie tętnicze

Informacje odnośnie ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego podczas leczenia w ocenianych grupach przedstawiono w dwóch badaniach: *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 106. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego; badania *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>NAVIGATOR</i>	23/528 (4,4%)	22/531 (4,1%)	1,05 (0,59; 1,86) $p = 0,8636$	0,00 (-0,02; 0,03) $p = 0,8636$
<i>SOURCE</i>	2/74 (2,7%)	6/76 (7,9%)	0,34 (0,07; 1,64) $p = 0,1803$	-0,05 (-0,12; 0,02) $p = 0,1518$

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia nadciśnienia tętniczego i ogółem obserwowany odsetek pacjentów, u których wystąpiło opisywane zdarzenie był niski w analizowanych grupach (< 10%).

5.5.8 Objawy grypopodobne

Dane odnośnie ryzyka pojawienia się objawów grypopodobnych odnotowano w dwóch analizowanych badaniach: *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*. Wyniki oceny ryzyka pojawienia się opisywanego zdarzenia niepożądanego w tych badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 107. Ryzyko wystąpienia objawów grypopodobnych; badania *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>NAVIGATOR</i>	19/528 (3,6%)	22/531 (4,1%)	0,87 (0,48; 1,59) p = 0,6463	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6459
<i>SOURCE</i>	0/74 (0,0%)	5/76 (6,6%)	0,09 (0,01; 1,66) p = 0,1062	-0,07 (-0,13; -0,01) NNH = 16 (8; 186) p = 0,0328

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizowanych badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą tezepelumabu a grupą kontrolną w ryzyku pojawienia się objawów grypopodobnych podczas stosowanego leczenia. Ponadto, częstość występowania takiego zdarzenia była stosunkowo niska i w żadnej z ocenianych grup nie przekroczyła 10%.

5.5.9 Reakcje w miejscu iniekcji

Dane odnośnie zdarzeń niepożądanych w postaci reakcji w miejscu podania leku (w tym przypadku iniekcji) przedstawiono w badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*. Wyniki oceny ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 108. Ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

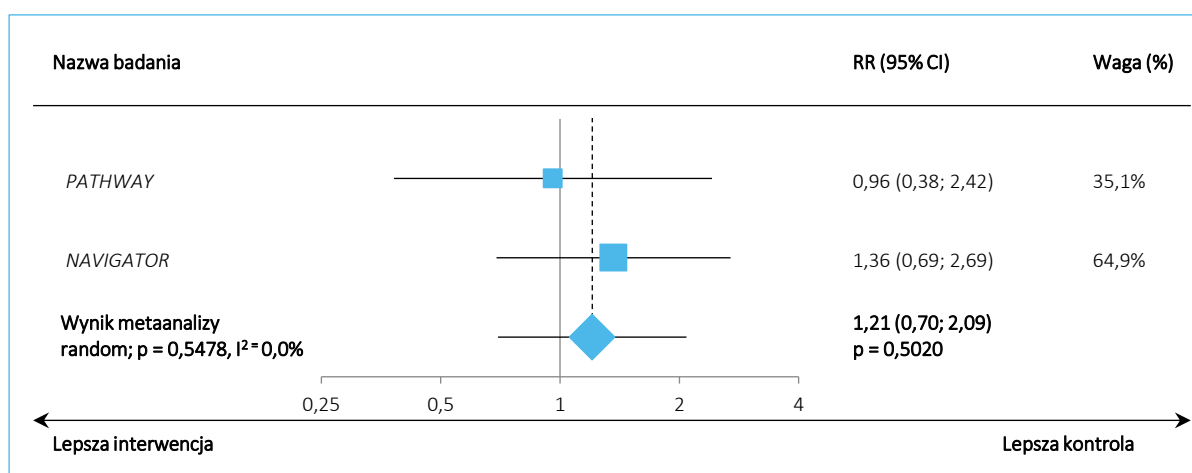
Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>PATHWAY</i>	8/137 (5,8%)	9/148 (6,1%)	0,96 (0,38; 2,42) p = 0,9314	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,9314
<i>NAVIGATOR</i>	19/528 (3,6%)	14/531 (2,6%)	1,36 (0,69; 2,69) p = 0,3698	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3677
<i>SOURCE</i>	0/74 (0,0%)	1/76 (1,3%)	0,34 (0,01; 8,27) p = 0,5093	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4731
<i>CASCADE</i>	7/59 (11,9%)	2/57 (3,5%)	3,38 (0,73; 15,60) p = 0,1183	0,08 (-0,01; 0,18) p = 0,0859

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

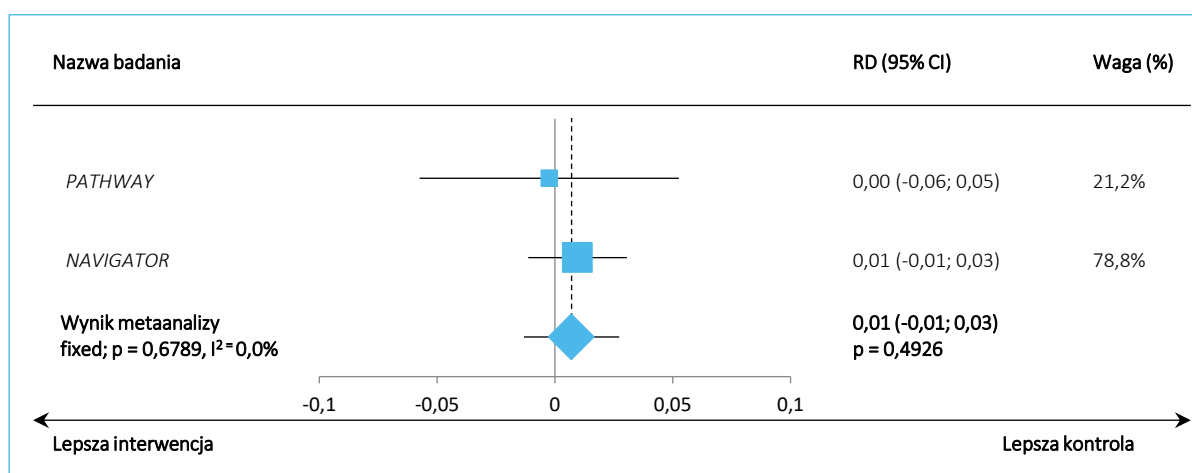
Ogółem, reakcje w miejscu podania leku nie były częste w analizowanych grupach – nie przekroczyły 12% w żadnym z ocenianych badań. Ponadto, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą tezepelumabu a kontrolną w ryzyku wystąpienia takich zdarzeń, co świadczyło o podobnym profilu bezpieczeństwa ocenianego leku oraz standardowo stosowanych terapii.

Wykorzystując dane z opisywanych badań, przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji, której wyniki podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 49. Ryzyko względne (RR) wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* i *NAVIGATOR*.



Wykres 50. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* i *NAVIGATOR*.



Ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji po podaniu tezepelumabu było podobne, co po zastosowaniu standardowego leczenia (i iniekcji placebo) – nie odnotowano różnic w obliczonym w metaanalizie ryzyku względnym wystąpienia tego zdarzenia w grupie TEZ vs PBO/SoC, RR = 1,21 (95% CI: 0,70;

2,09), $p = 0,5020$ – podobnie, nie odnotowano istotnych różnic w różnicy ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji, $RD = 0,01$ (95% CI: -0,01; 0,03), $p = 0,4926$. Z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych ($p = 0,5478$ dla obliczeń RR), w obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

5.5.10 Zakażenia górnych dróg oddechowych

Dane odnośnie ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych raportowano w dwóch ocenianych badaniach: *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*. Wyniki oceny ryzyka wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 109. Ryzyko wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; badania *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>NAVIGATOR</i>	59/528 (11,2%)	87/531 (16,4%)	0,68 (0,50; 0,93) p = 0,0148	-0,05 (-0,09; -0,01) NNT = 20 (11; 94) p = 0,0136
<i>SOURCE</i>	9/74 (12,2%)	8/76 (10,5%)	1,16 (0,47; 2,83) p = 0,7523	0,02 (-0,09; 0,12) p = 0,7521

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *NAVIGATOR* odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych w przypadku zastosowania tezepelumabu, w porównaniu do standardowego leczenia: $RR = 0,68$ (95% CI: 0,50; 0,93), $p = 0,0148$, $NNT = 20$ (95% CI: 11; 94), $p = 0,0136$. W badaniu *SOURCE* obserwowane różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były istotne statystycznie.

5.5.11 Zapalenie oskrzeli

W poniższej tabeli podsumowano dane dotyczące ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli podczas terapii tezepelumabem lub standardowym leczeniem – informacje odnośnie tego zdarzenia niepożądanego odnaleziono w badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

Tabela 110. Ryzyko wystąpienia zapalenia oskrzeli; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>PATHWAY</i>	5/145 (3,5%)	7/148 (4,7%)	0,73 (0,24; 2,24) p = 0,5818	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5792

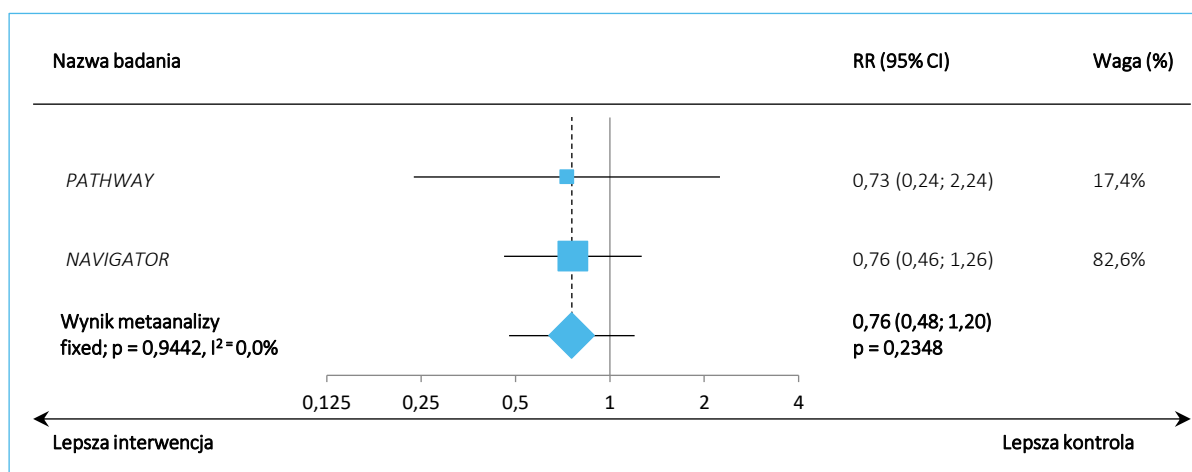
Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
NAVIGATOR	25/528 (4,7%)	33/531 (6,2%)	0,76 (0,46; 1,26) p = 0,2917	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2895
SOURCE	4/74 (5,4%)	3/76 (4,0%)	1,37 (0,32; 5,91) p = 0,6735	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6725

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

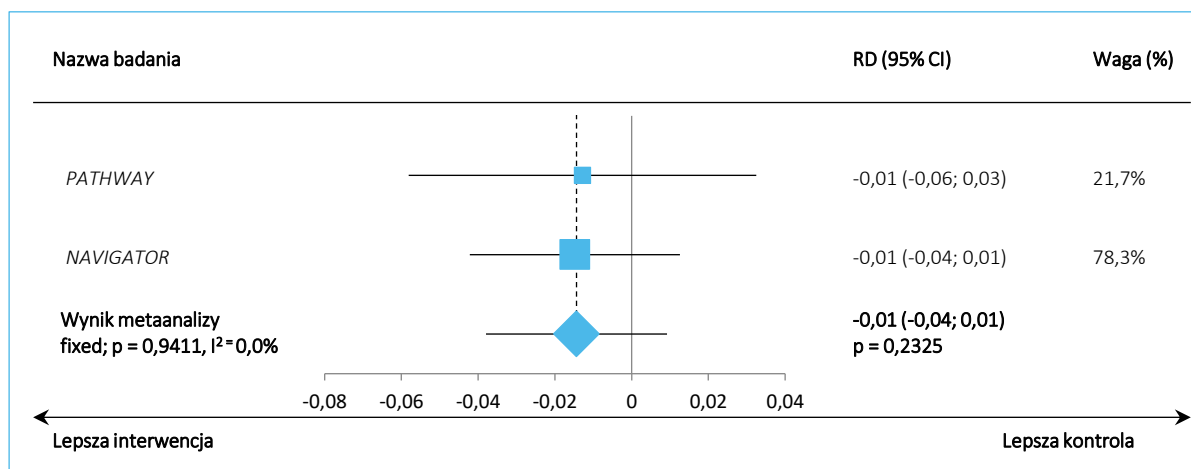
W poszczególnych analizowanych badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku pojawienia się zapalenia oskrzeli u chorych otrzymujących oceniane terapie.

Wykorzystując dane z analizowanych prób, wykonano metaanalizę danych dla ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli – jej wyniki podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 51. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zapalenia oskrzeli; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* i *NAVIGATOR*.



Wykres 52. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zapalenia oskrzeli; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* i *NAVIGATOR*.



W przeprowadzonej metaanalizie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia zapalenia oskrzeli: RR = 0,76 (95% CI: 0,48; 1,20), $p = 0,2348$, RD = -0,01 (95% CI: -0,04; 0,01), $p = 0,2325$. Ponieważ nie odnotowano istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,9442$ dla oceny RR), w obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych.

5.5.12 Zapalenie śluzówki nosa i gardła

W tabeli poniżej podsumowane dane odnośnie ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła podczas stosowania terapii ocenianych w badaniach. Informacje dla tego punktu końcowego oceniono w badaniach *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

Tabela 111. Ryzyko wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

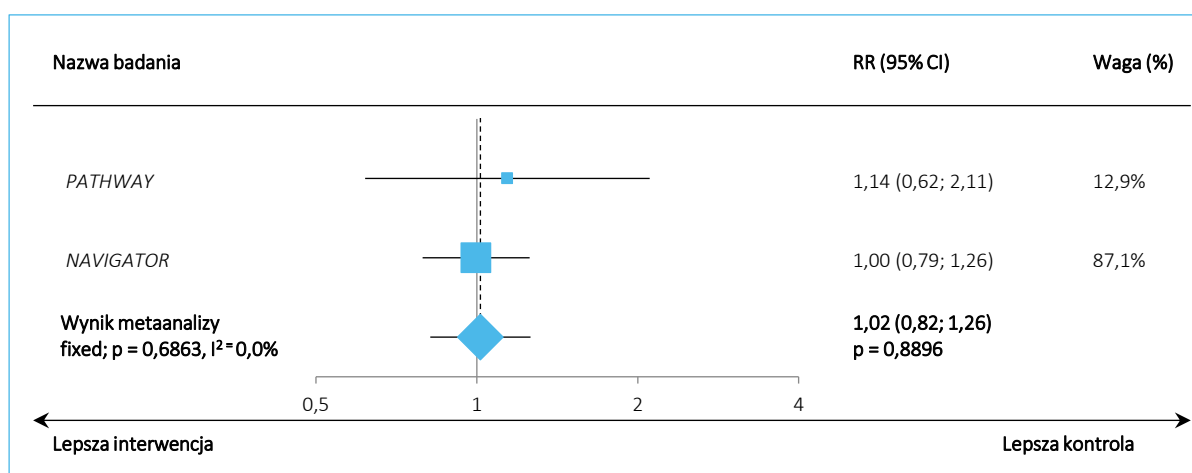
Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>PATHWAY</i>	19/145 (13,1%)	17/148 (11,5%)	1,14 (0,62; 2,11) $p = 0,6737$	0,02 (-0,06; 0,09) $p = 0,6735$
<i>NAVIGATOR</i>	113/528 (21,4%)	114/531 (21,5%)	1,00 (0,79; 1,26) $p = 0,9787$	0,00 (-0,05; 0,05) $p = 0,9787$
<i>SOURCE</i>	12/74 (16,2%)	19/76 (25,0%)	0,65 (0,34; 1,24) $p = 0,1904$	-0,09 (-0,22; 0,04) $p = 0,1806$
<i>CASCADE</i>	22/59 (37,3%)	21/57 (36,8%)	1,01 (0,63; 1,63) $p = 0,9603$	0,00 (-0,17; 0,18) $p = 0,9603$

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

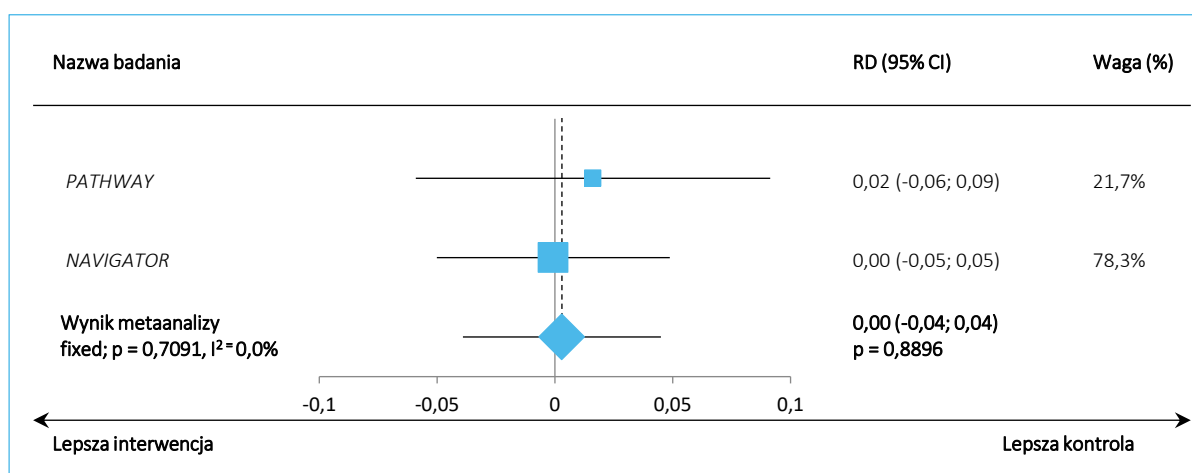
W analizowanych badaniach nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami w ryzyku wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła – w każdym z nich obliczone ryzyko względne tego zdarzenia w grupie tezepelumabu wobec grupy kontrolnej nie osiągnęło progu istotności statystycznej.

Wykorzystując dane z analizowanych badań, przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła w grupie TEZ w porównaniu z kontrolą – wyniki obliczeń podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 53. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* i *NAVIGATOR*.



Wykres 54. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY* i *NAVIGATOR*.



Metaanalizę wykonano w ramach obliczeń modelu efektów stałych (*fixed*), z uwagi na brak istotnej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,6863$ dla oceny RR). W obliczeniach nie odnotowano

istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła: RR = 1,02 (95% CI: 0,82; 1,26), p = 0,8896, RD = 0,00 (95% CI: -0,04; 0,04), p = 0,8896.

5.5.13 Zapalenie zatok

Informacje odnośnie ryzyka wystąpienia zapalenia zatok podczas stosowania ocenianych terapii podano w dwóch analizowanych badaniach: *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*. Wyniki tych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 112. Ryzyko wystąpienia zapalenia zatok; badania *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>NAVIGATOR</i>	19/528 (3,6%)	40/531 (7,5%)	0,48 (0,28; 0,81) p = 0,0066	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 26 (15; 85) p = 0,0050
<i>SOURCE</i>	1/74 (1,4%)	5/76 (6,6%)	0,21 (0,02; 1,72) p = 0,1440	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,0964

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach obserwowano zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia zatok po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu do standardowej terapii, ale wynik był istotny statystycznie jedynie w badaniu *NAVIGATOR*: RR = 0,48 (95% CI: 0,28; 0,81), p = 0,0066, NNT = 26 (95% CI: 15; 85).

5.5.14 Zgon

Informacje o ryzyku wystąpienia zgonu raportowano w trzech analizowanych badaniach: *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 113. Ryzyko wystąpienia zgonu; badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

Badanie	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
<i>PATHWAY</i>	0/145 (0,0%)	0/148 (0,0%)	–	–
<i>NAVIGATOR</i>	0/528 (0,0%)	2/531 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,18) p = 0,3002	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2468
<i>SOURCE</i>	1/74 (1,4%)	0/76 (0,0%)	3,08 (0,13; 74,42) p = 0,4887	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4670

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, ryzyko zgonu było bardzo niskie w analizowanych badaniach (<2%), a w badaniu *PATHWAY* w ogóle nie odnotowano żadnego przypadku w obu analizowanych grupach. W pozostałych badaniach

ryzyko zgonu nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami. Dwa zgony raportowane w ramieniu standardowej terapii badania *NAVIGATOR* nie miały związku z astmą (EMA 2022).

5.5.15 Ocena bezpieczeństwa w podgrupie pacjentów otrzymujących leczenie w ciężkiej astmie

W dodatkowej analizie *post-hoc*, przedstawionej w publikacji *Corren 2023a*, analizowano bezpieczeństwo tezepelumabu w porównaniu ze standardowym leczeniem w połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR*, w podgrupie chorych otrzymujących leczenie w ciężkiej astmie: średnie dawki ICS+LABA wraz z OCS, lub wysokie dawki ICS+LABA z lub bez OCS. Uzyskane wyniki oceny bezpieczeństwa podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 114. Bezpieczeństwo w podgrupie chorych otrzymujących leczenie w ciężkiej astmie, populacja połączonych badań *PATHWAY/NAVIGATOR* (publikacja *Corren 2023a*).

Kategoria AEs	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs ogółem	353/457 (77,2%)	374/466 (80,3%)	0,96 (0,90; 1,03) p = 0,2635	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2628
SAEs	43/457 (9,4%)	71/466 (15,2%)	0,62 (0,43; 0,88) p = 0,0080	-0,06 (-0,10; -0,02) NNT = 18 (10; 63) p = 0,0068
AEs prowadzące do zgonu	0/457 (0,0%)	0/466 (0,0%)	–	–
AEs prowadzące do przerwania leczenia	8/457 (1,8%)	18/466 (3,9%)	0,45 (0,20; 1,03) p = 0,0594	-0,02 (-0,04; 0,00) p = 0,0512
SAEs: zaostrzenia astmy	10/457 (2,2%)	40/466 (8,6%)	0,25 (0,13; 0,50) p < 0,0001	-0,06 (-0,09; -0,04) NNT = 16 (11; 29) p < 0,0001
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	82/457 (17,9%)	95/466 (20,4%)	0,88 (0,67; 1,15) p = 0,3465	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,3454
Zaostrzenia astmy	33/457 (7,2%)	72/466 (15,5%)	0,47 (0,32; 0,69) p = 0,0001	-0,08 (-0,12; -0,04) NNT = 13 (9; 24) p < 0,0001
Zakażenia górnych dróg oddechowych	46/457 (10,1%)	73/466 (15,7%)	0,64 (0,45; 0,91) p = 0,0121	-0,06 (-0,10; -0,01) NNT = 18 (11; 78) p = 0,0107
Ból głowy	32/457 (7,0%)	41/466 (8,8%)	0,80 (0,51; 1,24) p = 0,3134	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,3113
Zapalenie oskrzeli	19/457 (4,2%)	30/466 (6,4%)	0,65 (0,37; 1,13) p = 0,1259	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1212

Kategoria AEs	TEZ n/N (%)	PBO/SoC n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie zatok	16/457 (3,5%)	34/466 (7,3%)	0,48 (0,27; 0,86) p = 0,0131	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 27 (15; 112) p = 0,0103
Nadciśnienie tętnicze	19/457 (4,2%)	19/466 (4,1%)	1,02 (0,55; 1,90) p = 0,9511	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9511
Ból pleców	18/457 (3,9%)	13/466 (2,8%)	1,41 (0,70; 2,85) p = 0,3353	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3332
Ból stawów	18/457 (3,9%)	11/466 (2,4%)	1,67 (0,80; 3,49) p = 0,1745	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1700
Objawy grypopodobne	18/457 (3,9%)	14/466 (3,0%)	1,31 (0,66; 2,60) p = 0,4394	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4383
Alergiczny nieżyt nosa	12/457 (2,6%)	14/466 (3,0%)	0,87 (0,41; 1,87) p = 0,7285	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7281
Zapalenie gardła	14/457 (3,1%)	12/466 (2,6%)	1,19 (0,56; 2,54) p = 0,6543	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,6541
Nieżyt nosa	7/457 (1,5%)	12/466 (2,6%)	0,59 (0,24; 1,50) p = 0,2701	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2629
Nieżyt żołądka i jelit	14/457 (3,1%)	14/466 (3,0%)	1,02 (0,49; 2,11) p = 0,9582	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9582
Ból kończyn	14/457 (3,1%)	7/466 (1,5%)	2,04 (0,83; 5,01) p = 0,1199	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1124

* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, w analizowanej grupie pacjentów zdarzenia niepożądane obserwowano podobnie często w grupie tezepelumabu co w grupie kontrolnej, a w przypadku ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych obserwowano nawet istotne zmniejszenie ryzyka ich wystąpienia: RR = 0,62 (95% CI: 0,43; 0,88), p = 0,0080, NNT = 18 (95% CI: 10; 63), co mogło wynikać z mniejszej liczby zaostrzeń astmy po stronie tezepelumabu (pacjenci z SAEs w postaci zaostrzenia: 2,2% vs 8,6%, TEZ vs PBO/SoC). Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, większość obserwowano z podobną częstością w analizowanych grupach, z wyjątkiem zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zapalenia zatok, które występowały istotnie rzadziej po zastosowaniu tezepelumabu.

5.5.16 Ocena bezpieczeństwa w fazie wydłużonej – badanie *DESTINATION*

Informacje odnośnie oceny bezpieczeństwa prowadzonej w ramach badania *DESTINATION* przedstawiono w publikacji *Menzies-Gow 2023*. Podsumowanie oceny bezpieczeństwa (liczba i odsetek chorych z danym zdarzeniem oraz częstość występowania zdarzeń na 100 pacjento-lat) przedstawiono w

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

podziale na podstawowe badania, w grupach odpowiadających schematom randomizacji tych badań: grupa TEZ (według randomizacji) obejmowała dane od początku badania podstawowego do końca fazy wydłużonej prowadzonej w ramach badania *DESTINATION*, natomiast grupa PBO/SoC (według randomizacji) obejmowała dane od początku badania podstawowego do momentu przejścia na TEZ (w przypadku pacjentów ponownie randomizowanych do tego ramienia na początku fazy *DESTINATION*), lub do końca fazy wydłużonej (dla pacjentów kontynuujących placebo w ramach fazy wydłużonej). Dane te podsumowano w tabeli poniżej; przedstawione wyniki dotyczyły zdarzeń odnotowanych w czasie stosowania ocenianego leczenia.

Tabela 115. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane w okresie leczenia) w badaniu *DESTINATION*.

Oceniany efekt	NAVIGATOR		SOURCE	
	TEZ (wg randomizacji) N = 528	PBO/SoC (wg randomizacji) N = 531	TEZ (wg randomizacji) N = 74	PBO/SoC (wg randomizacji) N = 76
Całkowity czas ekspozycji [osobo-lata]	917,0	699,0	129,4	100,0
Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych, n (%)				
Jakiegokolwiek AEs	▪ 455 (86%)	▪ 438 (83%)	▪ 61 (82%)	▪ 70 (92%)
	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 49,62 (45,16; 54,39)	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 62,66 (56,93; 68,81)	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 47,15 (36,06; 60,56)	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 69,97 (54,54; 88,40)
▪ Różnica częstości TEZ vs PBO/SoC	-13,04 (95% CI: -17,83; -8,18) /100 pacjentolat		-22,82 (-34,77; -10,01) /100 pacjentolat	
Jakiegokolwiek SAEs	▪ 72 (13,6%)	▪ 87 (16,4%)	▪ 17 (23,0%)	▪ 18 (23,7%)
	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 7,85 (6,14; 9,89)	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 12,45 (9,97; 15,35)	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 13,14 (7,65; 21,04)	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 17,99 (10,66; 28,44)
▪ Różnica częstości TEZ vs PBO/SoC	-4,59 (95% CI: -7,69; -1,65) /100 pacjentolat		-4,85 (95% CI: -14,88; 4,53) /100 pacjentolat	
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	▪ 15 (2,8%)	▪ 21 (4,0%)	▪ 2 (2,7%)	▪ 2 (2,6%)
	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 1,64 (0,92; 2,70)	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 3,00 (1,86; 4,59)	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 1,55 (0,19; 5,58)	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 2,00 (0,24; 7,22)
▪ Różnica częstości TEZ vs PBO/SoC	-1,37 (95% CI: -3,05; 0,08) /100 pacjentolat		-0,45 (95% CI: 3,74) /100 pacjentolat	
AEs prowadzące do zgonu	▪ 7 (1,3%)	▪ 1 (0,2%)	▪ 2 (2,7%)	▪ 0 (0,0%)
	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 0,76 (0,31; 1,57)	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 0,14 (0,00; 0,80)	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 1,55 (0,19; 5,58)	▪ częstość/100 pacjentolat (95% CI): 0,00 (0,00; 2,99)
▪ Różnica częstości TEZ vs PBO/SoC	0,62 (95% CI: -0,10; 1,44) /100 pacjentolat		1,55 (95% CI: -2,19; 5,47) /100 pacjentolat	

Oceniany efekt	NAVIGATOR		SOURCE	
	TEZ (wg randomizacji) N = 528	PBO/SoC (wg randomizacji) N = 531	TEZ (wg randomizacji) N = 74	PBO/SoC (wg randomizacji) N = 76
Poszczególne zdarzenia niepożądane, n (%)				
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	129 (24,4%)	123 (23,2%)	17 (23,0%)	22 (28,9%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	71 (13,4%)	88 (16,6%)	12 (16,2%)	8 (10,5%)
Ból głowy	56 (10,6%)	53 (10,0%)	9 (12,2%)	10 (13,2%)
Objawy astmy	27 (5,1%)	61 (11,5%)	8 (10,8%)	14 (18,4%)
Bakteryjne zapalenie oskrzeli	30 (5,7%)	18 (3,4%)	8 (10,8%)	7 (9,2%)

Ogółem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, uwzględniająca czas ekspozycji na leczenie była niższa wśród chorych, którzy w ramach badań podstawowych otrzymywali TEZ, w porównaniu do chorych otrzymujących w badaniach podstawowych placebo. Podobny trend obserwowano w przypadku AEs prowadzących do zakończenia leczenia, natomiast częstość zgonów była nieco wyższa u chorych otrzymujących TEZ – zaznaczono jednak, że żaden ze zgonów odnotowanych w badaniu nie został uznany za związany ze stosowanym leczeniem przez niezależną, zaślepioną komisję.

6 Tezepelumab – badania bez randomizacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano jedno badanie bez randomizacji oceniające tezepelumab u chorych na ciężką niekontrolowaną astmę: *NOZOMI* (publikacja *Shinkai 2023*). Badanie zostało zarejestrowane na stronie ClinicalTrials.gov (NCT04048343).

6.1 Opis metodyki włączonych badań

NOZOMI to otwarte, jednoramienne badanie eksperymentalne III fazy oceniające tezepelumab (TEZ) u chorych na ciężką astmę, niekontrolowaną pomimo leczenia. Wyniki przedstawiono w publikacji *Shinkai 2023* (dostępny również protokół i suplement).

Celem badania *NOZOMI* było uzyskanie dodatkowych długoterminowych danych (52 tygodnie) dotyczących bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu, celem spełnienia wymogu regulacyjnego uzyskania danych dla ekspozycji na tezepelumab przez co najmniej 1 rok u co najmniej 100 pacjentów z Japonii. W badaniu *NOZOMI* oceniano bezpieczeństwo podskórnego (sc) tezepelumabu 210 mg co 4 tygodnie (Q4W) u japońskich pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą. Dodatkowo zbadano wpływ tezepelumabu na zaostrzenia astmy, czynność płuc i kontrolę astmy oraz oceniano jego farmakokinetykę i immunogenność (nieistotne klinicznie punkty końcowe – wyniki nie prezentowane w niniejszym raporcie).

Okres badania *NOZOMI* składał się z 2 tygodni skryningu, 52 tygodni leczenia (okres leczenia „*on-treatment*”, od początku badania do 52 tygodnia) oraz 12 tygodni obserwacji po zakończeniu leczenia (okres pozostawania w badaniu „*on-study*”, od początku badania do 64 tygodnia).

Badanie prowadzone było w 5 ośrodkach klinicznych w Japonii pomiędzy czerwcem 2019 a czerwcem 2021 (zamknięcie bazy danych: czerwiec 2021). Finansowane było ze środków AstraZeneca i Amgen.

Tabela 116. Charakterystyka metodyki badania *NOZOMI*, *TEZ*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja NICE	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grupy	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>NOZOMI</i> (NCT04048343; <i>Shinkai 2023</i>)	Brak	IID; 7/8 [1+; 2+; 3+; 4+; 5+; 6-; 7+; 8+]	52 tygodnie	Nie	65	Analiza bezpieczeństwa i skuteczności	5 (Japonia)	AstraZeneca i Amgen

Na podstawie liczby pacjentów pochodzenia japońskiego randomizowanych do badania *PATHWAY* i oczekiwanej liczby osób poddanych randomizacji do badania *NAWIGATOR* zaplanowano zarejestrować

do badania *NOZOMI* około 66 pacjentów pochodzenia japońskiego, spośród których oczekiwano ukończenia badania przez 59 pacjentów. Liczba ta miała zapewnić, że łącznie około 100 japońskich pacjentów będzie otrzymywało tezepelumab przez 52 tygodnie we wszystkich badaniach.

Głównym punktem końcowym w badaniu była ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia tezepelumabem. Analiza skuteczności stanowiła ocenę eksploracyjną. Analiza bezpieczeństwa i skuteczności była wykonana w populacji bezpieczeństwa, składającej się ze wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.

Do badania rekrutowano 71 pacjentów, którzy podpisali zgodę. Na tym etapie wykluczono 6 osób. Leczeniu poddano 65 pacjentów, stanowiących populację analizy bezpieczeństwa (100%). Pełny schemat leczenia ukończyło 61 (93,8%) chorych, a 4 (6,2%) zakończyło leczenie przedwcześnie: dwóch pacjentów (3,1%) wycofało zgodę, u jednego (1,5%) w wyniku stwierdzonych zdarzeń niepożądanych, a jeden pacjent (1,5%) zrezygnował z wizyt w ośrodku z powodu pandemii COVID-19.

Tabela 117. Przepływ pacjentów w badaniu *NOZOMI*.

Etap badania	Liczba chorych	
Rekrutacja [podpisana zgoda na udział]	71	
Wykluczenie	6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Niepowodzenie skryningu: 5 ▪ Inne: 1 [prawnie upoważniony przedstawiciel podjął decyzję o wycofaniu pacjenta z udziału, ponieważ ośrodek badawczy nie mógł uzyskać wystarczających informacji od lekarza pierwszego kontaktu pacjenta]
Analiza bezpieczeństwa	65 (100%)	
Zakończenie leczenia	4 (6,2%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wycofanie (decyzja pacjenta): 2 (3,1%) ▪ AEs: 1 (1,5%) ▪ W wyniku pandemii COVID-19: 1 (1,5%)
Ukończenie pełnego schematu leczenia	61 (93,8%)	

U 12,3% pacjentów (8/65) w trakcie badania odnotowano istotne naruszenia protokołu. Jednak nikt nie zgłosił żadnych obaw dotyczących ogólnego przebiegu lub jakości badania, obserwowanego profilu bezpieczeństwa lub interpretacji wyników badania. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 118. Istotne naruszenie protokołu w badaniu *NOZOMI*.

Istotne naruszenie protokołu †	Tezepelumab, N = 65
Liczba chorych z ≥ 1 istotnym naruszeniem protokołu	8 (12,3%)
Zarządzanie dystrybucją i administracją leczenia ^	3 (4,6%)

Istotne naruszenie protokołu †	Tezepelumab, N = 65
Ograniczenia w trakcie badania	2 (3,1%)
Otrzymanie zabronionych leków towarzyszących	3 (4,6%)
Liczba pacjentów z co najmniej jednym istotnym odchyleniem protokołu, z wyłączeniem ważnych odchyłeń protokołu związanych z pandemią COVID-19	5 (7,7%)
Ograniczenia w trakcie badania	2 (3,1%)
Otrzymanie zabronionych leków towarzyszących	3 (4,6%)
Liczba chorych z ≥ 1 istotnym naruszeniem protokołu związanym z pandemią COVID-19	3 (4,6%)
Zarządzanie dystrybucją i administracją leczenia [^]	3 (4,6%)

† istotne naruszenie protokołu przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie 52 tygodni okresu leczenia; ten sam pacjent mógł mieć >1 istotne naruszenie protokołu;

[^] pominięcie dawki/dawek leku z powodu odmowy pacjenta do stawienia się na wizycie kontrolnej z powodu obaw związanych z COVID-19.

Z powodu pandemii COVID-19 niektórzy pacjenci mieli przerwy w badaniu. Szczegóły zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 119. Przerwy w badaniu *NOZOMI* wynikające z pandemii COVID-19.

Kategoria	Tezepelumab, N = 65
Pacjenci zarejestrowani przed pandemią COVID-19 [^]	65 (100%)
Pacjenci, którzy nie uczestniczyli już w badaniu na początku pandemii COVID-19 [^]	0
Pacjenci pozostający w badaniu (<i>remaining</i>) podczas pandemii COVID-19 [^]	65 (100%)
Pacjenci kontynuujący leczenie (<i>ongoing</i>) w planowanym okresie podczas pandemii COVID-19 [^]	65 (100%)
Pacjenci zarejestrowani po rozpoczęciu pandemii COVID-19 [^]	0
Całkowity okres obserwacji (<i>follow-up</i>) (lata)	79
Całkowity okres obserwacji w trakcie pandemii COVID-19 (lata) [^]	41
Okres obserwacji w trakcie pandemii COVID-19 w stosunku do całego okresu obserwacji (%) [^]	51,7%
Pacjenci z ≥ 1 zakłóceniem spowodowanym pandemią COVID-19	5 (7,7%)
Wpływ na wizytę (<i>visit impacted</i>)	5 (7,7%)
Wpływ na podawanie badanego leku	4 (6,2%)
Pacjenci, którzy zakończyli leczenie z powodu pandemii COVID-19	1 (1,5%)
Pacjenci, którzy wycofali się z badania z powodu pandemii COVID-19	0
Pacjenci ze zmienioną datą zaplanowanej oceny z powodu pandemii COVID-19	5 (7,7%)
Pominięcie ≥ 1 wizyty (<i>missed</i>)	1 (1,5%)
Opóźnienie ≥ 1 wizyty stacjonarnej (<i>on-site</i>)	2 (3,1%)
Zmiana formatu ≥ 1 zaplanowanej wizyty	4 (6,2%)

Kategoria	Tezepelumab, N = 65
Na miejscu, częściowa wizyta (<i>on-site, partial visit</i>)	0
Wizyta zdalna (telefon lub wideo)	4 (6,2%)
Liczba pominiętych lub zmienionych zaplanowanych planowych wizyt	5 (7,7%)
1 wizyta	2 (3,1%)
2 wizyty	1 (1,5%)
3 wizyty	1 (1,5%)
7 wizyt	1 (1,5%)
Wpływ pandemii COVID-19 na pacjentów, u których podano badany lek	4 (6,2%)
Pominięcie ≥ 1 dawki leku z powodu pandemii COVID-19	4 (6,2%)
1 dawka pominięta	1 (1,5%)
2 dawki pominięte	2 (3,1%)
4 dawki pominięte	1 (1,5%)
Pominięcie ≥ 2 kolejnych dawek leku z powodu pandemii COVID-19	3 (4,6%)

[^] okres przed pandemią COVID-19 = przed 11 marca 2020.

Zgłaszane są wszystkie zakłócenia, w tym zmieniono daty oceny pacjentów i podawania badanego leku, na które wpłynęła pandemia COVID-19; niektóre mogą być przed 11 marca 2020 r. Procenty obliczono, stosując jako mianownik liczbę pacjentów w grupie leczonej. Całkowity czas trwania obserwacji został zdefiniowany jako czas od rejestracji do zakończenia badania lub daty wycofania. Całkowity czas trwania obserwacji podczas pandemii COVID-19 określono na okres od 11 marca 2020 r. do zakończenia badania lub daty wycofania. Obserwacja podczas pandemii w stosunku do całości obserwacji została obliczona jako całkowity czas trwania obserwacji podczas pandemii COVID-19/całkowity czas trwania obserwacji $\times 100$.

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *NOZOMI* włączano 65 chorych na astmę w wieku 12 do 80 lat. Diagnoza choroby musiała być potwierdzona przez lekarza przynajmniej 12 miesięcy wcześniej, a w roku poprzedzającym stwierdzono przynajmniej jedno zaostrzenie astmy. Chorzy musieli również przyjmować przez przynajmniej 3 miesiące leki stosowane w terapii astmy, w postaci wziewnych kortykosteroidów (ICS) w dawce umiarkowanej lub wysokiej oraz przynajmniej jednego dodatkowego leku kontrolującego astmę (szczegółowo wymieniono w tabeli poniżej). Schemat tego leczenia powinien zostać utrzymany od momentu skryningu przez całe badanie, w tym okres obserwacji po zakończeniu leczenia tezepelumabem.

Do badania włączano chorych, którzy w momencie skryningu uzyskali przynajmniej 1,5 punktu w kwestionariuszu ACQ-6 (brak kontroli astmy).

W kryteriach wykluczenia z badania wymieniono choroby płuc inne niż astma, nowotwór w okresie poprzednich 5 lat oraz klinicznie istotną infekcję wymagającą podania antybiotyków lub leków

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

przeciwwirusowych w okresie 2 tygodni przed skryningiem. Wykluczano również osoby zarażone wirusem zapalenia wątroby typu B, C lub HIV oraz z reakcją anafilaktyczną po jakiegokolwiek terapii biologicznej w wywiadzie. Aktualne palenie tytoniu lub historia palenia wynosząca ≥ 10 paczko-lat stanowiły czynnik dyskwalifikujący z udziału w badaniu, podobnie jak nadużywanie alkoholu lub środków psychoaktywnych w poprzednim roku. Nie włączano również uczestniczących wcześniej w bieżącym badaniu lub we wcześniejszych badaniach dotyczących tezepelumabu. W kryteriach wykluczenia znajdowały się również ciąża i laktacja.

Tabela 120. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *NOZOMI (Shinkai 2023)*.

Kategoria	Kryteria selekcji
Kryteria włączenia	
Kryteria ogólne	<ul style="list-style-type: none"> Wiek 12-80 lat
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> Astma, diagnoza potwierdzona przez lekarza ≥ 12 miesięcy wcześniej ≥ 1 zaostrzenie astmy stwierdzone przez lekarza w poprzednim roku
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> Stosowanie ≥ 3 miesiące terapii astmy w postaci: kortykosteroidy wziewne (ICS) o umiarkowanej (<i>medium</i>) lub wysokiej (<i>high</i>) dawce (równoważna całkowitej dawce dobowej ≥ 500 μg propionianu flutykazonu w postaci suchego proszku) + ≥ 1 dodatkowy lek kontrolujący astmę (długo działający $\beta 2$-agoniści [LABA], antagoniści receptora leukotrienowego [LTRA], długo działający antagoniści muskarynowi [LAMA], kromony lub teofilina), z podtrzymującymi doustnymi kortykosteroidami (OCS) lub bez nich; schemat leczenia utrzymany od momentu skryningu przez całe badanie, w tym okres obserwacji po zakończeniu leczenia tezepelumabem
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> Wynik kwestionariusza ACQ-6 $\geq 1,5$ w momencie skryningu lub rejestracji
Kryteria wykluczenia	
Ogólny stan pacjenta i choroby towarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> Choroba płuc inna niż astma Nowotwór w wywiadzie w okresie < 5 lat przed skryningiem (lub < 1 rok w przypadku raka podstawonokomórkowego, zlokalizowanego raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>) Przebyta niedawno klinicznie istotna infekcja (tj. wymagająca leczenia antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi zakończone < 2 tygodnie przed skryningiem) Historia przewlekłego nadużywania alkoholu/narkotyków w ciągu ostatniego roku Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, C lub HIV
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> Ciąża lub laktacja Reakcja anafilaktyczna po jakiegokolwiek terapii biologicznej w wywiadzie Wcześniejsze uczestnictwo w bieżącym badaniu lub we wcześniejszych badaniach dotyczących tezepelumabu Aktualne palenie tytoniu lub historia palenia wynosząca ≥ 10 paczko-lat

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *NOZOMI* uczestniczyło 65 pacjentów. Odsetek mężczyzn i kobiet był porównywalny, odpowiednio 49,2% i 50,8%. Średnia wieku włączonej populacji wyniosła 51,3 lat. Większość chorych była w wieku od 18 do 65 lat (80,0%), jeden (1,5%) pacjent miał < 18 lat, a 12 (18,5%) było starszych niż 65 lat. Średnie spożycie nikotyny wyniosło 5,1 paczko-lat. Ponad 70% pacjentów nigdy nie paliło papierosów, około 26% paliło w przeszłości.

Mediana czasu od postawienia diagnozy astmy wyniosła 11,00 lat (zakres: 1,0-58,0), a mediana wieku w momencie diagnozy wyniosła 36,0 lat (zakres: 1-65). Liczba zaostrzeń astmy w poprzednim roku była zgodna z kryteriami włączenia do badania, 72,3% pacjentów miało jedno zaostrzenie w roku poprzednim, 24,6% – dwa zaostrzenia, a 3,1% – trzy zaostrzenia. W momencie włączenia nieżyt nosa stanowił najczęściej stwierdzaną chorobą towarzyszącą – raportowane u 72,3% pacjentów. Przewlekłe zapalenie zatok występowało u 13,8% chorych, a polipy nosa lub przewlekłe zapalenie zatok przynosowych u 1,5%.

Średni wynik kwestionariusza ACQ-6 wynosił 1,96, co oznacza astmę niekontrolowaną. Średnia wartość odsetka należytnej FEV1 przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela wynosiła 78,616.

Zgodnie z kryteriami włączenia, na początku badania wszyscy chorzy otrzymywali wziewne kortykosteroidy (ICS), 60,0% w umiarkowanych dawkach i 40,0% w dawkach wysokich. Oprócz tego wszyscy chorzy otrzymywali przynajmniej jeden dodatkowy lek celem uzyskania kontroli astmy. Ogółem 98,5% pacjentów jako dodatkowe leczenie stosowało LABA, w tym 55,4% pojedynczy LABA a 36,9% LABA + LTRA.

Tabela 121. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *NOZOMI* (*Shinkai 2023*).

Charakterystyka		TEZ 210 mg Q4W
	Liczba chorych	65
	Liczba mężczyzn (%)	32 (49,2%)
Wiek	średnia (SD) [lata]	51,3 (12,7)
	12 do <12 lat, n (%)	1 (1,5%)
	<65 lat, n (%)	52 (80,0%)
	≥65 lat, n (%)	12 (18,5%)
Status palenia	Nigdy	48 (73,8%)
	W przeszłości	17 (26,2%)

Charakterystyka		TEZ 210 mg Q4W
Spożycie nikotyny, średnia (SD) [paczko-lata]		5,1 (2,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		24,23 (4,53)
% należnej FEV1 preBD, średnia (SD)		78,616 (18,389)
Wynik kwestionariusza ACQ-6, średnia (SD)		1,96 (0,72)
Liczba eozynofili [liczba komórek/ μ l]	Średnia (SD)	339,72 (325,82)
	<150	21 (32,3%)
	150 do <300	18 (27,7%)
	300 do <450	8 (12,3%)
	\geq 450	18 (27,7%)
Historia medyczna	Polipy nosa	1 (1,5%)
	Nieżyt nosa	47 (72,3%)
	Przewlekłe zapalenie zatok	9 (13,8%)
	Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami nosa	1 (1,5%)
Charakterystyka astmy		
Czas od diagnozy, średnia (SD) [lata]		17,4 (16,2)
Czas od pierwszego wystąpienia objawów, średnia (SD) [lata]		24,5 (15,8)
Wiek w momencie diagnozy, średnia (SD) [lata]		33,5 (18,7)
Liczba zaostrzeń na pacjenta w roku poprzednim	średnia (SD)	1,3 (0,5)
	1	47 (72,3%)
	2	16 (24,6%)
	3	2 (3,1%)
Leki stosowane w momencie rozpoczęcia badania		
Kortykosteroidy	ICS	65 (100%)
	– umiarkowana dawka	39 (60,0%)
	– wysoka dawka	26 (40,0%)
Leczenie podtrzymujące dodatkowo do ICS	OCS	1 (1,5%)
	LABA	36 (55,4%)
	– dawka ustalona + ICS	36 (55,4%)
	LABA + LTRA	24 (36,9%)
	– LABA w dawce ustalonej + ICS	23 (35,4%)
	Pochodne ksantyny	7 (10,8%)
	LABA + LAMA	2 (3,1%)
	– LABA w dawce ustalonej + ICS	2 (3,1%)
	LABA + LAMA + LTRA	2 (3,1%)

Charakterystyka	TEZ 210 mg Q4W
– LABA w dawce ustalonej + ICS	2 (3,1%)
LTRA	1 (1,5%)

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

Ocenianą interwencją w badaniu *NOZOMI* stanowił tezepelumab (TEZ) podawany podskórnie (SC) w dawce 210 mg co 4 tygodnie (Q4W).

W trakcie leczenia tezepelumabem (od skryningu i przez cały 52-tygodniowy okres leczenia) pacjenci kontynuowali stosowanie przepisanych kortykosteroidów wziewnych (ICS) i przynajmniej jednego dodatkowego leku stosowanego w celu uzyskania kontroli astmy w takich samych dawkach, jak te stosowane podczas skryningu.

W związku z pandemią COVID-19 wprowadzono zmiany w protokole badania klinicznego, aby zapewnić bezpieczeństwo uczestników, zachować zgodność z GCP i zminimalizować potencjalne ryzyko dla integralności badania. Tam, gdzie było to dozwolone przez lokalne władze służby zdrowia, komisje bioetyki i wytyczne świadczeniodawców, zmiany te obejmowały opcję podawania tezepelumabu w domu przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia oraz wizyty telefoniczne i/lub wirtualne w celu zastąpienia wizyt na miejscu.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące interwencji i procedur stosowanych w badaniu.

Tabela 122. Charakterystyka interwencji podawanej chorym w badaniu *NOZOMI*.

Szczegóły			
Oceniana interwencja	Tezepelumab (TEZ) 210 mg co 4 tygodnie (Q4W) podskórnie (sc)		
Leczenie dodatkowe	Kontynuacja stosowanych wcześniej wziewnych kortykosteroidów (ICS) w umiarkowanych lub wysokich dawkach + ≥ 1 dodatkowego leku kontrolującego astmę w takich samych dawkach, jak te stosowane podczas skryningu		
	ICS	Dawka umiarkowana	Dawka wysoka
Szacowane całkowite dawki dobowe ($\mu\text{g}/\text{dobę}$) wziewnych kortykosteroidów	–Dipropionian beklometazonu (nie HFA)	1000	>1000
	–Dipropionian beklometazonu (HFA)	400	>400
	–Cyklezonid	320	>320
	–Acetonid triamcynolonu	2000	>2000
	–Flunisolid	2000	>2000
	–Furoinian flutykazonu	n/a	200
	–Propionian flutykazonu	500	>500

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Szczegóły		
–Propionian flutykazonu (HFA)	440–500	>500
–Budezonid	800	>800
–Furoinian mometazonu	440	>440
ICS zawarte w lekach łączonych ICS/LABA	Dawka umiarkowana	Dawka wysoka
–Dipropionian beklometazonu	400	>400
–Propionian flutykazonu (HFA)	500	>500
–Furoinian flutykazonu	n/a	184–200
–Budezonid, pod względem dostarczonej dawki	640	>640
–Furoinian mometazonu	400	>400
Leki stosowane w momencie rozpoczęcia badania	<ul style="list-style-type: none"> o ICS: 65 (100%) <ul style="list-style-type: none"> – umiarkowana dawka: 39 (60,0%) – wysoka dawka: 26 (40,0%) o OCS: 1 (1,5%) Leczenie podtrzymujące dodatkowo do ICS: <ul style="list-style-type: none"> o LABA 36 (55,4%) <ul style="list-style-type: none"> – dawka ustalona + ICS: 36 (55,4%) o LABA + LTRA 24 (36,9%) <ul style="list-style-type: none"> – LABA w dawce ustalonej + ICS: 23 (35,4%) o Pochodne ksantyny: 7 (10,8%) o LABA + LAMA: 2 (3,1%) <ul style="list-style-type: none"> – LABA w dawce ustalonej + ICS: 2 (3,1%) o LABA + LAMA + LTRA 2 (3,1%) <ul style="list-style-type: none"> – LABA w dawce ustalonej + ICS: 2 (3,1%) o LTRA: 1 (1,5%) 	
Stosowanie się do zaleceń lekarskich odnośnie tezepelumabu (<i>compliance</i>)	Średnia 99,4% (SD: 2,47), mediana 100% (zakres: 84,6-100,0)	
Czas ekspozycji na lek	Mediana 370,0 dni (zakres: 251-375)	
Całkowita ekspozycja na lek	64,8 pacjento-lat	

HFA – hydrofluoroalkan; ICS – kortykosteroidy wziewne; LABA – długodziałające β 2-agoniści; LAMA – długodziałający antagoniści muskarynowe; LTRA – antagoniści receptora leukotrienowego; OCS – doustne kortykosteroidy.

W trakcie badania średnio 99,4% pacjentów stosowało się do zaleceń lekarskich odnośnie tezepelumabu (*compliance*). Mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 370,0 dni (zakres: 251-375), a całkowita ekspozycja na lek wyniosła 64,8 pacjento-lat.

6.4 Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej tezepelumabu w badaniu *NOZOMI* stanowiła analizę eksploracyjną. W ramach tej oceny analizowano zaostrzenia astmy poprzez ocenę rocznej częstości zaostrzeń (AAER, z ang. *Annualized Asthma Exacerbation Rate*) w okresie 52 tygodni, czynność płuc za pomocą całkowitej zmiany wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela (FEV1 preBD, z ang. *Forced Expiratory Volume In 1 S Pre-Dose/Pre-Bronchodilator*) od

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

wartości wyjściowej do 52 tygodnia w litrach. Oceniano również uzyskanie kontroli astmy za pomocą zmian wyniku kwestionariusza ACQ-6 (*Asthma Control Questionnaire-6*) w 52 tygodniu.

Wynik kwestionariusza ACQ-6 oceniano w 7-stopniowej skali, gdzie 0 = całkowicie kontrolowana astma, a 6 = ciężko niekontrolowana astma. Średni wynik $\leq 0,75$: dobrze kontrolowana astma, wynik $> 0,75$ i $< 1,5$: astma częściowo kontrolowana, wynik $\geq 1,5$: astma niekontrolowana. Poszczególne zmiany $\geq 0,5$: uznano za klinicznie istotne. Odpowiedź wg ACQ-6: zmniejszenie wyniku o $\geq 0,5$ punktu.

Wyniki oceny skuteczności tezepelumabu zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 123. Ocena skuteczności klinicznej tezepelumabu – eksploracyjne punkty końcowe; badanie NOZOMI (*Shinkai 2023*).

TEZ 210 mg Q4W sc, N = 65			
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)			
AAER: 0,11 zdarzeń/pacjento-lat		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 zaostrzenie: 3/65 (4,6%) ▪ 2 zaostrzenia: 2/65 (3,1%) ▪ Hospitalizacja z powodu zaostrzenia: 0 	
Wartość natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela w litrach; FEV1 preBD [l]			
	Wartość początkowa, N=65	52 tydzień, N=62	Zmiana
Średnia wartość (SD)	2,257 (0,744)	2,329 (0,711)	0,075 (0,226)
Kontrola astmy – kwestionariusz ACQ-6			
	Wartość początkowa, N=65	52 tydzień, N=63	Zmiana
Średnia wartość (SD)	1,96 (0,72)	0,98 (0,77)	-0,98 (0,79)
Odpowiedź wg ACQ-6, n (%)			
Dobra kontrola astmy (ACQ-6 $\leq 0,75$)	1 (1,5%)	23 (36,5%)	–
Częściowa kontrola astmy (ACQ-6 $> 0,75$ do $< 1,5$)	9 (13,8%)	23 (36,5%)	–
Słaba kontrola astmy (ACQ-6 $\geq 1,5$)	55 (84,6%)	17 (27,0%)	–
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź wg ACQ-6 (zmniejszenie wyniku o $\geq 0,5$ punktu): 45/63 (71,4%) ▪ Dobrze kontrolowana astma (Acq-6 $\leq 0,75$): 23/63 (36,5%) w 52 tyg. vs 1/65 (1,5%) na początku badania ▪ Częściowo kontrolowana astma (Acq-6 $> 0,75$ do $< 1,5$): 23/63 (36,5%) w 52 tyg. vs 9/65 (13,8%) na początku badania 			

Oszacowana roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) wyniosła 0,11 zdarzeń na pacjento-rok. Spośród 65 pacjentów leczonych tezepelumabem w trakcie zaplanowanego okresu leczenia jedno zaostrzenie astmy stwierdzono u 3 (4,6%) pacjentów, a dwa zaostrzenia – u 2 (3,1%) pacjentów. Wszystkie przypadki zaostrzeń leczono kortykosteroidami ogólnoustrojowymi, a jednej pacjent wymagał wizyty w SOR. Żadne z zaostrzeń nie skutkowało hospitalizacją pacjenta.

W trakcie leczenia tezepelumabem odnotowano wzrost preBD FEV1 od początkowej średniej wartości 2,257 litrów do 2,329 litrów w 52 tygodniu. Średnia zmiana od wartości początkowej wyniosła 0,075 litrów (SD: 0,226).

Spośród 63 pacjentów uwzględnionych w analizie oceny kontroli astmy za pomocą kwestionariusza ACQ-6, większość pacjentów wykazała odpowiedź na leczenie – 45 (71,4%) pacjentów uzyskało zmniejszenie wyniku ACQ-6 o $\geq 0,5$ punktu.

6.5 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji tezepelumabu stanowiła w badaniu *NOZOMI* pierwszorzędowy punkt końcowy. Analizę bezpieczeństwa wykonywano na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), w tym ciężkich (*serious*) AEs (SAEs) oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI, z ang. *AEs of Special Interest*) zdefiniowanych w protokole (zakażenia oportunistyczne, zakażenia pasożytnicze, reakcje anafilaktyczne lub ciężkie reakcje alergiczne, reakcje nadwrażliwości, nowotwory złośliwe, reakcje w miejscu wstrzyknięcia i zespół Guillain-Barré).

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.

Tabela 124. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji tezepelumabu – pierwszorzędowy punkt końcowy; badanie *NOZOMI* (*Shinkai 2023*).

Zdarzenie niepożądane	TEZ 210 mg Q4W sc, N = 65	
	n (%)	Liczba zdarzeń
	6 (9,2%)	
Czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs Normalny wiersz	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 (31%): ominięcie jednej dawki z powodu senności i wirusowego zapalenia żołądka i jelit ▪ 4 (6,2%): odmówiono wizyt na miejscu z powodu obaw związanych z pandemią COVID-19, pomijając odpowiednio 1, 2, 2 i 4 kolejne dawki 	
AEs ogółem	39 (60,0%)	94
▪ Łagodne	32 (49,2%)	
▪ Umiarkowane	5 (7,7%)	
▪ Ciężkie nasilenie (<i>severe</i>)	2 (3,1%)	
AEs prowadzące do zgonu	0	
SAEs (w tym zgony)	4 (6,2%)	
AEs prowadzące do zakończenia leczenia TEZ	1 (1,5%)	
AEs raportowane u >3% pacjentów otrzymujących TEZ		

Zdarzenie niepożądane	TEZ 210 mg Q4W sc, N = 65	
	n (%)	Liczba zdarzeń
Zapalenie nosa i gardła	13 (20,0%)	
Zapalenie gardła	4 (6,2%)	
Ból pleców	3 (4,6%)	
Półpasiec	3 (4,6%)	
Zapalenie górnych dróg oddechowych	3 (4,6%)	
Zapalenie oskrzeli	2 (3,1%)	
Zapalenie żołądka i jelit	2 (3,1%)	
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	2 (3,1%)	
Bezsenna	2 (3,1%)	
Skurcze mięśni	2 (3,1%)	
Opryszczka jamy ustnej	2 (3,1%)	
Świąd	2 (3,1%)	
Katar	2 (3,1%)	
Złamanie żebra	2 (3,1%)	
AEs specjalnego zainteresowania (AESI)		
Nie związane z TEZ (ocena badacza):		Wymagały podania leczenia.
Ciężkie (<i>severe</i>) zakażenia, w tym:	9 (13,9%)	11
▪ Opryszczka jamy ustnej	2 (3,1%)	4
▪ Półpasiec	2 (3,1%)	2
▪ Zapalenie migdałków	1 (1,5%)	1
▪ Ropień płuc	1 (1,5%)	1
▪ Opryszczka narządów płciowych	1 (1,5%)	1
▪ Grypa	1 (1,5%)	1
▪ Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	1 (1,5%)	1
AESI związane z TEZ (ocena badacza):		Nie wymagały leczenia.
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	2 (3,1%)	
Parametry laboratoryjne		
Liczba eozynofili we krwi, średnia (SD)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Na początku badania: 340 komórek/μl (SD: 326) ▪ 52 tydz.: 162 komórek/μl (SD: 121) ▪ Średnia zmiana: -181 komórek/μl (SD: 291), zgodnie z oczekiwanym efektem leczenia TEZ 	
Parametry laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie zaobserwowano żadnych istotnych trendów ani klinicznie istotnych zmian wartości innych parametrów hematologicznych lub parametrów laboratoryjnych w czasie 	

Zdarzenie niepożądane	TEZ 210 mg Q4W sc, N = 65	
	n (%)	Liczba zdarzeń
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaobserwowano niewielkie zmiany w badaniu moczu; jednak w trakcie badania nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych nieprawidłowości ▪ W toku badania nie zaobserwowano żadnych istotnych zmian parametrów życiowych, elektrokardiografii, masy ciała ani wskaźnika masy ciała 	

W trakcie badania raportowano czasowe wstrzymanie podawania tezepelumabu z powodu AEs u 6 (9,2%) pacjentów. Dwóch pacjentów (3,1%) pominęło jedną dawkę leku z powodu senności i wirusowego zapalenia żołądka i jelit, a czterem pacjentom (6,2%) odmówiono wizyt na miejscu z powodu obaw związanych z pandemią COVID-19 (pomijając odpowiednio 1, 2, 2 i 4 kolejne dawki).

Ogółem w trakcie okresu obserwacji u 39 (60,0%) pacjentów raportowano 94 zdarzenia niepożądane, spośród których najczęstszym AEs było zapalenie nosa i gardła u 13 (20,0%) chorych. Najczęściej stwierdzano AEs o łagodnym nasileniu (u 13 pacjentów, 49,2%), a AEs o nasileniu umiarkowanym bądź ciężkim (*severe*) raportowano odpowiednio u 5 (7,7%) i 2 (3,1%) chorych.

U 2 pacjentów (3,1%) wystąpiły AEs uznane przez badaczy za związane z leczeniem – były to łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które ustąpiły samoistnie (bez leczenia). SAEs raportowano u 4 (6,2%) pacjentów, u każdego po 1 zdarzeniu. Wszystkie SAEs zostały ocenione przez badaczy za niezwiązane z leczeniem tezepelumabem: migotanie przedsionków (ciężkie, *severe*), wirusowe zapalenie żołądka i jelit (umiarkowane), ropień płuc (ciężkie, *severe*) i zapalenie migdałków (umiarkowane). SAE w postaci ropnia płuca skutkowało zakończeniem leczenia tezepelumabem, a migotanie przedsionków nie ustąpiło do końca okresu obserwacji. Żadne z raportowanych AEs nie skutkowało zgonem pacjenta.

Spółród AESI w trakcie okresu obserwacji ciężkie (*severe*) zakażenia stwierdzono u 9 (13,8%) pacjentów: opryszczka jamy ustnej i półpasiec (każdy u 2 pacjentów, 3,1%), zapalenie migdałków, ropień płuc, opryszczka narządów płciowych, grypa i wirusowe zapalenie żołądka i jelit (każde u 1 pacjenta, 1,5%). Żadne z tych AESI nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem tezepelumabem. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u dwóch pacjentów (3,1%) i zostały zaklasyfikowane jako łagodne, niegroźne AEs w postaci rumienia w miejscu wstrzyknięcia na skórze brzucha, które zostały ocenione przez badacza jako związane z podaniem tezepelumabu. Podczas badania nie zgłoszono żadnych AES związanych z zakażeniem oportunistycznym, robacząca, reakcją anafilaktyczną, nadwrażliwością, nowotworem złośliwym ani zespołem Guillain-Barré, a żaden pacjent nie miał potwierdzonej choroby immunologicznej. U pacjenta płci męskiej w dniu 171 wystąpiło łagodne, nie-ciężkie (*non-serious*) uszkodzenie

wątroby przypisane podaniu tezepelumabu, ale stwierdzono, że jego przyczyną było podanie monohydratu chlorowodoru bipyrydyli, który był stosowany w leczeniu migotania przedsionków i ostatecznie zostało ocenione przez badacza jako niezwiązany z tezepelumabem.

7 Tezepelumab vs leki biologiczne – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

7.1 Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących tezepelumab z lekami biologicznymi finansowanymi w programie lekowym (omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem), przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator, którym była standardowa terapia stosowana w leczeniu astmy (SoC) – w uwzględnionych badaniach każda z rozpatrywanych terapii była dodawana do standardowego leczenia i porównywana z tym standardowym leczeniem. W przeważającej większości badań zastosowano zaślepienie i w grupie kontrolnej celem zaślepienia interwencji podawano także placebo (PBO/SoC), dodawane do standardowej terapii. Badania pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego zidentyfikowano w wyniku przeglądu systematycznego, a ich charakterystykę i analizę heterogeniczności podsumowano w rozdziałach poniżej.

Ze względu na dużą liczbę badań oraz stosunkowo dużą liczbę ocenianych interwencji, porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę metaanalizy sieciowej (NMA, z ang. *network meta analysis*) – metoda ta pozwala na jednoczesne szacowanie bezpośrednich i pośrednich efektów pomiędzy ocenianymi interwencjami na podstawie sieci zależności, które tworzą dzięki porównaniom prowadzonym w konkretnych badaniach, metaanalizując jednocześnie wyniki badań oceniających takie samo porównanie. Szczegóły odnośnie analizowanych punktów końcowych oraz metod statystycznych wykorzystanych w prowadzonym porównaniu pośrednim podsumowano w rozdziałach poniżej.

7.1.1 Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego

W ramach prowadzonego porównania pośredniego zaplanowano ocenę skuteczności klinicznej w następujących istotnych klinicznie punktach końcowych:

- Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER, ang. *annualized asthma exacerbation rate*), w tym osobno analizowano częstość zaostrzeń skutkujących hospitalizacją;
- Czynność płuc wyrażona przez ocenę zmian wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), mierzonej przed podaniem leków rozkurczających oskrzela;
- Kontrola objawów astmy wyrażona przez zmianę wyniku kwestionariusza ACQ;

- Ocena jakości życia pacjentów z astmą, wyrażona przez zmianę wyniku kwestionariuszy AQLQ oraz SGRQ;
- Ocena zmian dodatkowej terapii OCS w populacji pacjentów, u których stosowanie przewlekłe stosowanie OCS było wymagane; rozpatrywano zmniejszenie dawek stosowanych OCS o przynajmniej 50% oraz możliwość całkowitego zakończenia stosowania OCS
- Ocena bezpieczeństwa

Wybrane punkty końcowe były istotnymi w ocenie skuteczności klinicznej leczenia ciężkich postaci astmy i są często raportowane w badaniach klinicznych nad astmą. Trafność wyboru tych punktów końcowych potwierdzają również odnalezione przeglądy systematyczne opisujące analogiczne porównania pośrednie, w których również najczęściej oceniano te punkty końcowe.

Szczegółowe informacje o punktach końcowych rozpatrywanych w ocenie bezpieczeństwa przedstawiono osobno, na początku rozdziału poświęconego wynikom porównania pośredniego dla oceny bezpieczeństwa. Z kolei, informacje o dostępności danych w poszczególnych badaniach dla oceny skuteczności klinicznej zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 125. Zestawienie dostępności określonych punktów końcowych w uwzględnionych badaniach klinicznych.

Badanie	Porównanie	FU	AAER	FEV1	ACQ	AQLQ	SGRQ	OCS redukcja $\geq 50\%$	OCS zakończenie
NAVIGATOR	TEZ vs PBO/SoC	64 tyg.	+	+	+	+	+	-	-
PATHWAY	TEZ vs PBO/SoC	64 tyg.	+	+	+	+	-	-	-
SOURCE	TEZ vs PBO/SoC	60 tyg.	+	+	+	+	-	+	+
Bardelas 2012	OMA vs PBO/SoC	24 tyg.	-	+	-	-	-	-	-
Busse 2013	OMA vs PBO/SoC	24 tyg.	+	+	-	-	-	-	-
ETOPA	OMA vs PBO/SoC	52 tyg.	+	-	-	+	-	-	-
EXALT	OMA vs PBO/SoC	32 tyg.	+	+	+	-	-	-	+
EXTRA	OMA vs PBO/SoC	48 tyg.	+	-	-	+	-	-	-
Hoshino 2012	OMA vs PBO/SoC	16 tyg.	-	+	-	-	-	-	-
INNOVATE	OMA vs PBO/SoC	44 tyg.	+	-	-	+	-	-	-
Li 2016	OMA vs PBO/SoC	24 tyg.	-	-	+	+	-	-	-
Ohta 2009	OMA vs PBO/SoC	28 tyg.	-	+	-	-	-	-	-
QUALITX	OMA vs PBO/SoC	20 tyg.	-	+	-	+	-	-	-
ALIZE	BEN vs PBO/SoC	20 tyg.	-	-	+	-	-	-	-
ANDHI	BEN vs PBO/SoC	24 tyg.	+	+	+	-	+	-	-
CALIMA	BEN vs PBO/SoC	56 tyg.	+	+	+	+	-	-	-
SIROCCO	BEN vs PBO/SoC	56 tyg.	+	+	+	+	-	-	-
SOLANA	BEN vs PBO/SoC	16 tyg.	-	+	+	-	+	-	-
ZONDA	BEN vs PBO/SoC	36 tyg.	+	+	+	+	-	+	+
MENSA	MEP vs PBO/SoC	40 tyg.	+	+	+	-	-	-	-

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Porównanie	FU	AAER	FEV1	ACQ	AQLQ	SGRQ	OCS redukcja $\geq 50\%$	OCS zakończenie
MUSCA	MEP vs PBO/SoC	20 tyg.	+	+	+	-	-	-	-
SIRIUS	MEP vs PBO/SoC	32 tyg.	+	-	+	-	-	+	+
QUEST	DUP 200 vs PBO/SoC DUP 300 vs PBO/SoC	52 tyg.	+	+	+	+	-	-	-
VENTURE	DUP 300 vs PBO/SoC	36 tyg.	+	+	+	-	-	+	+
Wenzel 2016	DUP 200 vs DUP 300 vs PBO/SoC	40 tyg.	+	+	+	+	-	-	-

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Punkty końcowe AAER, FEV1, ACQ oraz AQLQ były oceniane w większości analizowanych badań, natomiast SGRQ raportowano jedynie w 3 próbach klinicznych. W badaniach *SOURCE*, *ZONDA*, *SIRIUS* oraz *VENTURE* włączano chorych wymagających przewlekłego stosowania doustnych kortykosteroidów celem kontroli objawów choroby i zaplanowano w protokołach próbę redukcji ich dawki przy zachowaniu kontroli objawów. Dlatego prób te analizowano oddzielnie (zmniejszenie dawki OCS), natomiast ze względu na wspomniane różnice nie metaanalizowano innych punktów końcowych dotyczących objawów astmy z pozostałymi badaniami (gdzie celem była poprawa kontroli choroby, a nie utrzymanie kontroli przy redukcji dawek OCS). Informacje dotyczące możliwości zakończenia stosowania OCS przedstawiono również w badaniu *EXALT* (podgrupa chorych z ogólnej populacji, wymagająca dodatkowo wyjściowo stosowania OCS).

Zmiany wartości FEV1 mierzonej spirometrycznie przed podaniem leków rozkurczających oskrzela oraz zmiany wyniku skali SGRQ były jednoznacznie zdefiniowane i oceniane w analizowanych badaniach (FEV1 jest standardowym parametrem, natomiast kwestionariusz SGRQ występuje tylko w jednej wersji). Z kolei, w ocenie kontroli objawów choroby przy pomocy narzędzia ACQ, w poszczególnych badaniach wykorzystano różne wersje tego kwestionariusza: najczęściej w badaniach stosowano arkusz ACQ-6, ale w próbach *EXALT* oraz *Li 2016* zastosowano arkusz ACQ-7, natomiast w próbach *MENSA*, *MUSCA*, *QUEST* oraz *Wenzel 2016* – arkusz ACQ-5. Niemniej jednak, przyjęto że poszczególne wersje kwestionariusza są ze sobą zgodne i analizowano je jako ogólnie kwestionariusz ACQ, jako że poszczególne wersje kwestionariusza dają spójne wyniki w ocenie ogólnej (wysoka korelacja) i w literaturze często analizowane są bez względu na wersję (*Wyrwich 2011*, *Nopsopon 2023*). Podobnie, w badaniach stosowano różne wersje arkusza AQLQ – w przypadku badań oceniających tezepelumab, wykorzystano wersję standaryzowaną, przystosowaną dla pacjentów w wieku 12 lat lub starszych. W pozostałych badaniach nie zawsze podawano, jaką wersję kwestionariusza wykorzystano, a w przypadku badań *QUALITX* oraz *Wenzel 2016* wiadomo, że wykorzystano niestandaryzowaną wersję. Pomimo różnic uznano, że poszczególne wersje kwestionariusza będą dawać zgodne wyniki i analizowano je niezależnie od wersji ogólnie jako kwestionariusz AQLQ – wersje standaryzowana i niestandaryzowana różnią się między sobą tylko w sposobie sformułowania pytania o codzienne aktywności pacjentów (w standaryzowanej wersji w jednym z pytań pacjentowi prezentowane są kategorie aktywności (pięć), w których pacjent musi ocenić swoje ograniczenia, natomiast w niestandaryzowanej pacjent sam określał 5 kategorii) i, pomimo tych różnic, ogólny wynik obu wersji jest bardzo mocno skorelowany (*Juniper 1999*). Podobnie, wersja dla pacjentów w wieku 12 lat lub więcej różni się tylko sformułowaniem niektórych pytań, by były lepiej

rozumiane przez młodszych pacjentów i zmiany były na tyle niewielkie, że obie wersje (dla dorosłych i 12+ lat) pozostawały silnie skorelowane (*Juniper 2005*).

Definicje zaostrzeń astmy ogólnie były zbliżone w analizowanych badaniach, ale różniły się czasem szczegółami definicji, dlatego w tabeli poniżej zestawiono definicje rocznej częstości zaostrzeń astmy stosowane w analizowanych badaniach raportujących ten punkt końcowy.

Tabela 126. Zestawienie definicji zaostrzeń astmy w badaniach, które uwzględniono ostatecznie w ocenie tego punktu końcowego.

Badanie	Porównanie	Definicja zaostrzenia astmy
NAVIGATOR	TEZ vs PBO/SoC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaostrzenie definiowano przez pogorszenie objawów astmy prowadzące do: <ul style="list-style-type: none"> • wprowadzenia (lub zwiększenia dawki) ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 kolejne dni • wizyty na SOR w związku z astmą (<24 godzin) • hospitalizacji z powodu astmy (pobyt na oddziale ≥ 24 godzin)
PATHWAY	TEZ vs PBO/SoC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaostrzenie definiowano przez pogorszenie objawów astmy prowadzące do: <ul style="list-style-type: none"> • stosowania glikokortykosteroidów (doustnie lub dożylnie) lub zwiększenia ich dawki (podwojenie utrzymujące się przez ≥ 3 kolejne dni) • wizyty na SOR w związku z astmą, skutkującej stosowaniem ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów • hospitalizacji z powodu astmy
Busse 2013	OMA vs PBO/SoC	Zaostrzenie astmy definiowano jako pogorszenie objawów astmy wymagające zastosowania doustnych glikokortykosteroidów, lub podwojenia stosowanej dawki ICS przez 3 kolejne dni (lub dłużej)
ETOPA	OMA vs PBO/SoC	Zaostrzenie astmy definiowano jako pogorszenie objawów astmy wymagające leczenia systemowego w postaci podania doustnych lub dożylnych kortykosteroidów
EXALT	OMA vs PBO/SoC	Zaostrzenie astmy definiowano jako pogorszenie objawów astmy wymagające leczenia systemowego w postaci podania doustnych lub dożylnych kortykosteroidów
EXTRA	OMA vs PBO/SoC	Zaostrzenie astmy definiowano jako pogorszenie objawów astmy wymagające leczenia systemowego w postaci podania doustnych lub dożylnych kortykosteroidów przez ≥ 3 dni, a w przypadku osób stosujących systemowe kortykosteroidy wymagano zwiększenia ich dawki o przynajmniej 20 mg (prednizonu lub równoważnej innemu OCS)
INNOVATE	OMA vs PBO/SoC	Zaostrzenie astmy definiowano jako pogorszenie objawów astmy wymagające leczenia systemowego w postaci podania doustnych lub dożylnych kortykosteroidów
ANDHI	BEN vs PBO/SoC	Ogółem, w analizach wykorzystanych po stronie benralizumabu zaostrzenie astmy definiowano jako pogorszenie objawów astmy prowadzące do:
CALIMA	BEN vs PBO/SoC	
SIROCCO	BEN vs PBO/SoC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ konieczności stosowania systemowych kortykosteroidów lub czasowego zwiększenia dawki standardowych kortykosteroidów doustnych przez ≥ 3 dni lub 1 dawki w formie iniekcji ▪ wizyty na oddziale ratunkowym lub pilnej opieki zdrowotnej (< 24 godzin) w wyniku konieczności podania systemowych kortykosteroidów ▪ hospitalizacji (≥ 24 h)
MENSA	MEP vs PBO/SoC	Zaostrzenia definiowano jako pogorszenie objawów astmy, które wymagało zastosowania systemowych glikokortykosteroidów przez ≥ 3 dni, hospitalizacji lub wizyty na oddziale

Badanie	Porównanie	Definicja zaostrzenia astmy
		ratunkowym – w badaniu tym zaznaczono, że obserwacja zaostrzeń była potwierdzona danymi z elektronicznego dzienniczka, prowadzonego przez pacjenta.
MUSCA	MEP vs PBO/SoC	Zaostrzenia definiowano jako pogorszenie objawów astmy wymagające zastosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów podawanych dożylnie lub doustnie przez ≥ 3 dni, lub jednorazowo podawanych domięśniowo, a także pogorszenie objawów wymagające wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji
QUEST	DUP 200 vs PBO/SoC DUP 300 vs PBO/SoC	Zaostrzenie astmy zdefiniowano jako pogorszenie objawów astmy wymagające leczenia przez ≥ 3 dni ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami, lub wymagające hospitalizacji, lub wizyty na oddziale ratunkowym skutkującej koniecznością zastosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów
Wenzel 2016	DUP 200 vs DUP 300 vs PBO/SoC	

Ogółem, zaostrzenie astmy w większości badań definiowano przez pogorszenie objawów choroby, które wymagało wprowadzenia leczenia ogólnoustrojowego glikokortykosteroidami, hospitalizacji pacjenta lub konieczności wizyty na oddziale ratunkowym. W przypadku badań oceniających omalizumab, w definicji nie zastosowano jednak kryterium hospitalizacji lub wizyty na SOR, co odróżniało definicję zaostrzeń w tym badaniu od pozostałych. W ramach analizy oceniono jednak dodatkowo częstość zaostrzeń skutkujących hospitalizacją, co pozwoliło na weryfikację wyników dla tego punktu końcowego w sieci bardziej spójnych badań.

7.1.2 Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim

W obliczeniach porównania pośredniego rocznej częstości zaostrzeń oraz ciągłych punktów końcowych (zmiany wyników kwestionariuszy AQC, AQLQ, SGRQ oraz FEV1) wykorzystano model statystyczny, w którym uwzględniano dane na poziomie badania (a nie poszczególnych ramion) – tzn. efekty względne obliczone w poszczególnych badaniach dla określonej pary interwencji. W modelu tym jako dane wejściowe wprowadzano różnice średnich efektów pomiędzy ocenianymi ramionami raportowane w badaniu, wraz z ich błędem standardowym – w przypadku danych ciągłych różnice te wprowadzono bezpośrednio, natomiast stosunki częstości zaostrzeń astmy prezentowane w badaniach najpierw transformowano na skalę logarytmiczną. Gdy błędy standardowe dla różnicy średnich (lub logarytmu stosunku częstości) nie były prezentowane bezpośrednio, obliczano je według metod opisanych w podręczniku Cochrane (*Higgins 2022*), najczęściej przeliczając je z prezentowanego w badaniu przedziału ufności. Efekty te następnie analizowano jako zmienne losowe o rozkładzie normalnym i były wykorzystywane w uogólnionym modelu regresji (identycznościowa funkcja wiążąca) do wyznaczenia efektu względem referencyjnej interwencji w sieci (którą w opisywanej sieci porównań stanowiło standardowe leczenie/placebo), na

podstawie którego wyznaczano potem efekt pomiędzy dwoma dowolnymi parami interwencji. Wynikiem obliczeń były rozkłady prawdopodobieństwa (*posterior*) dla zmiennych losowych reprezentujących różnice efektów wybranych interwencji, które następnie podsumowano w postaci mediany i odstępów pomiędzy 2,5% a 97,5% kwantylem (w analizie wykorzystującej metody statystyki bayesowskiej nazywanego przedziałem wiarygodności – CrI, z ang. *credible interval* – w tym wypadku 95% przedziałem wiarygodności). Różnice w logarytmie częstości zaostżeń zostały zdelogarytmowane i przedstawione jako stosunki rocznej częstości zaostżeń pomiędzy ocenianymi grupami, wraz z przedziałami wiarygodności.

W obliczeniach porównania pośredniego dla ocenianych dychotomicznych punktów końcowych (ocena odsetka pacjentów uzyskujących klinicznie istotne zmiany ACQ oraz AQLQ, ocena odsetka pacjentów uzyskujących zmniejszenie dawki OCS o $\geq 50\%$ oraz ocena odsetka pacjentów z możliwością zakończenia leczenia OCS, bezpieczeństwo) wykorzystano jako dane wyjściowe liczbę pacjentów z ocenianym zdarzeniem oraz całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie. Zakładano, że prawdopodobieństwo zaobserwowania danego zdarzenia u określonej liczby pacjentów w danym badaniu wynika z dwumianowego rozkładu i prawdopodobieństwo to modelowano w uogólnionym modelu regresji, gdzie funkcją wiążącą była funkcja logit, przekształcająca prawdopodobieństwo w logarytm szansy. Wynikiem obliczeń była zmienna losowa reprezentująca różnicę w logarytmie szansy wystąpienia zgonu pomiędzy wybranymi interwencjami (po przekształceniu eksponencjalnym – iloraz szans, OR), której rozkład *posterior* (uzyskany w wyniku modelowania) podsumowano przez zaprezentowanie mediany jego wartości wraz z 95% przedziałem wiarygodności (CrI).

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

Tabela 127. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
Klinicznie istotna poprawa ACQ i AQLQ, odsetek pacjentów z redukcją OCS $\geq 50\%$ lub zakończeniem stosowania OCS, bezpieczeństwo	dwumianowy	logit	Liczba chorych uzyskujących oceniany punkt końcowy, liczba wszystkich chorych w grupie
Roczna częstość zaostżeń, roczna częstość zaostżeń prowadzących do hospitalizacji	normalny	identycznościowa	Logarytm stosunku częstości zaostżeń pomiędzy analizowanymi interwencjami wraz z jego błędem standardowym

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
Zmiany wyniku ACQ, AQLQ, SGRQ, FEV1	normalny	identycznościowa	Średnia różnica ocenianego efektu pomiędzy analizowanymi interwencjami wraz z jej błędem standardowym

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzono w programie R (wersja 4.2.2, *R 2022*), wykorzystując pakiet *gemtc* w wersji 1.0-1 (*Valkenhoef 2021*). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 450 000 powtórzeń (z czego pierwsze 200 000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne), prowadzonych równolegle w 4 różnych łańcuchach (ogółem, wykorzystano w obliczeniach 1 000 000 próbkowań). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*) – przyjęto domyślne wartości tych parametrów ustalone automatycznie przez pakiet *gemtc*.

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

Analizę porównania pośredniego prowadzono w ramach dwóch modeli statystycznych: przy założeniu efektów stałych (*fixed*) oraz przy założeniu efektów losowych (*random*), i wybierano preferowany model na podstawie wartości parametru DIC (ang. *deviance information criterion*), według zaleceń NICE DSU.

Ogółem, model o mniejszej wartości parametru DIC lepiej dopasowuje analizowane dane. W niniejszej analizie preferowanym modelem był model efektów stałych i był wybierany w przypadku, gdy wartości parametru DIC były zbliżone pomiędzy ocenianymi modelami (np. zgodne do pierwszego miejsca po przecinku po zaokrągleniu), lub gdy parametr DIC był mniejszy w modelu *random*, ale bardzo szerokie przedziały wiarygodności wskazywały na zaburzenia spójności analizowanych danych. W pozostałych przypadkach, gdy wyraźnie niższa wartość parametru DIC była wskazywała model *random*, był on wybierany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

7.1.3 Zakres analiz

Porównanie pośrednie miało głównie na celu porównawczą ocenę tezepelumabu i wybranych komparatorów w populacjach jak najbardziej zbliżonych do proponowanego programu lekowego w przypadku tezepelumabu, oraz do aktualnego programu dla omalizumabu, benralizumabu, dupilumabu oraz mepolizumabu. Ze względu na dostępność wyników, nie wszystkie punkty końcowe mogły być w takiej populacji ocenione, ponadto często populacje uwzględnionych badań nie w pełni odpowiadały populacji zdefiniowanej w programach lekowych – w związku z tym, przeprowadzono również szereg dodatkowych analiz, mających na celu weryfikację wyników obserwowanych w głównym wariancie analizy. Ostatecznie, przeprowadzono porównanie pośrednie w następujących wariantach (wyróżnionych głównie ze względu na fenotypy choroby, przy kryteriach jak najbardziej zbliżonych do zapisów obecnego programu lekowego dla komparatorów uwzględniając próg eozynofilii):

- **Tezepelumab w pełnej populacji:** w ramach tego wariantu, po stronie tezepelumabu wykorzystano dane w pełnej populacji ocenianej w uwzględnionych badaniach (ciężka, niekontrolowana astma, bez wyróżniania fenotypów astmy zgodnie z proponowanym programem lekowym), natomiast po stronie komparatorów przedstawiono dane dla dedykowanego dla danego leku fenotypu astmy, zgodnie z kryteriami obecnego programu lekowego, tzn. ciężkiej, niekontrolowanej astmy eozynofilowej w przypadku benralizumabu, mepolizumabu, astmy Th2-zależnej dla dupilumabu oraz astmy alergicznej dla omalizumabu. Z uwagi na fakt, że astma eozynofilowa jest definiowana przy różnych progach liczby eozynofili we krwi (≥ 150 lub bardziej restrykcyjnie definiowanej ≥ 300 komórek/ μl) – były to kryteria najbardziej zbliżone do zapisów programu lekowego, oraz na fakt, że niektóre punkty końcowe nie były raportowane w podgrupach eozynofilii, opisywany wariant podzielono dodatkowo na trzy podwarianty:

- tezepelumab w pełnej populacji vs benralizumab, mepolizumab i dupilumab w populacji z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl oraz omalizumab w populacji z astmą alergiczną
- tezepelumab w pełnej populacji vs benralizumab, mepolizumab i dupilumab w populacji z eozynofilią ≥ 300 komórek/ μl oraz omalizumab w populacji z astmą alergiczną
- tezepelumab w pełnej populacji vs benralizumab w populacji ogólnej oraz omalizumab w populacji z astmą alergiczną: wariant ten dotyczył jedynie oceny odsetka z klinicznie istotnymi zmianami wyniku kwestionariuszy ACQ oraz AQLQ;
- **Tezepelumab w podgrupach fenotypowych astmy:** w tym wariantcie przeprowadzono porównanie tezepelumabu w podgrupie chorych prezentujących fenotyp zgodny z fenotypem dedykowanym ocenianemu komparatorowi, zgodnie z kryteriami programu lekowego (w przypadku eozynofilii przy różnych progach możliwie zbliżonych do zapisów programu lekowego):
 - astma eozynofilowa (≥ 150 komórek/ μl) – tezepelumab vs mepolizumab, benralizumab oraz dupilumab;
 - astma eozynofilowa (≥ 300 komórek/ μl) – tezepelumab vs mepolizumab, benralizumab oraz dupilumab;
 - astma alergiczna (alergia na całoroczne alergeny wziewne, alternatywny wariant uwzględniający populację kwalifikującą się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ) – tezepelumab vs omalizumab oraz dupilumab (w tym przypadku w populacji z astmą alergiczną i eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl zgodnie z zapisami programu; dodatkowo wykonano warianty obliczeń dla porównania TEZ vs DUP, w których po stronie tezepelumabu również wykorzystano analogiczną populację).
- **Populacja chorych wyjściowo stosujących OCS:** w ramach tego wariantu uwzględniono badania prowadzone w specyficznej populacji, odbiegającej od populacji uwzględnionych w pozostałych badaniach, do których włączano wyłącznie chorych wymagających wyjściowo przewlekłego stosowania OCS; w ramach tego wariantu oceniono punkty końcowe będące głównym przedmiotem oceny w tych badaniach, czyli możliwość zmniejszenia dawki stosowanych OCS lub zakończenia takiego leczenia. Dodatkowo ze względu na różnice w odpowiedzi na OCS w zależności od eozynofilii wykonano dodatkowe obliczenia w podgrupach z eozynofilią ≥ 150 oraz ≥ 300 komórek/ μl ;
- **Ogólne populacje badań:** w tym dodatkowym wariantcie tym zarówno po stronie tezepelumabu, jak i komparatorów uwzględniono dane raportowane dla pełnych populacji ocenianych badań,

czyli pacjentów ogólnie z ciężką, niekontrolowaną astmą, bez względu na kryteria astmy eozynofilowej w przypadku BEN, MEP i DUP.

Wybrane do analizy porównania pośrednie dane analizowano w powyższych wariantach analizy według dostępności danego punktu w uwzględnionych badaniach, stąd nie wszystkie punkty końcowe były obecne w poszczególnych wariantach analizy. W przypadku danych dla tezepelumabu, w pierwszej kolejności w obliczeniach wykorzystywano dostępne dane z badań *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY* – gdy dane dla danego punktu końcowego nie były dostępne w obu tych badaniach, w obliczeniach wykorzystywano wynik oceny w połączonej populacji obu tych badań (dane w publikacji *Corren 2023b*).

Ogółem, starano się ekstrahować dane w populacji jak najbardziej zbliżonych do populacji docelowych analizowanych leków (w szczególności, dane dla pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS wraz z dodatkowym leczeniem), co nie zawsze było możliwe – gdy dane dla poszukiwanej populacji nie były dostępne, wykorzystywano dane z bardziej ogólnej populacji. W szczególności, w ocenie rocznej częstości zaostrzeń, dostępne dane pozwalały na uwzględnienie wyników tezepelumabu dla podgrupy chorych otrzymujących wyjściowo wysokie dawki ICS, więc przeprowadzono analizę tego punktu końcowego uwzględniając badania oceniające jedynie populację z wysoką wyjściową dawką ICS. Dla pozostałych punktów końcowych dane po stronie tezepelumabu obejmowały populację pacjentów stosujących wyjściowo średnie do wysokich dawki ICS, natomiast po stronie komparatorów dane dla populacji stosującej wyjściowo wysokie dawki ICS lub średnie do wysokich dawki ICS, w zależności od dostępności danych. W opisie poszczególnych punktów końcowych przedstawiono tabele z wykorzystanymi danymi wejściowymi i w tabeli tej wyróżniono, które dane dotyczyły chorych z wyjściowo wysokimi dawkami ICS, a które – szerszej populacji ze średnimi do wysokich dawkami ICS. Szczególna sytuacja zachodziła w przypadku badania *ETOPA*, gdzie w głównej publikacji (*Ayres 2004*) przedstawiono wyniki dla populacji otrzymującej średnie do wysokich dawki ICS, ale nie zawsze z dodatkowym leczeniem – w związku z tym, w obliczeniach wykorzystywano dane z publikacji *Niven 2008*, w której przedstawiono analizę w populacji otrzymującej wysokie dawki ICS wraz z dodatkowym leczeniem.

W wariancie analizy według fenotypów astmy obejmującym astmę alergiczną przyjęto po stronie tezepelumabu dane dla podgrupy chorych z dodatnim wynikiem testu FEIA wobec przynajmniej jednego alergenu z grupy całorocznych alergenów wziewnych (*perennial aeroallergen*). W ramach oceny AAER autorzy badań wyszczególnili również wyniki tezepelumabu dla podgrupy chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem według kryteriów europejskich – dla tego punktu końcowego wyszczególniono

również wyniki analizy, gdy po stronie tezepelumabu wykorzystano te dane. Pacjenci kwalifikujący się do leczenia omalizumabem według kryteriów europejskich stanowili pacjenci z alergią na całoroczne alergeny wziewne, otrzymujący wysokie dawki ICS, mieli wyjściowe stężenie IgE w zakresie 30-1500 IU/ml oraz możliwe było u nich zastosowanie dawki omalizumabu dopasowanej do masy ciała/stężenia IgE według zaleceń.

Ogółem, wariant analizy uwzględniający docelowe populacje programu lekowego każdego z analizowanych leków (tezepelumab w pełnej populacji) był traktowany jako główna analiza, najlepiej odzwierciedlająca wzajemną efektywność leków stosowanych w ramach prowadzonych bądź proponowanego programów lekowych. Wariant ten został dokładnie opisany, podobnie wariant z oceną w populacji chorych stosujących wyjściowo OCS. Z kolei pozostałe warianty traktowano jako analizy uzupełniające, a ich wyniki przedstawiono jedynie skrótowo, w tabelach.

7.2 Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Do porównania pośredniego włączono badania zawierających wyniki oceny poszukiwanej interwencji: tezepelumabu podawanego w dawkowaniu zarejestrowanym w dawce 210 mg co cztery tygodnie (TEZ 210 mg Q4W).

Komparatory stanowiły leki podawane w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego tj.: omalizumab (OMA), mepolizumab (MEP), benralizumab (BEN) i dupilumab (DUP).

Włączono 29 badań, oceniających następujące porównania:

- TEZ 210 mg Q4W vs PBO – CASCADE [publikacje *Diver 2021, Emson 2020*]; NAVIGATOR [publikacje *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023b*]; PATHWAY [publikacje *Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023b*], SOURCE [publikacje *Wechsler 2020, Wechsler 2022*];
- OMA vs PBO – badania *Bardelas 2012; Busse 2013; Chanez 2010; ETOPA* [publikacje *Ayres 2004, Niven 2008*]; EXALT [publikacje *Bousquet 2011, Siergiejkko 2011*]; EXTRA [publikacje *Hanania 2011, Hanania 2013*]; *Holgate 2004; Hoshino 2012*; INNOVATE [publikacje *Humbert 2005, Humbert 2008*]; *Li 2016* [publikacje *Li 2016, Li 2020*]; *Ohta 2009; Trischler 2021*; QUALITX [publikacja *Rubin 2012*];
- MEP vs PBO – badania *MENSA* [publikacje *Ortega 2014, Ortega 2016, Prazma 2021*]; *MUSCA* [publikacja *Chupp 2017*]; *SIRIUS* [publikacja *Bel 2014*];
- BEN vs PBO – badania *ALIZE* [publikacja *Zeitlin 2018*]; *ANDHI* [publikacja *Harrison 2021*]; *CALIMA* [publikacje *FitzGerald 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017*]; *SI-ROCCO* [publikacje *Bleecker 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017*]; *SOLANA* [publikacja *Panettieri 2020*]; *ZONDA* [publikacje *Nair 2017, Chupp 2019*];
- DUP vs PBO – badania: *QUEST* [publikacje *Bourdin 2021, Busse 2018, Busse 2020, Busse 2021, Castro 2018, Castro 2020, Corren 2020a, Corren 2021b, Rabe 2022*]; *VENTURE* [publikacje *Rabe 2018, Rabe 2020*]; *Wenzel 2016* [publikacje *Wenzel 2016, Corren 2019, Corren 2019a*].

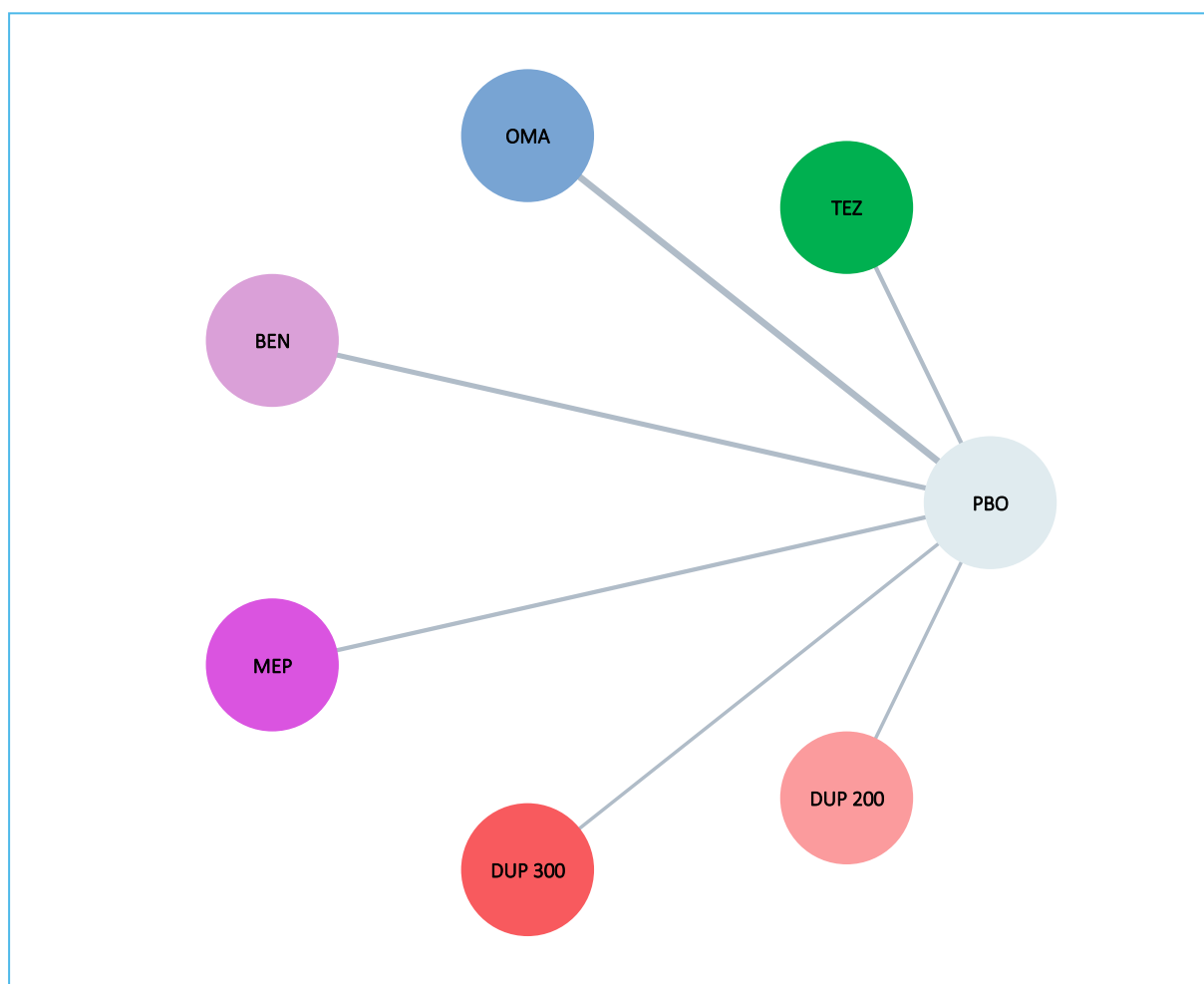
W niniejszej analizie uwzględniano tylko leki w określonym dawkowaniu, dlatego z analizowanych badań przedstawiono tylko te ramiona, które były wykorzystywane w porównaniach (leczenie zgodne z zalecanym w ChPL dla poszczególnych leków) – w związku z tym dla niektórych badań nie przedstawiono

danych dla niektórych ramion: mepolizumabu w dawce 100 mg podawanego dożylnie z badania (MEP iv), benralizumabu w podaniu co 4 tygodnie (BEN Q4W) oraz dupilumabu podawanego co 4 tygodnie (DUP 200 Q4W, DUP 300 Q4W).

Badania te tworzyły sieć zależności przedstawioną na wykresie poniżej. We wszystkich przypadkach porównanie TEZ 210 mg Q4W z komparatorami dodanymi do terapii podstawowej (SoC) dotyczyło porównania tylko przez jeden wspólny element, placebo (PBO) + SoC (wyłącznie SoC w próbach *ETOPA*, *EXALT*, *Hoshino 2012*, *QULITX*) – nazywane dalej skrótowo grupą PBO. Badanie *CASCADE* wykorzystano jedynie w analizie bezpieczeństwa.

W rozdziałach prezentujących wyniki dla poszczególnych punktów końcowych zaprezentowano schematy sieci odpowiadające danemu porównaniu.

Wykres 55. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.



7.3 Analiza heterogeniczności

W kolejnym rozdziale, w ramach analizy heterogeniczności przedstawiono porównanie włączonych badań pod względem najważniejszych cech ich metodyki: kryteriów włączenia i wyjściowych charakterystyk pacjentów oraz stosowanych schematów leczniczych.

7.3.1 Metodyka

We wszystkich badaniach testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanych interwencji nad komparatorami. We wszystkich włączonych próbach wykonano analizę statystyczną w celu oszacowaniu liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania. Wszystkie badania były sponsorowane przez firmy farmaceutyczne (z wyjątkiem próby *Hoshino 2012*, dla której informacje te nie były dostępne).

Ogółem, prawie w każdej z włączonych prób zaplanowano analizę skuteczności w populacji ITT/mITT, wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Analiza bezpieczeństwa we wszystkich próbach prowadzona była wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Podsumowanie metodyki odnalezionych prób klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 128. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego; badania *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ALIZE*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SOLANA*, *ZONDA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*.

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup ^	Okres obserwacji	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
anty-TLSP	TEZ	<i>CASCADE</i>	<i>Diver 2021, Emson 2020</i>	NCT03688074	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	Tak	TEZ vs PBO: 59 vs 57	28 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	Skuteczność – pop. EAS; Bezpieczeństwo – pop. mITT	27 w 5 krajach	AstraZeneca/Amgen
		<i>NAVIGATOR</i>	<i>Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021</i>	NCT0334727	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	Tak	TEZ vs PBO: 528 vs 531	52 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	Skuteczność – pop. mITT; Bezpieczeństwo – pop. AS	294 w 18 krajach	AstraZeneca/Amgen
		<i>PATHWAY</i>	<i>Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a</i>	NCT02054130	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	Tak	TEZ vs PBO: 137 vs 138	52 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	Skuteczność – pop. mITT; Bezpieczeństwo – pop. AS	108 w 12 krajach	MedImmune LLC/Amgen
		<i>SOURCE</i>	<i>Wechsler 2020, Wechsler 2022</i>	NCT03406078	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	Tak	TEZ vs PBO: 74 vs 76	48 tyg. leczenia^ + 12 tyg. obserwacji	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. mITT	60 w 7 krajach (w tym 3 w Polsce)	AstraZeneca/Amgen
anty-IgE	OMA	<i>Bardelas 2012</i>	<i>Bardelas 2012</i>	NCT00267202	<i>superiority</i>	IIA / 4 (R1;B2;W1)	Tak	OMA vs PBO: 136 vs 135	24 tyg. leczenia	Skuteczność – pop. ITT; Bezpieczeństwo – pop. mITT	bd.	Novartis
		<i>Busse 2013</i>	<i>Busse 2013</i>		<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	Tak	OMA vs PBO: 159 vs 174	24 tyg. leczenia	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. mITT	81 w 1 kraju	Genentech
		<i>Chanez 2010</i>	<i>Chanez 2010</i>	NCT00454051	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2;B2;W1)	Tak	OMA vs PBO: 20 vs 11	16 tyg. leczenia	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. mITT	6 w 1 kraju	Novartis

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup ^	Okres obserwacji	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
		ETOPA	Ayres 2004, Niven 2008		superiority	IIA / 1 (R1; B0; W0)	bd.	OMA vs SoC: 115 vs 49 ¹	52 tyg. leczenia	Skuteczność i bezpieczeństwo – ITT	49 w 5 krajach	Novartis
		EXALT	Bousquet 2011, Siergiejko 2011		superiority	IIA / 3 (R2; B0; W1)	Tak	OMA vs SoC: 272 vs 128	32 tyg. leczenia	Skuteczność i bezpieczeństwo – mITT (wg otrzymywanego leczenia)	106 w 14 krajach	Novartis
		EXTRA	Hanania 2011, Hanania 2013	NCT00314575	superiority	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	OMA vs PBO: 427 vs 423	48 tyg. leczenia	Skuteczność i bezpieczeństwo – mITT (wg otrzymywanego leczenia)	197 w 2 krajach	Genentech i Novartis
		Holgate 2004	Holgate 2004		superiority	IIA / 3 (R1; B1; W1)	Tak	OMA vs PBO: 126 vs 120	32 tyg. leczenia	Skuteczność i bezpieczeństwo – ITT	15 w 15 krajach	Genentech i Novartis
		Hoshino 2012	Hoshino 2012		superiority	IIA / 2 (R1; B0; W1)	bd.	OMA vs SoC: 14 vs 16	16 tyg. leczenia	Skuteczność i bezpieczeństwo – ITT	1 w 1 kraju	bd.
		INNOVATE	Humbert 2005, Humbert 2008		superiority	IIA / 5 (R2; B2; W1)	bd.	OMA vs PBO: 209 vs 210	28 tyg. leczenia + 16 tyg. obserwacji	Skuteczność – ITT; Bezpieczeństwo – mITT	108 w 14 krajach	Novartis
		Li 2016	Li 2016, Li 2020	NCT01202903	superiority	IIA / 4 (R2; B1; W1)	bd.	OMA vs PBO: 310 vs 299	24 tyg. leczenia	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. mITT	42 w 1 kraju	Genentech i Novartis
		Ohta 2009	Ohta 2009	NCT00232050	superiority	IIA / 3 (R1; B1; W1)	Tak	OMA vs PBO: 158 vs 169	16 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. mITT	73 w 1 kraju	Novartis
		Trischler 2021	Trischler 2021	NCT01716754	superiority	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	OMA vs PBO: 131 vs 96	16 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. ITT	150 w 23 krajach	Novartis

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup ^	Okres obserwacji	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
		QUALITX	Rubin 2012		superiority	IIA / 2 (R1; B0; W1)	bd.	OMA vs PBO: 78 vs 38	20 tyg. leczenia	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. ITT	wieloośrodkowe (Brazylia)	Novartis
		MENSA	Ortega 2014, Ortega 2016, Prazma 2021	NCT01691521	superiority	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	MEP vs PBO: 194 vs 191	32 tyg. leczenia + 8 tyg. obserwacji	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. ITT	270 w 16 krajach	GlaxoSmithKline
anty-IL5	MEP	MUSCA	Chupp 2017	NCT02281318	superiority	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	MEP vs PBO: 274 vs 277	20 tyg. leczenia	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. mITT	146 w 19 krajach	GlaxoSmithKline
		SIRIUS	Bel 2014	NCT01691508	superiority	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	MEP vs PBO: 69 vs 66	24 tyg. leczenia + 8 tyg. obserwacji	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. ITT	38 w 10 krajach	GlaxoSmithKline
		ALIZE	Zeitlin 2018 ²	NCT02814643	superiority	IIA / 5 (R2; B2; W1)	bd.	BEN vs PBO: 51 vs 50	12 tyg. leczenia + 8 tyg. obserwacji	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. mITT	30 w 1 kraju	AstraZeneca
		ANDHI	Harrison 2021 ³	NCT03170271	superiority	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	BEN vs PBO: 431 vs 229	24 tyg. leczenia	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. mITT	221 w 14 krajach	AstraZeneca
anty-IL5R	BEN	CALIMA	FitzGerald 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017	NCT01914757	superiority	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	BEN vs PBO: 425 vs 441	56 tyg. leczenia	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. mITT	303 w 11 krajach	AstraZeneca, Kyowa Hakko Kirin
		SIROCCO	Bleecker 2016, Chipps 2018, Chupp 2019,	NCT01928771	superiority	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	BEN vs PBO: 398 vs 407	48 tyg. leczenia + 8	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. mITT	374 w 17 krajach	AstraZeneca, Kyowa Hakko Kirin

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Źródła danych	Numer NCT	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punkcja Jadad	Ocena mocy badania	Liczebność grup ^	Okres obserwacji	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
			<i>FitzGerald 2018, Goldman 2017</i>						tyg. obserwacji			
		SOLANA	<i>Panettieri 2020⁴</i>	NCT02869438	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	BEN vs PBO: 118 vs 115	12 tyg. leczenia + 4 tyg. obserwacji	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. mITT	49 w 6 krajach	AstraZeneca
		ZONDA	<i>Nair 2017, Chupp 2019</i>	NCT02075255	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	BEN vs PBO: 73 vs 72	28 tygodni leczenia + 8 tyg. obserwacji	Skuteczność i bezpieczeństwo – pop. mITT	89 w 12 krajach	AstraZeneca
anty-IL4R	DUP	QUEST	<i>Bourdin 2021, Busse 2018, Busse 2020, Busse 2021, Castro 2018, Castro 2020, Corren 2020a, Corren 2021b, Rabe 2022</i>	NCT02414854	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	DUP 200 vs PBO vs DUP 300 vs PBO: 631 vs 317 vs 633 vs 321	52 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	Skuteczność – pop. ITT. Bezpieczeństwo – pop. mITT	389 w 22 krajach	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals
		VENTURE	<i>Rabe 2018, Rabe 2020</i>	NCT02528214	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	DUP 300 vs PBO: 103 vs 107	24 tyg. leczenia + 12 tyg. obserwacji	Skuteczność – pop. ITT. Bezpieczeństwo – pop. mITT	80 w 17 krajach	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals
		<i>Wenzel 2016</i>	<i>Wenzel 2016, Corren 2019, Corren 2019a</i>	NCT01854047	<i>superiority</i>	IIA / 5 (R2; B2; W1)	Tak	DUP 200 vs DUP 300 vs PBO: 150 vs 157 vs 158	24 tyg. leczenia + 16 tyg. obserwacji	Skuteczność – pop. ITT. Bezpieczeństwo – pop. mITT	174 w 16 krajach	Sanofi, Regeneron Pharmaceuticals

^ jedynie grupy uwzględnione w porównaniu pośrednim;

1 liczebności za publikacją *Niven 2008* - grupa pacjentów otrzymujących wysokie dawki ICS + LABA;

2 wykorzystano również protokół badania zamieszczony na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02814643>;

3 wykorzystano również protokół badania zamieszczony na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03170271>;

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

4 wykorzystano również protokół badania zamieszczony na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02869438>.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wszystkie badania wchodzące w sieć porównania pośredniego były wielośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją. Dla większości badań dostępne były szczegółowe informacje dotyczące przebiegu procedury randomizacji oraz opis sposobu utrzymywania zaślepienia. Z tego względu uznano, że w większości charakteryzowały się one bardzo dobrą jakością, z przypisaną wg klasyfikacji AOTMiT oceną IIA, a w skali Jadad 5 punktów. O obniżeniu oceny zdecydowano dla prób: *Bardelas 2012*, *Li 2016* (do 4 punktów), *EXALT*, *Holgate 2004*, *Ohta 2009* (do 3 punktów) – z powodu braku szczegółowego opisu procesu randomizacji, *Hoshino 2012*, *QUALITX* (do 2 punktów) i *ETOPA* (1 punkt) – z powodu braku zaślepienia.

W tekście i tabelach poniżej zebrano szczegółowe informacje dotyczące procedur randomizacji i zaślepienia w poszczególnych badaniach, w oparciu, o które przyznawano punkty w skali Jadad.

Tabela 129. Procedury randomizacji oraz utrzymywania zaślepienia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ALIZE*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SOLANA*, *ZONDA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*.

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
anty-TLSP	TEZ	<i>CASCADE</i>	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 przez badacza zgodnie z komputerowo wygenerowaną sekwencją randomizacyjną (<i>computer-generated randomisation sequence</i>); Czynniki stratyfikacji: liczba eozynofili we krwi podczas skryningu (<150 komórek/ μ l, 150 do <300 komórek/ μ l, \geq 300 komórek/ μ l)	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. TEZ i PBO wizualnie identyczne. Personel biorący udział w badaniu był zaślepiiony. Niezależna komisja ds. monitorowania danych okresowo sprawdzała niezaślepione dane dotyczące bezpieczeństwa.
		<i>NAVIGATOR</i>	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą kodu, który zostanie przypisany z listy randomizacyjnej przygotowanej przez system komputerowy; Czynniki stratyfikacji: region (Azja-Pacyfik, Europa Środkowa i Wschodnia, Europa Zachodnia i Australia, Ameryka Północna, Ameryka Południowa vs reszta świata), wiek (dorośli vs młodzież)	Podwójne, pacjenci i badacze nie mieli informacji o przypisanym leczeniu. TEZ i PBO wizualnie identyczne. Wszystkie opakowania i oznakowania wykonane w taki sposób, aby zapewnić zaślepienie dla wszystkich pracowników i ośrodka badawczego i sponsora. Badacze i pracownicy sponsora zaangażowani w leczenie lub ocenę kliniczną i monitorowanie uczestników, nie mają informacji o otrzymanym leczeniu. Wydawaniem interwencji zajmuje się przez wykwalifikowana osoba w ośrodku (np. farmaceuta lub pielęgniarka prowadząca badanie).
		<i>PATHWAY</i>	Randomizacja do grup w stosunku 1:1:1:1 za pomocą interaktywnego systemu internetowego (<i>interactive voice-web response system</i>); Czynniki stratyfikacji: region (Japonia vs reszta świata), liczba eozynofili we krwi [ocena lokalna] (\geq 250 vs <250 komórek/ μ l), dawka ICS (średnia vs wysoka wg GINA 2012). Pacjenci stos. OCS byli przypisani jako „wysoka dawka ICS” wg stratyfikacji.	Podwójne, pacjenci i badacze nie mieli informacji o przypisanym leczeniu. TEZ i PBO były przygotowywane przez pracowników ośrodka, którzy byli świadomi przypisania interwencji do grup, ale nie byli zaangażowani w ocenę w badaniu. Obydwie interwencje miały podobny wygląd i były podawane przez personel, który nie był świadomy przydziału do grup testowych. Dodatkowe leki kontrolujące astmę utrzymywano w stałej dawce przez cały okres leczenia.
		<i>SOURCE</i>	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą wygenerowanej komputerowo listy randomizacyjnej; Czynniki stratyfikacji: region (Europa Środkowa i Wschodnia vs Europa Zachodnia i Ameryka Północna vs reszta świata)	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. TEZ i PBO wizualnie identyczne. Leczenie przydzielano za pomocą listy materiałowej, która łączyła każdy kod randomizacyjny z zestawem leczniczym zawierającym tezepelumab lub placebo, w sposób zaślepiiony. Personel biorący

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
				udział w badaniu był zaślepiiony. Populacja badana była monitorowana w celu zapewnienia, że u około 35% pacjentów liczba eozynofili we krwi wynosiła ≥ 300 komórek/ μ l w momencie włączenia do badania
		<i>Bardelas 2012</i>	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup OMA:PBO, , nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo składało się z tych samych nieaktywnych substancji pomocniczych (po względem ilości i jakości), jak zawarte w aktywnym badanym leku.
		<i>Busse 2013</i>	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup OMA:PBO, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych, czynniki stratyfikacji: ośrodek, schemat dawkowania (co 2 vs co 4 tyg.)	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badacza i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu. Z uwagi na różnice w przejrzystości rozwiązań leku i placebo były przygotowywane i/lub podawane przez zaślepiionych farmaceutów, którzy nie byli zaangażowani w inne etapy badania.
		<i>Chanez 2010</i>	Randomizacja centralna, w stosunku 2:1, odpowiednio do OMA:PBO; czynniki stratyfikacji: ośrodek.	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo (sól fizjologiczna) dopasowane do omalizumabu pod względem objętości i częstości podawania
anty-IgE	OMA	<i>ETOPA</i>	Randomizacja w stosunku 2:1, odpowiednio do grup OMA:PBO, nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
		<i>EXALT</i>	Randomizacja przy użyciu losowo generowanych liczb (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacji: stosowanie terapii pod-trzymującej OCS (tak vs nie)	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
		<i>EXTRA</i>	Randomizacja hierarchiczna, dynamiczna, za pomocą interaktywnego systemu głosowego; czynniki stratyfikacji: ośrodek kliniczny, wyjściowe charakterystyki chorych (<i>overall balance</i>), schematy dawkowania interwencji, leki stosowane w terapii astmy (grupa M1: ICS + LABA, bez dodatkowych leków przeciwastmatycznych; grupa M2: ICS + LABA + ≥ 1 dodatkowy lek przeciwastmatyczny; grupa M3: ICS + LABA + OCS).	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badacza i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu, a także sponsora i jego przedstawicieli (nie zastosowano zaślepienia odnośnie podmiotu dostarczającego interaktywny system głosowy i statystyka wykonującego analizy; żaden z nich nie uczestniczył jednak w interpretacji wyników).
		<i>Holgate 2004</i>	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup OMA:PBO, nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji.	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
		<i>Hoshino 2012</i>	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup OMA:SoC; nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji.	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
		<i>INNOVATE</i>	Randomizacja w stosunku 1:1; odpowiednio do grup OMA:PBO, przeprowadzona w obrębie grup krajów (czynnik stratyfikacji), ze stratyfikacją ze względu na leki przeciwastmatyczne stanowiące terapię dodatkową do ICS i LABA: (I) brak teofiliny, doustnych β 2-mimetyków, antyleukotrienów lub stałych doustnych steroidów; (II) stosowanie ≥ 1 leku, spośród: teofilina, doustne β 2-mimetyki, antyleukotrieny i brak stałych doustnych steroidów; (III) stałe doustne steroidy.	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. W badaniu stosowano placebo dopasowane do omalizumabu.
		<i>Li 2016</i>	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup OMA:PBO, z wykorzystaniem interaktywnego systemu telefonicznego.	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
		<i>Ohta 2009</i>	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup OMA:PBO; nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji.	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
		<i>Trischler 2021</i>	Randomizacja w stosunku 1:1:1, odpowiednio do grup LIG:OMA:PBO, z wykorzystaniem interaktywnego systemu telefonicznego; czynnik stratyfikacji: liczba zaostrzeń w okresie 24 miesięcy przed skryningiem (>2 /rok; tak/nie) i wyjściowe stężenie IgE w surowicy (≤ 700 IU/ml vs >700 IU/ml)	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do ocenianych leków pod względem objętości i częstości podawania. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
		<i>QUALITX</i>	Randomizacja w stosunku 2:1, odpowiednio do grup OMA:SoC; nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji.	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
anty-IL5	MEP	<i>MENSA</i>	Randomizacja centralna, w stosunku 1:1:1 do grup MEP.:MEP iv:PBO, blokowa (po 4 chorych), na podstawie komputerowo generowanej listy.	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane pod względem wyglądu do mepolizumabu (w iniekcji podskórnej lub dożylniej); w celu utrzymania podwójnego zaślepienia w stosunku do sposobu podawania mepolizumabu w obu grupach tego leku stosowano placebo dopasowane odpowiednio do formy podskórnej i dożylnej leku (podwójne maskowanie, z ang. <i>double-dummy</i>); placebo – podawane przez personel medyczny, który nie wiedział o tym jaka interwencja jest stosowana, nie zastosowano zaślepienia odnośnie personelu przygotowującego roztwór do iniekcji, który nie brał udziału w wykonywaniu pomiarów.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
anty-IL5R	BEN	MUSCA	Randomizacja centralna, w stosunku 1:1, odpowiednio do grup MEP:PBO, blokowa, za pomocą generowanych komputerowo list, z wykorzystaniem systemu IWRS.	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane pod względem wyglądu do mepolizumabu pod względem wyglądu i sposobu podania, – przygotowywany przez personel medyczny wiedzący o tym jaka interwencja jest stosowana, nieuczestniczący w interpretacji wyników badania. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
		SIRIUS	Randomizacja centralna, w stosunku 1:1, odpowiednio do grup MEP:PBO, blokowa, za pomocą generowanych komputerowo list; czynniki stratyfikacji: kraj, okres stosowania OCS (< 5 lat vs ≥ 5 lat)	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do mepolizumabu; roztwór do infuzji – przygotowywany przez personel medyczny wiedzący o tym jaka interwencja jest stosowana, nieuczestniczący w interpretacji wyników badania
		ALIZE	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup BEN:PBO; zgodnie z sekwencją kodowania (młodzież w wieku 12-17 lat i młodzi dorośli 18-21 lat)	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
		ANDHI	Randomizacja w stosunku 2:1, odpowiednio do grup BEN:PBO, z wykorzystaniem systemu IWRS/IVRS; czynniki stratyfikacji: liczba zaostrzeń w okresie ostatnich 12 miesięcy (2 vs 3 vs ≥3), stosowanie OCS w momencie 1 wizyty (tak vs nie), region (Ameryka Płn. vs reszta świata).	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
		CALIMA	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1, odpowiednio do grup BEN Q4W:BEN:PBO, z wykorzystaniem systemu IWRS; czynniki stratyfikacji: dawka stosowanych OCS (wysoka vs średnia), kraj (dorośli) / region geograficzny (młodzież), grupa wiekowa (dorośli vs młodzież), poziom eozynofili w momencie włączenia (<300 komórek/μl vs ≥300 komórek/μl).	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
		SIROCCO	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1, odpowiednio do grup BEN Q4W:BEN:PBO, z wykorzystaniem systemu IWRS; czynniki stratyfikacji: kraj	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
			(dorośli) / region geograficzny (młodzież), poziom eozynofili w momencie włączenia (<300 komórek/ μ l vs \geq 300 komórek/ μ l).	Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
		SOLANA	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup BEN:PBO, z wykorzystaniem systemu IWRS; czynniki stratyfikacji: region geograficzny, włączenie do podbadanie pletyzmografii ciała.	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki, w tym wyniki badań hematologicznych (z uwagi na spodziewane różnice w poziomie eozynofili wśród chorych z grup PBO i BEN).
		ZONDA	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1, odpowiednio do grup BEN Q4W:BEN:PBO, z wykorzystaniem systemu IWRS; czynniki stratyfikacji: kraj / region geograficzny, poziom eozynofili w momencie włączenia (<300 komórek/ μ l vs \geq 300 komórek/ μ l).	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
		QUEST	Randomizacja w stosunku 2:2:1:1, odpowiednio do grup DUP 200:DUP 300:PBO:PBO, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS; czynniki stratyfikacji: wiek w momencie skryningu (<18 lat vs \geq 18 lat), poziom eozynofili w ocenie laboratorium centralnego w momencie skryningu (<300 komórek/ μ l vs \geq 300 komórek/ μ l), dawka ICS (wysoka vs średnia), kraj.	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane oddzielnie do obu dawek dupilumabu, identyczne w wyglądzie i sposobie podawania. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu.
anty-IL4R	DUP	VENTURE	Randomizacja centralna w stosunku 1:1, odpowiednio do grup DUP 300:PBO, z zastosowaniem list randomizacyjnych z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS; czynniki stratyfikacji: zoptymalizowana dawka OCS (\leq 10 mg/dzień vs >10 mg/dzień), kraj.	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do dupilumabu, identyczne w wyglądzie i sposobie podawania. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
		Wenzel 2016	Randomizacja centralna w stosunku 1:1:1:1:1, odpowiednio do grup DUP 200 Q4W:DUP 300 Q4W: DUP 200 Q2W:DUP 300 Q2W:PBO, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS; ; czynniki stratyfikacji: poziom eozynofili (<200 komórek/ μ l vs 200-299 komórek/ μ l vs \geq 300 komórek/ μ l), kraj.	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane oddzielnie do obu dawek dupilumabu, identyczne w wyglądzie i sposobie podawania. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu.

IVRS z ang. *Interactive Web Response System*;

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

IWRS z ang. *Interactive Voice Response System*;
LIG ligelizumab.

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Przyczyny wykluczenia z badań i przerywania leczenia były na ogół zrównoważone pomiędzy porównywanymi grupami. Ogółem leczenie w badaniu przerywało od 1,8% do 22% pacjentów (próba *EXTRA*). Najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były brak skuteczności leczenia (0,4-5%), decyzja pacjenta (0,7-5,7%) i zdarzenia niepożądane (0,6-7,3%).

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka osób, które ukończyły pełen okres oceny dla głównego punktu końcowego w analizowanych badaniach.

Tabela 130. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.*

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Grupy	R	Rozpoczęcie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia								Ukończenie badania		
						ogółem	AEs	utrata z obserwacji	brak skuteczności leczenia	decyzja pacjenta	złamanie protokołu	wyst. kryteria przerwania leczenia	inne			
anty- TLSP	TEZ	CASCADE	TEZ	59	59 (100%)	3 (5,1%*)									58 (98,3%*)	
			PBO	57	57 (100%)	1 (1,8%*)	1 (1,8%*)								56 (98,2%*)	
		NAVIGATOR	TEZ	529	528 (99,8%*)	36 (6,8%*)	7 (1,3%*)	5 (0,9%*)		14 (2,6%*)	2 (0,4%*)	4 (0,8%*)	4 (0,8%*)	509 (96,2%*)		
			PBO	532	531 (99,8%*)	57 (10,7%*)	14 (2,6%*)	0 (0,0%*)		26 (4,9%*)	1 (0,2%*)	5 (0,9%*)	11 (2,1%*)	505 (94,9%*)		
		PATHWAY	TEZ	137	137 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.				bd.	122 (89,1%*)	
			PBO	138	138 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.				bd.	130 (94,2%*)	
		SOURCE	TEZ	74	74 (100%)	8 (10,8%*) ¹	1 (1,4%*)			4 (5,4%*)		1 (1,4%*)	2 (2,7%*)	68 (91,9%*)		
			PBO	76	76 (100%)	5 (6,6%*) ²	2 (2,6%*)	1 (1,3%*)		2 (2,6%*)				73 (96,1%*)		
		anty- IgE	OMA	Bardelas 2012	OMA	136	136 (100%)		3 (2,2%*)	5 (3,7%*)		6 (4,4%*)	2 (1,5%*)			120 (88,2%)
					PBO	135	135 (100%)		3 (2,2%*)	1 (0,7%*)		7 (5,2%*)	2 (1,5%*)			122 (90,4%)
Busse 2013	OMA			159	157 (98,7%*)	24 (15,1%)	3 (1,9%)	8 (5,0%)		9 (5,7%)			4 (2,5%*)	135 (84,9%)		
	PBO			174	171 (98,3%*)	20 (11,5%)	1 (0,6%)	5 (2,9%)		8 (4,6%)			6 (3,4%*)	154 (88,5%)		
Chanez 2010	OMA			20	20 (100%)	3 (15%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)			1 (5%)		17 (85%)		
	PBO			11	11 (100%)	3 (27%)	2 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (9,1%)				9 (82%)		
ETOPA	OMA			115	w badaniu nie przedstawiono danych dotyczących przepływu chorych											
	PBO			49												
EXALT ³	OMA			271	275	22 (8%)	7 (3%)	0 (0%)	1 (< 1%)				14 (5%)	253 (92%)		

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Grupy	R	Rozpoczęcie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia								Ukończenie badania	
						ogółem	AEs	utrata z obserwacji	brak skuteczności leczenia	decyzja pacjenta	złamanie protokołu	wyst. kryteria przerwania leczenia	inne		
anty-IL5	MEP	EXTRA	PBO	133	131	25 (19%)	2 (2%)	2 (2%)	6 (5%)				15 (11%)	106 (81%)	
			OMA	427	427 (100%)	83 (19%)	16 (4%)	25 (6%)	0 (0%)					344 (81%)	
		Holgate 2004	PBO	421	421 (100%)	94 (22%)	11 (3%)	19 (5%)	0 (0%)					327 (78%)	
			OMA	126	126 (100%)	9 (7,1%)*		2 (1,6%*)		7 (5,6%*)				115 (91,3%)	
		Hoshino 2012	PBO	120	120 (100%)	11 (9,2%)*	2 (1,7%*)	2 (1,7%*)	2 (1,7%*)	3 (2,5%*)				109 (90,8%)	
			OMA	16	16 (100%)									16 (100%)	
		INNOVATE ⁴	PBO	14	14 (100%)									14 (100%)	
			OMA	245	bd.	30 (12%)	11 (5%)	bd.	bd.					215 (88%)	
		Li 2016	PBO	237	bd.	22 (10%)	4 (2%)	bd.	bd.					215 (10%)	
			OMA	308	310	11 (3,6%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	4 (1,3%)			2 (0,6%)	297 (96,4%)	
		Ohta 2009	PBO	308	299	16 (5,2%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	3 (1,0%)	4 (1,3%)	1 (0,3%)		4 (1,3%)	292 (94,8%)	
			OMA	158	151 (95,6%*)	13 (8,2%*)	6 (3,8%*)					6 (3,8%*)	1 (0,6%*)	151 (95,6%*)	
		Trischler 2021	PBO	169	164 (97,0%*)	28 (16,6%*)	7 (4,1%*)			2 (1,2%*)	1 (0,6%*)	18 (10,7%*)		164 (97,0%*)	
			OMA	135	131 (97,0%*)	14 (10,4%*)	2 (1,5%*)			4 (3,0%*)	7 (5,2%*)		1 (0,7%*)	122 (90,4%*)	
		QUALITX ⁴	PBO	97	96 (99,0%*)	8 (8,2%*)	1 (1,0%*)	1 (1,0%*)		3 (3,1%*)	2 (2,1%*)		1 (1,0%*)	89 (91,8%*)	
			OMA	78	bd.	8 (10%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)					59 (76%)	
		MENSA	PBO	38	bd.	4 (11%)	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)					29 (76%)	
			MEP	bd.	194	9 (5%)	1 (1%)	2 (1%)	2 (1%)				4 (2%)	185 (95%)	
					PBO	bd.	191	12 (6%)	4 (2%)	0 (0%)	1 (1%)			7 (4%)	179 (94%)

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Grupy	R	Rozpoczęcie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia								Ukończenie badania		
						ogółem	AEs	utrata z obserwacji	brak skuteczności leczenia	decyzja pacjenta	złamanie protokołu	wyst. kryteria przerwania leczenia	inne			
anty-IL5R	BEN	MUSCA	MEP	276	274 (99,2%*)	5 (1,8%*)	2 (0,7%*)	1 (0,4%*)		2 (0,7%*)				269 (97,5%*)		
			PBO	280	277 (98,9%*)	14 (5,0%*)	2 (0,7%*)	2 (0,7%*)		6 (2,1%*)		2 (0,7%*)		263 (93,9%*)		
		SIRIUS	MEP	69	69		3 (4%)								66 (96%)	
			PBO	66	66		3 (5%)			1 (2%)					62 (94%)	
		ALIZE	BEN	51	51 (100%)	1 (2,0%*)									50 (98,0%*)	
			PBO	52	52 (100%)	2 (3,8%*)									49 (94,2%*)	
		ANDHI	BEN	431	427 (99%)	24 (5,6%)	6 (1,4%)			12 (2,0%)	2 (0,5%)		3 (1,25%*)		398 (92%)	
			PBO	229	229 (100%)	10 (4,4%)	2 (0,9%)	1 (0,4%)		5 (2,2%)			2 (0,9%)		218 (95%)	
		CALIMA	BEN	441	441 (100%)	59 (13,4%*)	9 (2,0%*)	4 (0,9%*)		28 (6,3%*)	1 (0,2%*)	5 (1,1%*)	12 (2,7%*)		390 (88,4%*)	
			PBO	440	440 (100%)	49 (11,1%*)	5 (1,1%*)	4 (0,9%*)		19 (4,3%*)	2 (0,5%*)	9 (2,0%*)	10 (2,3%*)		402 (91,4%*)	
		SIROCCO	BEN	398	398 (100%)	40 (10,1%*)	18 (4,5%*)	4 (1,0%*)		16 (4,0%*)	3 (0,7%*)	2 (0,5%*)	7 (1,8%*)		358 (96,7%*)	
			PBO	407	407 (100%)	45 (11,1%*)	5 (1,2%*)	2 (0,5%*)		20 (4,9%*)	3 (0,7%*)	3 (0,7%*)	12 (2,9%*)		367 (90,2%*)	
		SOLANA	BEN	118	118 (100%)	6 (5,1%*) ⁵	3 (2,5%*)	1 (0,8%*)		1 (0,8%*)			1 (0,8%*)		115 (97,5%)	
			PBO	115	115 (100%)	4 (3,5%*)				2 (1,7%)			2 (1,7%)		113 (98,3%)	
		ZONDA	BEN	73	73 (100%)	10 (13,7%*) ⁶	3 (4,1%*)			2 (2,7%*)		2 (2,7%*)	3 (4,1%*)		69 *95%	
			PBO	75	75 (100%)	6 (8,0%*)	3 (4,0%*)	1 (0,1%*)				2 (2,3%*)			72 (96%)	
		anty-IL4R	DUP	QUEST	DUP 200	631	629 (99,7%*)	70 (11,1%*)	21 (3,3%*)		4 (0,6%*)		3 (0,5%*)		42 (6,7%*)	487 (77,2%*)
					PBO	317	315 (99,4%*)	38 (12,0%*)	19 (6,0%*)		3 (0,9%*)		4 (1,3%*)		12 (3,8%*)	230 (72,6%*)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Grupy	R	Rozpoczęcie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia								Ukończenie badania
						ogółem	AEs	utrata z obserwacji	brak skuteczności leczenia	decyzja pacjenta	złamanie protokołu	wyst. kryteria przerwania leczenia	inne	
			DUP 300	633	632 (99,8%*)	85 (13,4%*)	46 (7,3%*)		3 (0,5%*)		1 (0,2%*)		35 (5,5%*)	469 (74,1%*)
			PBO	321	321 (100%*)	35 (10,9%*)	10 (3,1%*)		5 (1,6%*)		3 (0,9%*)		17 (5,3%*)	248 (77,3%*)
		VENTURE	DUP 300	103	103 (100%*)	2 (1,9%*)	1 (1,0%*)						1 (1,0%*)	101 (98,1%*)
			PBO	107	107 (100%*)	5 (4,7%*)	4 (3,7%*)						1 (0,9%*)	102 (95,3%*)
		Wenzel 2016	DUP 200	150	148 (98,7%*)	7 (4,7%*)	4 (2,7%*)				2 (1,3%*)		1 (0,7%*)	141 (94,0%*)
			DUP 300	157	156 (99,4%*)	7 (4,5%*)	4 (2,5%*)						3 (1,9%*)	149 (94,9%*)
			PBO	158	158 (100%*)	5 (3,2%*)	1 (0,6%*)				3 (1,9%*)		1 (0,6%*)	153 (96,8%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 n=4 pacjentów przedwczesnie zakończyło leczenie, ale ukończyło pełną ocenę w badaniu (uwzględnieni w populacji „ukończenie badania”);

2 n=2 pacjentów przedwczesnie zakończyło leczenie, ale ukończyło pełną ocenę w badaniu (uwzględnieni w populacji „ukończenie badania”);

3 odsetki przeliczono na liczbę chorych rozpoczynających leczenie;

4 odsetki przeliczono na liczbę chorych poddanych randomizacji;

5 w grupie BEN n=3 (2,5%) chorych przerwało leczenie, ale nie udział w badaniu i n=3 (2,5%) przerwało leczenie i udział w badaniu; w grupie PBO n=2 (1,7%) pacjentów przerwało leczenie, ale nie udział w badaniu i n=2 (1,7%) pacjentów przerwało leczenie i udział w badaniu;

6 w grupie BEN n=6 (8%) chorych przerwało leczenie, ale nie udział w badaniu i n=4 (6%) przerwało leczenie i udział w badaniu; w grupie PBO n=3 (4%) pacjentów przerwało leczenie, ale nie udział w badaniu i n=3 (4%) pacjentów przerwało leczenie i udział w badaniu.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badań przeprowadzono również przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – ROB2. Wynik tej analizy został przedstawiony w tabeli poniżej – ocenie poddano wszystkie analizowane w porównaniu pośrednim punkty końcowe, dla których wykorzystano dane z próby oraz dodatkowo analizę bezpieczeństwa.

Wszystkie analizowane badania zostały opisane jako próby kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, z wyjątkiem badań *ETOPA*, *EXALT*, *Hoshino 2012*, *QULITX*, w których nie zastosowano zaślepienia. Proces randomizacji był prawidłowy i dobrze opisany z tego względu ryzyko wynikające z nieprawidłowości randomizacji oceniono na niskie we wszystkich próbach z zaślepieniem i jako wysokie w próbach bez zaślepienia.

Jako niskie określono także ryzyko odstępstwa od zaplanowanej interwencji.

W większości prób większość chorych ukończyła również pełny zaplanowany okres leczenia i nie obserwowano, by wyniki prezentowano dla mniejszej niż zadeklarowana liczby osób (dla wszystkich rozpatrywanych punktów końcowych), więc ryzyko błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla danego punktu końcowego również uznano za niskie. Wyjątek stanowiły badania *ETOPA*, w którym nie przedstawiono takich informacji oraz *Chanez 2010* i *EXALT*, gdzie utrata pacjentów z badania przekraczała 10%, w związku z czym uznano ryzyko za wysokie.

Punkty końcowe oceniane w badaniach były w większości przypadków oparte na obiektywnych pomiarach, przeprowadzonych standardowo i w taki sam sposób u wszystkich chorych biorących udział w badaniu. Dla większości badań dostępna była definicja zaostżenia rozpatrywanego jako punkt końcowy, a pomiary funkcjonalności płuc prowadzone w badaniu spirometrycznym mają obiektywny charakter. Z tego względu ryzyko błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego uznano za niskie.

Nie stwierdzono, by przedstawione dane zostały preferencyjnie wyselekcjonowane do oceny, dodatkowo dostępny był protokół analizowanej próby, który były przestrzegany – w związku z tym ryzyko wynikające z selektywnego wyboru prezentowanych wyników uznano również za niskie.

Tabela 131. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ALIZE*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SOLANA*, *ZONDA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*.

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<i>CASCADE</i>	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>NAVIGATOR</i>	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Natężona objętość wydechowca pierwszosekundowa (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz kontroli astmy ACQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz jakości życia AQLQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>PATHWAY</i>	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Natężona objętość wydechowca pierwszosekundowa (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz kontroli astmy ACQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz jakości życia AQLQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>SOURCE</i>	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Natężona objętość wydechowca pierwszosekundowa (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz kontroli astmy ACQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz jakości życia AQLQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zużycie OCS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Punkt końcowy	Proces ran- domizacji	Odstępstwa od zaplano- wanej inter- wencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu koń- cowego	Wybór prezen- towych wyników	Ogółem
<i>Bardelas 2012</i>	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Busse 2013</i>	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Chanaz 2010</i>	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie
<i>ETOPA</i>	Zaostrzenia astmy	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie
	Bezpieczeństwo	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie
<i>EXALT</i>	Zaostrzenia astmy	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie
	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV1)	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie
	Kwestionariusz kontroli astmy ACQ	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie
	Zużycie OCS	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie
	Bezpieczeństwo	Wysokie	Niskie	Wysokie	Niskie	Niskie	Wysokie
<i>EXTRA</i>	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz jakości życia AQLQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Holgate 2004</i>	Kwestionariusz jakości życia AQLQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<i>Hoshino 2012</i>	Natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV1)	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Punkt końcowy	Proces ran- domizacji	Odstępstwa od zaplano- wanej inter- wencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu koń- cowego	Wybór prezen- towych wyników	Ogółem
INNOVATE	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Li 2016	Kwestionariusz kontroli astmy ACQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz jakości życia AQLQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Trischler 2021	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
QUALITX	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1)	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie
	Kwestionariusz jakości życia AQLQ	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie
	Bezpieczeństwo	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie
MENSA	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza SGRQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
MUSCA	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza SGRQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SIRIUS	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Punkt końcowy	Proces ran- domizacji	Odstępstwa od zaplano- wanej inter- wencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu koń- cowego	Wybór prezen- towych wyników	Ogółem
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza SGRQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zużycie OCS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ALIZE	Kwestionariusz kontroli astmy ACQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ANDHI	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz kontroli astmy ACQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza SGRQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
CALIMA	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz kontroli astmy ACQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza SGRQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SIROCCO	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Punkt końcowy	Proces ran- domizacji	Odstępstwa od zaplano- wanej inter- wencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu koń- cowego	Wybór prezen- towanych wyników	Ogółem
SOLANA	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz kontroli astmy ACQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza SGRQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ZONDA	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz kontroli astmy ACQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz jakości życia AQLQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zużycie OCS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
QUEST	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Kwestionariusz jakości życia AQLQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
VENTURE	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zużycie OCS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Wenzel 2016	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Zaostrzenia astmy	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
	Kwestionariusz jakości życia AQLQ	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

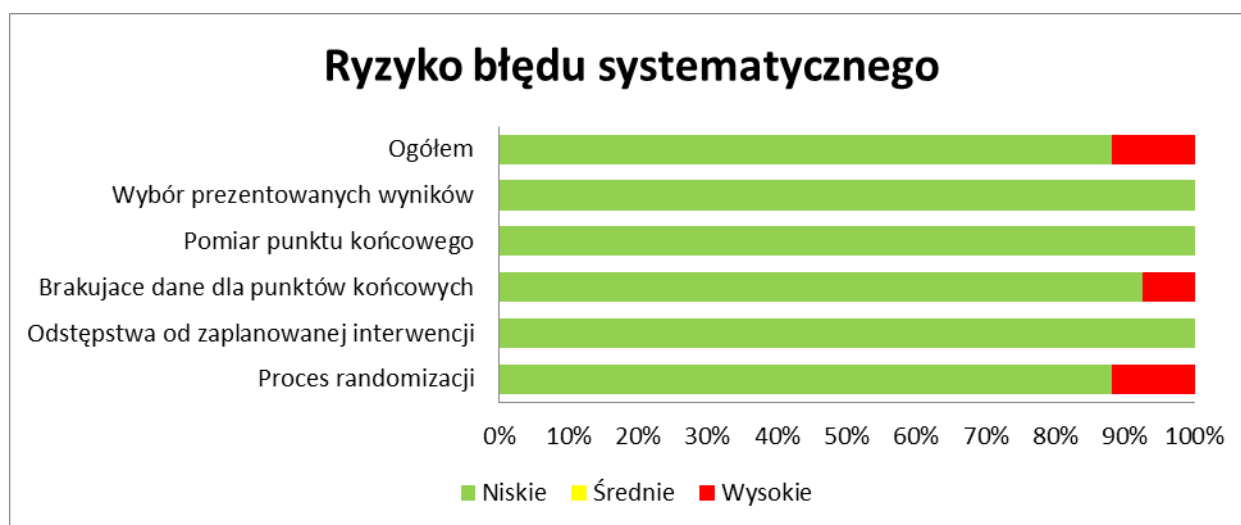
Kolor zielony – ryzyko niskie, kolor żółty – ryzyko nieokreślone, kolor czerwony – ryzyko wysokie.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT w narzędziu ROB2 umieszczono w załączniku, a poniżej także w formie graficznej.

Wykres 56. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, AN-DHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016*.



7.3.2 Populacja

7.3.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Najważniejsze kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego podsumowuje Szczegółowe zestawienie wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Tabela 295. Szczegółowe zestawienie wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia z uwzględnionych prób zaprezentowano w tabelach w załączniku.

Kryteria kwalifikacji do badania były podobne we wszystkich uwzględnionych w porównaniu pośrednim badaniach RCT.

Do uwzględnionych prób włączano pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (*NAVIGATOR, Bardelas 2012, Busse 2013, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, QUALITX, MENSA, MUSCA,*

SIRIUS, ALIZE, SIROCCO, QUEST, VENTURE) lub wyłącznie pacjentów dorosłych (*CASCADE, PATHWAY, SOURCE, Chanez 2010, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, ANDHI, CALIMA, SOLANA, ZONDA, Wenzel 2016*), chorych na astmę umiarkowaną lub ciężką, u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo zastosowanego leczenia. W niektórych badaniach wymagano od uczestników określonego fenotypu astmy ciężkiej: astmy alergicznej (badania oceniające OMA – *Bardelas 2012, Busse 2013, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX*) czy astmy eozynofilowej (badania oceniające MEP – *MENSA, MUSCA, SIRIUS*; badania oceniające BEN – *ANDHI, SOLANA ZONDA*). W przypadku badań dla DUP nie określono w kryteriach włączenia fenotypu astmy, poszukiwano więc wyników w podgrupach możliwie zgodnych z kryteriami programu lekowego.

Od włączanych pacjentów wymagano wartości FEV1 preBD >50% (*CASCADE, ALIZE*) lub FEV1 preBD $\geq 40\%$ i $\leq 80\%$ (*PATHWAY, Bardelas 2012, EXALT, EXTRA, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, Wenzel 2016*) lub FEV1 preBD <80% (*NAVIGATOR, SOURCE, Bardelas 2012, Chanez 2010, MENSA, SIRIUS, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE*). Wyjątek stanowiła próba *Busse 2013*, gdzie od pacjentów wymagano prawidłowej czynności płuc z FEV1 $\geq 80\%$.

Ponadto konieczne było potwierdzenie odwracalności obturacji z wartościami FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml (*CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, ETOPA, EXALT, MENSA, SIRIUS, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016*) lub FEV1 $\geq 12\%$ (*Bardelas 2012, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, ANDHI, ZONDA*) lub nadreaktywności w próbie prowokacyjnej z metacholiną (*Hoshino 2012, MENSA, SIRIUS, ANDHI, ZONDA, VENTURE*). W części prób wymagano również wyniku kwestionariusza ACQ-5 $\geq 1,5$ (*CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, Trischler 2021, ALIZE, ANDHI, SIROCCO, SOLANA, QUEST, Wenzel 2016*). Ponadto w części z badań konieczne było wystąpienie ≥ 1 (*SOURCE, Chanez 2010, ETOPA, EXTRA, Trischler 2021, ALIZE, ZONDA, QUEST, Wenzel 2016*) lub ≥ 2 (*NAVIGATOR, PATHWAY, EXALT, INNOVATE, Li 2016, MENSA, MUSCA, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA*) udokumentowanego zaostrzenia astmy przed kwalifikacją.

W każdym z badań szczegółowo określono listę schorzeń współistniejących oraz parametrów laboratoryjnych będących podstawą wyłączenia z badania. Z prób wykluczano m.in. pacjentów z innymi niż astma przewlekłymi chorobami płuc (np. z POChP, mukowiscydoza) oraz innymi chorobami, które mogłyby wpływać na przebieg badania lub zakłócać ocenę, pacjentów z nowotworami, zakażeniami pasożytniczymi lub gruźlicą lub HBV/HCV/HIV, nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (tzw. prób wątrobowych lub zawartości płytek krwi).

We wszystkich próbach wymagano utrzymywania się objawów astmy pomimo stosowanego leczenia. Leczenie to obejmowało podawanie ICS w średnich/wysokich dawkach (*CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Busse 2013, ETOPA, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, ALIZE, CALIMA, SIROCCO, QUEST, Wenzel 2016*) lub ICS w co najmniej średnich dawkach (*Bardelas 2012*) lub ICS w wysokich dawkach (*Chanez 2010, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ANDHI, SOLANA, ZONDA, VENTURE*) stosowane w połączeniu z ≥ 1 dodatkowym lekiem kontrolującym astmę (*CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016*). Najczęściej wskazywano, że lekami tymi mogły być LABA (*CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016*), a w dalszej kolejności LTRA (*CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, EXALT, INNOVATE, Ohta 2009, MENSA, SIRIUS, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016*), a w dalszej kolejności LTRA (*CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, EXALT, INNOVATE, Ohta 2009, MENSA, SIRIUS, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE*), LAMA (*CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA*), teofilina (*CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, EXALT, INNOVATE, Ohta 2009, MENSA, SIRIUS, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA*), kromony (*NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, EXALT, CALIMA, SIROCCO, ZONDA*), OCS (*PATHWAY, SOURCE, EXALT, Ohta 2009, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA*). Szczególna sytuacja zachodziła w przypadku badania *ETOPA* (średnie do wysokich dawki ICS, ale nie zawsze z dodatkowym leczeniem), ale odnaleziono wyniki w docelowej podgrupie chorych (wysokie ICS+LABA).

Ponadto w części prób jako warunek konieczny podczas kwalifikacji wskazano przewlekłe leczenie podtrzymujące OCS, w okresie ≥ 6 miesięcy przed włączeniem (*SOURCE, SIRIUS, ZONDA, VENTURE*). Celem tych badań była ocena wpływu badanych leków na zużycie kortykosteroidów systemowych. W badaniu *INNOVATE* w kryteriach włączenia zaznaczono, że włączano pacjentów przewlekłe stosujących OCS, pod warunkiem wystąpienia ≥ 1 zaostrzenia w okresie 12 miesięcy jego stosowania.

Szczegółowo opisano również rodzaj leczenia farmakologicznego oraz procedur terapeutycznych, których nie mogli stosować chorzy w okresie przed włączeniem do badania. Były to przede wszystkim leki immunosupresyjne (z wyjątkiem ICS i OCS stosowanych w leczeniu astmy zgodnie z kryteriami włączenia dla poszczególnych prób), antagoniści receptorów β -adrenergicznych, inne leki biologiczne lub eksperymentalne lub wcześniejsza ekspozycja na oceniane w badaniu leczenie, przyjęcie żywej atenuowanej

szczepionki, zmiana stosowanej lub planowane rozpoczęcie nowej immunoterapii alergenowej, przetoczenie krwi i termoplastyka oskrzelowa.

Pozostałe kryteria wykluczenia obejmowały m.in. ciążę, laktację/karmienie piersią lub brak zgody na stosowanie efektywnych metod antykoncepcji, czynne palenie lub historię palenia (zwykle ≥ 10 paczko-lat), uzależnienie od alkoholu lub substancji psychoaktywnych, niezdolność do przestrzegania procedur zaplanowanych protokołem badania.

Tabela 132. Najważniejsze kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ALIZE*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SOLANA*, *ZONDA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*.

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa i def. kontroli choroby	Kryteria włączenia dot. wcześniejszego leczenia towarzyszącego, do którego dodawany jest badany lek lub placebo
anty-TLSP	TEZ	<i>CASCADE</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 do ≤ 75 lat masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> <u>astma ciężka</u> udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą <u>brak kontroli astmy</u>: wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ podczas 1 lub 2 wizyty odwracalność obturacji: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml w okresie poprz. 12 mies. poranna wartość należytnej FEV1 preBD $> 50\%$ i > 1 l (podczas 1 lub 2 wizyty) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy</u>: średnie¹⁰ lub wysokie¹¹ dawki ICS ≥ 12 mies. przed 1 wizytą, dawka stabilna ≥ 3 mies. przed 1 wizytą <u>stos. ≥ 1 dodatkowego leku kontrolującego astmę (LABA, LTRA, teofilina, LAMA) ≥ 3 mies. przed 1 wizytą</u>
		<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 do ≤ 80 lat masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> <u>astma ciężka</u> udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą <u>brak kontroli astmy</u>: wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ podczas skryningu; ≥ 1 z nast. w czasie poprz. ≤ 7 dni: wynik ≥ 1 dla objawów dziennych lub nocnych > 2 dni, ≥ 1 przebudzenie z pow. astmy, stos. SABA > 2 dni; ≥ 2 udokumentowane zaostrzenia astmy 1 ≤ 12 mies. przed 1 wizytą odwracalność obturacji postBD: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml podczas skryningu lub w okresie poprz. 12 mies. poranna wartość należytnej FEV1 preBD $< 80\%$ ($< 90\%$ u os. 12-17 lat) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy</u>: średnie¹⁰ lub wysokie¹¹ dawki ICS ≥ 12 mies. przed 1 wizytą, dawka stabilna ≥ 3 mies. przed 1 wizytą <u>stos. ≥ 1 dodatkowego leku kontrolującego astmę (LABA, LTRA, teofilina, LAMA, kromony) ≥ 3 mies. przed 1 wizytą</u>
		<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 do ≤ 75 lat BMI 18-40 kg/m² masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> <u>astma ciężka</u> udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą <u>brak kontroli astmy</u>: wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ 2krotnie podczas skryningu (1. pomiar podczas 1 wizyty, 2. pomiar w 2 tyg. z domowego zapisu ePRO lub podczas 3 wizyty); ≥ 1 z nast. w czasie poprz. ≤ 7 dni (4 wizyta, odczyt ePRO): wynik ≥ 1 dla objawów dziennych lub nocnych > 2 dni, ≥ 1 przebudzenie z pow. astmy wymagające użycia leków ratunkowych, stos. ratującego / dołącznego SABA > 2 dni; ≥ 2 udokumentowane zaostrzenia astmy² lub ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy skutkujące hospitalizacją (≥ 24 h) ≤ 12 mies. przed 1 wizytą odwracalność obturacji postBD: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml podczas skryningu (ewent. w okresie poprz. 12 mies.) poranna wartość należytnej FEV1 preBD $\geq 40\%$ i $\leq 80\%$, podczas 2 wizyt. (1. pomiar podczas 1 lub 2 wizyty, a 2. – 3 wizyty) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy</u>: średnie¹⁰ lub wysokie¹¹ dawki ICS i LABA ≥ 6 mies. przed 1 wizytą, dawka stabilna ≥ 15 dni przed 1 wizytą i podczas skryningu stabilna dawka innych leków kontrolujących przebieg astmy ≥ 15 dni przed 1 wizytą (inhibitory receptora leukotrienowego, teofilina, dodatkowe ICS, LAMA, kromony lub podtrzymujący doustny prednizon lub jego odpowiednik w dawce ≤ 10 mg/d lub ≤ 20 mg EOD w leczeniu podtrzymującym astmę) w przyp. stos. swoistej immunoterapii alergicznej: dawka podtrzymująca i schemat leczenia stos. przez ≥ 2 mies. przed 1 wizytą

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa i def. kontroli choroby	Kryteria włączenia dot. wcześniejszego leczenia towarzyszącego, do którego dodawany jest badany lek lub placebo
		<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 la masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> <u>astma ciężka</u> udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą <u>brak kontroli astmy</u>: ≥ 1 udokumentowane zaostrzenie astmy ² ≤ 12 mies. przed 1 wizytą odwracalność obturacji postBD: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml podczas skryningu lub w okresie poprz. 12 mies. poranna wartość niezbędnej FEV1 preBD $< 80\%$ (podczas 1 lub 2 wizyty) 	<ul style="list-style-type: none"> stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy: <u>średnie</u> ¹⁰ lub <u>wysokie</u> ¹¹ dawki ICS ≥ 12 mies. przed 1 wizytą, <u>LABA i wysoka dawka ICS</u> ≥ 3 mies. przed 1 wizytą dod. leki kontrolujące astmę (LAMA, LTRA, teofilina, inne ICS i kromony) dozwolone jeśli stos. ≥ 3 mies. przed 1 wizytą stos. OCS w leczeniu astmy ≥ 6 mies. przed 1 wizytą i stabilnej dawki prednizonu lub odpowiednika w dawce 7,5-30 mg/d przez ≥ 1 mies. przed 1 wizytą stos. optymalnej dawki OCS ≥ 2 tyg. przed randomizacją
anty-IgE	OMA	<i>Bardelas 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat masa ciała ≤ 150 kg 	<ul style="list-style-type: none"> <u>przewlekła ciężka astma alergiczna</u>, leczona w warunkach ambulatoryjnych: dodatni wynik testu skórniego lub testu RAST dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu w okresie poprzednich 12 msc.; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed skryningiem lub objawy odpowiadające astmie w okresie lekarza ≥ 12 mies. w przypadku gdy diagnoza została postawiona w okresie ostatnich 12 miesięcy przed skryningiem <u>brak kontroli astmy</u>: całkowity wynik ACT (<i>Asthma Control Test</i>) ≥ 19 oraz spełnienie ≥ 1 kryterium w okresie 4 tyg. poprzedzających skryning: objawy ≥ 2 dni w tyg., wybudzenia nocne $\geq 1 \times$ tydzień, konieczność stosowania SABA doraźnie > 2 dni/tydzień, FEV1 $\leq 80\%$ w.n. 	<ul style="list-style-type: none"> stos. <u>≥ 1 raz co najmniej średnich dawek ICS + LABA lub co najmniej średnich dawek ICS + LTRA/teofilina/zileuton</u> ≥ 3 miesięcy
		<i>Busse 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat i < 75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> <u>przewlekła ciężka astma alergiczna</u>: stężenie IgE w surowicy ≥ 30- ≤ 1 300 IU/ml <u>brak kontroli astmy</u> – spełnienie kryteriów: ocena objawów dziennych ≥ 1 w ciągu ostatnich 20 dni i średnia ocena objawów $\geq 1,5$ lub wybudzenia nocne $\geq 4 \times$ w 4-tygodniowym okresie wstępnym (<i>run-in</i>) %FEV1 $\geq 80\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> stos. ICS \pm inny lek kontrolujący przebieg choroby
		<i>Chanaz 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat odpowiedni poziom IgE w surowicy i masa ciała 	<ul style="list-style-type: none"> <u>przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna</u>; dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> stos. <u>wysokich dawek ICS</u> (BDP > 1000 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ lub dawka równoważna) \pm LABA

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa i def. kontroli choroby	Kryteria włączenia dot. wcześniejszego leczenia towarzyszącego, do którego dodawany jest badany lek lub placebo
			wg tabel dawkowania omalizumabu	<ul style="list-style-type: none"> brak kontroli astmy: częste dzienne objawy astmy (≥ 4 dni/tydz.) lub wybudzenia nocne (średnio ≥ 1/tydz.); częste ciężkie zaostrzenia astmy (≥ 2); ciężkie zaostrzenia astmy wymagające OCS lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym w okresie ostatniego roku %FEV1 < 80% 	
		ETOPA	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat masa ciała odpowiednia dla optymalnego stosowania omalizumabu 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła (>2 lata), umiarkowana do ciężkiej⁴ astma (wg wytycznych NHLBI) <u>alergiczna</u>: dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 2 klinicznie istotnych alergenów; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml brak kontroli astmy: 1 nagła wizyta na oddziale ratunkowym/hospitalizacja, oraz ≥ 1 przypadek konieczności użycia dodatkowych OCS w okresie ostatniego roku odwracalność obturacji- FEV1 $\geq 12\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> stos. BDP (lub odpowiednika) w dawce ≥ 400 $\mu\text{g/dzień}$ (wiek <18 lat) lub ≥ 800 $\mu\text{g/dzień}$ (wiek ≥ 18 lat), z lub bez LABA¹²
		EXALT	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła ciężka astma <u>alergiczna</u>: dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml brak kontroli astmy: niewystarczająca kontrola astmy wg wytycznych GINA z 2004 r.; ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające OCS, pomimo wysokich dawek ICS i LABA w okresie 3 lat przed skryningiem; ≥ 1 ciężkie zaostrzenie w okresie ostatniego roku %FEV1 40-80% odwracalność obturacji 	<ul style="list-style-type: none"> stos. BDP w dawce ≥ 800 $\mu\text{g/dzień}$ (>1000 $\mu\text{g/dzień}$ w fazie wstępnej badania) i LABA dodatkowe leki (w tym OCS, teofilina, kromony, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania >4 tygodnie przed randomizacją
		EXTRA	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat masa ciała 30-150 kg 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła (≥ 1 rok) ciężka astma <u>alergiczna</u> (wg wytycznych NAEPP): dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 istotnego całorocznego wziewnego alergenu (psa, kota, karalucha lub roztocza kurzu) w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml brak kontroli astmy: trwałe objawy astmy (użycie leków ratunkowych ≥ 2 dni/tydz. i ≥ 1 wybudzenie nocne/tydz. w okresie 4 tygodni przed skryningiem i 2-4 tygodni przed randomizacją); ≥ 1 udokumentowane zaostrzenie astmy wymagające OCS w okresie ostatniego roku %FEV1 40-80% 	<ul style="list-style-type: none"> stos. wysokich dawek ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 500 $\mu\text{g}/2 \times$ dzień) i LABA (salmeterol 50 $\mu\text{g}/2 \times$ dzień lub formoterol 12 $\mu\text{g}/2 \times$ dzień) i/lub inne leki kontrolujące przebieg choroby (w tym OCS)
		Holgate 2004	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ciężka astma <u>alergiczna</u>: dodatni wynik testu skórniego na alergeny wziewne; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml brak kontroli astmy: utrzymujące się objawy astmy pomimo leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> stos. wysokich dawek ICS (≥ 1000 $\mu\text{g/dzień}$ flutykazonu) \pm LABA dopuszczano stos. doustnych OCS, jednak pacjenci ci nie zostali uwzględnieni w analizach opisanych w publikacji Holgate 2004

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa i def. kontroli choroby	Kryteria włączenia dot. wcześniejszego leczenia towarzyszącego, do którego dodawany jest badany lek lub placebo
		Hoshino 2012	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> <u>przewlekła ciężka astma alergiczna</u>: całkowity poziom przeciwciał w surowicy 30-700 IU/ml <u>brak kontroli astmy</u> – utrzymujące się objawy astmy pomimo leczenia: ≥ 1 wybudzenie nocne/tydzień; objawy dzienne wymagające podania leków ratunkowych przez ≥ 2 dni/tydzień odwracalność FEV₁ $\geq 12\%$ 20% spadek FEV₁ spowodowany metacholiną w stężeniu < 8 mg/ml (próba prowokacyjna z metacholiną) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>stos. wysokich dawek ICS i LABA</u> – leczenie ≥ 400 μg flutykazonu lub jego równoważnikiem ICS i LABA przez 8 tygodni
		INNOVATE	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> <u>ciężka astma alergiczna</u>: dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu (na który ekspozycja możliwa była w trakcie badania); stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml <u>brak kontroli astmy</u>: utrzymujące się objawy astmy pomimo leczenia; ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające OCS, pomimo wysokich dawek ICS i LABA, lub 1 ciężkie zaostrzenie astmy (PEF/FEV₁ $< 60\%$ najwyższej wartości wymagający OCS) prowadzące do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym w okresie ostatniego roku FEV₁ 40-80% odwracalność FEV₁ $\geq 12\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> <u>stos. BDP w dawce > 1000 μg/dzień i LABA (4. stopień leczenia wg GINA)</u> dodatkowe leki (teofilina, doustne $\beta 2$-mimetyki, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania > 4 tygodnie przed randomizacją <u>dopuszczano przewlekłą terapię OCS</u> (w dawce ≤ 20 mg/dzień), pod warunkiem wystąpienia ≥ 1 zaostrzenia w okresie 12 miesięcy jej stosowania
		Li 2016	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat masa ciała > 20 i ≤ 150 kg 	<ul style="list-style-type: none"> <u>umiarkowana lub ciężka przewlekła astma alergiczna</u>: dodatni wynik testu ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml czas trwania astmy ≥ 1 roku <u>brak kontroli astmy</u>: utrzymujące się objawy astmy pomimo leczenia; ≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy lub ≥ 3 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 24 miesięcy %FEV₁ 40-80% odwracalność FEV₁ $\geq 12\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> <u>stos. średnich lub wysokich dawek ICS + LABA (4. stopień wg GINA)</u>
		Ohta 2009	<ul style="list-style-type: none"> wiek 20-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> <u>umiarkowana lub ciężka przewlekła astma (wg kryteriów Japanese Guidelines on the Prevention and Management of Asthma, odpowiadających kryteriom GINA) alergiczna</u>: dodatni wynik testu skórniego na obecność alergenów wziewnych; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml <u>brak kontroli astmy</u> – utrzymujące się objawy astmy pomimo leczenia – spełnienie ≥ 1 kryterium: ≥ 1 dni z objawami nocnymi/tydzień, objawy dzienne ograniczające codzienną aktywność, konieczność podania leków 	<ul style="list-style-type: none"> <u>stos. średnich lub wysokich dawek ICS (≥ 800 μg/dzień dipropionianu beklometazonu lub równoważnika w inhalatorze z odmierzaną dawką) + ≥ 1 inny lek kontrolujący astmę stosowany na 3 i 4 stopniu leczenia wg GINA (LABA, teofilina, LTRA, OCS)</u>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa i def. kontroli choroby	Kryteria włączenia dot. wcześniejszego leczenia towarzyszącego, do którego dodawany jest badany lek lub placebo
				ratunkowych (SABA) przez ≥ 1 dzień/tydzień, zmienność dobową PEF $\geq 20\%$ w ciągu ≥ 1 dnia/tydzień, FEV1 lub PEF w zakresie 40-80% w.n.	
		Trischler 2021	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 i ≤ 75 lat BMI 18-40 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> ciężka astma alergiczna: dodatni wynik testu skórniego i/lub testu <i>in vitro</i> IgE na alergeny wziewne czas trwania astmy ≥ 24 miesięcy brak kontroli astmy: ≥ 1 udokumentowane zaostrzenie astmy w wywiadzie, które wymagało podania SCS przez ≥ 3 dni lub dawki kortykosteroidów we wstrzyknięciu typu depot lub hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym; ACQ $\geq 1,5$ FEV1 $\geq 40\%$- $\leq 80\%$ odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml 	<ul style="list-style-type: none"> stos. średnich lub wysokich dawek ICS + LABA przez ≥ 3 miesiące przed randomizacją
		QUALITX	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat masa ciała 20-150 kg 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła ciężka astma alergiczna: dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml brak kontroli astmy pomimo terapii przeciwastmatycznej 	<ul style="list-style-type: none"> stos. ICS w dawce ≥ 500 μg/dzień flutykazonu + LABA
anty-IL5	MEP	MENSA	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat masa ciała ≥ 45 kg 	<ul style="list-style-type: none"> astma eozynofilowa (definiowana według kryteriów wymaganych do randomizacji) – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ w okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub $\geq 150/\mu\text{l}$ w fazie wstępnej⁶ potwierdzenie rozpoznania⁶ – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml, wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV1 o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) lub histaminy ($< 7,8$ μmol), lub mannitolu (zmniejszenie FEV1 w zakresie wskazanym przez producenta testu), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją zmienność FEV1 $> 20\%$ pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy dobowa zmienność PEF $> 20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej brak kontroli astmy: ≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych lub systemowych kortykosteroidów (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie u chorych otrzymujących przewlekle kortykosteroidy), pomimo stosowania wysokich dawek ICS i dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość FEV1 $< 80\%$ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (dorośli), $< 90\%$ lub współczynnik FEV1/FVC $< 0,8$ (chorzy w wieku < 18 lat) 	<ul style="list-style-type: none"> stos. wysokich dawek ICS (≥ 880 μg/dzień ekwiwalentu flutykazonu [dawka dostarczona] – chorzy w wieku > 18 lat, Japończycy: 800 lub ≥ 440 μg/dzień – chorzy w wieku 12-17 lat, Japończycy: 400, w przypadku preparatów skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS) z innymi lekami kontrolującymi przebieg choroby (LABA, antyleukotrieny, teofilina) przez ≥ 3 miesiące, lub udokumentowane niepowodzenie 3-miesięcznej terapii lekiem kontrolującym objawy astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa i def. kontroli choroby	Kryteria włączenia dot. wcześniejszego leczenia towarzyszącego, do którego dodawany jest badany lek lub placebo
		MUSCA	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat 	<ul style="list-style-type: none"> <u>ciężka astma eozynofilowa</u>: liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub $\geq 150/\mu\text{l}$ w momencie skryningu potwierdzenie rozpoznania – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml, w trakcie wizyty 1. lub wykazana podczas wizyt przed randomizacją (2. wizyta) próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml, wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją (2. wizyta) dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV1 o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) lub histaminy ($< 7,8$ μmol), lub mannitolu (zmniejszenie FEV1 w zakresie wskazanym przez producenta testu), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją (2. wizytą) zmienność FEV1 $\geq 20\%$ pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy <u>brak kontroli astmy</u>: ≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie u chorych otrzymujących przewlekle kortykosteroidy), pomimo stosowania wysokich dawek ICS w okresie ostatnich 12 miesięcy i dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby w okresie ostatnich ≥ 3 miesięcy dzienna zmienność FEV1 $>20\%$ obserwowana w ciągu >3 dni w trakcie fazy wstępnej (<i>run-in</i>) FEV1 $<80\%$ w.n. u pacjentów w wieku ≥ 18 lat i $<90\%$ u pacjentów w wieku 12-17 lat FEV1/FVC $< 0,8$ (chorzy w wieku < 18 lat) 	<ul style="list-style-type: none"> <u>stos. wysokich dawek ICS</u> przez ≥ 12 miesięcy przed skryningiem + <u>≥ 1 inny lek kontrolujący astmę</u> przez ≥ 3 miesiące przed skryningiem
		SIRIUS	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat ⁷ masa ciała ≥ 45 kg 	<ul style="list-style-type: none"> <u>astma eozynofilowa</u> (definiowana według kryteriów wymaganych do randomizacji) – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ w okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub $\geq 150/\mu\text{l}$ w fazie wstępnej ⁶ diagnoza astmy potwierdzona badaniami czynnościowymi płuc utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość FEV1 $<80\%$ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (dorośli), $<90\%$ lub współczynnik FEV1/FVC $<0,8$ (chorzy w wieku <18 lat) wykazana podczas wizyt przed randomizacją ⁶ potwierdzenie rozpoznania ⁶ – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: 	<ul style="list-style-type: none"> <u>stos. wysokich dawek ICS</u> (≥ 880 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ ekwiwalentu flutykazonu [dawka dostarczona] – chorzy w wieku >18 lat lub ≥ 440 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ – chorzy w wieku 12-17 lat, w przypadku preparatów skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS) i <u>dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby</u> (LABA, antyleukotrieny, teofilina) przez ≥ 3 miesiące, lub udokumentowane

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa i def. kontroli choroby	Kryteria włączenia dot. wcześniejszego leczenia towarzyszącego, do którego dodawany jest badany lek lub placebo
				<ul style="list-style-type: none"> – próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml, wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją – dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV1 o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) lub histaminy ($< 7,8$ μmol), lub mannitolu (zmniejszenie FEV1 w zakresie wskazanym przez producenta testu), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją – zmienność FEV1 $> 20\%$ pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy – dobowa zmienność PEF $> 20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej ▪ <u>brak kontroli astmy</u> pomimo zastosowanego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> niepowodzenie 3-miesięcznej terapii lekiem kontrolującym objawy astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy ▪ <u>przewlekłe stos. OCS</u> (5-35 mg prednizonu lub innego OCS w równoważnej dawce) w okresie ostatnich 6 miesięcy; ustabilizowana dawka OCS w okresie 4 miesięcy przed skryningiem ▪ uzyskanie stabilnej dawki OCS w fazie optymalizacji, na 2 tygodnie przed randomizacją; ustabilizowana dawka powinna mieścić się w zakresie 5-35 mg/dzień (prednizonu lub równoważnego leku) ¹³
		ALIZE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-21 lat ▪ masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ udokumentowana <u>umiarkowana lub ciężka astma</u> ▪ <u>brak kontroli astmy</u> pomimo terapii przeciwastmatycznej – spełnienie ≥ 1 kryterium: ACQ-6 $\geq 1,5$; PEF 60%-80% w.n.; ≥ 1 zaostrzenie wymagające zastosowania OCS w poprzednim roku; objawy utrzymujące się w ostatnich 2-4 tygodniach; FEV1 $> 50\%$ w.n. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>stos. umiarkowanych lub wysokich dawek ICS</u> (≥ 500 μg/dzień ekwiwalentu flutykazonu) \pm <u>LABA</u>
anty-IL5R	BEN	ANDHI ⁸	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18-75 lat ▪ masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ udokumentowana <u>umiarkowana lub ciężka astma eozynofilowa</u> – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu$l w czasie 1 lub 2 wizyty lub $\geq 150/\mu$l $< 300/\mu$l w czasie 1 lub 2 wizyty z jednoczesnym spełnieniem wszystkich kryteriów: stosowanie OCS w leczeniu podtrzymującym, polipy nosa w wywiadzie, wiek wystąpienia astmy ≥ 18 lat, ≥ 3 zaostrzenia wymagające podania SCS w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem, preBD FVC $< 65\%$ w.n. w trakcie 2 wizyty ▪ potwierdzenie rozpoznania – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> – próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ w czasie 2 lub 3 wizyty – próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ w okresie 12 miesięcy przed 1 wizytą – próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml, – dobowa zmienność PEF $> 10\%$ w okresie > 7 dni w trakcie fazy wstępnej – próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml po podaniu kortykosteroidów (np. OCS) poza okresem zaostrzeń astmy, udokumentowana w okresie 12 miesięcy przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>stos. wysokich dawek ICS + ≥ 1 innego leku kontrolującego (LABA, LAMA, LTRA, teofilina, OCS jako leczenie podtrzymujące w dawce ≤ 20 mg/dzień prednizonu) w okresie ≥ 3 miesięcy przed 1 wizytą</u>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa i def. kontroli choroby	Kryteria włączenia dot. wcześniejszego leczenia towarzyszącego, do którego dodawany jest badany lek lub placebo	
				<ul style="list-style-type: none"> – nadreaktywność w próbie prowokacyjnej z metacholiną (PC20 <8 mg/ml) lub histaminą (PD20 <7,8 μmol) lub mannitołem (zgodnie z tabelą) w okresie 24 miesięcy przed randomizacją ▪ <u>brak kontroli astmy</u>: ≥2 zaostrzenie wymagające zastosowania SCS (im, iv, OCS) w poprzednim roku lub w przypadku pacjentów stosujących OCS w ramach leczenia podtrzymującego krótkotrwałego zwiększenia ich dawek; ACQ-6 ≥1,5 ▪ preBD FEV1 <80% w.n. w trakcie 2 wizyty 		
		CALIMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18-75 lat ▪ masa ciała ≥40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ udokumentowana <u>umiarkowana lub ciężka astma</u> ▪ <u>brak kontroli astmy</u>: ≥2 zaostrzenie wymagające zastosowania SCS w poprzednim roku lub w przypadku pacjentów stosujących OCS w ramach leczenia podtrzymującego krótkotrwałego zwiększenia ich dawek; ACQ-6 ≥1,5 w trakcie 1 wizyty ▪ preBD FEV1 <80% w.n. (<90% w przypadku chorych w wieku 12-17 lat) w trakcie 2 wizyty ▪ odwracalność FEV1 ≥12% i ≥200 ml w okresie 12 miesięcy przed 1 wizytą (w przypadku, gdy niedostępne były dokumenty poświadczające pomiary wymagano wyniku na 2. wizycie) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>stos. średnich lub wysokich dawek ICS + LABA w okresie ≥3 miesięcy przed 1 wizytą ± OCS i inny lek kontrolujący (tiotropium, LTRA, kromony, teofilina) ≥30 dni przed 1 wizytą</u> 	
		SIROCCO	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała ≥40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ udokumentowana <u>umiarkowana lub ciężka astma</u> ▪ <u>brak kontroli astmy</u>: ≥2 zaostrzenie wymagające zastosowania SCS w poprzednim roku lub w przypadku pacjentów stosujących OCS w ramach leczenia podtrzymującego krótkotrwałego zwiększenia ich dawek; ACQ-6 ≥1,5 w trakcie 1 wizyty ▪ preBD FEV1 <80% w.n. (<90% w przypadku chorych w wieku 12-17 lat) w trakcie 2 wizyty ▪ odwracalność FEV1 ≥12% i ≥200 ml w okresie 12 miesięcy przed 1 wizytą (w przypadku, gdy niedostępne były dokumenty poświadczające pomiary wymagano wyniku na 2. wizycie) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>stos. średnich lub wysokich dawek ICS + LABA w okresie ≥3 miesięcy przed 1 wizytą ± OCS i inny lek kontrolujący (tiotropium, LTRA, kromony, teofilina) ≥30 dni przed 1 wizytą</u> 	
		SOLANA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18-75 lat ▪ masa ciała ≥40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ udokumentowana <u>ciężka astma eozynofilowa</u>: liczba eozynofili ≥300 komórek/μl w ocenie laboratorium centralnego lub na 1. wizycie ▪ <u>brak kontroli astmy</u>: ≥2 zaostrzenie wymagające zastosowania SCS (im, iv, OCS) w poprzednim roku lub w przypadku pacjentów stosujących OCS w ramach leczenia podtrzymującego krótkotrwałego zwiększenia ich dawek; ACQ-6 ≥1,5 w trakcie 1 wizyty ▪ preBD FEV1 <80% w.n. w trakcie 2. lub 3. wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>stos. leczenia wysokimi dawkami ICS (≥500 μg flutykazonu/dzień) + LABA ≥30 dni przed włączeniem ± innym lekiem kontrolującym (np. OCS, LAMA, LTRA, teofilina) stosowanymi ≥30 dni przed 1. wizytą</u> 	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa i def. kontroli choroby	Kryteria włączenia dot. wcześniejszego leczenia towarzyszącego, do którego dodawany jest badany lek lub placebo
		ZONDA	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml na 1., 2. lub 3. wizycie lub w przypadku chorych uczestniczących w podbadaniu pletyzmografii jedynie na 1. lub 2. wizycie udokumentowana <u>umiarkowana lub ciężka astma eozynofilowa</u>: liczba eozynofili ≥ 150 komórek/μl w ocenie laboratorium lokalnego w momencie włączenia potwierdzenie rozpoznania – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml w czasie 1., 2. lub 3. wizyty próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ w okresie 24 miesięcy przed włączeniem nadreaktywność w próbie prowokacyjnej z metacholiną (PC20 ≤ 8 mg/ml) w okresie 12 miesięcy przed randomizacją zmienność FEV1 $\geq 20\%$ pomiędzy dwoma następującymi po sobie wizytami w okresie 12 miesięcy przed randomizacją preBD FEV1 $< 80\%$ w.n. w trakcie 2. wizyty <u>brak kontroli astmy</u> – udokumentowane niepowodzenie próby zmniejszenia dawek OCS w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem, prowadzące do udokumentowanego spadku lub zmniejszenia funkcjonalności płuc związanego z astmą, zdefiniowanego jako: FEV1% $< 80\%$ osobniczej wartości wyjściowej; poranne PEF $< 80\%$ osobniczej wartości wyjściowej; zwiększenie liczby nocnych przebudzeń o $> 50\%$ średniej osobniczej wartości wyjściowej; zwiększenie konieczności stosowania leków ratunkowych, albuterolu lub salbutamol, o > 4 wziętych/dzień powyżej średniej osobniczej wartości wyjściowej; konieczność krótkotrwałego zwiększenia dawki (<i>burst</i>) prednizonu lub prednizolonu w celu leczenia zaostrzenia astmy wywołanego zmniejszeniem dawek kortykosteroidów 	<ul style="list-style-type: none"> <u>stos. leczenia wysokimi dawkami ICS</u> (≥ 500 μg flutykazonu/dzień) <u>+ LABA</u> ≥ 6 miesięcy przed włączeniem <u>+ inny lek kontrolujący (np. LTRA, tiotropium, kromony, teofilina)</u> <u>stos. leczenia OCS</u> przez ≥ 6 kolejnych miesięcy bezpośrednio przed włączeniem – wymagano stosowania dawek odpowiadających 7,5-40 mg/dzień prednizonu/prednizonu w momencie 1. wizyty i stabilnych dawek w okresie ≥ 2 tyg. przed randomizacją; pacjent musiał wyrazić zgodę na zmianę leczenia na prednizon/prednizolon na okres badania
anty-IL4R	DUP	QUEST	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat masa ciała ≥ 30 kg 	<ul style="list-style-type: none"> <u>astma umiarkowana lub ciężka</u> czas trwania astmy zdiagnozowanej ≥ 12 miesięcy <u>brak kontroli astmy</u> – spełnienie ≥ 1 kryterium w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją: konieczność ≥ 1 zastosowanie SCS (OCS lub dojelitowych) z powodu pogorszenia objawów astmy, hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu pogorszenia objawów astmy; ACQ-6 $\geq 1,5$ w trakcie wizyty 1. i 2. przed randomizacją preBD FEV1 $< 80\%$ w.n. u osób dorosłych i $< 90\%$ w.n. u młodzieży w trakcie wizyty 1. i 2. przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> <u>stos. leczenia ICS w średnich lub wysokich dawkach</u> (≥ 250 μg/2 \times dzień flutykazonu lub równoważnika¹⁴, do maksymalnej dawki dobowej 2 000 μg/dzień flutykazonu lub równoważnika) <u>+ ≥ 1 inny lek kontrolujący (np. LTRA, LABA)</u> w okresie ≥ 3 miesięcy z stabilnym dawkowaniem ≥ 1 miesiąca przed 1. wizytą

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa i def. kontroli choroby	Kryteria włączenia dot. wcześniejszego leczenia towarzyszącego, do którego dodawany jest badany lek lub placebo
			<ul style="list-style-type: none"> próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml przed randomizacją 		
		VENTURE	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat masa ciała ≥ 30 kg 	<ul style="list-style-type: none"> astma ciężka brak kontroli astmy pomimo zastosowanego leczenia potwierdzenie rozpoznania – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml przed randomizacją lub udokumentowana w okresie 12 miesięcy przed 1. wizytą nadreaktywność w próbie prowokacyjnej z metacholiną (PC20 ≤ 8 mg/ml) w okresie 12 miesięcy przed randomizacją czas trwania astmy zdiagnozowanej ≥ 12 miesięcy FEV1 $\leq 80\%$ w.n. ($\leq 90\%$ w przypadku młodzieży) 	<ul style="list-style-type: none"> stos. leczenia ICS w wysokich dawkach (≥ 500 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ flutykazonu lub równoważnika) + ≥ 1 inny lek kontrolujący (np. LABA, LTRA) w okresie ≥ 3 miesięcy z stabilnym dawkowaniem ICS ≥ 1 miesiąca przed 1. wizytą (w przypadku stosowania 3. leku kontrolującego również wymagano jego stabilnego dawkowania ≥ 1 miesiąca przed 1. wizytą) stos. leczenia OCS w okresie ≥ 6 miesięcy bezpośrednio przed 1. wizytą, w stabilnym dawkowaniu w okresie 4 tyg. przed 1. wizytą – wymagano stosowania dawek odpowiadających 5-35 mg/dzień predyzolonu/prednizonu w momencie 1. wizyty i w momencie randomizacji; pacjent musiał wyrazić zgodę na zmianę leczenia na prednizon/prednizolon na okres badania
		Wenzel 2016	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 	<ul style="list-style-type: none"> astma umiarkowana lub ciężka diagnoza astmy ≥ 12 miesięcy przed włączeniem brak kontroli astmy – spełnienie ≥ 1 kryterium w ciągu roku przed 1. wizytą: konieczność ≥ 1 zwiększenia dawki SCS (OCS lub dojelitowych) z powodu pogorszenia objawów astmy lub hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu pogorszenia objawów astmy wymagająca zastosowania SCS; ACQ-5 $\geq 1,5$ w trakcie skryningu i wyjściowo FEV1 40-80% w.n. w trakcie skryningu i wyjściowo odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml w trakcie skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> stos. leczenia umiarkowanymi lub wysokimi dawkami ICS + LABA ze stabilnym dawkowaniem przez ≥ 1 miesiąc przed skryningiem

ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire 5 Questions; ACQ-6 – Asthma Control Questionnaire 6 Questions; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire; BTS – British Thoracic Society; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; DPI – suchy inhalator proszkowy (z ang. Dry Powder Inhaler); ePRO – urządzenie do elektronicznego raportowania wyników przez pacjenta w domu (z ang. electronic Patient-Reported Outcome device); EOD – co drugi dzień (z ang. Every Other Day); FEV1 – nasilona pierwszosekundowa objętość wydechu (z ang. Forced Expiratory Volume in 1 Second); GGN – górna granica normy; GINA – Global Initiative for Asthma; HBV – wirus HBV (z ang. Hepatitis B Virus); HCV – wirus HCV (z ang. Hepatitis C Virus); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. Human Immunodeficiency Virus); ICS – glikokortykosteroidy wziewne (z ang. Inhaled Corticosteroids); LABA – długodziałający β -agoniści (z ang. Long-Acting β -Agonists); LAMA – długodziałający lek przeciwcholinergiczny (z ang. Long Acting Antimuscarinic); LTRA – długodziałający β -agoniści (z ang. Long-Acting β -Agonists); MDI – inhalator ciśnieniowy (z ang. Metered Dose Inhaler); OCS – doustne glikokortykosteroidy (z ang. Oral Corticosteroids); PC20 – stężenie leku wywołujące spadek FEV1 o 20% w stosunku do wartości wyjściowej w próbie prowokacyjnej; PEF – szczytowy przepływ wydechowy (z ang. Peak Expiratory Flow); P/L – paczko-lata = liczba papierosów dziennie/20 \times liczba lat palenia; PLT – płytki krwi; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; RQLQ

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

– *Rhinitis Quality of Life Questionnaire*; **SABA** – krótkodziałający działający b2-mimetyków (z ang. *Short-Acting B2-Agonist*); **SCS** – glikokortykosteroidy systemowe (z ang. *Systemic Corticosteroids*); **tdc** całkowita dawka dobową (z ang. *total daily dose*); równoważne dawki ICS oparte na wytycznych GINA 2012;

- 1 **zaostwienie astmy** zdefiniowano jako: pogorszenie astmy wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi przez ≥ 3 kolejne dni (pojedyncza dawka kortykosteroidów w iniekcji będzie uważana za równoważną 3-dniowemu stosowaniu kortykosteroidów systemowych), lub wizyta w izbie przyjęć (zdefiniowana jako badanie i leczenie przez < 24 h na oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć), która wymagała zastosowania kortykosteroidów systemowych, lub hospitalizacja z powodu astmy (zdefiniowana jako przyjęcie do szpitala i/lub badanie i leczenie w placówce opieki zdrowotnej przez ≥ 24 h);
- 2 aby zakwalifikować zdarzenie jako związane z **zaostwieniem astmy**, w leczeniu wymagane było podanie kortykosteroidów systemowych przez ≥ 3 kolejne dni lub zaostwienie astmy skutkowało wizytą na SOR wymagającą podania kortykosteroidów systemowych przez ≥ 3 kolejne dni lub hospitalizacji; w przypadku pacjentów otrzymujących doustne kortykosteroidy w leczeniu podtrzymującym jako zaostwienie astmy kwalifikuje się czasowe podwojenie dotychczasowej stałej dawki podtrzymującej przez ≥ 3 dni;
- 3 osoby z dodatnim lub nieokreślonym wynikiem testu QFT-G (QuantiFERON® TB Gold) mogą zostać włączone do badania, jeśli mają wszystkie z następujących warunków: 1. brak objawów gruźlicy: produktywny, przedłużający się kaszel (> 3 tygodni); odkrztuszanie krwi; gorączka; nocne poty; niewyjaśniona utrata apetytu; niezamierzona utrata masy ciała; 2. brak znanego narażenia na przypadek aktywnej gruźlicy po ostatniej profilaktyce (profilaktyka wymagana tylko w przypadku dodatniego wyniku); 3. brak dowodów aktywnej gruźlicy na radiogramie klatki piersiowej w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu. Osoby z nieokreślonym wynikiem testu QFT-G będą miały powtórzony test QFT-G w trakcie trwania badania;
- 4 w niniejszym raporcie uwzględniono podgrupę chorych z ciężką postacią astmy (*Niven 2008*);
- 5 wykorzystano informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01113437>;
- 6 w badaniach *MENSA* i *SIRIUS* wyróżniono kryteria ogólne (włączenie do fazy wstępnej) oraz kryteria do randomizacji, które powinny zostać spełnione w trakcie fazy wstępnej, aby umożliwić randomizację pacjenta;
- 7 lub > 18 lat w krajach dopuszczających włączenie wyłącznie pełnoletnich chorych;
- 8 wykorzystano informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03170271>;
- 9 w przypadku pacjentów z Japonii: dla osób w wieku 18 lat i starszych dawka ICS musiała wynosić ≥ 200 μg 2 \times dzień flutykazonu lub równoważnika, a dla osób w wieku od 12 do 17 lat ≥ 100 μg 2 \times dzień flutykazonu lub równoważnika;
- 10 **średnie dawki ICS**: całkowita dawka dobową (tdc) (suma wszystkich ICS) od 250 do ≤ 500 μg flutykazonu w DPI lub tdc od 220 do ≤ 440 μg flutikazonu MDI lub dawkę równoważną;
- 11 **duże dawki ICS**: tdc > 500 μg flutykazonu w DPI lub całkowitą dawkę dobową > 440 μg flutykazonu w MDI lub dawkę równoważną;
- 12 chorzy z ciężką astmą stosowali > 1000 μg /dzień BDP w skojarzeniu z LABA (*Niven 2008*);
- 13 w badaniach *MENSA* i *SIRIUS* wyróżniono kryteria ogólne (włączenie do fazy wstępnej) oraz kryteria do randomizacji, które powinny zostać spełnione w trakcie fazy wstępnej, aby umożliwić randomizację pacjenta;
- 14 w przypadku pacjentów z Japonii: dla osób w wieku 18 lat i starszych dawka ICS musiała wynosić ≥ 200 μg 2 \times dzień flutykazonu lub równoważnika, a dla osób w wieku od 12 do 17 lat ≥ 100 μg 2 \times dzień flutykazonu lub równoważnika.

7.3.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Włączone próby były zróżnicowane pod względem liczebności – najliczniejsze były badania *QUEST* (łącznie 1 902 chorych) i *NAVIGATOR* (łącznie 1 059 pacjentów), a najmniejsze próby *Hoshino 2012* (łącznie 30 chorych), *ALIZE* (łącznie 103 chorych).

Zgodnie z zdefiniowanymi w analizie problemu decyzyjnego kryteriami w ramach przeprowadzonego porównania pośredniego w pierwszej kolejności poszukiwano wyników analizowanych badań w populacjach jak najbardziej zbliżonych do zapisów programowych każdego z ocenianych leków ze względu na fenotyp choroby: niekontrolowanej, ciężkiej astmy w przypadku tezepelumabu, ciężkiej niekontrolowanej astmy eozynofilowej dla mepolizumabu, benralizumabu oraz astmy Th2-zależnej w przypadku dupilumabu, oraz ciężkiej niekontrolowanej astmy alergicznej w przypadku omalizumabu. W ramach oceny astmy eozynofilowej wyróżniono eozynofilię według dwóch progów liczby eozynofili: 150 komórek/ μ l oraz 300 komórek/ μ l – były do powszechnie stosowane w badaniach kryteria, możliwie najbardziej zbliżone do programu lekowego. W przypadku badań dla tezepelumabu przeprowadzono dodatkowe analizy w korespondujących z komparatorami podgrupami wyróżnionymi z uwagi na progów liczby eozynofili: 150 komórek/ μ l (badanie *NAVIGATOR*, odpowiednio 390/528 [73,9%] i 393/531 [74,0%] pacjentów w grupach TEZ i PBO) oraz 300 komórek/ μ l (badanie *NAVIGATOR*, odpowiednio 219/528 [41,5%] i 222/531 [41,8%] pacjentów w grupach TEZ i PBO) oraz w populacji pacjentów z astmą alergiczną (badanie *NAVIGATOR*, odpowiednio 339/528 [64,2%] i 341/531 [64,2%] pacjentów w grupach TEZ i PBO i badanie *PATHWAY*, odpowiednio 68/137 [49,6%] i 80/138 [58,0%] pacjentów w grupach TEZ i PBO).

W prawie wszystkich próbach większość włączonych pacjentów stanowiły kobiety (wyjątkiem było badanie *ALIZE*) rasy białej (z wyjątkiem prób *Ohta 2009* i *Li 2016*, w których uwzględniono Azjatów). Średni czas trwania astmy, dla prób w przypadku których dostępne były takie dane (*Chanez 2010*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*) wynosił 10,9 – 33,1 lat. Dla większości prób wymagano włączenia pacjentów niepalących – stanowili oni od 71,4% do 100% włączonej populacji (przy czym w niektórych badaniach raportowano odsetki pacjentów nigdy niepalących).

Wartości średnie należnej FEV1 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim wynosiły nie więcej niż 80% i mieściły się w zakresie od 51,6% do 76,79% (dane nie były dostępne dla próby *QUALITX*). Jedynie w próbie *Busse 2013* wartości w grupach OMA i PBO wynosiły odpowiednio 85,7% i 85,9%, co

było spowodowane kryteriami włączenia do tej próby. Średnia odwracalność obturacji FEV1 wynosiła od 13,32% do 32,6%.

Dla części badań dostępne były również informacje dotyczące zaostrzeń astmy, które odnotowywano z częstością 1,85-5,48 pacjenta/rok w próbach *INNOVATE*, *Li 2016*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SOLANA*, *ZONDA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*. Zaostrzenia prowadzące do hospitalizacji odnotowano u 7,9%-35,7% włączonych pacjentów (próby *Holgate 2004*, *Ohta 2009*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *ZONDA*).

W części prób od uczestników wymagano fenotypu astmy ciężkiej – astmy alergicznej (badania oceniające OMA – *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*); potwierdzanego za pomocą dodatniego wyniku testu skórniego na obecność alergenów i/lub poprzez stwierdzenie stężenia IgE w surowicy 30-700 IU/ml. W próbach tych całkowite stężenie IgE w surowicy mieściło się w zakresie 175,1-307,9 IU/ml (uwzględniając brak danych dla badania *ETOPA*). W pozostałych badaniach, dla których nie określono w kryteriach włączenia fenotypu alergicznego stężenia IgE w surowicy wynosiło od 114-965 IU/ (brak danych dla prób *CASCADE*, *ALIZE*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SOLANA*, *ZONDA*, *VENTURE*). Należy przy tym zauważyć, że również w badaniach, gdzie potwierdzenie fenotypu alergicznego nie było kryterium włączenia mogli uczestniczyć pacjenci z dodatnim wynikiem w badaniu IgE swoistych dla alergenów wieloletnich - stanowili oni 34-68,6% włączonej populacji (brak danych dla badań *MUSCA*, *CALIMA*, *SOLANA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*). Z kolei w części badań wymagano jako kryterium potwierdzenia astmy eozynofilowej (badania oceniające MEP – *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*; badania oceniające BEN – *ANDHI*, *SOLANA*, *ZONDA*), poprzez wykazanie przekroczenia progu eozynofili we krwi ≥ 300 komórek/ μ l lub ≥ 150 komórek/ μ l. W próbach tych pacjenci charakteryzowali się średnią liczbą eozynofili we krwi 230-441,9 komórek/ μ l. Podwyższone i zbliżone do nich wartości odnotowano również w pozostałych próbach – w zakresie 221-391 komórek/ μ l. Średni poziom FeNO, uznawanego za jeden z parametrów oceniających zapalenie typu 2, wynosił 28,2-58,8 10^9 (dane dostępne dla prób *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *EXTRA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*).

We wszystkich włączonych próbach wymagano od pacjentów stosowania ICS w połączeniu z co najmniej jednym innym lekiem kontrolującym przebieg choroby. Średnia dawka ICS w momencie rozpoczęcia leczenia wynosiła od 488,7 do 3712 μ g/dzień (dane dostępne dla prób *Busse 2013*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXALT*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Ohta 2009*, *SIROCCO*, *ZONDA*). ICS w wysokich dawkach stosowało od 47,1% do 100% włączonych pacjentów (brak danych dla prób *Li 2016*, *ANDHI*, *CALIMA*).

W większości badań pacjenci, oprócz ICS, stosowali LABA (41,1%-100%) lub LTRA (0,2%-61,6%) lub skojarzenie trójlekowe ICS, LABA i LTRA. Stosowanie OCS jako leczenia podtrzymującego odnotowano u 6,7%-36,4% pacjentów z badań *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *Chanez 2010*, *EXALT*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Ohta 2009*, *MENSA*, *MUSCA*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO* – średnia dzienna dawka w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 9,7-15,1 mg. OCS stosowano także u wszystkich pacjentów z badań *SOURCE*, *SIRIUS*, *ZONDA*, *VENTURE*, co podyktowane było kryteriami włączenia. Dzienna dawka w momencie rozpoczęcia tych badań wynosiła średnio 10,0-13,4 mg, a dawka zoptymalizowana w momencie randomizacji 10,0-19 mg.

Charakterystykę wyjściową w badaniach (wartości w grupach uwzględnionych w porównaniu pośrednim) przedstawiają Tabela 133 - Tabela 137.

Tabela 133. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – charakterystyki ogólne/demograficzne; badania *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ALIZE*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SOLANA*, *ZONDA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*.

Klasa leków	Badanie	Grupa	N	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Rasa biała, n (%)	Masa ciała (SD) [kg]	BMI (SD) [kg/m ²]	Status palenia-niepalący, n (%)	
anty-TLSP	<i>CASCADE</i>	TEZ	59	20 (34%)	50,4 (12,7)	bd.	54 (92%)	bd.	30,6 (5,8)	42 (71%)	
		PBO	57	31 (54%)	50,4 (13,9)	bd.	55 (96%)	bd.	28,4 (6,4)	39 (68%)	
	<i>NAVIGATOR</i>	TEZ	528	193 (36,6%)	49,9 (16,3)	bd.	332 (62,9%)	bd.	28,7 (7,1)	bd.	
		PBO	531	194 (36,5%)	49,0 (15,9)	bd.	327 (61,6%)	bd.	28,3 (6,9)	bd.	
	<i>PATHWAY</i>	TEZ	137	50 (36,5%)	52,7 (12,7)	bd.	128 (93,4%)	bd.	28,5 (4,9)	bd.	
		PBO	138	44 (31,9%)	52,3 (11,7)	bd.	123 (89,1%)	bd.	28,5 (5,6)	bd.	
	<i>SOURCE</i>	TEZ	74	25 (34%)	53,5 (12,1)	bd.	62 (84%)	bd.	29,3 (6,7)	bd.	
		PBO	76	31 (41%)	53,4 (11,9)	bd.	64 (84%)	bd.	29,4 (7,4)	bd.	
	anty-IgE	<i>Bardelas 2012</i>	OMA	136	43 (31,6%)	41,9 (14,6)	bd.	102 (75,0%)	84,4 (20,3)	bd.	bd.
			PBO	135	48 (35,6%)	40,7 (14,9)	bd.	102 (75,6%)	84,0 (20,7)	bd.	bd.
<i>Busse 2013</i>		OMA	157	47 (29,9%)	36,0 (14,7)	bd.	113 (72%)	77,9 (21,6)	bd.	bd.	
		PBO	171	55 (32,2%)	38,1 (15,1)	bd.	118 (69%)	83,2 (21,9)	bd.	bd.	
<i>Chanez 2010</i>		OMA	20	6 (30,0%)*	45,7 (13,30)	31,2 (18,69)	bd.	74,2 (16,74)	bd.	bd.	
		PBO	11	6 (55,5%)*	50,6 (16,31)	31,8 (19,17)	bd.	74,5 (15,35)	bd.	bd.	
<i>ETOPA</i>		OMA	115	29 (25,2%)*	38,7 (15,52)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
		PBO	49	15 (30,6%)*	39,3 (13,39)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
<i>EXALT</i>		OMA	272	89 (32,7%)*	45,6 (13,04)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	Grupa	N	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Rasa biała, n (%)	Masa ciała (SD) [kg]	BMI (SD) [kg/m ²]	Status palenia-niepalący, n (%)	
	EXTRA	PBO	128	52 (40,6%)*	45,7 (12,57)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
		OMA	427	165 (38,6%)*	43,7 (14,3)	22,8 (15,4)	318 (75,5%)	87,9 (21,2)	32,0 (7,8)	bd.	
		PBO	421	126 (29,9%)*	45,3 (13,9)	24,7 (15,8)	313 (73,3%)	86,2 (21,2)	31,5 (7,3)	bd.	
	Holgate 2004	OMA	126	45 (35,7%)*	41,1 (bd.)	22,6 (15,7)	bd.	bd.	bd.	99 (78,6%)* ¹	
		PBO	120	51 (42,5%)*	40,5 (bd.)	22,3 (14,9)	bd.	bd.	bd.	91 (75,8%)* ¹	
	Hoshino 2012	OMA	14	3 (21,4%)*	59,2 (11,4)	16,3 (11,5)	bd.	bd.	bd.	14 (100%)	
		PBO	16	4 (25,0%)*	51,2 (18,7)	10,9 (7,2)	bd.	bd.	bd.	16 (100%)	
	INNOVATE	OMA	209	68 (32,5%)*	43,4 (13,29)	23,3 (15,23)	163 (78,0%)	81,2 (19,75)	bd.	157 (75,1%)* ¹	
		PBO	210	72 (34,3%)*	43,3 (13,49)	22,7 (14,72)	164 (78,1%)	79,2 (17,48)	bd.	162 (77,1%)* ¹	
	Li 2016	OMA	310	139 (44,8%)	45,8 (12,0%)	14,3 (12,9)	0	bd.	bd.	bd.	
		PBO	299	142 (47,5%)	47,1 (11,6%)	15,1 (13,5)	0	bd.	bd.	bd.	
	Ohta 2009	OMA	151	74 (49,0%)	48,8 (14,88)	19,7 (15,37)	0	62,3 (12,56)	bd.	65 (43,0)* ¹	
		PBO	164	70 (42,7%)	49,2 (14,42)	18,1 (13,06)	0	61,4 (12,37)	bd.	85 (51,8)* ¹	
	Trischler 2021	OMA	131	41 (31,3%)*	46,8 (bd.)	21,8 (13,56)	bd.	bd.	26,8 (4,55)	bd.	
		PBO	96	34 (35,4%)*	47,5 (bd.)	22,9 (16,15)	bd.	bd.	27,4 (4,86)	bd.	
	QUALITX	OMA	78	18 (23,1%)*	43,8 (13,1)	31,7 (16,3)	54 (69,2%)	bd.	bd.	bd.	
		PBO	38	9 (23,7%)*	45,2 (12,28)	33,1 (16,9)	22 (57,9%)	bd.	bd.	bd.	
	anty-IL5	MENSA	MEP	194	78 (40,2%)*	51 (bd.)	20,5 (12,9)	152 (78%)		27,6 (6,2)	
			PBO	191	84 (44,0%)	49 (bd.)	19,5 (14,6)	148 (77%)		28,0 (5,6)	
		MUSCA	MEP	274	125 (46%)*	49,8 (14,0)	19,5 (14,7)	bd.	bd.	28,5 (6,6)	203 (74,0%)*

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	Grupa	N	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Rasa biała, n (%)	Masa ciała (SD) [kg]	BMI (SD) [kg/m ²]	Status palenia-niepalący, n (%)	
anty-IL5R	SIRIUS	PBO	277	101 (36%)	52,1 (12,9)	19,6 (15,0)	bd.	bd.	27,9 (6,2)	200 (72,1%)*	
		MEP	69	44 (64%)	50 (bd.)	17,4 (11,8)	67 (97%)	bd.	27,8 (5,9)	bd.	
		PBO	66	30 (45%)	50 (bd.)	20,1 (14,4)	61 (92%)	bd.	29,5 (6,0)	bd.	
	ALIZE	BEN	51	30 (58,8%)*	16 (bd.)	bd.	38 (74,5%)	bd.	25,4 (7,0)	51 (100%)	
		PBO	52	31 (59,6%)*	16 (bd.)	bd.	36 (69,2%)	bd.	23,9 (5,1)	51 (100%)	
	ANDHI	BEN	427	164 (38%)	52,5 (12,7)	bd.	314 (74%)	bd.	29,85 (7,37)	427 (100%)	
		PBO	229	93 (41%)	53,3 (12,5)	bd.	168 (73%)	bd.	30,10 (7,89)	229 (100%)	
	CALIMA	BEN	441	168 (38%)	49,0 (14,3)	bd.	369 (84%)	bd.	28,8 (6,5)	325 (76%) ¹	
		PBO	440	176 (40%)	48,8 (15,1)	bd.	372 (85%)	bd.	28,9 (6,5)	349 (79%) ¹	
	SIROCCO	BEN	398	146 (37%)	47,6 (14,5)	bd.	287 (72%)	bd.	28,2 (6,2)	397 (99,7%)*	
		PBO	407	138 (34%)	48,7 (14,9)	bd.	302 (74%)	bd.	28,9 (7,1)	402 (98,8%)*	
	SOLANA	BEN	118	44 (37%)	51,9 (13,62)	bd.	69 (59%)	72,7 (16,00)	26,70 (4,56)	bd.	
		PBO	115	32 (28%)	50,9 (12,34)	bd.	67 (58%)	75,9 (18,80)	28,65 (6,43)	bd.	
	ZONDA	BEN	73	26 (35,6%)*	52,9 (10,1)	bd.	70 (93%)	bd.	30,2 (6,5)	73 (100%)	
		PBO	75	27 (36,0%)*	49,9 (11,7)	bd.	66 (90%)	bd.	28,7 (5,2)	75 (100%)	
	anty-IL4R	QUEST	DUP 200	631	244 (38,7%)*	47,9 (15,3)	bd.	bd.	bd.	29,05 (6,52)	631 (100%)
			PBO	317	119 (37,5%)*	48,2 (15,6)	bd.	bd.	bd.	29,76 (7,25)	317 (100%)
			DUP 300	633	239 (37,8%)*	47,7 (15,6)	bd.	bd.	bd.	29,07 (6,68)	633 (100%)
PBO			321	103 (32,1%)*	48,2 (14,7)	bd.	bd.	bd.	29,21 (6,95)	321 (100%)	
VENTURE		DUP 300	103	41 (39,8)	51,9 (12,5)	20,76 (14,81)	97 (94,2)	bd.	28,88 (5,91)	79 (76,7%)*	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	Grupa	N	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Rasa biała, n (%)	Masa ciała (SD) [kg]	BMI (SD) [kg/m ²]	Status palenia-niepalący, n (%)
		PBO	107	42 (39,3)	50,7 (12,8)	19,17 (12,97)	100 (93,5)	bd.	29,77 (6,00)	90 (84,1%)*
		DUP 200	150	54 (36,0%)	51,0 (13,4)	23,95 (15,73) ²	114 (76,0%)	bd.	29,72 (5,87)	118 (78,7%)*
	Wenzel 2016	DUP 300	157	54 (34,4%)	47,5 (12,4)	20,21 (13,43) ²	129 (82,2%)	bd.	29,51 (6,37)	121 (77,1%)*
		PBO	158	54 (34,2%)	49,0 (12,7)	21,96 (16,46)	119 (75,3%)	bd.	29,15 (6,39)	124 (78,5%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

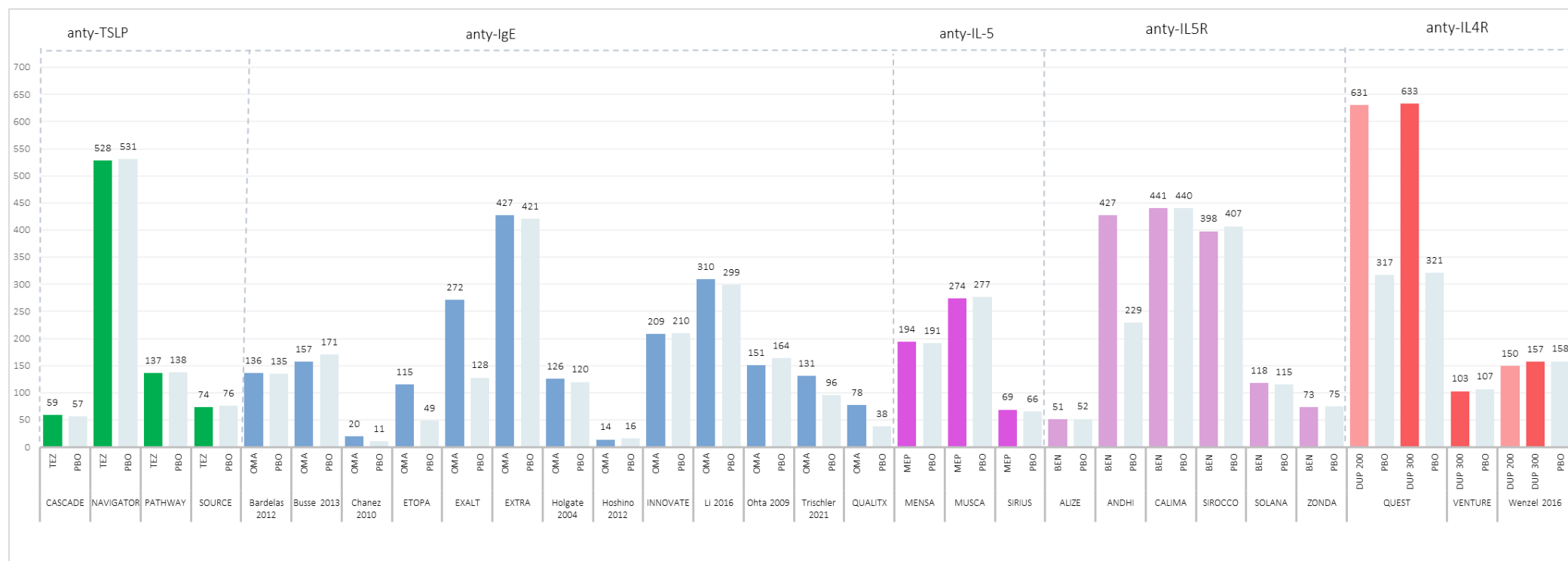
1 pacjenci nigdy niepalący;

2 podano dla n=149 pacjentów w grupie DUP 200 i n=156 pacjentów w grupie DUP 300.

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wykres 57. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – liczba włączonych pacjentów; badania *CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.*



TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 134. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – charakterystyki dot. czynności płuc i kontroli objawów; badania CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.

Klasa leków	Badanie	N	Skala ACQ-6 (SD)	Skala AQLQ (SD)	Średni tygodniowy wynik Dziennika Astmy (SD)	Średnia wartość FEV1/FVC (SD) [%]	Wartość należnej FEV1 (SD) [%]	FEV1 preBD (SD) [litry]	Średnia odwracalność FEV1 (SD) [%]		
anty-TLSP	CASCADE	TEZ	59	2,43 (0,84)	bd.	bd.	63,1% (9,6)	69,1% (14,7)	2,21 (0,69)	18,9% (11,1)	
		PBO	57	2,03 (0,77)	bd.	bd.	62,0% (9,7)	69,2% (11,8)	2,34 (0,54)	18,2% (9,5)	
	NAVIGATOR	TEZ	528	2,8 (0,8)	3,9 (1,0) ¹	1,4 (0,7)	63,2% (13,3)	62,8% (18,0)	1,83 (0,7)	15,0% (15,6)	
		PBO	531	2,8 (0,8)	3,9 (1,0) ¹	1,4 (0,7)	62,5% (12,9)	62,7% (18,0)	1,85 (0,7)	15,1% (15,2)	
	PATHWAY	TEZ	137	2,70 (0,80)	4,20 (0,91) ²	1,74 (0,57)	bd.	59,0% (12,5)	1,83 (0,58)	20,9% (18,7)	
		PBO	138	2,66 (0,69)	4,09 (0,87) ²	1,70 (0,59)	bd.	60,0% (13,5)	1,82 (0,59)	22,5% (19,1)	
	SOURCE	TEZ	74	2,48 (1,07)	4,14 (1,18) ³	1,33 (0,70)	59,7% (13,3)	54,3% (18,1)	1,56 (0,50)	16,5% (14,9)	
		PBO	76	2,46 (1,03)	4,11 (1,02) ³	1,25 (0,75)	56,6% (15,7)	53,3% (18,4)	1,59 (0,64)	13,9% (14,6)	
	anty-IgE	Bardelas 2012	OMA	136	bd.	bd.	bd.	bd.	74,5% (17,5)	2,4 (0,8)	bd.
			PBO	135	bd.	bd.	bd.	bd.	76,5% (17,0)	2,5 (0,7)	bd.
Busse 2013		OMA	157	bd.	bd.	bd.	bd.	85,7% (13,4)	2,8 (0,7)	bd.	
		PBO	171	bd.	bd.	bd.	bd.	85,9% (11,4) ⁵	2,8 (0,7)	bd.	
Chanez 2010		OMA	20	bd.	bd.	bd.	bd.	61,3% (14,83)	bd.	bd.	
		PBO	11	bd.	bd.	bd.	bd.	66,6% (11,38)	bd.	bd.	
ETOPA		OMA	115	bd.	bd.	bd.	bd.	65,6% (20,45)	bd.	bd.	
		PBO	49	bd.	bd.	bd.	bd.	64,1% (19,17)	bd.	bd.	
EXALT		OMA	272	bd.	bd.	bd.	bd.	63,0% (12,41)	bd.	24,7% (13,75%)	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Skala ACQ-6 (SD)	Skala AQLQ (SD)	Średni tygodniowy wynik Dziennika Astmy (SD)	Średnia wartość FEV1/FVC (SD) [%]	Wartość należnej FEV1 (SD) [%]	FEV1 preBD (SD) [litry]	Średnia odwracalność FEV1 (SD) [%]		
anty-IL5	EXTRA	PBO	128	bd.	bd.	bd.	bd.	61,1% (13,37)	bd.	21,3% (12,44%)	
		OMA	427	bd.	4,0 (1,1)	bd.	bd.	65,4% (15,2)	bd.	bd.	
		PBO	421	bd.	3,9 (1,1)	bd.	bd.	64,4% (13,9)	bd.	bd.	
	Holgate 2004	OMA	126	bd.	bd.	bd.	bd.	62,9% (17,5)	bd.	18,6% (21,8)	
		PBO	120	bd.	bd.	bd.	bd.	66,0% (20,2)	bd.	20,6% (23,8)	
	Hoshino 2012	OMA	14	bd.	bd.	bd.	bd.	65,3% (13,9)	1,32 (0,6)	bd.	
		PBO	16	bd.	bd.	bd.	bd.	68,4% (12,2)	1,43 (0,41)	bd.	
	INNOVATE	OMA	209	bd.	3,9 (1,05)	bd.	bd.	61,0% (14,42)	bd.	28,9% (23,27)	
		PBO	210	bd.	3,9 (1,12)	bd.	bd.	61,6% (13,83)	bd.	24,5% (23,27)	
	Li 2016	OMA	310	1,74 (0,6)	4,37 (1,0)	bd.	bd.	63,54% (12,0)	bd.	26,33% (14,1)	
		PBO	299	1,62 (0,6)	4,59 (1,0)	bd.	bd.	62,98% (12,7)	bd.	27,09% (13,6)	
	Ohta 2009	OMA	151	bd.	bd.	bd.	bd.	74,06% (19,912)	bd.	bd.	
		PBO	164	bd.	bd.	bd.	bd.	75,81% (20,888)	bd.	bd.	
	Trischler 2021	OMA	131	bd. ⁷	bd.	bd.	bd.	60,89% (11,10)	1,80 (0,56)	24,81% (17,43)	
		PBO	96	bd. ⁷	bd.	bd.	bd.	59,44% (11,70)	1,76 (0,52)	25,31% (18,13)	
	QUALITX	OMA	78	bd.	3,1 (1,0)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
		PBO	38	bd.	3,1 (1,1)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
	anty-IL5	MENSA	MEP	194	2,26 (1,27)	bd.	bd.	63 (13)	59,3% (17,5)	1,73 (0,66)	27,9% (24,0)
			PBO	191	2,28 (1,19)	bd.	bd.	64 (13)	62,4% (18,1)	1,86 (0,63)	27,4% (20,8)
		MUSCA	MEP	274	bd. ⁶	bd.	bd.	bd.	55,5% (14,4)	1,8 (0,6)	22,0% (23,2)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Skala ACQ-6 (SD)	Skala AQLQ (SD)	Średni tygodniowy wynik Dziennika Astmy (SD)	Średnia wartość FEV1/FVC (SD) [%]	Wartość należnej FEV1 (SD) [%]	FEV1 preBD (SD) [litry]	Średnia odwracalność FEV1 (SD) [%]		
anty-IL5R	SIRIUS	PBO	277	bd. ⁶	bd.	bd.	bd.	55,2% (14,6)	1,7 (0,6)	20,5% (21,6)	
		MEP	69	2,2 (1,3)	bd.	bd.	63 (12,4)	59,6% (17,0)	1,90 (0,66)	27,3% (17,4)	
		PBO	66	2,0 (1,2)	bd.	bd.	61 (11,7)	57,8% (18,5)	2,00 (0,82)	24,8% (18,1)	
	ALIZE	BEN	51	1,95 (0,88)	bd.	bd.	75,31 (8,87)	79,91% (14,15)	2,854 (0,675)	14,98% (bd.)	
		PBO	52	1,76 (0,95) ⁸	bd.	bd.	75,55 (10,37)	76,79% (14,45)	2,622 (0,665)	18,00% (bd.)	
	ANDHI	BEN	427	3,04 (0,874)	bd.	bd.	bd.	54,0% (14,2)	1,630 (0,609)	28,2% (20,43)	
		PBO	229	3,07 (0,965)	bd.	bd.	bd.	55,9% (13,6)	1,720 (0,629)	24,9% (19,15)	
	CALIMA	BEN	441	2,75 (0,93)	3,85 (1,02) ⁹	bd.	60 (13) ¹⁰	57,9% (14,9) ¹⁰	1,759 (0,641) ¹⁰	20% (bd.) ¹¹	
		PBO	440	2,69 (0,92)	3,96 (1,03) ⁹	bd.	61 (13) ¹⁰	58,0% (14,9) ¹⁰	1,771 (0,645) ¹⁰	20% (bd.) ¹¹	
	SIROCCO	BEN	398	2,80 (0,88)	3,94 (1,00) ¹²	bd.	61 (13) ¹³	56,1% (14,6) ¹³	1,680 (0,582) ¹³	22% (bd.) ¹⁴	
		PBO	407	2,87 (0,94)	3,90 (1,02) ¹²	bd.	61 (13) ¹³	56,6% (15,-0) ¹³	1,660 (0,584) ¹³	20% (bd.) ¹⁴	
	SOLANA	BEN	118	2,65 (0,88)	bd.	bd.	64 (12)	60,4% (14,6)	1,740 (0,636)*	30,7% (17,0)	
		PBO	115	2,61 (0,89)	bd.	bd.	64 (12)	59,6% (14,4)	1,655 (0,556)*	32,6% (21,2)	
	ZONDA	BEN	73	2,4 (1,2)	4,4 (1,2)	bd.	59 (12)	59,0% (17,9)	1,754 (0,635)	bd.	
		PBO	75	2,7 (1,0)	4,1 (1,1)	bd.	62 (13)	62,0% (16,5)	1,931 (0,662)	bd.	
	anty-IL4R	QUEST	DUP 200	631	bd. ⁶	4,31 (1,08)	bd.	bd.	58,38% (13,52)	1,78 (0,62)	27,39% (22,79)
			PBO	317	bd. ⁶	4,26 (1,02)	bd.	bd.	58,43% (13,22)	1,76 (0,61)	25,06% (18,76)
			DUP 300	633	bd. ⁶	4,28 (1,05)	bd.	bd.	58,51% (13,52)	1,78 (0,60)	25,73% (23,79)
			PBO	321	bd. ⁶	4,30 (1,03)	bd.	bd.	58,35% (13,87)	1,75 (0,57)	26,45% (17,65)
		VENTURE	DUP 300	103	bd. ⁶	bd.	bd.	bd.	51,64% (15,28)	1,53 (0,53)	29% (31)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Skala ACQ-6 (SD)	Skala AQLQ (SD)	Średni tygodniowy wynik Dziennika Astmy (SD)	Średnia wartość FEV1/FVC (SD) [%]	Wartość należnej FEV1 (SD) [%]	FEV1 preBD (SD) [litry]	Średnia odwracalność FEV1 (SD) [%]
	PBO	107	bd. ⁶	bd.	bd.	bd.	52,69% (15,14)	1,63 (0,61)	28% (32)
	DUP 200	150	bd. ⁶	4,03 (1,15) ¹⁵	bd.	bd.	61,23% (11,00)	1,79 (0,52)	bd.
	DUP 300	157	bd. ⁶	3,91 (1,13) ¹⁵	bd.	bd.	60,76% (10,39)	1,85 (0,53)	bd.
	PBO	158	bd. ⁶	4,12 (1,10) ¹⁵	bd.	bd.	60,96% (10,72)	1,82 (0,55)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w przeliczeniu na odpowiednio n=527 i n=529 pacjentów w grupach TEZ i PBO;

2 w przeliczeniu na odpowiednio n=123 i n=121 pacjentów w grupach TEZ i PBO;

3 w przeliczeniu na odpowiednio n=74 i n=74 pacjentów w grupach TEZ i PBO;

4 w momencie randomizacji;

5 w przeliczeniu na n=170 pacjentów w grupie PBO;

6 w przypadku niektórych prób podano wartość ACQ-5, odpowiednio 2,2 (SD:1,1) vs 2,2 (SD: 1,2) dla grup MEP i PBO w badaniu *MUSCA*; 2,76 (0,80) vs 2,71 (0,73) vs 2,77 (0,76) vs 2,77 (0,77) dla grup DUP 200, PBO, DUP 300 i PBO w badaniu *QUEST*; 2,42 (SD: 1,24) vs 2,58 (SD: 1,09) dla grup DUP 300 i PBO w badaniu *VENTURE*; 2,73 (SD: 0,82) vs 2,80 (SD: 0,83) vs 2,69 (SD: 0,80) dla odpowiednio DUP 200 n=150, DUP 300 i PBO w badaniu *Wenzel 2016*;

7 podano wartość ACQ-7, odpowiednio 2,5 (SD: 0,69) vs 2,4 (SD: 0,59) w grupach OMA i PBO;

8 w przeliczeniu na n=52 pacjentów w grupie PBO;

9 w przeliczeniu na odpowiednio n=427 i n=428 pacjentów w grupach BEN i PBO;

10 w przeliczeniu na odpowiednio n=440 i n=334 pacjentów w grupach BEN i PBO;

11 w przeliczeniu na odpowiednio n=432 i n=427 pacjentów w grupach BEN i PBO;

12 w przeliczeniu na odpowiednio n=381 i n=392 pacjentów w grupach BEN i PBO;

13 w przeliczeniu na odpowiednio n=397 i n=400 pacjentów w grupach BEN i PBO;

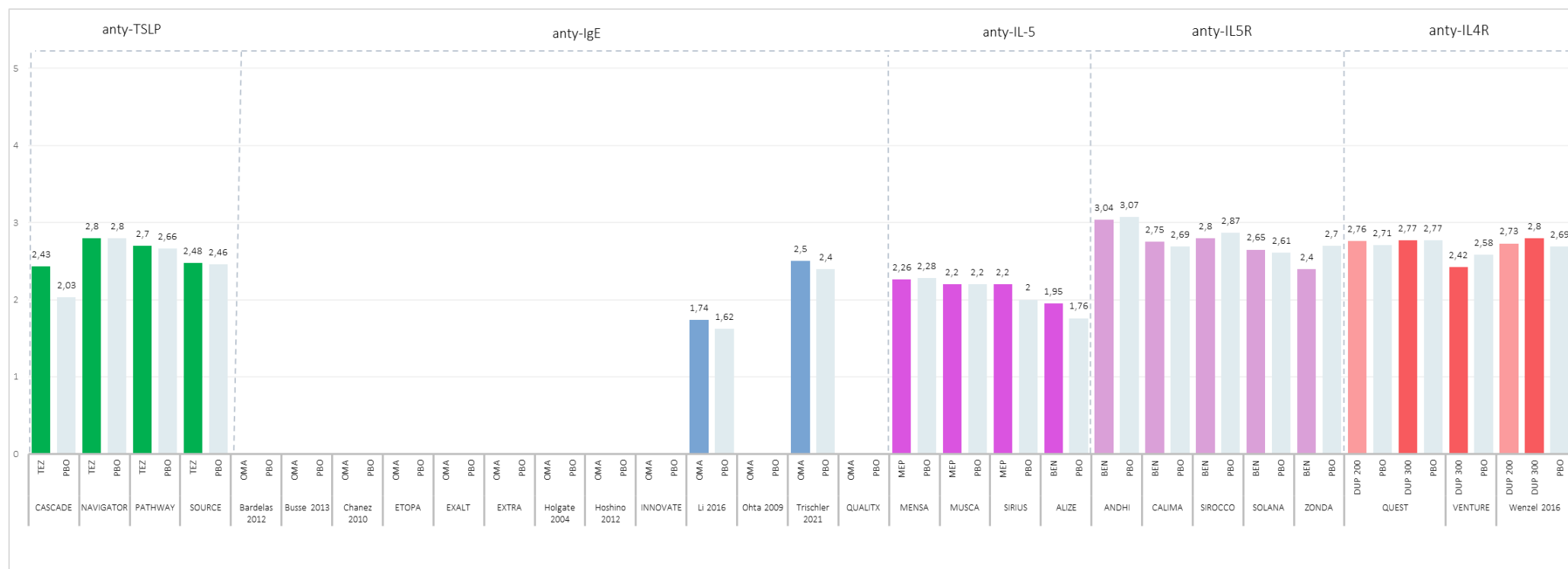
14 w przeliczeniu na odpowiednio n=375 i n=381 pacjentów w grupach BEN i PBO;

15 w przeliczeniu na odpowiednio n=148, n=153 i n=156 pacjentów w grupach DUP 200, DUP 300 i PBO.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

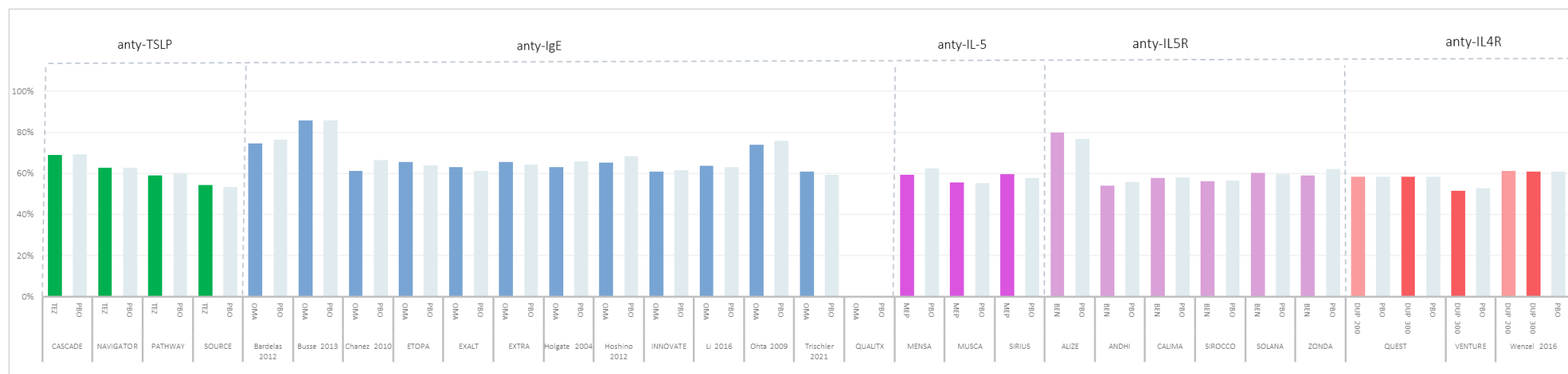
Wykres 58. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – ACQ; badania *CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.*



TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

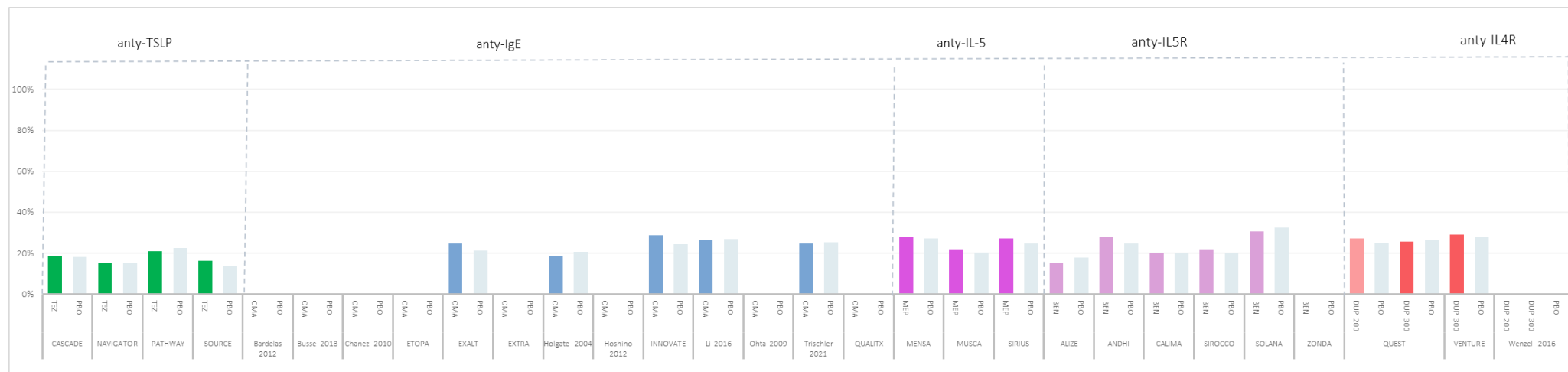
Wykres 59. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wartość należnej FEV1 [%]; badania *CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016*.



TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wykres 60. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odwracalność obturacji FEV1 [%]; badania *CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.*



TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 135. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – charakterystyki dot. zaostrzeń astmy; badania *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ALIZE*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SOLANA*, *ZONDA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*.

Klasa leków	Badanie	N	Średnia liczba zaostrzeń astmy (SD) [pacjenta/rok]	Liczba zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy				Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji, n (%)	Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających zastosowania SCS w ostatnim roku, średnia (SD)	
				0	1	2	3			
anty-TLSP	<i>CASCADE</i>	TEZ	59	bd.	34 (58%)	12 (20%)	12 (20%)	1 (2%)	bd.	bd.
		PBO	57	bd.	37 (65%)	12 (21%)	5 (9%)	3 (5%)	bd.	bd.
	<i>NAVIGATOR</i>	TEZ	528	bd.	0	0	310 (58,7%)	218 (41,3%) ¹	bd.	bd.
		PBO	531	bd.	0	1 (0,2%)	324 (61,0%)	206 (38,8%) ¹	bd.	bd.
	<i>PATHWAY</i>	TEZ	137	bd.	0	105 (76,6%)		32 (23,4%) ²	bd.	bd.
		PBO	138	bd.	0	110 (79,7%)		28 (20,3%) ²	bd.	bd.
	<i>SOURCE</i>	TEZ	74	bd.	0	34 (45,9%)	27 (36,5%)	13 (17,6%) ¹	bd.	bd.
		PBO	76	bd.	0	30 (39,5%)	25 (32,9%)	21 (27,6%) ¹	bd.	bd.
	<i>Bardelas 2012</i>	OMA	136	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	135	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
anty-IgE	<i>Busse 2013</i>	OMA	157	bd.	58 (36,9%) ³	80 (51,0%)	13 (8,3%)	6 (3,8%) ²	bd.	bd.
		PBO	171	bd.	69 (40,4%) ³	80 (46,8%)	19 (11,1%)	3 (1,8%) ²	bd.	bd.
<i>Chanez 2010</i>	OMA	20	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	4,7 (3,33)	
	PBO	11	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	4,0 (2,90)	
<i>ETOPA</i>	OMA	115	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Średnia liczba zaostrzeń astmy (SD) [pacjenta/rok]	Liczba zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy				Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji, n (%)	Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających zastosowania SCS w ostatnim roku, średnia (SD)
				0	1	2	3		
	PBO	49	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	EXALT	OMA	272	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	128	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	EXTRA	OMA	427	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2,0 (2,2)
		PBO	421	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	1,9 (1,5)
	Holgate 2004	OMA	126	bd.	bd.	bd.	bd.	45* (35,7%) ⁴	bd.
		PBO	120	bd.	bd.	bd.	bd.	30* (25,0%) ⁴	bd.
	Hoshino 2012	OMA	14	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	16	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	INNOVATE	OMA	209	2,64 (1,56) ⁵	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	210	2,41 (1,09)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Li 2016	OMA	310	2,3 (0,8)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	299	2,2 (0,7)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Ohta 2009	OMA	151	bd.	bd.	bd.	bd.	19 (12,6%)	bd.
		PBO	164	bd.	bd.	bd.	bd.	13 (7,9%)	bd.
	Trischler 2021	OMA	131	bd. ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	96	bd. ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	QUALITX	OMA	78	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	38	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Średnia liczba zaostrzeń astmy (SD) [pacjenta/rok]	Liczba zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy				Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji, n (%)	Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających zastosowania SCS w ostatnim roku, średnia (SD)	
				0	1	2	3			
anty-IL5	MENSA	MEP	194	3,8 (2,7) ⁷	bd.	bd.	bd.	bd.	33 (17%)	bd.
		PBO	191	3,6 (2,8) ⁷	bd.	bd.	bd.	bd.	35 (18%)	bd.
	MUSCA	MEP	274	2,9 (1,9)	bd.	bd.	bd.	bd.	69 (25%) ⁸	bd.
		PBO	277	2,7 (1,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	68 (25%) ⁸	bd.
	SIRIUS	MEP	69	3,3 (3,39) ⁷	bd.	bd.	bd.	bd.	14 (20%)	bd.
		PBO	66	2,9 (2,76) ⁷	bd.	bd.	bd.	bd.	9 (14%)	bd.
anty-IL5R	ALIZE	BEN	51	bd.	32 (62,7%)	11 (21,6%)	8 (15,7%) ¹		bd.	bd.
		PBO	52	bd.	33 (63,5%)	12 (23,1%)	7 (13,4%) ¹		bd.	bd.
	ANDHI	BEN	427	3,2 (bd.)	bd.	bd.	206 (48%)	221 (52%) ²	bd.	bd.
		PBO	229	3,1 (bd.)	bd.	bd.	113 (49%)	116 (51%) ²	bd.	bd.
	CALIMA	BEN	441	2,7 (1,4)	bd.	bd.	bd.	bd.	78 (18%)	bd.
		PBO	440	2,7 (1,6)	bd.	bd.	bd.	bd.	72 (16%)	bd.
	SIROCCO	BEN	398	2,8 (1,5)	bd.	bd.	bd.	bd.	100 (25%)	bd.
		PBO	407	3,0 (1,8)	bd.	bd.	bd.	bd.	107 (26%)	bd.
	SOLANA	BEN	118	2,5 (1,27)	bd.	bd.	93 (79%)	14 (12%) ⁹	bd.	bd.
		PBO	115	2,4 (0,83)	bd.	bd.	86 (75%)	18 (16%) ⁹	bd.	bd.
	ZONDA	BEN	73	3,1 (2,8)	bd.	bd.	bd.	bd.	20 (27%)	bd.
		PBO	75	2,5 (1,8)	bd.	bd.	bd.	bd.	26 (35%)	bd.
	QUEST	DUP 200	631	2,07 (2,66)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Średnia liczba zaostrzeń astmy (SD) [pacjenta/rok]	Liczba zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy				Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji, n (%)	Średnia liczba zaostrzeń astmy wymagających zastosowania SCS w ostatnim roku, średnia (SD)	
				0	1	2	3			
anty-IL4R	PBO	317	2,07 (1,58)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
	DUP 300	633	2,02 (1,86)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
	PBO	321	2,31 (2,07)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
	VENTURE	DUP 300	103	2,01 (2,08) ⁷	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	107	2,17 (2,24) ⁷	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	Wenzel 2016	DUP 200	150	1,85 (1,43)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		DUP 300	157	2,37 (2,29)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
			PBO	158	2,27 (2,25)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 ≥ 2 zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy;

2 ≥ 3 zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy;

3 dane dotyczą zaostrzeń w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem oraz w czasie fazy wstępnej (*run-in*);

4 dane dotyczą odsetka pacjentów z intubacją w dowolnym momencie w wywiadzie i/lub hospitalizacją lub nieplanowaną wizytą na SOR w ciągu ostatnich 12 miesięcy;

5 u n=2 pacjentów nie odnotowano żadnego przypadku zaostrzenia astmy w ostatnim roku;

6 podano średnią liczbę zaostrzeń astmy w okresie ostatnich 24 miesięcy: 2,2 (SD: 1,05) vs 2,4 (SD: 1,61) odpowiednio w grupach OMA i PBO w badaniu *Trischler 2021*;

7 dane dotyczą ciężkich zaostrzeń astmy;

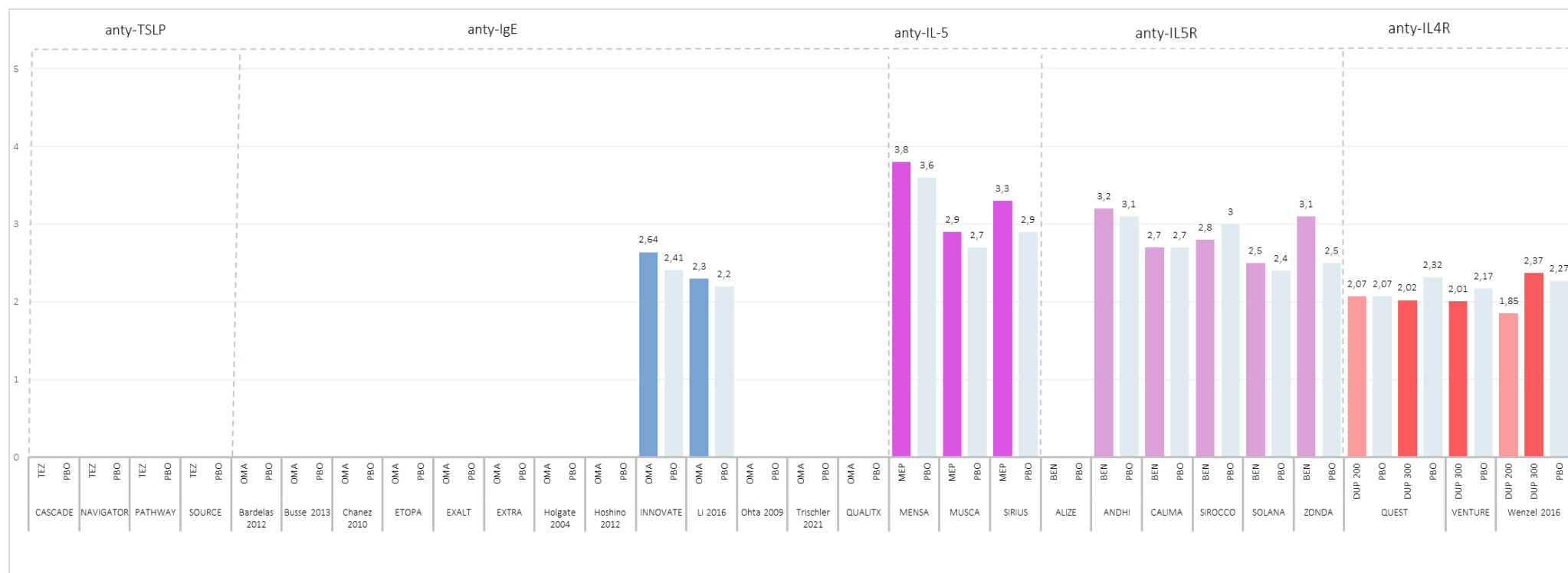
8 dane dotyczą odsetka pacjentów z ≥1 zaostrzeniem wymagającym hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy;

9 podano również liczbę i odsetek pacjentów, u których odnotowano 4 lub ≥5 zaostrzeń; odpowiednio BEN vs PBO 5 (4%) vs 7 (6%) i 6 (5%) vs 4 (3%).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wykres 61. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnia liczba zaostrzeń astmy [pacjenta/rok]; badania *CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.*



TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 136. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – liczba eozynofili, stężenie IgE oraz poziom FeNO; badania *CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.*

Klasa leków	Badanie	Grupa	N	Liczba eozynofili we krwi [komórki/ μ l]; średnia (SD)	Całkowite IgE w surowicy [IU/ml]; średnia (SD)	Status IgE swoistych dla alergenów wieloletnich, n (%) - dodatni	Poziom tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO); średnia (SD) [10^{-9}]	Poziom tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO); mediana (zakres) [10^{-9}]	
anty-TLSP	<i>CASCADE</i>	TEZ	59	302 (307)	bd.	30 (52%)	33,0 (39,4)	bd.	
		PBO	57	272 (161)	bd.	39 (68%)	31,2 (19,9)	bd.	
	<i>NAVIGATOR</i>	TEZ	528	327 (293)	515,7 (959,8)	362 (68,6%)	41,4 (36,3)	31,0 (5,0-235,0)	
		PBO	531	353 (488)	614,1 (1159,5)	363 (68,4%)	46,3 (44,7)	30,0 (5,0-265,0)	
	<i>PATHWAY</i>	TEZ	137	365 (351)	484 (1402)	77 (60,6%)	31,5 (29,8)	22,0 (4,0-152,5)	
		PBO	138	380 (328)	475 (1272)	80 (61,5%)	37,8 (39,7)	22,0 (3,5-276,3)	
	<i>SOURCE</i>	TEZ	74	253 (203)	298,7 (576,3)	25 (34%)	38,7 (40,8)	26,0 (9,0-279,0)	
		PBO	76	232 (154)	300,9 (521,4)	34 (45%)	42,4 (37,4)	28,0 (6,0-159,0)	
	anty-IgE	<i>Bardelas 2012</i>	OMA	136	bd.	183,6 (126,1)	100% ¹	bd.	bd.
			PBO	135	bd.	180,5 (135,3)	100% ¹	bd.	bd.
<i>Busse 2013</i>		OMA	157	bd.	196,3 (160,2)	100% ¹	bd.	bd.	
		PBO	171	bd.	199,7 (168,3) ²	100% ¹	bd.	bd.	
<i>Chanez 2010</i>		OMA	20	bd.	202,0 (129,12)	100% ¹	bd.	bd.	
		PBO	11	bd.	253,3 (189,03)	100% ¹	bd.	bd.	
<i>ETOPA</i>		OMA	115	bd.	bd.	100% ¹	bd.	bd.	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	Grupa	N	Liczba eozynofili we krwi [komórki/ μ l]; średnia (SD)	Całkowite IgE w surowicy [IU/ml]; średnia (SD)	Status IgE swoich dla alergików wieloletnich, n (%) - dodatni	Poziom tlenu azotu w wydechnym powietrzu (FeNO); średnia (SD) [10^{-9}]	Poziom tlenu azotu w wydechnym powietrzu (FeNO); mediana (zakres) [10^{-9}]
		PBO	49	bd.	bd.	100% ¹	bd.	bd.
	EXALT	OMA	272	bd.	233,3 (153,43)	100% ¹	bd.	bd.
		PBO	128	bd.	231,4 (149,86)	100% ¹	bd.	bd.
	EXTRA	OMA	427	bd.	178,7 (134,5)	100% ¹	28,5 (26,9)	bd.
		PBO	421	bd.	175,1 (133,7)	100% ¹	29,2 (29,7)	bd.
	Holgate 2004	OMA	126	bd.	266,8 (218,0)	100% ¹	bd.	bd.
		PBO	120	bd.	265,7 (190,2)	100% ¹	bd.	bd.
	Hoshino 2012	OMA	14	bd.	248,0 (170,3)	100% ¹	bd.	bd.
		PBO	16	bd.	282,0 (192,5)	100% ¹	bd.	bd.
	INNOVATE	OMA	209	bd.	197,6 (145,2)	100% ¹	bd.	bd.
		PBO	210	bd.	189,6 (153,1)	100% ¹	bd.	bd.
	Li 2016	OMA	310	bd.	271,5 (180,4)	100% ¹	bd.	bd.
		PBO	299	bd.	279,4 (176,7)	100% ¹	bd.	bd.
	Ohta 2009	OMA	151	bd.	261,4 (165,31)	100% ¹	bd.	bd.
		PBO	164	bd.	246,7 (157,75)	100% ¹	bd.	bd.
	Trischler 2021	OMA	131	bd.	307,9 (253,06)	100% ¹	bd.	bd.
		PBO	96	bd.	292,1 (245,46)	100% ¹	bd.	bd.
	QUALITX	OMA	78	bd.	218,8 (165)	100% ¹	bd.	bd.
		PBO	38	bd.	249,2 (197)	100% ¹	bd.	bd.

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	Grupa	N	Liczba eozynofili we krwi [komórki/ μ l]; średnia (SD)	Całkowite IgE w surowicy [IU/ml]; średnia (SD)	Status IgE swoistych dla alergenów wieloletnich, n (%) - dodatni	Poziom tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO); średnia (SD) [10^{-9}]	Poziom tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO); mediana (zakres) [10^{-9}]
anty-IL5	MENZA	MEP	194	290 ³ (1050 ⁴)	150 (1,5 ⁴)	bd.	bd.	bd.
		PBO	191	320 ³ (938 ⁴)	150 (1,5 ⁴)	bd.	bd.	bd.
	MUSCA	MEP	274	300 (bd.)	bd.	127 (46%)	bd.	bd.
		PBO	277	350 (bd.)	bd.	124 (45%)	bd.	bd.
	SIRIUS	MEP	69	250 ³ (1245 ⁴)	117 (1 ⁴)	bd.	bd.	bd.
		PBO	66	230 ³ (1001 ⁴)	114 (1 ⁴)	bd.	bd.	bd.
anty-IL5R	ALIZE	BEN	51	254* (bd.)	bd.	42 (82,4%)	bd.	bd.
		PBO	52	221* (bd.)	bd.	44 (84,6%)	bd.	bd.
	ANDHI	BEN	427	390 (bd.)	139,65 (bd.)	227 (53%) ⁵	bd.	bd.
		PBO	229	390 (bd.)	134,25 (bd.)	125 (54%) ⁵	bd.	bd.
	CALIMA	BEN	441	350 (bd.)	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	440	370 (bd.)	bd.	bd.	bd.	bd.
	SIROCCO	BEN	398	325 (bd.) ⁶	bd.	244 (61%)	bd.	bd.
		PBO	407	350 (bd.) ⁶	bd.	230 (57%)	bd.	bd.
	SOLANA	BEN	118	434,3 (233,44)	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	115	441,9 (258,29)	bd.	bd.	bd.	bd.
	ZONDA	BEN	73	bd.	bd.	29 (40%)	bd.	bd.
		PBO	75	bd.	bd.	37 (49%)	bd.	bd.
anty-IL4R	QUEST	DUP 200	631	349 (345)	460,96 (817,75)	bd.	34,45 (34,91)	23,00 (3,0-387,0)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	Grupa	N	Liczba eozynofili we krwi [komórki/ μ l]; średnia (SD)	Całkowite IgE w surowicy [IU/ml]; średnia (SD)	Status IgE swoich dla alergików wieloletnich, n (%) - dodatni	Poziom tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO); średnia (SD) [10^{-9}]	Poziom tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO); mediana (zakres) [10^{-9}]
		PBO	317	370 (338)	393,90 (624,70)	bd.	34,47 (28,54)	26,00 (3,0-197,0)
		DUP 300	633	351 (369)	415,08 (701,40)	bd.	34,01 (29,74)	24,00 (4,0-202,0)
		PBO	321	391 (419)	448,47 (796,66)	bd.	38,39 (38,00)	27,00 (5,0-351,0)
	VENTURE	DUP 300	103	370 (316)	bd.	bd.	35,55 (28,34)	bd.
		PBO	107	325 (298)	bd.	bd.	39,62 (34,12)	bd.
		DUP 200	150	361,1 (352,7)	416,21 (607,07)	bd.	39,25 (36,67) ⁷	bd.
	Wenzel 2016	DUP 300	157	322,9 (245,1)	367,83 (555,50)	bd.	37,16 (29,86) ⁷	bd.
		PBO	158	342,3 (300,0)	419,31 (736,31) ⁸	bd.	38,95 (34,79) ⁷	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 na podstawie kryteriów włączenia;

2 w przeliczeniu na n=170 pacjentów w grupie PBO;

3 wartości poniżej limitu oznaczenia zostały zastąpione wartością wynoszącą połowę tego limitu;

4 średnia arytmetyczna logarytmów naturalnych wartości IgE;

5 dodatni wynik testu Phadiatop;

6 w przeliczeniu na odpowiednio n=382 i n=95 pacjentów w grupach BEN i PBO;

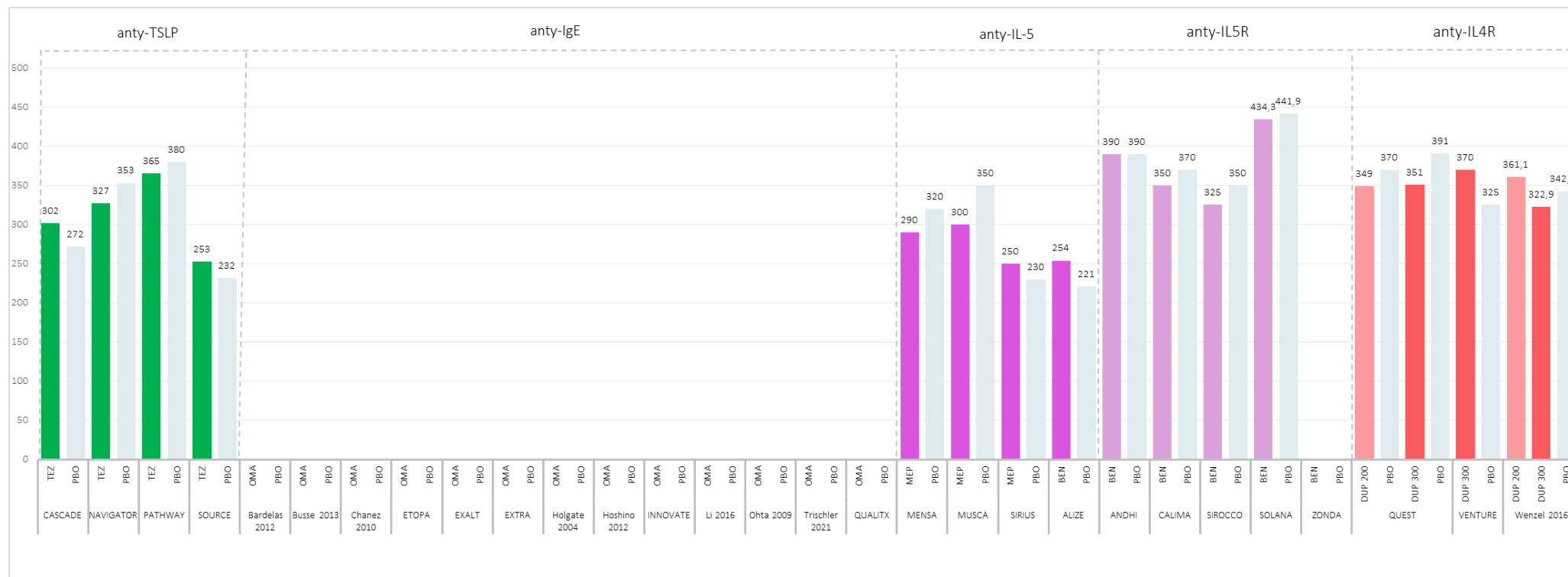
7 w przeliczeniu na odpowiednio n=136, n=141 i n=144 w grupach DUP 200, DUP 300 i PBO;

8 w przeliczeniu na n=157 pacjentów w grupie PBO.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

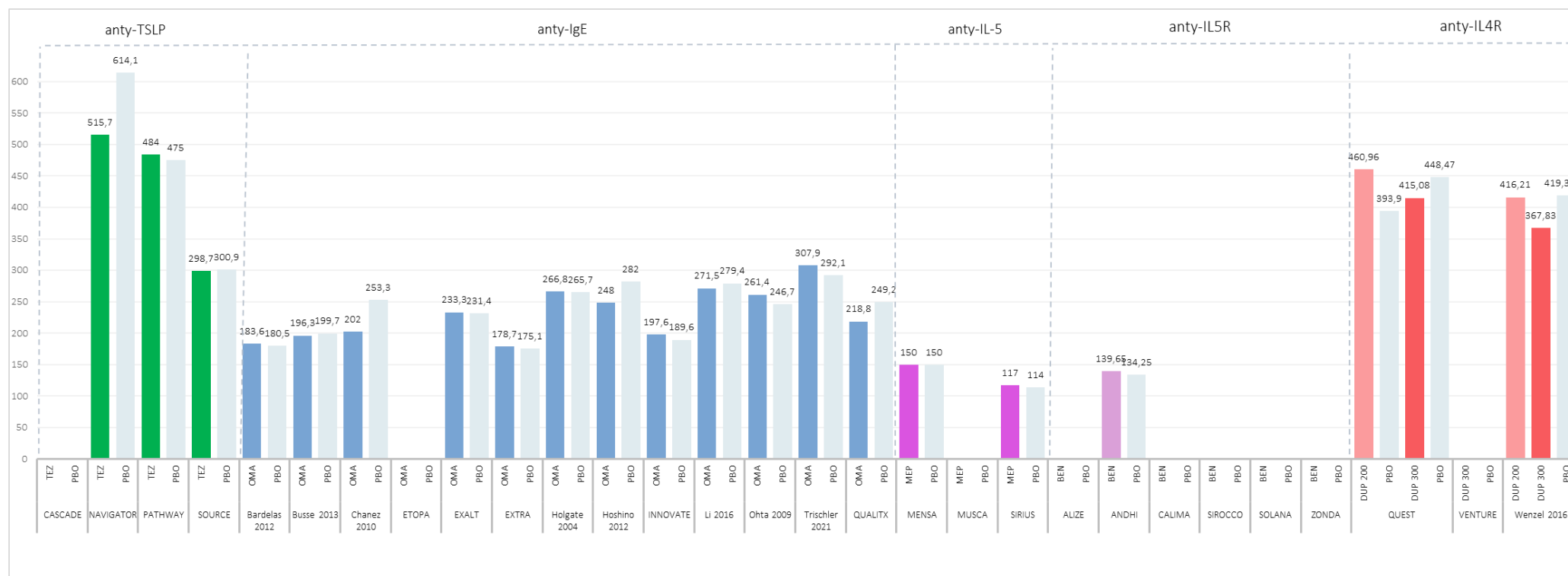
Wykres 62. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnia liczba eozynofili we krwi [komórek/ μ l]; badania CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.



TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

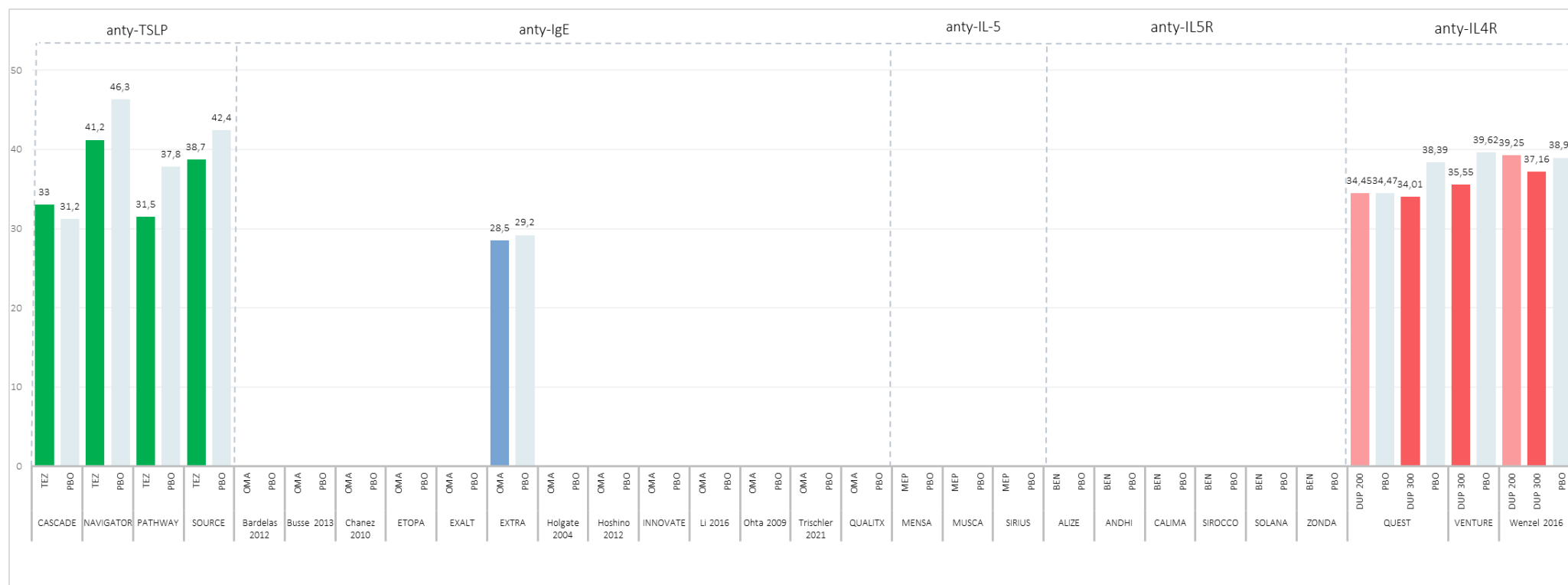
Wykres 63. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnie całkowite IgE w surowicy [IU/ml]; badania *CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016*.



TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wykres 64. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średni poziom FeNO [10^9]; badania *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ALIZE*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SOLANA*, *ZONDA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*.



TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 137. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – leczenie stosowane przed włączeniem do badania oraz wejściowo; badania *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ALIZE*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SO-LANA*, *ZONDA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*.

Klasa leków	Badanie	N	Stos. ICS	Dawka ICS w momencie rozpoczęcia badania [µg/dzień]; średnia (SD)	Stos. ICS w średnich dawkach	Stos. ICS w wysokich dawkach	Jakiegokolwiek użycie LABA	Stos. ICS + LABA	Stos. ICS + inny lek	Stos. ICS + LABA + inny lek	Stos. OCS	Dawka OCS w momencie rozpoczęcia badania [mg/dzień]; średnia (SD)	Dawka zoptymalizowana OCS w momencie randomizacji [mg]; średnia (SD)	Stos. leków biologicznych
anty-TLSP	<i>CASCADE</i>	TEZ	59	59 (100%)	bd.	28 (47%) ¹	31 (53%) ²	bd.	41 (69%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 0 ▪ LAMA: 5 (8%) ▪ LTRA: 8 (14%) ▪ LAMA + LTRA: 5 (8%) 	4 (7%)	bd.	nd.	bd.
		PBO	57	56 (98,2%)	bd.	21 (37%) ¹	35 (61%) ^{2,3}	bd.	37 (65%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 1 (2%) ▪ LAMA: 12 (21%) ▪ LTRA: 6 (11%) ▪ LAMA + LTRA: 1 (2%) 	4 (7%)	bd.	nd.	bd.
	<i>NAVIGATOR</i>	TEZ	528	528 (100%)	bd.	131 (24,8%) ¹	397 (75,2%) ²	bd.	259 (49,1%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 0 ▪ LAMA: 1 (0,2%) ▪ LAMA: 59 (11,2%) ▪ LTRA: 133 (25,2%) ▪ LAMA + LTRA: 73 (13,8%) 	49 (9,3%)	bd.	nd.	bd.
		PBO	531	531 (100%)	bd.	132 (24,9%) ¹	398 (75,0%) ²	bd.	267 (50,3%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 3 (0,6%) ▪ LAMA: 1 (0,2%) ▪ LAMA: 66 (12,4%) ▪ LTRA: 130 (24,5%) ▪ LAMA + LTRA: 59 (11,1%) 	51 (9,6%)	bd.	nd.	bd.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Stos. ICS	Dawka ICS w momencie rozpoczęcia badania [µg/dzień]; średnia (SD)	Stos. ICS w średnich dawkach	Stos. ICS w wysokich dawkach	Jakiegokolwiek użycie LABA	Stos. ICS + LABA	Stos. ICS + inny lek	Stos. ICS + LABA + inny lek	Stos. OCS	Dawka OCS w momencie rozpoczęcia badania [mg/dzień]; średnia (SD)	Dawka zoptymalizowana OCS w momencie randomizacji [mg]; średnia (SD)	Stos. leków biologicznych	
PATHWAY	TEZ	137	137 (100%)	bd.	70 (51,1%) ¹	67 (48,9%) ²	bd.	137 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.	
	PBO	138	138 (100%)	bd.	73 (52,9%) ¹	65 (47,1%) ²	bd.	138 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.	
SOURCE	TEZ	74	74 (100%)	bd.	1 (1,4%) ¹	73 (98,6%) ²	74 (100%)	70 (95%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 30 (41%) ▪ LAMA: 34 (46%) 	bd.	74 (100%)	12,6 (4,9)	11,1 (5,0)	36 (49%) ⁴	
	PBO	76	76 (100%)	bd.	0 ¹	76 (100%) ²	76 (100%)	71 (93%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 36 (47%) ▪ LAMA: 40 (53%) 	bd.	76 (100%)	13,4 (6,4)	11,5 (6,0)	30 (39%) ⁴	
anty-IgE	Bardelas 2012	OMA	136	136 (100%) ⁵	bd.	136 (100%) ⁶	0	bd.	92 (67,6%)	6 (4,4%)	24 (17,6%)	bd.	bd.	nd.	bd.
		PBO	135	135 (100%) ⁵	bd.	135 (100%) ⁶	0	bd.	78 (57,8%)	10 (7,4%)	26 (19,3%)	bd.	bd.	nd.	bd.
	Busse 2013	OMA	157	157 (100%) ⁷	488,7 (258,8)	0	157 (100%) ⁸	bd.	124 (79,0%)	bd.	7 (4,5%)	bd.	bd.	nd.	bd.
		PBO	171	171 (100%) ⁷	527,7 (271,1)	0	171 (100%) ⁸	bd.	136 (79,5%)	bd.	9 (5,3%)	bd.	bd.	nd.	bd.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Stos. ICS	Dawka ICS w momencie rozpoczęcia badania [µg/dzień]; średnia (SD)	Stos. ICS w średnich dawkach	Stos. ICS w wysokich dawkach	Jakiegolwiek użycie LABA	Stos. ICS + LABA	Stos. ICS + inny lek	Stos. ICS + LABA + inny lek	Stos. OCS	Dawka OCS w momencie rozpoczęcia badania [mg/dzień]; średnia (SD)	Dawka zoptymalizowana OCS w momencie randomizacji [mg]; średnia (SD)	Stos. leków biologicznych	
	Chanez 2010	OMA	20	20 (100%) ⁶	3712 (1042,7)	0	20 (100%) ⁶	bd.	20 (100%) ⁶	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 8 (40%) ▪ teofilina: 1 (5%) ▪ l. przeciwcholinergiczne: 6 (30%) 	bd.	3 (15%) ⁹	bd.	nd.	bd.
		PBO	11	11 (100%) ⁶	3272 (1348,4)	0	11 (100%) ⁶	bd.	11 (100%) ⁶	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 4 (36,4%) ▪ teofilina: 1 (9,1%) ▪ l. przeciwcholinergiczne: 6 (54,5%) 	bd.	4 (36,4%)	bd.	nd.	bd.
	ETOPA	OMA	115	115 (100%) ⁶	2803,0 (1436,16)	0	115 (100%)	112 (97,4%)	112 (97,4%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 40 (34,8%) ▪ l. przeciwcholinergiczne: 14 (12,2%) ▪ l. przeciwhistaminowe: 4 (3,5%) ▪ ksantyny/pochodne 	bd.	115 (100%) ¹⁰	bd.	nd.	bd.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Stos. ICS	Dawka ICS w momencie rozpoczęcia badania [µg/dzień]; średnia (SD)	Stos. ICS w średnich dawkach	Stos. ICS w wysokich dawkach	Jakiegokolwiek użycie LABA	Stos. ICS + LABA	Stos. ICS + inny lek	Stos. ICS + LABA + inny lek	Stos. OCS	Dawka OCS w momencie rozpoczęcia badania [mg/dzień]; średnia (SD)	Dawka zoptymalizowana OCS w momencie randomizacji [mg]; średnia (SD)	Stos. leków biologicznych
									ksantyn: 33 (28,7%)					
									<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 20 (40,8%) ▪ I. przeciwcholinergiczne: 10 (20,4%) ▪ I. przeciwhistaminowe: 3 (6,1%) ▪ ksantyny/pochodne ksantyn: 11 (22,4%) 					
	PBO	49	49 (100%) ⁶	2969,4 (1433,99)	0	49 (100%)	49 (100%)	49 (100%)		bd.	48 (98%) ¹⁰	bd.	nd.	bd.
	EXALT													
	OMA	272	271 (99,6%) ⁶	2049 (1005,9)	0	271 (99,6%) ⁶	bd.	271 (99,6%) ⁶	bd.	bd.	61 (22,4%)	13,0 (9,06)	nd.	bd.
	PBO	128	128 (100,0%) ⁶	1894 (953,0)	0	128 (100,0%) ⁶	bd.	128 (100,0%) ⁶	bd.	bd.	27 (21,1%)	13,3 (11,33)	nd.	bd.
	EXTRA													
	OMA	427	427 (100%) ⁶	bd.	0	427 (100%) ⁶	bd.	427 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.
	PBO	421	421 (100%) ⁶	bd.	0	421 (100%) ⁶	bd.	421 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Stos. ICS	Dawka ICS w momencie rozpoczęcia badania [µg/dzień]; średnia (SD)	Stos. ICS w średnich dawkach	Stos. ICS w wysokich dawkach	Jakiegolwiek użycie LABA	Stos. ICS + LABA	Stos. ICS +inny lek	Stos. ICS + LABA + inny lek	Stos. OCS	Dawka OCS w momencie rozpoczęcia badania [mg/dzień]; średnia (SD)	Dawka zoptymalizowana OCS w momencie randomizacji [mg]; średnia (SD)	Stos. leków biologicznych
Holgate 2004	OMA	126	14 (100%) ⁶	1375,0 (1500,0)	0	126 (100%) ⁶	62* (49,2%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.
	PBO	120	16 (100%) ⁶	1362,5 (1250,0)	0	120 (100%) ⁶	52* (43,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.
Hoshino 2012	OMA	14	14 (100%)	791,4 (246,4)	0	14 (100%) ⁶	bd.	14 (100%) ⁶	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 10 (71,4%*) ▪ teofilina: 6 (42,9%*) 	4 (28,6%*)	bd.	nd.	bd.
	PBO	16	16 (100%) ⁶	862,5 (305,2)	0	16 (100%) ⁶	bd.	16 (100%) ⁶	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 12 (75,0%*) ▪ teofilina: 7 (43,8%*) 	5 (31,2%*)	bd.	nd.	bd.
INNOVATE	OMA	209	209 (100%) ⁶	2359,1 (1210,2)	0	209 (100%) ⁶	bd.	209 (100%) ⁶	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 74 (35,4%) ▪ teofilina: 64 (30,6%) ▪ β2 agoniści: 1 (0,5%) 	49 (23,4%)	bd.	nd.	bd.
	PBO	210	210 (100%) ⁶	2300,9 (978,3)	0	210 (100%) ⁶	bd.	210 (100%) ⁶	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 72 (34,3%) ▪ teofilina: 51 (24,3%) ▪ β2 agoniści: 3 (1,4%) 	42 (20,0%)	bd.	nd.	bd.

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa le- ków	Badanie	N	Stos. ICS	Dawka ICS w momencie rozpoczęcia badania [µg/dzień]; średnia (SD)	Stos. ICS w średnich dawkach	Stos. ICS w wysokich dawkach	Jakiegol- wiek uży- cie LABA	Stos. ICS + LABA	Stos. ICS +inny lek	Stos. ICS + LABA + inny lek	Stos. OCS	Dawka OCS w momen- cie rozpo- częcia ba- dania [mg/dzień]; średnia (SD)	Dawka zopty- malizo- wana OCS w momen- cie ran- domiza- cji) [mg]; średnia (SD)	Stos. le- ków biolo- gicznych
Li 2016	OMA	310	310 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	310 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.
	PBO	299	299 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	299 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.
Ohta 2009	OMA	151	151 (100%) ⁶	1174,8 (430,69)	0	151 (100%) ⁶	bd.	76 (50,3%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 75 (49,7%) ▪ teofilina: 106 (70,2%) 	bd.	19 (12,6%)	bd.	nd.	bd.
	PBO	164	164 (100%) ⁶	1163,1 (454,25)	0	164 (100%) ⁶	bd.	86 (52,4%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 101 (61,6%) ▪ teofilina: 120 (73,2%) 	bd.	11 (6,7%)	bd.	nd.	bd.
Trischler 2021	OMA	131	131 (100%) ⁶	bd.	29 (22,1%)	84 (64,1%)	bd.	131 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.
	PBO	96	96 (100%) ⁶	bd.	24 (25,0%)	54 (56,3%)	bd.	96 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.
QUALITX	OMA	78	78 (100%) ⁶	bd.	0	78 (100%) ⁶	bd.	78 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.
	PBO	38	38 (100%) ⁶	bd.	0	38 (100%) ⁶	bd.	38 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Stos. ICS	Dawka ICS w momencie rozpoczęcia badania [µg/dzień]; średnia (SD)	Stos. ICS w średnich dawkach	Stos. ICS w wysokich dawkach	Jakiegolwiek użycie LABA	Stos. ICS + LABA	Stos. ICS + inny lek	Stos. ICS + LABA + inny lek	Stos. OCS	Dawka OCS w momencie rozpoczęcia badania [mg/dzień]; średnia (SD)	Dawka zoptymalizowana OCS w momencie randomizacji [mg]; średnia (SD)	Stos. leków biologicznych	
anty-IL5	MENSA	MEP	194	194 (100%) ⁶	bd.	0	194 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	52 (27%)	12,6 (bd.)	nd.	bd.
		PBO	191	191 (100%) ⁶	bd.	0	191 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	44 (23%)	15,1 (bd.)	nd.	bd.
	MUSCA	MEP	274	273 (99,6%*)	bd.	1 (0,4%)*	273 (99,6%*)	273 (99,6%*)	273 (99,6%*)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 108 (39%) ▪ LAMA: 51 (19%) ▪ pochodne ksantyny: 56 (20%) 	64 (23%)	12,6 (11,0)	nd.	bd.
		PBO	277	277 (100%)	bd.	0	277 (100%)	274 (99%)	274 (99%)	bd.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 114 (41%) ▪ LAMA: 63 (23%) ▪ pochodne ksantyny: 59 (22%) 	67 (24%)	13,4 (10,8)	nd.	bd.
	SIRIUS	MEP	69	69 (100%) ⁶	bd.	0	69 (100%) ⁶	bd.	bd.	69 (100%) ⁶	bd.	69 (100%)	12,5 (bd.)	12,5 (bd.)	bd.
		PBO	66	66 (100%) ⁶	bd.	0	66 (100%) ⁶	bd.	bd.	66 (100%) ⁶	bd.	66 (100%)	15 (bd.)	19 (bd.)	bd.
anty-IL5R	ALIZE	BEN	51	51 (100%) ⁶	bd.	0	51 (100%) ⁶	bd.	51 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.
		PBO	52	52 (100%) ⁶	bd.	0	52 (100%) ⁶	bd.	52 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Stos. ICS	Dawka ICS w momencie rozpoczęcia badania [µg/dzień]; średnia (SD)	Stos. ICS w średnich dawkach	Stos. ICS w wysokich dawkach	Jakiegolwiek użycie LABA	Stos. ICS + LABA	Stos. ICS + inny lek	Stos. ICS + LABA + inny lek	Stos. OCS	Dawka OCS w momencie rozpoczęcia badania [mg/dzień]; średnia (SD)	Dawka zoptymalizowana OCS w momencie randomizacji [mg]; średnia (SD)	Stos. leków biologicznych
ANDHI	BEN	427	427 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	427 (100%) ⁶	bd.	85 (20%)	bd.	nd.	bd.
	PBO	229	229 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	229 (100%) ⁶	bd.	44 (19%)	bd.	nd.	bd.
CALIMA	BEN	441	439 (99,5%)	905 (bd.)	bd.	bd.	bd.	214 (86%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 123 (29%) ▪ LAMA: 39 (9%) ▪ pochodne ksantyny: 55 (12%) ▪ inne: 9 (2%) 	bd.	44 (10%)	9,7 (bd.)	nd.	12 (3%) ¹¹
	PBO	440	440 (100%)	863 (bd.)	bd.	bd.	bd.	374 (85%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 116 (26%) ▪ LAMA: 36 (8%) ▪ pochodne ksantyny: 49 (11%) ▪ inne: 5 (1%) 	bd.	41 (9%)	12,6 (bd.)	nd.	14 (3%) ¹¹
SIROCCO	BEN	398	398 (100%) ⁶	903 (bd.)	0	398 (100%) ⁶	bd.	378 (95%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 150 (38%) 	bd.	71 (18%)	15,2 (bd.)	nd.	28 (7%) ¹⁰

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa le- ków	Badanie	N	Stos. ICS	Dawka ICS w momencie rozpoczęcia badania [µg/dzień]; średnia (SD)	Stos. ICS w średnich dawkach	Stos. ICS w wysokich dawkach	Jakiekol- wiek uży- cie LABA	Stos. ICS + LABA	Stos. ICS +inny lek	Stos. ICS + LABA + inny lek	Stos. OCS	Dawka OCS w momen- cie rozpo- częcia ba- dania [mg/dzień]; średnia (SD)	Dawka zopty- malizo- wana OCS w momen- cie ran- domiza- cji [mg]; średnia (SD)	Stos. le- ków bio- logicznych	
									<ul style="list-style-type: none"> ▪ LAMA: 33 (8%) ▪ pochodne ksantyny: 60 (15%) inne: 3 (1%) 						
		PBO	407	407 (100%) ⁶	896 (bd.)	0	407 (100%) ⁶	bd.	378 (93%)		bd.	68 (17%)	15,3 (bd.)	nd.	31 (8%) ¹¹
									<ul style="list-style-type: none"> ▪ LTRA: 153 (38%) ▪ LAMA: 34 (8%) ▪ pochodne ksantyny: 65 (16%) inne: 5 (1%) 						
SOLANA	BEN	118	118 (100%) ⁶	bd.	0	118 (100%) ⁶	bd.	118 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.
	PBO	115	115 (100%) ⁶	bd.	0	115 (100%) ⁶	bd.	115 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	nd.	bd.
ZONDA	BEN	73	73 (100%) ⁶	1192 (bd.)	0	73 (100%) ⁶	bd.	73 (100%) ⁶	bd.	▪ LTRA: 29 (40%)	73 (100%)	10,0 (bd.)	10,0 (bd.)	bd.	
	PBO	75	75 (100%) ⁶	1232 (bd.)	0	75 (100%) ⁶	bd.	75 (100%) ⁶	bd.	▪ LTRA: 25 (33%)	75 (100%)	10,0 (bd.)	10,0 (bd.)	bd.	

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	N	Stos. ICS	Dawka ICS w momencie rozpoczęcia badania [µg/dzień]; średnia (SD)	Stos. ICS w średnich dawkach	Stos. ICS w wysokich dawkach	Jakiegokolwiek użycie LABA	Stos. ICS + LABA	Stos. ICS + inny lek	Stos. ICS + LABA + inny lek	Stos. OCS	Dawka OCS w momencie rozpoczęcia badania [mg/dzień]; średnia (SD)	Dawka zoptymalizowana OCS w momencie randomizacji [mg]; średnia (SD)	Stos. leków biologicznych	
anty-IL4R	QUEST	DUP 200	631	631 (100%) ⁶	bd.	bd.	317 (50,2%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
		PBO	317	317 (100%) ⁶	bd.	bd.	172 (54,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
		DUP 300	633	633 (100%) ⁶	bd.	bd.	323 (51,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
		PBO	321	321 (100%) ⁶	bd.	bd.	167 (52,0%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
	VENTURE	DUP 300	103	103 (100%) ⁶	bd.	0	103 (100%) ⁶	bd.	bd.	103 (100%) ⁶	bd.	103 (100%) ⁶	11,79 (6,40)	10,75 (5,90)	bd.
		PBO	107	107 (100%) ⁶	bd.	0	107 (100%) ⁶	bd.	bd.	107 (100%) ⁶	bd.	107 (100%) ⁶	11,83 (6,02)	11,75 (6,31)	bd.
	Wenzel 2016	DUP 200	150	150 (100%) ⁶	bd.	bd.	75 (52,1%) ¹³	bd.	150 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		DUP 300	157	157 (100%) ⁶	bd.	bd.	79 (51,6%) ¹²	bd.	157 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
		PBO	158	158 (100%) ⁶	bd.	bd.	77 (49,7%) ¹²	bd.	158 (100%) ⁶	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 w badaniu *PATHWAY* aby zostać sklasyfikowanym jako przyjmujący średnią dawkę wziewnego glikokortykoidu, pacjenci musieli przyjmować całkowitą dawkę dobową (suma wszystkich wziewnych glukokortykoidów) od 250 do 500 µg flutikazonu w suchym inhalatorze proszkowym lub całkowitą dawkę dobową od 220 do 440 µg flutikazonu inhalatorze ciśnieniowym lub odpowiedniku (odpowiedniki dawki

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

- glukokortykoidów wziewnych będą oparte na wytycznych GINA); w badaniu *NAVIGATOR* i *SOURCE* średnią dawkę definiowano jako dawka dobową 500 µg propionianu flutikazonu lub odpowiednika; w badaniu *CASCADE* średnią dawkę definiowano jako 250-500 µg/dobę flutikazonu w inhalatorze suchego proszku lub odpowiedniku, zgodnie z wytycznymi *Global Initiative for Asthma 2020*;
- 2 w badaniu *PATHWAY* aby zostać sklasyfikowanym jako przyjmujący wysoką dawkę wziewnego glukokortykoidu, pacjenci musieli otrzymywać całkowitą dawkę dobową >500 µg flutikazonu w inhalatorze suchego proszku lub całkowitą dawkę dobową >440 µg flutikazonu inhalatorze ciśnieniowym lub odpowiedniku (równoważne dawki glukokortykoidów wziewnych będą oparte na wytycznych GINA); w badaniu *NAVIGATOR* i *SOURCE* wysoką dawkę definiowano jako dawka dobową ≥500 µg propionianu flutikazonu lub odpowiednika; w badaniu *CASCADE* wysoką dawkę definiowano jako >500 µg/dobę flutikazonu w inhalatorze suchego proszku lub odpowiedniku, zgodnie z wytycznymi *Global Initiative for Asthma 2020*;
 - 3 n=1 pacjent w grupie PBO otrzymywał furoinian w dawce wyższej niż zakres zdefiniowany jako wysoki dla tego leku, dlatego nie został przydzielony do grupy kortykosteroidów wziewnych;
 - 4 lub udział w badaniach klinicznych z użyciem leków biologicznych; ostatnia dawka leczenia innym lekiem biologicznym musi być podana ≥ 4 miesiące lub 5 okresów półtrwania przed skryningiem;
 - 5 z uwzględnieniem pacjentów stosujących wyłącznie ICS, odpowiednio n=14 (10,3%) i n=21 (15,6%) pacjentów w grupach OMA i PBO, co traktowano jako naruszenie protokołu badania (pacjenci uwzględnieni w *full analysis set*);
 - 6 na podstawie kryteriów włączenia;
 - 7 z uwzględnieniem pacjentów stosujących wyłącznie ICS, odpowiednio n=30 (19,1%) i n=33 (19,3%) pacjentów w grupach OMA i PBO;
 - 8 przyporządkowano na podstawie charakterystyk wyjściowych; średnia dawka ICS wynosiła odpowiednio 488,7 (258,8) i 527,7 (271,1) w grupach OMA i PBO;
 - 9 nie uwzględnia n=1 pacjenta, który otrzymywał hydrokortyzon w celu zapobiegania niewydolności nadnerczy;
 - 10 przyjmujący kursy leczenia OCS w ciągu ostatniego roku;
 - 11 leczenie omalizumabem w wywiadzie; w przeliczeniu na pacjentów z dostępnymi danymi, odpowiednio n=438 i n=439 w grupach BEN i PBO w próbie *CALIMA* i n=397 i n=404 w grupach BEN i PBO w próbie *SIROCCO*;
 - 12 ICS + LABA;
 - 13 stosowanie wysokich dawek ICS+LABA; w przeliczeniu na n=144 DUP 200, n=153 DUP 300 i n=155 PBO, dla których były dostępne dane.

7.3.3 Interwencje

W porównaniu pośrednim ocenianą interwencją był tezepelumab będący przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko limfopoetynie zrębu grasicy (TSLP), podawany w dawce 210 mg TEZ Q4W. Jako komparatory dla tezepelumabu w porównaniu pośrednim oceniono placebo (PBO) oraz omalizumab (OMA), mepolizumab (MEP), benralizumab (BEN) i dupilumab (DUP).

W poniższej tabeli, na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego, podsumowano informacje dotyczące zalecanej drogi podania oraz dawkowania produktu leczniczego Tezpire oraz substancji wskazanych jako komparatory.

Tabela 138. Zalecana droga podania oraz dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego.

Lek	Droga podania	Dawkowanie
tezepelumab (TEZ)	<p>Wstrzyknięcie podskórne (sc), w udo lub w brzuch, z wyjątkiem obszaru położonego w odległości 5 cm od pępka lub jeśli wstrzyknięcie wykonywane jest przez pracownika fachowego personelu medycznego lub opiekuna, można także wykorzystać górną część ramienia.</p> <p>Pacjent może samodzielnie wykonać wstrzyknięcie lub opiekun pacjenta może podać ten produkt leczniczy po przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych. Pacjent nie powinien samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia w ramię. Produktu nie należy podawać we wstrzyknięciu w miejsca, w których skóra jest bolesna, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Zaleca się rotacyjną zmianę miejsca wstrzyknięcia przy każdym podaniu.</p>	<p>Zalecana dawka wynosi 210 mg tezepelumabu we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki, dawkę należy podać tak szybko, jak to możliwe. Następnie pacjent może wznowić przyjmowanie leku w zaplanowanym dniu podania. Jeśli akurat wypada pora przyjęcia kolejnej dawki, należy ją podać zgodnie z planem. Nie wolno podawać podwójnej dawki.</p>
omalizumab (OMA)	<p>Wstrzyknięcie podskórne (sc). Dawki większe niż 150 mg należy podzielić pomiędzy dwa lub więcej miejsc wstrzyknięć.</p>	<p>Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania w tych wskazaniach. Przed podaniem początkowej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.</p>

Lek	Droga podania	Dawkowanie
mepolizumab (MEP)	Wstrzyknięcie podskórne (sc) , w górną część ramienia, brzuch lub udo.	Zalecana dawka mepolizumabu to 100 mg podawane podskórnie raz na 4 tygodnie.
benralizumab (BEN)	Wstrzyknięcie podskórne (sc) , w udo lub brzuch lub jeśli wstrzyknięcie wykonuje fachowy pracownik służby zdrowia lub opiekun, produkt można również wstrzyknąć w górną część ramienia. Produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których występuje bolesność, stłuczenie, rumień lub stwardnienie skóry.	Zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni. W przypadku pominięcia 3 wstrzyknięcia w zaplanowanym dniu podania leku, należy jak najszybciej wznowić jego podawanie według ustalonego schematu leczenia; nie wolno podawać podwójnej dawki leku.
dupilumab (DUP)	Wstrzyknięcie podskórne (sc) w udo lub brzuch, z wyjątkiem okolicy 5 cm wokół pępka lub jeżeli lek będzie podawany przez inną osobę, wstrzyknięcie można również wykonywać w ramię. Początkową dawkę 600 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach produktu leczniczego Dupixent po 300 mg wykonywanych kolejno w dwa różne miejsca. Zaleca się zmieniać za każdym razem miejsce wstrzyknięcia. Dupilumabu nie należy wstrzykiwać w okolicę skóry, która jest bolesna lub uszkodzona bądź też na której są obecne zasinienia lub blizny.	<u>W przypadku pacjentów z ciężką astmą, stosujących kortykosteroidy doustne, lub pacjentów z ciężką astmą i współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub dorosłych z współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa, dawka początkowa to 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</u> <u>Dla wszystkich innych pacjentów, dawka początkowa to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co dwa tygodnie, podawane we wstrzyknięciach podskórnych.</u>

W każdym z badań oceniano dodanie leków do stosowanego już przez chorych leczenia standardowego (SoC). Leczenie dodatkowe można było stosować w określonych przypadkach: w przypadku stwierdzenia niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, a także jako kontynuację uprzednio stosowanego leczenia (w stabilnej dawce przed i w trakcie badania).

Szczegółowy opis charakterystyk procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniach włączonych do porównania pośredniego został przedstawiony w poniższych tabelach.

Tabela 139. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016..

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Kontrola	Dozwolone leczenie dodatkowe
	CASCADE	<u>Tezepelumab (TEZ)</u> sc Q4W w dawce 210 mg	<u>Placebo (PBO)</u> sc Q4W	<p><u>Leczenie dozwolone ograniczone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie podtrzymujące za pomocą kortykosteroidów wziewnych i długo działających leków rozszerzających oskrzela (w tym kombinacji ICS/LABA) SABA dodatkowe leczenie podtrzymujące krótko działające leki antycholinergiczne (np. ipratropium) nieaktywne szczepionki (np. nieaktywna grypa) immunoterapia alergenowa inne niż wymienione leki, które uważa się za niezbędne dla zachowania dobrego samopoczucia i bezpieczeństwa pacjenta, za zgodą badacza <p><u>Leki ratunkowe (doraźne):</u> SABA</p>
anty-TLSP	NAVIGATOR	<u>Tezepelumab (TEZ)</u> sc Q4W w dawce 210 mg	<u>Placebo (PBO)</u> sc Q4W	<p><u>Leczenie dozwolone ograniczone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie podtrzymujące za pomocą kortykosteroidów wziewnych i długo działających leków rozszerzających oskrzela (w tym kombinacji ICS/LABA) SABA dodatkowe leczenie podtrzymujące krótko działające leki antycholinergiczne (np. bromek ipratropium) nieaktywne szczepienia (np. nieaktywna grypa) immunoterapia alergenowa inne niż wymienione leki, które uważa się za niezbędne dla zachowania dobrego samopoczucia i bezpieczeństwa pacjenta, za zgodą badacza <p><u>Leki ratunkowe (doraźne):</u> SABA</p>
	PATHWAY	<p><u>Tezepelumab (TEZ)</u> sc Q4W;</p> <p>Ocena 3 dawek:</p> <ul style="list-style-type: none"> 70 mg Q4W (mała dawka) <u>210 mg Q4W (średnia dawka)</u> 	<u>Placebo (PBO)</u> sc Q4W	<p><u>Leczenie dozwolone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mukolityki i środki wykrztuśne niezawierające leków rozszerzających oskrzela miejscowe, donosowe i/lub oczne preparaty kortykosteroidów lub kromonów

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Kontrola	Dozwolone leczenie dodatkowe
		<ul style="list-style-type: none"> 280 mg Q2W (duża dawka) <p>W grupach Q4W podawano PBO na wizytach pośrednich celem utrzymania zaślepienia</p>		<ul style="list-style-type: none"> miejskowe lub doustne leki przeciwhistaminowe szczepionki inaktywowane stosowanie podtrzymującej immunoterapii swoistej dla alergenów, ale nie należy jej podawać tego samego dnia co badany produkt. Uczestnicy powinni rozpocząć leczenie ≥ 2 miesiące przed pierwszą wizytą i pozostać na leczeniu podtrzymującym przez cały czas trwania badania
	SOURCE	<u>Tezepelumab (TEZ)</u> sc Q4W w dawce 210 mg	<u>Placebo (PBO)</u> sc Q4W	<p><u>Leczenie dozwolone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie podtrzymujące za pomocą kortykosteroidów wziewnych i długo działających leków rozszerzających oskrzela (w tym kombinacji ICS/LABA) SABA dodatkowe leczenie podtrzymujące krótko działające leki antycholinergiczne (np. ipratropium) nieaktywne szczepionki (np. nieaktywna grypa) immunoterapia alergenowa inne niż wymienione leki, które uważa się za niezbędne dla zachowania dobrego samopoczucia i bezpieczeństwa pacjenta, za zgodą badacza <p><u>Leki ratunkowe (doraźne):</u> SABA</p>
	Bardelas 2012	<u>Omalizumab (OMA)</u> sc. w dawce dopasowanej do poziomu IgE w surowicy i m.c. (150 lub 300 mg co 4 tyg. lub 225, 3000 lub 375 co 2 tyg.)	<u>Placebo (PBO)</u> sc	<p><u>Leczenie dozwolone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dodatkowe leki przeciwastmatyczne stosowane zgodnie z wytycznymi NHLBI, stosowane w stałym dawkowaniu przez okres badania <p><u>Leki ratunkowe (doraźne):</u> w okresie zaostrzeń OCS lub steroidy i.v.</p>
anty-IgE	Busse 2013	<u>Omalizumab (OMA)</u> sc. w dawce dopasowanej do poziomu IgE w surowicy i m.c. (z dawką minimalną 0.008 mg/kg/IgE co 2 tyg. lub 0,016 mg/kg/IgE co 4 tyg.); dawka nie mogła być zmieniana w trakcie badania+ <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (nie zmieniana w trakcie badania)	<u>Placebo (PBO)</u> sc+ <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (nie zmieniana w trakcie badania)	<p><u>Leczenie dozwolone:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dodatkowe leczenie podtrzymujące astmy lub innych chorób, którego dawkowanie było ustalone w 4-tygodniowym okresie wstępnym; dawka nie mogła być zmieniana w trakcie badania
	Chanez 2010	<u>Omalizumab (OMA)</u> dostarczony w postaci sterylnej, suchego proszku do sporządzenia roztworu, co 2 lub 4 tygodnie, w dawce dopasowanej do poziomu IgE w surowicy i m.c. +	<u>Placebo (PBO)</u> (sól fizjologiczna; podawane w takiej samej częstotliwości i objętości jak omalizumab) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (nie zmieniana w trakcie badania)	<u>Leczenie dozwolone:</u> dowolne leczenie towarzyszące

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Kontrola	Dozwolone leczenie dodatkowe
		<u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (nie zmieniana w trakcie badania)		
	ETOPA	<u>Omalizumab (OMA)</u> , co 2 (u chorych wymagający dawki leku ≥ 300 mg) lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych NHLBI)	<u>Standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych NHLBI)	<u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : salbutamol
	EXALT	<u>Omalizumab (OMA)</u> , 75-300 mg co 4 tygodnie lub 225-375 mg co 2 tygodnie, zgodnie z tabelą dawkowania, opartej na m.c. i całkowitej ilości przeciwciał IgE + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (ICS + LABA ¹)	<u>Leczenie dozwolone</u> <ul style="list-style-type: none"> OCS, teofilina, kromony, leki przeciwleukotrienowe (jeśli stosowane w stabilnej dawce na > 4 tygodnie przed randomizacją) <u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : krótko działające β 2-mimetyki
	EXTRA	<u>Omalizumab (OMA)</u> , co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg/2 x dzień [flutykazon] + LABA)	<u>Placebo (PBO)</u> + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg/2 x dzień [flutykazon] + LABA)	<u>Leczenie dozwolone</u> <ul style="list-style-type: none"> OCS w celu leczenia zaostrzeń astmy² leki przeciwleukotrienowe (w tym montelukast i zafirlukast); zileuton; doustne, wziewne lub donosowe leki przeciwcholinergiczne; stabilizatory komórek tucznych (w tym kromoglikan i nedokromil); immunoterapia swoista; teofilina; leczenie podtrzymujące OCS stosowane przewlekłe³ w trakcie fazy wstępnej chorym nie wolno było stosować lewalbuterolu, soli złota, antybiotyków makrolidowych, metotreksatu, cyklosporyny, dożylnych immunoglobulin lub immunosupresantów <u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : albuterol
	Holgate 2004	<u>Omalizumab (OMA) sc</u> + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (zoptymalizowana dawka flutykazonu)	<u>Placebo (PBO) sc</u> + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (zoptymalizowana dawka flutykazonu)	<u>Leczenie dozwolone</u> <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja leczenia LABA <u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : krótko działające β 2-mimetyki
	Hoshino 2012	<u>Omalizumab (OMA) sc</u> , co 2 lub co 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg masy ciała, na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE (150-300 mg co 4	<u>Standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (wg wytycznych GINA z 2009 roku))	<u>Leczenie dozwolone</u> : <ul style="list-style-type: none"> leki przeciw astmie, włącznie z teofiliną i lekami przeciwleukotrienowymi przyjmowanymi regularnie na > 8 tygodni przed randomizacją

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Kontrola	Dozwolone leczenie dodatkowe
		tygodnie lub 225-375 mg co 2 tygodnie) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>		<ul style="list-style-type: none"> terapia podtrzymująca OCS (max 20 mg/dziennie prednizonu) w przypadku ≥ 1 zaostrzenia astmy w poprzednim roku <u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : krótko działające $\beta 2$ -mimetyki jako leki ratunkowe
	INNOVATE	<u>Omalizumab (OMA)</u> , co 2 lub 4 tygodnie, w dawce dopasowanej na podstawie IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE i m.c. zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (opieka medyczna i leczenie wg wytycznych GINA z 2002 r.)	<u>Placebo (PBO)</u> (dopasowane do omalizumabu) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (opieka medyczna oraz leczenie wg wytycznych GINA z 2002 r., stała dawka leków)	<u>Leczenie dozwolone</u> : <ul style="list-style-type: none"> dodatkowe leki przeciwastmatyczne: przyjmowane regularnie od ≥ 4 tygodni przed randomizacją (teofilina, doustne $\beta 2$-mimetyki i antyleukotrieny) oraz utrzymywanie terapii OCS (do 20 mg/dzień), pod warunkiem wystąpienia ≥ 1 pogorszenia astmy podczas 12 miesięcy ich stosowania <u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : krótko działające $\beta 2$ -mimetyki
	Li 2016	<u>Omalizumab (OMA)</u> , co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c., + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Placebo (PBO)</u> (dopasowane do omalizumabu) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : salbutamol
	Ohta 2009	<u>Omalizumab (OMA)</u> , co 2 lub 4 tygodnie, w dawce dopasowanej na podstawie IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE i m.c. zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg m.c.+ <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (nie zmieniana w trakcie badania)	<u>Placebo (PBO)</u> (dopasowane do omalizumabu) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (nie zmieniana w trakcie badania)	<u>Leczenie dozwolone</u> : <ul style="list-style-type: none"> dodatkowe leki przeciwastmatyczne, w dawkowaniu niezmiennym w okresie 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania i przez okres leczenia w badaniu <u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : dozwolone, z wyjątkiem OCS
	Trischler 2021	<u>Omalizumab (OMA)</u> , zgodnie z lokalnie zatwierdzonym dawkowaniem + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (ICS w wysokich dawkach + LABA)	<u>Placebo (PBO)</u> (dopasowane do omalizumabu) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (ICS w wysokich dawkach + LABA)	<u>Leczenie dozwolone</u> : nie sprecyzowano
	QUALITX	<u>Omalizumab (OMA)</u> , co 2 lub 4 tygodnie, w dawce 150-375 mg dopasowanej na podstawie IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE i m.c.+ <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (LABA + ICS)	<u>Standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (ICS + LABA)	<u>Leczenie dozwolone</u> : nie sprecyzowano

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Kontrola	Dozwolone leczenie dodatkowe
anty-IL5	MENSA	<u>Mepolizumab sc (MEP)</u> , 100 mg podskórnie (sc) + <u>placebo (PBO)</u> dopasowane do mepolizumabu podawanego dożylnie (iv), co 4 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> <u>Mepolizumab iv (MEP)</u> , 75 mg dożylnie (iv) + <u>placebo (PBO)</u> dopasowane do mepolizumabu podawanego podskórnie (sc), co 4 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Placebo (PBO)</u> dopasowane do mepolizumabu podawanego podskórnie (sc) + placebo (PBO) dopasowane do mepolizumabu podawanego dożylnie (iv), co 4 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Leczenie dozwolone</u> : nie sprecyzowano
	MUSCA	<u>Mepolizumab sc (MEP)</u> , 100 mg podskórnie (sc), co 4 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Placebo (PBO)</u> , podskórnie (sc), co 4 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	
	SIRIUS	<u>Mepolizumab sc (MEP)</u> , 100 mg podskórnie (sc), co 4 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Placebo (PBO)</u> , podskórnie (sc), co 4 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu wszyscy chorzy otrzymywali przewlekłe OCS – w fazie wstępnej następowała optymalizacja dawkowania tego leczenia <u>Leczenie dozwolone</u>: brak informacji
anty-IL5R	ALIZE	<u>Benralizumab (BEN)</u> , 30 mg podskórnie (sc), co 4 tyg (3 dawki), a następnie co 8 tyg. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (począwszy od wizyty 1. niedozwolone były zmiany dawkowania ICS/LABA, chyba że były konieczne w opinii badacza) ⁵	<u>Placebo (PBO)</u> , podskórnie (sc), co 4 tyg (3 dawki), a następnie co 8 tyg. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> (począwszy od wizyty 1. niedozwolone były zmiany dawkowania ICS/LABA, , chyba że były konieczne w opinii badacza)	<u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : SABA
	ANDHI	<u>Benralizumab (BEN)</u> , 30 mg podskórnie (sc) co 4 tyg (3 dawki), a następnie co 8 tyg. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Placebo (PBO)</u> , podskórnie (sc), co 4 tyg (3 dawki), a następnie co 8 tyg. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : OCS lub inne SCS
	CALIMA	<u>Benralizumab (BEN)</u> , 30 mg podskórnie (sc) co 4 tyg (3 dawki), a następnie co 8 tyg. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Placebo (PBO)</u> , podskórnie (sc), co 4 tyg (3 dawki), a następnie co 8 tyg. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	
	SIROCCO	<u>Benralizumab (BEN)</u> , 30 mg podskórnie (sc) co 4 tyg (3 dawki), a następnie co 8 tyg. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Placebo (PBO)</u> , podskórnie (sc), co 4 tyg (3 dawki), a następnie co 8 tyg. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : salbutamol, albuterol lub lewalbuterol

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Badanie	Interwencja	Kontrola	Dozwolone leczenie dodatkowe
	SOLANA	<u>Benralizumab (BEN)</u> , 30 mg podskórnice (sc) co 4 tyg (3 dawki) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Placebo (PBO)</u> , podskórnice (sc), co 4 tyg (3 dawki) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : SABA
	ZONDA	<u>Benralizumab (BEN)</u> , 30 mg podskórnice (sc) co 4 tyg (3 dawki) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Placebo (PBO)</u> , podskórnice (sc), co 4 tyg (3 dawki) + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	
	QUEST	<u>Dupilumab (DUP 200)</u> , 200 mg (dawka startowa 400 mg) podskórnice (sc), 1,14 ml co 2 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> <u>Dupilumab (DUP 300)</u> , 300 mg (dawka startowa 600 mg) podskórnice (sc), 2,00 ml co 2 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Placebo (PBO)</u> , 1,14 ml dopasowane do DUP 200, podskórnice (sc), co 2 tyg. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> <u>Placebo (PBO)</u> , 2,00 ml dopasowane do DUP 300, podskórnice (sc), co 2 tyg. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : albuterol/salbutamol lub levalbuterol/levo-salbutamol MDI
anty-IL4R	VENTURE	<u>Dupilumab (DUP 300)</u> , 300 mg (dawka startowa 600 mg) podskórnice (sc), 2,00 ml co 2 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Placebo (PBO)</u> , 2,00 ml dopasowane do DUP 300, podskórnice (sc), co 2 tyg. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : albuterol/salbutamol lub levalbuterol/levo-salbutamol MDI
	Wenzel 2016	<u>Dupilumab (DUP 200)</u> , 200 mg (dawka startowa 400 mg) podskórnice (sc), 2,00 ml co 2 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u> <u>Dupilumab (DUP 300)</u> , 300 mg (dawka startowa 600 mg) podskórnice (sc), 2,00 ml co 2 tygodnie + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Placebo (PBO)</u> , 2,00 ml dopasowane do DUP, podskórnice (sc), co 2 tyg. + <u>standardowa terapia przeciwastmatyczna (SoC)</u>	<u>Leczenie ratunkowe (doraźne)</u> : SABA (salbutamol levosalbutamol)

1 przyjęto na podstawie kryteriów selekcji chorych;

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

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

5 na podstawie protokołu zamieszczonego na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02814643>.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

7.4 Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W niniejszym rozdziale przeprowadzono ocenę zgodności populacji badań klinicznych włączonych do porównania pośredniego z populacją określoną w programie lekowym.

W badaniach (*NAVIGATOR*, *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ALIZE*, *SIROCCO*, *QUEST*, *VENTURE*) uwzględniono młodzież w wieku co najmniej 12 lat. W pozostałych próbach uczestniczyli wyłącznie pacjenci dorośli. Zgodnie z zapisami programu lekowego w zależności od leku i fenotypu włączane są osoby dorosłe lub także młodzież i dzieci, niemniej w przypadku leków gdzie jest możliwość stosowania u młodzieży (*TEZ*, *OMA*, *DUP*) odnaleziono badania obejmujące taką populację.

We wszystkich badaniach, tak jak do proponowanego programu lekowego włączano pacjentów z astmą ciężką niekontrolowaną pomimo zastosowanego leczenia. Zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego oznacza to [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim leczenie podstawowe, stosowane przed włączeniem chorych do próby, do którego dodawano badany lek lub placebo obejmowało każdorazowo ICS stosowane w połączeniu z ≥ 1 dodatkowym lekiem kontrolującym astmę. Średnia dawka ICS w momencie rozpoczęcia leczenia wynosiła od 488,7 do 3712 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ (dane dostępne dla prób *Busse 2013*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXALT*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Ohta 2009*, *SIROCCO*, *ZONDA*). ICS

w wysokich dawkach stosowało od 47,1% do 100% włączonych pacjentów (w próbach *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *Busse 2013*, *ETOPA*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *ALIZE*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *QUEST*, *Wenzel 2016* przy kwalifikacji wymagano zastosowania ICS w dawkach średnich lub wysokich a w badaniu *Bardelas 2012* włączano pacjentów stosujących ICS w co najmniej średnich dawkach). W większości badań pacjenci, oprócz ICS, stosowali LABA (41,1%-100%) lub LTRA (0,2%-61,6%) lub skojarzenie trójlekowe ICS, LABA i LTRA. Stosowanie OCS jako leczenia podtrzymującego odnotowano u 6,7%-36,4% pacjentów z badań *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *Chanez 2010*, *EXALT*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Ohta 2009*, *MENSA*, *MUSCA*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO* – średnia dzienna dawka w momencie rozpoczęcia badania wynosiła 9,7-15,1 mg. OCS stosowano także u wszystkich pacjentów z badań *SOURCE*, *ETOPA*, *SIRIUS*, *ZONDA*, *VENTURE*, co podyktowane było kryteriami włączenia. Dzienna dawka w momencie rozpoczęcia tych badań wynosiła średnio 10,0-13,4 mg, a dawka zoptymalizowana w momencie randomizacji 10,0-19 mg. W sytuacji, gdy populacja obejmowała chorych stosujących także średnie dawki ICS poszukiwano w pierwszej kolejności wyników w podgrupie wyłącznie wysokich ICS i wykonywano analizy wrażliwości. W badaniu *ETOPA* część populacji nie spełniała kryteriów włączenia (stosowała same ICS bez połączenia z innym lekiem), ale odnaleziono wyniki w podgrupie wysokich ICS w połączeniu z LABA.

Dla części z badań w kryteriach włączenia sprecyzowano, że konieczne było wystąpienie ≥ 2 (*NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *EXALT*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *MENSA*, *MUSCA*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SOLANA*) lub ≥ 1 (*SOURCE*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXTRA*, *Trischler 2021*, *ALIZE*, *ZONDA*, *QUEST*, *Wenzel 2016*) udokumentowanego zaostrzenia astmy przed kwalifikacją. Dane dotyczące średniej liczby zaostrzeń dostępne były wyłącznie dla prób *INNOVATE*, *Li 2016*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SOLANA*, *ZONDA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016* – odnotowywano z średnią częstością 1,85-5,48 pacjenta/rok. Zaostrzenia prowadzące do hospitalizacji odnotowano u 7,9%-35,7% włączonych pacjentów (próby *Holgate 2004*, *Ohta 2009*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *ZONDA*).

Wartości średnie należnej FEV1 w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim wynosiły nie więcej niż 80% i mieściły się w zakresie od 51,6% do 76,79% (dane nie były dostępne dla próby *QUALITX*). Jedynie w próbie *Busse 2013* wartości w grupach OMA i PBO wynosiły odpowiednio 85,7% i 85,9%, co było spowodowane kryteriami włączenia do tej próby (wymagano prawidłowej czynności płuc z FEV1 $\geq 80\%$).

W części prób wymagano również wyniku kwestionariusza kontroli astmy ACQ-5 $\geq 1,5$ (*CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *Trischler 2021*, *ALIZE*, *ANDHI*, *SIROCCO*, *SOLANA*, *QUEST*, *Wenzel 2016*). Dla

większości prób dostępne były również dane dotyczące objawów niekontrolowanej astmy tj. braku kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ¹ >1,5 pkt. (CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Li 2016, Trischler 2021, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016). Średni wynik ACQ w tych badaniach wynosił 1,76-3,07 pkt.

W niektórych badaniach wymagano od uczestników określonego fenotypu astmy ciężkiej: astmy alergicznej (badania oceniające OMA – Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX) – potwierdzonego za pomocą dodatniego wyniku testu skórniego na obecność alergenów i/lub poprzez stwierdzenie stężenia IgE w surowicy 30-700 IU/ml czy astmy eozynofilowej (badania oceniające MEP – MENSA, MUSCA, SIRIUS; badania oceniające BEN – ANDHI, SOLANA) – poprzez wykazanie przekroczenia progu eozynofili we krwi ≥ 300 komórek/ μ l lub ≥ 150 komórek/ μ l. W przypadku części prób możliwe było również określenie fenotypu pacjentów na podstawie charakterystyk wyjściowych lub na podstawie wyróżnianych przez autorów podgrup, w których wykonywano dodatkowe analizy. Umożliwiło to przeprowadzenie porównań w zaplanowanych wcześniej subpopulacjach chorych.

Podsumowując, należy uznać, że populacje badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim odpowiadają co do zasady populacji ujętej w proponowanym programie lekowym, jak również umożliwiają przeprowadzenie zaplanowanych analiz.

¹ dane liczbowe dla wersji ACQ-5, ACQ-6 i ACQ-7.

Tabela 140. Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wnioskowanym programem lekowym; badania CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.

							Ocena zgodności
CASCADE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 do ≤ 75 lat ▪ kryterium włączenia: astma ciężka ▪ fenotyp astmy: bez określenia, zgodnie z ChPL i PL TEZ; na podstawie charakterystyk wyjściowych: eozynofilia 272-302 komórek/μl, dodatni status alergenów 52-68% pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: bd. ▪ charakterystyki wyjściowe: 2 zaostrzenia/rok: 9-20% pacjentów; 3 zaostrzenia/rok 2-5% pacjentów ▪ uwaga: badanie wykorzystane jedynie w analizie bezpieczeństwa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ podczas 1 lub 2 wizyty ▪ charakterystyki wyjściowe: średni wynik ACQ-6 2,03-2,43 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: poranna wartość należącej FEV1 preBD $>50\%$ i >1 l (podczas 1 lub 2 wizyty) ▪ charakterystyki wyjściowe: średnia wartość FEV1 69,1-69,2% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: średnie lub wysokie dawki ICS + ≥ 1 dodatkowy lek kontrolujący astmę (LABA, LTRA, teofilina, LAMA) 	+
NAVIGATOR	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 12 do ≤ 80 lat ▪ kryterium włączenia: astma ciężka ▪ fenotyp astmy: bez określenia, zgodnie z ChPL i PL TEZ; na podstawie charakterystyk wyjściowych: eozynofilia 327-353 komórek/μl, dodatni status alergenów 68,4-66,6% pacjentów, średnie całkowite IgE 515,7-614,1 IU/ml ▪ fenotyp – analizy w podgrupach: wykorzystano wyniki analiz w populacjach z astmą eozynofilową i astmą alergiczną 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: ≥ 2 udokumentowane zaostrzenia astmy ≤ 12 mies. przed 1 wizytą ▪ charakterystyki wyjściowe: 2 zaostrzenia/rok: 58,7-61,0% pacjentów; ≥ 2 zaostrzenia/rok: 38,8-41,3% pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ podczas skryningu ▪ charakterystyki wyjściowe: średni wynik ACQ-6 2,8 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: poranna wartość należącej FEV1 preBD $<80\%$ ($<90\%$ u os. 12-17 lat) ▪ charakterystyki wyjściowe: średnia wartość FEV1 62,7-62,8% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: średnie lub wysokie dawki ICS $\pm \geq 1$ dodatkowy lek kontrolujący astmę ▪ dostępne wyniki dla głównego punktu końcowego w populacji wysokich ICS – większa skuteczność TEZ – wyniki dla punktów końcowych w populacji średnich do wysokich ICS należy traktować jako konserwatywne 	+
PATHWAY	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 do ≤ 75 lat ▪ kryterium włączenia: astma ciężka udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: ≥ 2 udokumentowane zaostrzenia astmy lub ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ 2krotnie podczas skryningu (1. pomiar 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: poranna wartość należącej FEV1 preBD $\geq 40\%$ i $\leq 80\%$, 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: średnie lub wysokie dawki ICS i LABA 	+

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

							Ocena zgodności
	<ul style="list-style-type: none"> fenotyp astmy: bez określenia, zgodnie z ChPL i PL TEZ; na podstawie charakterystyk wyjściowych: eozynofilia 365-380 komórek/μl, dodatni status alergenów 60,6-61,5% pacjentów, średnie całkowite IgE 484-475 IU/ml fenotyp – analizy w podgrupach: wykorzystano wyniki analiz w populacjach z astmą alergiczną 	<p>skutkujące hospitalizacją (≥ 24 h) ≤ 12 mies. przed 1 wizytą</p> <ul style="list-style-type: none"> charakterystyki wyjściowe: ≤ 2 zaostrzenia/rok: 76,6-79,7% pacjentów; ≥ 3 zaostrzenia/rok: 38,8-41,3% pacjentów 		<p>podczas 1 wizyty, 2. pomiar w 2 tyg. z domowego zapisu ePRO lub podczas 3 wizyty)</p> <ul style="list-style-type: none"> charakterystyki wyjściowe: średni wynik ACQ-6 2,66-2,7 	<p>podczas 2 wizyt. (1. pomiar podczas 1 lub 2 wizyty, a 2. – 3 wizyty)</p> <ul style="list-style-type: none"> charakterystyki wyjściowe: średnia wartość FEV1 59,0-60,0% 	<ul style="list-style-type: none"> dostępne wyniki dla głównego punktu końcowego w populacji wysokich ICS – większa skuteczność TEZ – wyniki dla punktów końcowych w populacji średnich do wysokich ICS należy traktować jako konserwatywne 	
SOURCE	<ul style="list-style-type: none"> 18-80 lat kryterium włączenia: astma ciężka udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą fenotyp astmy: bez określenia, zgodnie z ChPL i PL TEZ; na podstawie charakterystyk wyjściowych: eozynofilia 232-253 komórek/μl, dodatni status alergenów 34-45% pacjentów, średnie całkowite IgE 298,7-300,9 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia 1 udokumentowane zaostrzenie astmy ≤ 12 mies. przed 1 wizytą charakterystyki wyjściowe: 2 zaostrzenia/rok: 32,9-36,5% pacjentów; ≥ 2 20,3-23,4% pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: średni wynik ACQ-6 2,46-2,48 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: poranna wartość należącej FEV1 preBD $< 80\%$ (podczas 1 lub 2 wizyty) charakterystyki wyjściowe: średnia wartość FEV1 53,3-54,3% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: średnie lub wysokie dawki ICS ≥ 12 mies. przed 1 wizytą, LABA i wysoka dawka ICS ≥ 3 mies. przed 1 wizytą; dod. leki kontrolujące astmę (LAMA, LTRA, teofilina, inne ICS i kromony) dozwolone; stos. OCS w leczeniu podtrzymującym 	+
Bardelas 2012	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 12 lat kryterium włączenia: przewlekła astma ciężka, leczona w warunkach ambulatoryjnych fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – dodatni wynik testu skórniego lub testu RAST dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu w okresie 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: ACT ≤ 19 oraz co najmniej jedno (objawy > 2 razy w tyg., przebudzenia nocne ≥ 1/tydz., SABA w celu 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: średnia wartość FEV1 74,5-76,5% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. ≥ 1 raz co najmniej średnich dawek ICS + LABA lub co najmniej średnich dawek ICS + LTRA/teofilina/zileuton ≥ 3 miesięcy 	+/-

							Ocena zgodności	
		poprzednich 12 msc.; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml				kontroli objawów > 2 dni/tydz., FEV1 ≤ 80%).		
Busse 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥12 lat i <75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: przewlekła astma ciężka ▪ fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – stężenie IgE w surowicy ≥30-≤1 300 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: bd. ▪ <u>charakterystyki wyjściowe</u>: 2 zaostrzenia/rok; 8,3-11,1% pacjentów; ≥2 1,8-3,8% pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: bd 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: autorzy opisali populację jako objawową i niekontrolowaną na leczeniu ▪ <u>charakterystyki wyjściowe</u>: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: FEV1 ≥80% ▪ <u>charakterystyki wyjściowe</u>: średnia wartość FEV1 85,7-85,9% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: ICS ± inny lek kontrolujący przebieg choroby 	+/-
Chanez 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥18 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: przewlekła, ciężka, astma alergiczna ▪ fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: częste (≥ 2) ciężkie zaostrzenia astmy wymagające OCS lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym w okresie ostatniego roku ▪ <u>charakterystyki wyjściowe</u>: zaostrzenia wymagające zastosowania SCS 4,0-4,7 zaostrzeń/rok 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: ciężkie zaostrzenia astmy wymagające OCS lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym w okresie ostatniego roku ▪ <u>charakterystyki wyjściowe</u>: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: bd. ▪ <u>charakterystyki wyjściowe</u>: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: FEV1 <80% ▪ <u>charakterystyki wyjściowe</u>: średnia wartość FEV1 61,3-66,6% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: wysokie dawki ICS + LABA 	+
ETOPA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: przewlekła (>2 lata), umiarkowana do ciężkiej astma (wg wytycznych NHLBI) ▪ fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – dodatni wynik testu skórniego dla ≥2 klinicznie istotnych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: ≥1 przypadek konieczności użycia dodatkowych OCS w okresie ostatniego roku ▪ <u>charakterystyki wyjściowe</u>: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: 1 nagła wizyta na oddziale ratunkowym/hospitalizacja 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: bd. ▪ <u>charakterystyki wyjściowe</u>: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: bd. ▪ <u>charakterystyki wyjściowe</u>: FEV1 64,1-65,6% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kryterium włączenia: stos. BDP (lub odpowiednika) w dawce ≥400 µg/dzień (wiek <18 lat) lub ≥800 µg/dzień (wiek ≥18 lat) ± LABA ▪ dostępne wyniki w podgrupie wysokich ICS + LABA 	+

								Ocena zgodności
		alergenów; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml						
EXALT	12-75 lat	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: przewlekła astma ciężka fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające OCS, charakterystyki wyjściowe: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ≥ 1 ciężkie zaostrzenie w okresie ostatniego roku 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: FEV1 40-80% charakterystyki wyjściowe: FEV1 61,1-63,0% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. BDP w dawce ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ (>1000 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ w fazie wstępnej badania) i LABA; dodatkowe leki (w tym OCS, teofilina, kromony, antyleukotrieny) dozwolone dostępne wyniki w podgrupie wysokich ICS 	+
EXTRA	12-75 lat	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: przewlekła (≥ 1 rok) ciężka astma (wg wytycznych NAEPP) fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 istotnego całorocznego wziewnego alergenu (psa, kota, karalucha lub roztocza kurzu) w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ≥ 1 udokumentowane zaostrzenie astmy wymagające OCS w okresie ostatniego roku charakterystyki wyjściowe: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: ACQ-6 3,9-4,0 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: FEV1 40-80% charakterystyki wyjściowe: FEV1 64,4-65,4% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. wysokich dawek ICS i LABA \pm inne leki kontrolujące przebieg choroby (w tym OCS) 	+
Holgate 2004	12-75 lat	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ciężka astma fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – dodatni wynik testu skórniego na alergeny wziewne; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: 25,0-35,7% pacjentów z zaostrzeniem prowadzącym do hospitalizacji 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: FEV1 62,9-66,0% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. wysokich dawek ICS \pm LABA; dopuszczano stos. doustnych OCS, jednak pacjenci ci nie zostali uwzględnieni w analizach 	+/-

								Ocena zgodności
							opisanych w publikacji Holgate 2004	
Hoshino 2012	<ul style="list-style-type: none"> 12-75 lat kryterium włączenia: przewlekła ciężka astma fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – całkowity poziom przeciwciał w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: FEV1 65,3-68,4% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. wysokich dawek ICS i LABA 	+/-	
IN-NOVATE	<ul style="list-style-type: none"> 12-75 lat kryterium włączenia: ciężka astma fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu (na który ekspozycja możliwa była w trakcie badania); stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające OCS charakterystyki wyjściowe: średnia liczba zaostrzeń 2,41-2,64 pacjenta/rok 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy (PEF/FEV₁ <60% najwyższej wartości wymagający OCS) prowadzące do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym w okresie ostatniego roku 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: FEV1 40-80% charakterystyki wyjściowe: FEV1 61,0-61,6% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. BDP w dawce >1000 µg/dzień i LABA; dodatkowe leki (teofilina, doustne β2-mimetyki, antyleukotrieny) dozwolone 	+	
Li 2016	<ul style="list-style-type: none"> 18-75 lat kryterium włączenia: umiarkowana lub ciężka astma fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – dodatni wynik testu ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu, stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy lub ≥ 3 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 24 miesięcy charakterystyki wyjściowe: średnia liczba zaostrzeń 2,2-2,3 pacjenta/rok 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: ACQ-6 1,62-1,74 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: FEV1 40-80% charakterystyki wyjściowe: FEV1 62,98-63,54% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. średnich lub wysokich dawek ICS + LABA 	+	
Ohta 2009	<ul style="list-style-type: none"> 20-75 lat kryterium włączenia: umiarkowana lub ciężka przewlekła astma 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: 7,9-12,6% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: zmiennosc dobowa PEF $\geq 20\%$ w ciągu ≥ 1 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. średnich lub wysokich dawek ICS + ≥ 1 inny lek 	+/-	

							Ocena zgodności
	<ul style="list-style-type: none"> fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – dodatni wynik testu skórniego na obecność alergenów wziewnych; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 		pacjentów z zaostrzeniem prowadzącym do hospitalizacji	<ul style="list-style-type: none"> charakterystyki wyjściowe: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> dnia/tydzień, FEV1 lub PEF w zakresie 40-80% charakterystyki wyjściowe: FEV1 74,06-75,81% 	<ul style="list-style-type: none"> kontrolujący astmę stosowany na 3 i 4 stopniu leczenia wg GINA (LABA, teofilina, LTRA, OCS) 	
Trischler 2021	<ul style="list-style-type: none"> ≥18 i ≤75 lat kryterium włączenia: ciężka astma fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – dodatni wynik testu skórniego i/lub testu <i>in vitro</i> IgE na alergeny wziewne 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ≥1 udokumentowane zaostrzenie astmy w wywiadzie, które wymagało podania SCS przez ≥3 dni lub dawki kortykosteroidów we wstrzyknięciu typu depot 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ≥1 udokumentowane zaostrzenie astmy w wywiadzie, które wymagało hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ACQ ≥1,5 charakterystyki wyjściowe: ACQ-7 2,4-2,5 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: FEV1 ≥40%- ≤80% charakterystyki wyjściowe: FEV1 59,44-60,89% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. średnich lub wysokich dawek ICS + LABA 	+
QUALITY	<ul style="list-style-type: none"> 12-75 lat kryterium włączenia: przewlekła ciężka astma fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL OMA; astma alergiczna – dodatni wynik testu skórniego dla ≥1 całorocznego wziewnego alergenu; stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. ICS w dawce ≥500 µg/dzień flutykazonu + LABA 	+/-
MENSA	<ul style="list-style-type: none"> ≥12 lat kryterium włączenia: ciężka astma fenotyp astmy: zgodny z ChPL i PL MEP; astma eozynofilowa – liczba eozynofili w krwi obwodowej ≥300/µl w okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub ≥150/µl w fazie wstępnej fenotyp astmy – analiza w podgrupach: w analizach 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ≥2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania OCS lub SCS (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie u chorych otrzymujących 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: 17-18% pacjentów z zaostrzeniem prowadzącym do hospitalizacji 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: ACQ-6 2,26-2,28 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: dobowa zmienność PEF >20% w okresie ≥3 dni w trakcie fazy wstępnej; FEV1 <80% charakterystyki wyjściowe: FEV1 59,3-62,4% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. wysokich dawek + ≥1 inny lek kontrolujący przebieg choroby (LABA, antyleukotrieny, teofilina) 	+

								Ocena zgodności
		<u>wykorzystano wyniki dla progów eozynofilii 150 komórek/μl oraz 300 komórek/μl</u>	przewlekle kortykosteroidy) <ul style="list-style-type: none"> charakterystyki wyjściowe: <u>średnia liczba zastrzeżeń 3,6-3,8 pacjenta/rok</u> 					
MUSCA	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 12 lat 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: <u>ciężka astma</u> fenotyp astmy: <u>zgodny z ChPL i PL MEP; astma eozynofilowa</u> – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu$l okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub $\geq 150/\mu$l w momencie skryningu fenotyp astmy – analiza w podgrupach: <u>w analizach wykorzystano wyniki dla progów eozynofilii 150 komórek/μl</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: <u>≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania SCS</u> (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie u chorych otrzymujących przewlekle kortykosteroidy) charakterystyki wyjściowe: <u>średnia liczba zastrzeżeń 2,7-2,9 pacjenta/rok</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: <u>25% pacjentów z zaostrzeniem prowadzącym do hospitalizacji</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: <u>ACQ-5 2,2</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: <u>FEV1 <80%</u> charakterystyki wyjściowe: <u>FEV1 55,2-55,5%</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: <u>stos. wysokich dawek ICS + ≥ 1 inny lek kontrolujący</u> 	+
SIRIUS	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 12 lat 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: <u>ciężka astma</u> fenotyp astmy: <u>zgodny z ChPL i PL MEP; astma eozynofilowa</u> – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu$l w okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub $\geq 150/\mu$l w fazie wstępnej 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: <u>średnia liczba zastrzeżeń 2,9-3,3 na pacjenta/rok</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: <u>14-20% pacjentów z zaostrzeniem prowadzącym do hospitalizacji</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: <u>ACQ-6 2,0-2,2</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: <u>dobowa zmienność PEF >20% w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej, FEV1 <80%</u> charakterystyki wyjściowe: <u>FEV1 57,8-59,6%</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: <u>stos. wysokich dawek ICS i dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby (LABA, antyleukotrieny, teofilina); przewlekły stos. OCS (</u> 	+
ALIZE	<ul style="list-style-type: none"> 12-21 lat 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: <u>umiarkowana lub ciężka astma</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: <u>≥ 1 zaostrzenie wymagające</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: <u>ACQ-6 $\geq 1,5$</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: <u>FEV1 >50%</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: <u>stos. umiarkowanych lub wysokich dawek ICS + LABA</u> 	+

							Ocena zgodności	
		<ul style="list-style-type: none"> fenotyp astmy: nie określono; na podstawie charakterystyk wyjściowych: eozynofilia 221-254 komórek/μl, dodatni status alergenów 82,4-84,6% pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> zastosowania OCS w poprzednim roku charakterystyki wyjściowe: ≥ 2 zaostrzenia u 13,4-15,7% pacjentów 		<ul style="list-style-type: none"> charakterystyki wyjściowe: ACQ-6 1,76-1,95 	<ul style="list-style-type: none"> charakterystyki wyjściowe: FEV1 76,79-79,91% 		
ANDHI	<ul style="list-style-type: none"> 18-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: umiarkowana lub ciężka astma fenotyp astmy: zgodnie z PL dla BEN; astma eozynofilowa – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu$l w czasie 1 lub 2 wizyty lub $\geq 150/\mu$l - $< 300/\mu$l w czasie 1 lub 2 wizyty z jednoczesnym spełnieniem wszystkich kryteriów: stosowanie OCS w leczeniu podtrzymującym, polipy nosa w wywiadzie, wiek wystąpienia astmy ≥ 18 lat, ≥ 3 zaostrzenia wymagające podania SCS w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem, preBD FVC $< 65\%$ w.n. w trakcie 2 wizyty fenotyp astmy – analiza w podgrupach: w analizach wykorzystano wyniki dla progów eozynofili 150 komórek/μl i 300 komórek/μl 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ≥ 2 zaostrzenie wymagające zastosowania SCS (im, iv, OCS) w poprzednim roku lub w przypadku pacjentów stosujących OCS w ramach leczenia podtrzymującego krótkotrwałego zwiększenia ich dawek charakterystyki wyjściowe: średnia liczba zaostrzeń 3,1-3,2 na pacjenta/rok; ≥ 2 zaostrzenia u 51-52% pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ACQ-6 $\geq 1,5$ charakterystyki wyjściowe: ACQ-6 3,04-3,07 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: FEV1 $< 80\%$ w.n. w trakcie 2 wizyty charakterystyki wyjściowe: FEV1 54,0-55,9% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. wysokich dawek ICS + ≥ 1 innego leku kontrolującego (LABA, LAMA, LTRA, teofilina, OCS jako leczenie podtrzymujące) 	+
CALIMA	<ul style="list-style-type: none"> 18-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: umiarkowana lub ciężka astma fenotyp astmy: nie określono; na podstawie charakterystyk 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ≥ 2 zaostrzenie wymagające zastosowania SCS w poprzednim roku lub w 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: zaostrzenia 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ACQ-6 $\geq 1,5$ 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: FEV1 $< 80\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. średnich lub wysokich dawek ICS + LABA \pm OCS i inny lek kontrolujący 	+

							Ocena zgodności
	<p>wyjściowych: eozynofilia 350-370 komórek/μl</p> <ul style="list-style-type: none"> fenotyp astmy – analiza w podgrupach: <u>w analizach wykorzystano wyniki dla progów eozynofilii 150 komórek/μl i 300 komórek/μl</u> 	<p>przypadku pacjentów stosujących OCS w ramach leczenia podtrzymującego krótkotrwałego zwiększenia ich dawek</p> <ul style="list-style-type: none"> charakterystyki wyjściowe: średnia liczba zaostżeń 2,7 na pacjenta/rok 	<p>prowadzące do hospitalizacji u 16-18% pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> charakterystyki wyjściowe: ACQ-6 2,69-2,75 	<ul style="list-style-type: none"> charakterystyki wyjściowe: FEV1 57,9-58,0% 	<p>(tiotropium, LTRA, kromony, teofilina) \geq30 dni przed 1 wizytą</p> <ul style="list-style-type: none"> dostępne wyniki w podgrupie wysokich ICS 	
SIROCCO	<ul style="list-style-type: none"> 12-75 lat kryterium włączenia: umiarkowana lub ciężka astma fenotyp astmy: nie określono; na podstawie charakterystyk wyjściowych: eozynofilia 325-350 komórek/μl, dodatni status alergenów 57-61% pacjentów fenotyp astmy – analiza w podgrupach: <u>w analizach wykorzystano wyniki dla progów eozynofilii 150 komórek/μl i 300 komórek/μl</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: \geq2 zaostżenie wymagające zastosowania SCS w poprzednim roku lub w przypadku pacjentów stosujących OCS w ramach leczenia podtrzymującego krótkotrwałego zwiększenia ich dawek charakterystyki wyjściowe: średnia liczba zaostżeń 2,8-3,0 na pacjenta/rok 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: zaostżenia prowadzące do hospitalizacji u 25-26% pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ACQ-6 \geq1,5 charakterystyki wyjściowe: ACQ-6 2,80-2,87 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: FEV1 <80% charakterystyki wyjściowe: FEV1 56,1-56,6% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. średnich lub wysokich dawek ICS + LABA \pm OCS i inny lek kontrolujący (tiotropium, LTRA, kromony, teofilina) dostępne wyniki w podgrupie wysokich ICS 	+
SOLANA	<ul style="list-style-type: none"> 18-75 lat kryterium włączenia: ciężka astma fenotyp astmy: zgodnie z PL dla BEN; astma eozynofilowa – liczba eozynofili \geq300 komórek/μl w ocenie laboratorium centralnego lub na 1. wizycie fenotyp astmy – analiza w podgrupach: <u>w analizach wykorzystano wyniki dla progów</u> 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: \geq2 zaostżenie wymagające zastosowania SCS (im, iv, OCS) w poprzednim roku lub w przypadku pacjentów stosujących OCS w ramach leczenia podtrzymującego krótkotrwałego zwiększenia ich dawek 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ACQ-6 \geq1,5 charakterystyki wyjściowe: ACQ-6 2,61-2,65 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: FEV1 <80% charakterystyki wyjściowe: FEV1 59,6-60,4% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. leczenia wysokimi dawkami ICS + LABA \pm innym lekiem kontrolującym (np. OCS, LAMA, LTRA, teofilina) 	+

								Ocena zgodności
		<u>eozynofilii 150 komórek/μl i 300 komórek/μl</u>	<ul style="list-style-type: none"> charakterystyki wyjściowe: średnia liczba zaostżeń 2,4-2,5 na pacjenta/rok; 2 zaostżenia u 12-16% pacjentów 					
ZONDA	<ul style="list-style-type: none"> 18-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: umiarkowana lub ciężka astma fenotyp astmy: zgodnie z PL dla BEN; astma eozynofilowa – liczba eozynofili ≥ 150 komórek/μl w ocenie laboratorium lokalnego w momencie włączenia 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: konieczność krótkotrwałego zwiększenia dawki (<i>burst</i>) prednizonu lub prednizonu w celu leczenia zaostżenia astmy wywołanego zmniejszeniem dawek kortykosteroidów charakterystyki wyjściowe: średnia liczba zaostżeń 2,5-3,1 na pacjenta/rok 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: zaostżenia prowadzące do hospitalizacji u 27-35% pacjentów 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: bd. charakterystyki wyjściowe: ACQ-6 2,4-2,7 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: FEV1 <80% charakterystyki wyjściowe: FEV1 59,0-62,0% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. leczenia wysokimi dawkami ICS + LABA \pm inny lek kontrolujący (np. LTRA, tiotropium, kromony, teofilina); stos. leczenia OCS 	+
QUEST	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 12 lat 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: umiarkowana lub ciężka astma fenotyp astmy: nie określono; na podstawie charakterystyk wyjściowych: eozynofilia 349-391 komórek/μl, średnie całkowite IgE 393,90-460,96 IU/ml, FeNO 23,0-27,0 10^9 fenotyp astmy – analiza w podgrupach: w analizach wykorzystano wyniki dla progów eozynofilii 150 komórek/μl i 300 komórek/μl oraz dla astmy alergicznej 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: konieczność ≥ 1 zastosowanie SCS (OCS lub dojelitowych) z powodu pogorszenia objawów astmy charakterystyki wyjściowe: średnia liczba zaostżeń 2,02-2,31 na pacjenta/rok 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu pogorszenia objawów astmy 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: ACQ $\geq 1,5$ charakterystyki wyjściowe: ACQ-5 2,71-2,77 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: FEV1 $\leq 80\%$ charakterystyki wyjściowe: FEV1 58,35-58,51% 	<ul style="list-style-type: none"> kryterium włączenia: stos. leczenia ICS w średnich lub wysokich dawkach + ≥ 1 inny lek kontrolujący (np. LTRA, LABA) dostępne wyniki w podgrupie wysokich ICS 	+

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

								Ocena zgodności
VENTURE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 12 lat ▪ <u>kryterium włączenia: ciężka astma</u> ▪ <u>fenotyp astmy: nie określono</u>; na podstawie charakterystyk wyjściowych: eozynofilia 325-370 komórek/μl, 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>kryterium włączenia: bd.</u> ▪ <u>charakterystyki wyjściowe: średnia liczba zastrzeżeń 2,01-2,17 na pacjenta/rok</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>kryterium włączenia: bd.</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>kryterium włączenia: bd.</u> ▪ <u>charakterystyki wyjściowe: ACQ-5 2,42-2,58</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>kryterium włączenia: FEV1 $\leq 80\%$</u> ▪ <u>charakterystyki wyjściowe: FEV1 51,64-52,69%</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>kryterium włączenia: stos. leczenia ICS w wysokich dawkach ($\geq 500 \mu\text{g/dzień}$ flutykazonu lub równoważnika) + ≥ 1 inny lek kontrolujący (np. LABA, LTRA); stos. leczenia podtrzymującego OCS</u> 	+	
Wenzel 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>kryterium włączenia: umiarkowana lub ciężka astma</u> ▪ <u>fenotyp astmy: nie określono</u>; na podstawie charakterystyk wyjściowych: eozynofilia 322,9-361,1 komórek/μl, średnie całkowite IgE 367,83-419,31 IU/ml ▪ <u>fenotyp astmy – analiza w podgrupach: w analizach wykorzystano wyniki dla progów eozynofili 150 komórek/μl</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>kryterium włączenia: konieczność ≥ 1 zwiększenia dawki SCS (OCS lub dojelitowych) z powodu pogorszenia objawów astmy lub hospitalizacja</u> ▪ <u>charakterystyki wyjściowe: średnia liczba zastrzeżeń 1,85-2,37 na pacjenta/rok</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>kryterium włączenia: hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu pogorszenia objawów astmy wymagająca zastosowania SCS</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>kryterium włączenia: ACQ $\geq 1,5$</u> ▪ <u>charakterystyki wyjściowe: ACQ-5 2,69-2,80</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>kryterium włączenia: FEV1 40-80%</u> ▪ <u>charakterystyki wyjściowe: FEV1 60,76-61,23%</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>kryterium włączenia: stos. leczenia umiarkowanymi lub wysokimi dawkami ICS + LABA</u> 	+	

7.5 Skuteczność kliniczna

7.5.1 Tezepelumab w pełnej populacji

W wariancie podstawowym analizy zestawiono wyniki analizowanych badań w populacjach jak najbardziej zbliżonych do zapisów programu lekowego każdego z ocenianych leków pod względem fenotypu astmy: ogólnie niekontrolowanej, ciężkiej astmy alergicznej w przypadku tezepelumabu, ciężkiej niekontrolowanej astmy eozynofilowej dla mepolizumabu, benralizumabu oraz dupilumabu, oraz ciężkiej niekontrolowanej astmy alergicznej w przypadku omalizumabu. W ramach oceny astmy eozynofilowej wyróżniono eozynofilię według dwóch progów liczby eozynofili: 150 komórek/ μ l oraz 300 komórek/ μ l. Były to progi odcięcia najbardziej zbliżone do tych obecnych w programie lekowym.

Niektóre z ocenianych punktów końcowych (klinicznie istotna poprawa ACQ oraz AQLQ) były dostępne jedynie w populacji ogólnej analizowanych badań – zebrano je więc w osobnym podrozdziale.

W opisie poszczególnych punktów końcowych przedstawiono tabele z wykorzystanymi danymi wejściowymi i w tabeli tej wyróżniono, które dane dotyczyły chorych z wyjściowo wysokimi dawkami ICS, a które – szerszej populacji ze średnimi do wysokich dawkami ICS – w przypadku oceny AAER możliwa była ocena w podgrupie najbardziej zbliżonej pod tym względem do programu lekowego, czyli chorych stosujących tylko wysokie dawki ICS – tu skuteczność tezepelumabu vs komparatory była wyższa względem wariantu z uwzględnieniem danych dla pacjentów na dawkach średnich i wysokich, co sugeruje, że w przypadku pozostałych wariantów analizy i punktów końcowych wyniki mogą mieć charakter konserwatywny dla ocenianego leku.

W osobnym podrozdziale przedstawiono również wyniki oceny możliwości zmniejszenia dodatkowego leczenia OCS – punkty te były oceniane w populacji pacjentów wyjściowo wymagających stosowania OCS, co odróżniało populację badań oceniających te punkty od pozostałych prób uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

7.5.1.1 TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz vs OMA (astma alergiczna)

7.5.1.1.1 Podsumowanie wyników

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo podsumowanie wariantu analizy, w którym dla badań oceniających leki stosowane w populacji chorych z eozynofilią przyjęto próg 150 komórek/ μ l. Istotność wyniku oznaczono kolorami (według klucza opisanego poniżej tabeli), natomiast klinicznie istotny wynik dla danego punktu końcowego wyróżniono podkreśleniem. Dodatkowo, istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 141. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.

Punkt końcowy	Efekt i jego kierunek korzystny dla TEZ	Minimalna klinicznie istotna różnica na korzyść TEZ	TEZ [anty-TLSP] vs				
			anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
			OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Roczna częstość zaostżeń (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI) <1	$\leq 0,80$ (20% zmniejszenie częstości)	<u>0,63 (0,39; 0,93)</u>	0,91 (0,52; 1,44)	<u>0,70 (0,42; 1,06)</u>	0,88 (0,46; 1,51)	0,89 (0,47; 1,54)
Roczna częstość zaostżeń (AAER) – pacjenci z wyjściowo wysoką dawką ICS	Stosunek częstości (95% CrI) <1	$\leq 0,80$ (20% zmniejszenie częstości)	<u>0,58 (0,34; 0,92)</u>	0,82 (0,44; 1,36)	<u>0,63 (0,36; 1,00)</u>	<u>0,79 (0,39; 1,43)</u>	0,81 (0,40; 1,45)
Częstość zaostżeń prowadzących do hospitalizacji	Stosunek częstości (95% CrI) <1	bd.	<u>0,34 (0,13; 0,84)</u>	0,49 (0,17; 1,45)	×	×	×
FEV1	MD (95% CrI) >0	$\geq 0,1$ l	0,07 (-0,00; 0,14)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,00 (-0,07; 0,07)	-0,03 (-0,14; 0,08)	<u>-0,10 (-0,21; 0,01)</u>
ACQ	MD (95% CrI) <0	$\leq -0,5$ punktu	0,14 (-0,54; 0,84)	0,11 (-0,58; 0,80)	-0,01 (-0,60; 0,59)	-0,05 (-0,91; 0,81)	0,11 (-0,75; 0,96)
AQLQ	MD (95% CrI) >0	$\geq 0,5$ punktu	-0,40 (-1,37; 0,52)	×	0,08 (-1,04; 1,20)	×	×
SGRQ	MD (95% CrI) <0	≤ 4 punkty	×	1,35 (-2,07; 4,75)	1,70 (-1,97; 5,37)	×	×

Legenda:

TEZ istotnie lepszy	TEZ liczbowo lepszy	TEZ liczbowo gorszy	TEZ istotnie gorszy	TEZ klinicznie lepszy
---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-----------------------

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

W przypadku oceny zaostrzeń astmy w porównaniu z każdym z komparatorów obserwowano liczbową redukcję częstości tych zdarzeń w przypadku tezepelumabu, ale w większości wariantów różnice nie przekroczyły ani istotności statystycznej ani klinicznej. W analizie rocznej częstości zaostrzeń odnotowano jej istotne zmniejszenie po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu z omalizumabem: stosunek częstości zaostrzeń w przypadku tych leków wynosił 0,63 (95% CrI: 0,39; 0,93) i był znamiennej statystycznie, ponadto osiągnął próg minimalnej istotnej klinicznie różnicy (redukcja częstości zaostrzeń o przynajmniej 20%, czyli stosunek częstości $\leq 80\%$). Należy mieć jednak na uwadze pewne różnice w definicjach tego punktu końcowego w przypadku omalizumabu, gdzie w przeciwieństwie do pozostałych badań w definicji nie zastosowano kryterium hospitalizacji lub wizyty na SOR. Próg minimalnej, istotnej klinicznie różnicy osiągnięto również w porównaniu z benralizumabem, ale wynik nie był znamiennej statystycznie: 0,70 (95% CrI: 0,42; 1,06). W analizie uwzględniającej jedynie wysokie dawki ICS również w porównaniu z każdym z komparatorów obserwowano liczbową redukcję częstości tych zdarzeń w przypadku tezepelumabu. Tezepelumab istotnie zmniejszył roczną częstość zaostrzeń w porównaniu z omalizumabem: stosunek częstości wyniósł 0,58 (95% CrI: 0,34; 0,92) i był znamiennej statystycznie i klinicznie. Podobnie, w porównaniu z benralizumabem wynik był istotny statystycznie i klinicznie, ale znajdował się na granicy progu istotności: 0,634 (95% CrI: 0,360; 0,996). Próg minimalnej, istotnej klinicznie różnicy osiągnięto również w porównaniu z dupilumabem 200, ale wynik nie był znamiennej statystycznie. Także roczna częstość zaostrzeń astmy skutkujących koniecznością hospitalizacji była liczbowo niższa w przypadku tezepelumabu w porównaniu do omalizumabu oraz mepolizumabu, ale istotny statystycznie efekt obserwowano jedynie w porównaniu z omalizumabem: stosunek częstości zaostrzeń pomiędzy tymi grupami wynosił 0,34 (95% CrI: 0,13; 0,84).

Ogółem, obserwowano podobną efektywność tezepelumabu w porównaniu z pozostałymi lekami biologicznymi uwzględnianymi w analizie w zakresie większości ocenianych punktów końcowych. W przypadku pozostałych porównań nie odnotowano wyników istotnych statystycznie, ponadto żaden z pozostałych wyników nie był istotny klinicznie.

7.5.1.1.2 Roczna częstość zaostrzeń (AAER)

W ocenianym wariantcie analizy przyjęto wyniki analizowanych badań dla populacji reprezentujących pacjentów kwalifikowanych do leczenia danym lekiem w ramach proponowanego oraz istniejącego programu lekowego: po stronie tezepelumabu wykorzystano więc dane prezentowane w populacjach ITT ocenianych badań (pacjenci z ciężką, niekontrolowaną astmą), po stronie omalizumabu – dane dla pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną, natomiast po stronie benralizumabu,

mepolizumabu oraz dupilumabu dane dla pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą eozynofilową, przy progu eozynofilii wynoszącym 150 komórek/ μ l.

Tabela 142. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.

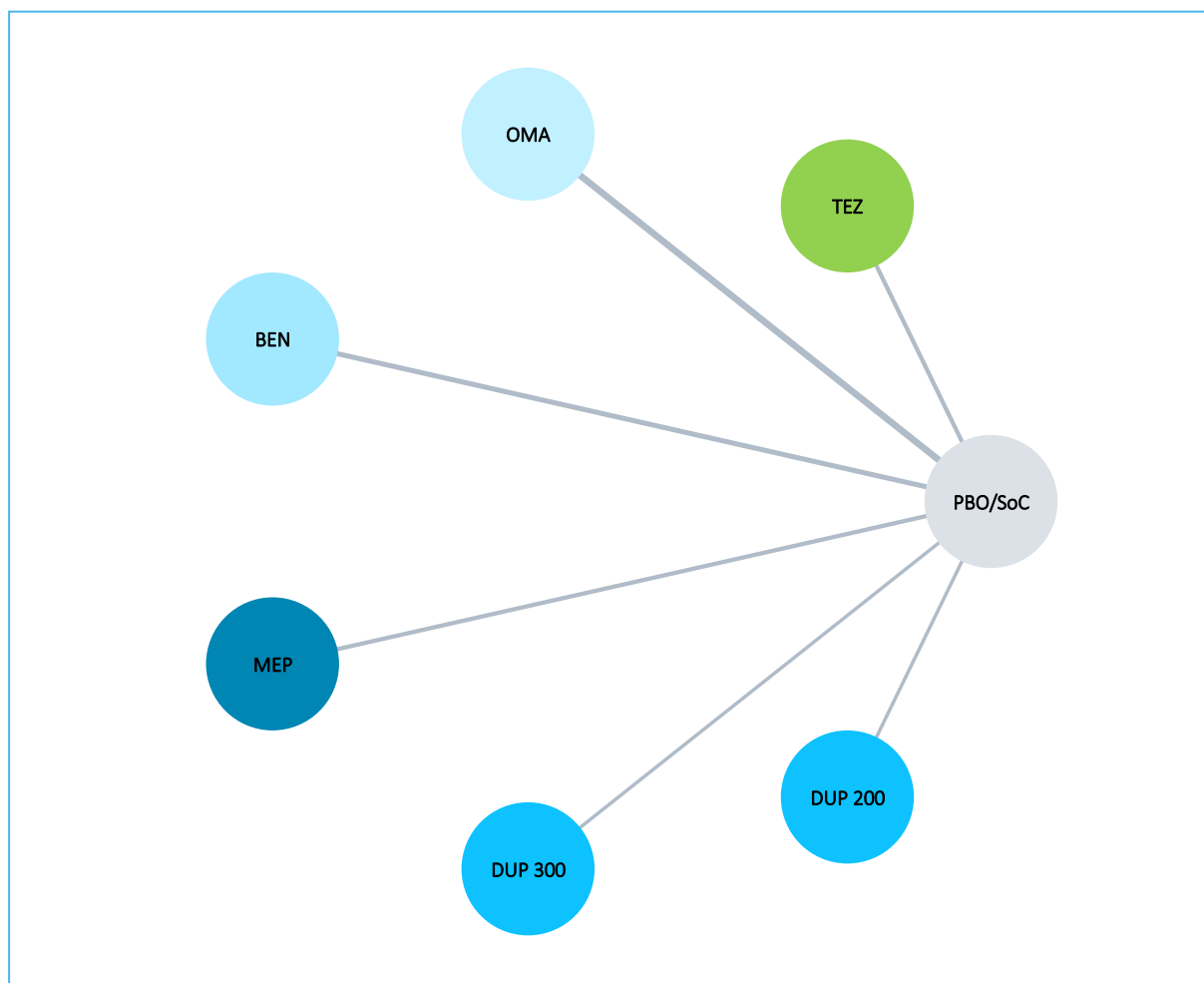
Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,44 (0,37; 0,53)	-0,8210	0,0917
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,29 (0,17; 0,51)	-1,2379	0,2803
Busse 2013	Busse 2013	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,86 (0,48; 1,55)	-0,1508	0,2990
ETOPA	Niven 2008	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,29; 0,58)	-0,8916	0,1799
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,57 (0,42; 0,78)	-0,5621	0,1591
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,75 (0,61; 0,92)	-0,2877	0,1048
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,74 (0,55; 1,00)	-0,3038	0,1511
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,51 (0,39; 0,65)	-0,6733	0,1303
CALIMA	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,64 (0,50; 0,81)	-0,4463	0,1231
SIROCCO	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,58 (0,46; 0,74)	-0,5447	0,1213
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,47 (0,35; 0,63)	-0,7550	0,1499
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,42 (0,31; 0,56)	-0,8675	0,1509
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,46 (0,36; 0,59)[^]	-0,7746	0,1230
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,45 (0,36; 0,57)[^]	-0,7949	0,1200

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] rate ratio obliczono na podstawie danych o średniej częstości zaostrzeń w analizowanych grupach oraz danych odnośnie czasu ekspozycji (pacjento-lata), według metody przedstawionej w Cochrane Handbook (Higgins 2022): częstość 0,53 vs 1,15 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 0,56 vs 1,24 dla DUP 200 vs PBO/SoC, jako czas ekspozycji przyjęto liczbę pacjentów w każdej grupie z uwagi na fakt, że badanie prowadzono przez 52 tygodnie: 228 vs 127 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 223 vs 126 dla DUP 200 vs PBO/SoC.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariacie analizie podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 65. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.



W tabeli poniżej zamieszczono wyniki obliczeń prowadzonego porównania pośredniego. Model efektów losowych (*random*) lepiej dopasowywał analizowane dane, gdyż wartość wskaźnika DIC w tym modelu była niższa niż ta obserwowana w modelu efektów stałych (*fixed*): 25,757 vs 26,546.

Tabela 143. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.

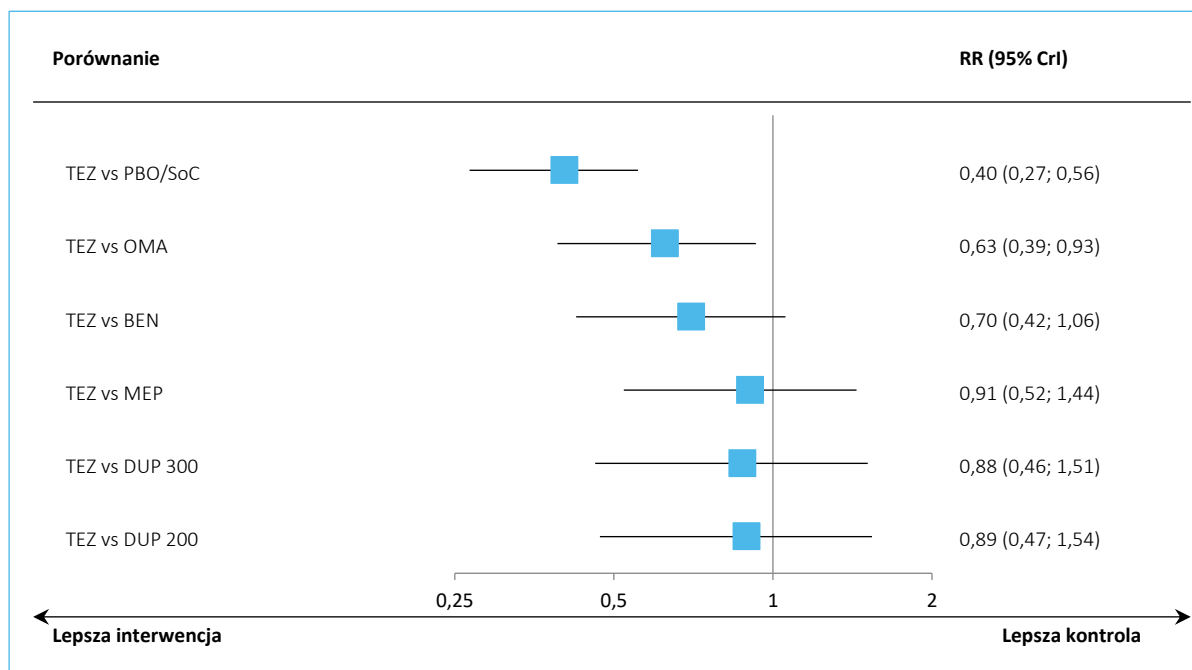
Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 26,546	Model random DIC = 25,757
TEZ vs PBO/SoC	0,42 (0,36; 0,50)	0,40 (0,27; 0,56)
TEZ vs OMA	0,64 (0,52; 0,80)	0,63 (0,39; 0,93)

Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 26,546	Model random DIC = 25,757
TEZ vs BEN	0,73 (0,59; 0,91)	0,70 (0,42; 1,06)
TEZ vs MEP	0,95 (0,73; 1,24)	0,91 (0,52; 1,44)
TEZ vs DUP 300	0,92 (0,68; 1,23)	0,88 (0,46; 1,51)
TEZ vs DUP 200	0,94 (0,70; 1,25)	0,89 (0,47; 1,54)

W porównaniu tezepelumabu (TEZ) z pozostałymi aktywnymi interwencjami ocenianymi w ramach porównania pośredniego, w większości przypadków nie odnotowano istotnych statystycznie różnic – wyjątek stanowiło porównanie z omalizumabem, w którym odnotowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń astmy po zastosowaniu tezepelumabu: stosunek częstości w grupie TEZ do częstości w grupie OMA wyniósł 0,63 (CrI: 0,39; 0,93) i był znamienne statystycznie.

Wyniki obliczeń w modelu efektów losowych, który lepiej dopasowywał analizowane dane, podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 66. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.



Dodatkowo, w tabeli poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego (porównanie interwencji oznaczonej w danej kolumnie vs interwencja oznaczona w danym wierszu) dla modelu efektów losowych, uszeregowane względem rankingu skuteczności (od lewej strony malejąco). W tabeli zamieszczono również wartość parametru SUCRA, która może być interpretowana jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 144. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.

TEZ							
0,90 (0,52; 1,44)	MEP						
0,88 (0,47; 1,54)	0,98 (0,55; 1,76)	DUP 200					
0,87 (0,46; 1,51)	0,97 (0,54; 1,73)	0,98 (0,51; 1,89)	DUP 300				
0,69 (0,42; 1,06)	0,77 (0,50; 1,20)	0,78 (0,46; 1,35)	0,80 (0,47; 1,37)	BEN			
0,62 (0,39; 0,93)	0,69 (0,46; 1,05)	0,70 (0,42; 1,19)	0,72 (0,43; 1,21)	0,89 (0,63; 1,28)	OMA		
0,40 (0,27; 0,56)	0,44 (0,31; 0,63)	0,45 (0,28; 0,72)	0,46 (0,29; 0,73)	0,58 (0,44; 0,75)	0,64 (0,51; 0,81)	PBO/SoC	
SUCRA							
83,6%	71,1%	68,3%	65,9%	37,0%	24,0%	0,2%	

W rankingu ocenianych terapii, tezepelumab zajmował pierwsze miejsce uzyskując wynik SUCRA 83,6%. W dalszej kolejności klasyfikowano mepolizumab, dupilumab, benralizumab oraz omalizumab, natomiast ostatnią rangę uzyskało leczenie standardowe (grupa otrzymujące placebo dodane do standardowej terapii przeciwastmatycznej).

7.5.1.1.3 Roczna częstość zaostrzeń (AAER) – pacjenci z wysokimi dawkami ICS

Przeprowadzono również analizę rocznej częstości zaostrzeń, gdy w obliczeniach uwzględniono dane jedynie dla badań prezentujących wyniki w populacji otrzymującej wyjściowo wysokie dawki ICS. Ocena częstości zaostrzeń astmy była jedynym punktem końcowym, gdzie dostępne były takie dane po stronie tezepelumabu.

Tabela 145. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.

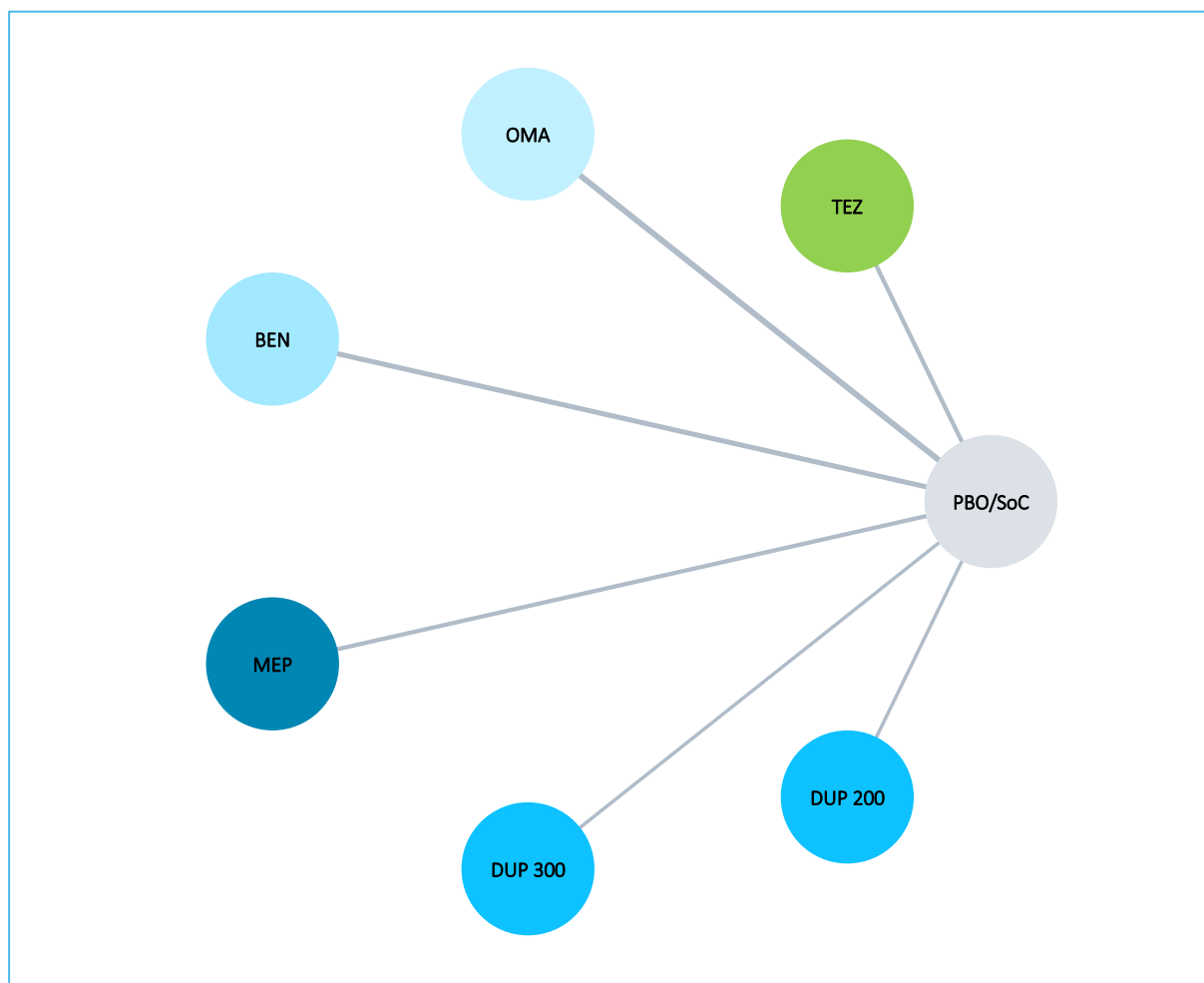
Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	wysoka	0,40 (0,32; 0,49)	-0,9163	0,1087
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	wysoka	0,23 (0,11; 0,48)	-1,4697	0,3759
ETOPA	Niven 2008	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,29; 0,58)	-0,8916	0,1799
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,57 (0,42; 0,78)	-0,5621	0,1591
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,75 (0,61; 0,92)	-0,2877	0,1048
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,74 (0,55; 1,00)	-0,3038	0,1511
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,51 (0,39; 0,65)	-0,6733	0,1303
CALIMA	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,64 (0,50; 0,81)	-0,4463	0,1231
SIROCCO	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,58 (0,46; 0,74)	-0,5447	0,1213
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,47 (0,35; 0,63)	-0,7550	0,1499
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,42 (0,31; 0,56)	-0,8675	0,1509
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,46 (0,36; 0,59)[^]	-0,7746	0,1230
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,45 (0,36; 0,57)[^]	-0,7949	0,1200

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] rate ratio obliczone na podstawie danych o średniej częstości zaostrzeń w analizowanych grupach oraz danych odnośnie czasu ekspozycji (pacjento-lata), według metody przedstawionej w Cochrane Handbook (Higgins 2022): częstość 0,53 vs 1,15 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 0,56 vs 1,24 dla DUP 200 vs PBO/SoC, jako czas ekspozycji przyjęto liczbę pacjentów w każdej grupie z uwagi na fakt, że badanie prowadzono przez 52 tygodnie: 228 vs 127 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 223 vs 126 dla DUP 200 vs PBO/SoC.

Sieć zależności, którą tworzyły analizowane interwencje w ramach ocenianego porównania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 67. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena rocznej częstości zaostreżeń astmy (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.



Wyniki uzyskane w modelach efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*) analizowanego wariantu podsumowano w tabeli poniżej. Wartość wskaźnika DIC była niższa w modelu efektów losowych (24,596) w porównaniu do modelu efektów stałych (25,682), więc uznano model efektów losowych za lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 146. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostreżeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.

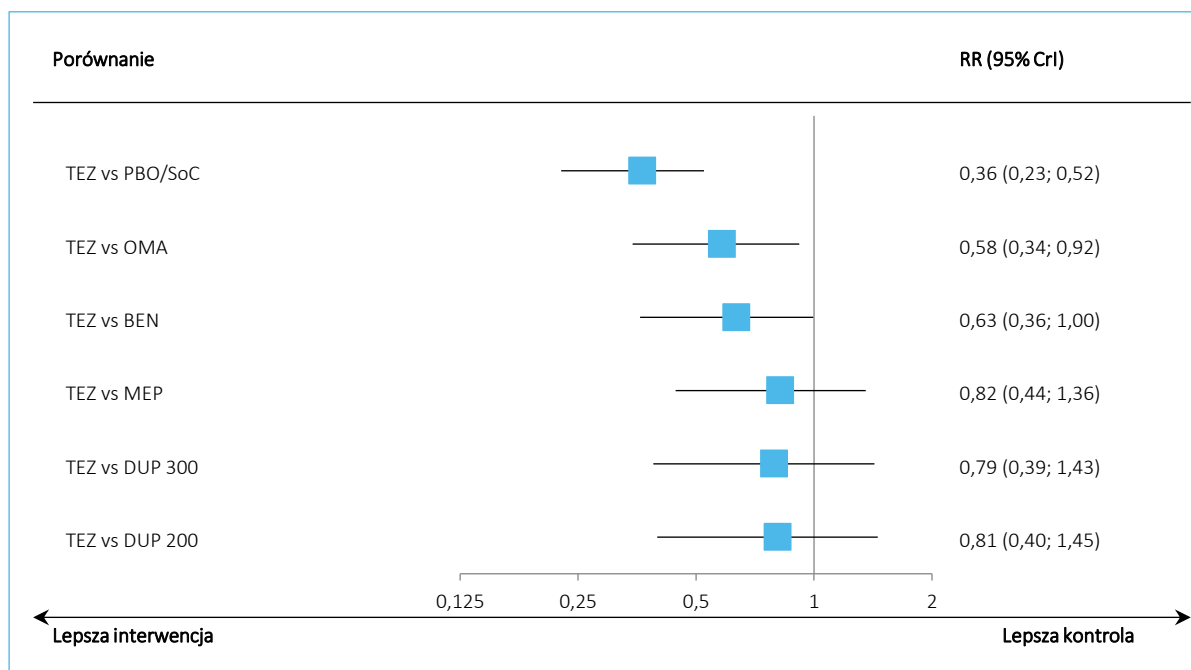
Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 25,682	Model random DIC = 24,596
TEZ vs PBO/SoC	0,38 (0,31; 0,47)	0,36 (0,23; 0,52)

Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 25,682	Model random DIC = 24,596
TEZ vs OMA	0,59 (0,46; 0,76)	0,58 (0,34; 0,92)
TEZ vs BEN	0,66 (0,52; 0,85)	0,63 (0,36; 1,00)
TEZ vs MEP	0,86 (0,64; 1,15)	0,82 (0,44; 1,36)
TEZ vs DUP 300	0,83 (0,61; 1,14)	0,79 (0,39; 1,43)
TEZ vs DUP 200	0,85 (0,62; 1,16)	0,81 (0,40; 1,45)

W porównaniu tezepelumabu z mepolizumabem oraz dupilumabem, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic. Tezepelumab istotnie zmniejszał roczną częstość zaostrzeń w porównaniu z omalizumabem: stosunek częstości wyniósł 0,58 (95% CrI: 0,34; 0,92) i był znamieny statystycznie. Podobnie, w porównaniu z benralizumabem wynik był istotny statystycznie, ale znajdował się na granicy progu istotności: 0,634 (95% CrI: 0,360; 0,996).

Wyniki modelu efektów losowych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 68. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.



Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w modelu efektów stałych (*fixed*) dla każdej ocenianej interwencji – przedstawione wartości dotyczyły porównania interwencji opisanej w danej kolumnie z interwencją opisaną w danym wierszu tabeli. Interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności, na podstawie wyniku wskaźnika SUCRA, który można interpretować jako proporcję interwencji gorszych niż oceniana.

Tabela 147. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.

TEZ						
0,81 (0,44; 1,36)	MEP					
0,80 (0,40; 1,45)	0,98 (0,53; 1,82)	DUP 200				
0,78 (0,39; 1,43)	0,96 (0,52; 1,79)	0,98 (0,49; 1,98)	DUP 300			
0,62 (0,36; 1,00)	0,77 (0,48; 1,24)	0,78 (0,44; 1,39)	0,80 (0,45; 1,43)	BEN		
0,58 (0,34; 0,92)	0,71 (0,46; 1,14)	0,73 (0,42; 1,29)	0,74 (0,43; 1,32)	0,92 (0,64; 1,39)	OMA	
0,36 (0,23; 0,52)	0,44 (0,31; 0,64)	0,45 (0,28; 0,74)	0,46 (0,28; 0,76)	0,58 (0,43; 0,77)	0,62 (0,47; 0,80)	PBO/SoC
SUCRA						
89,6%	68,4%	65,8%	63,3%	36,0%	26,5%	0,3%

Tezepelumab uzyskał pierwsze miejsce w rankingu interwencji, z wynikiem SUCRA wynoszącym 89,6%.

7.5.1.1.4 Zaostrzenia astmy prowadzące do hospitalizacji

W obliczeniach częstości zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji wykorzystano dane z badań oceniających tezepelumab, omalizumab oraz mepolizumab. Wykorzystano jedynie zaostrzenia klasyfikowane w ocenianych badaniach jako te skutkujące hospitalizacją (tzn. nie uwzględniono zaostrzeń nieskutkujących hospitalizacją lub wizytą na oddziale ratunkowym). Wejściowe dane wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 148. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER) prowadzących do hospitalizacji: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.

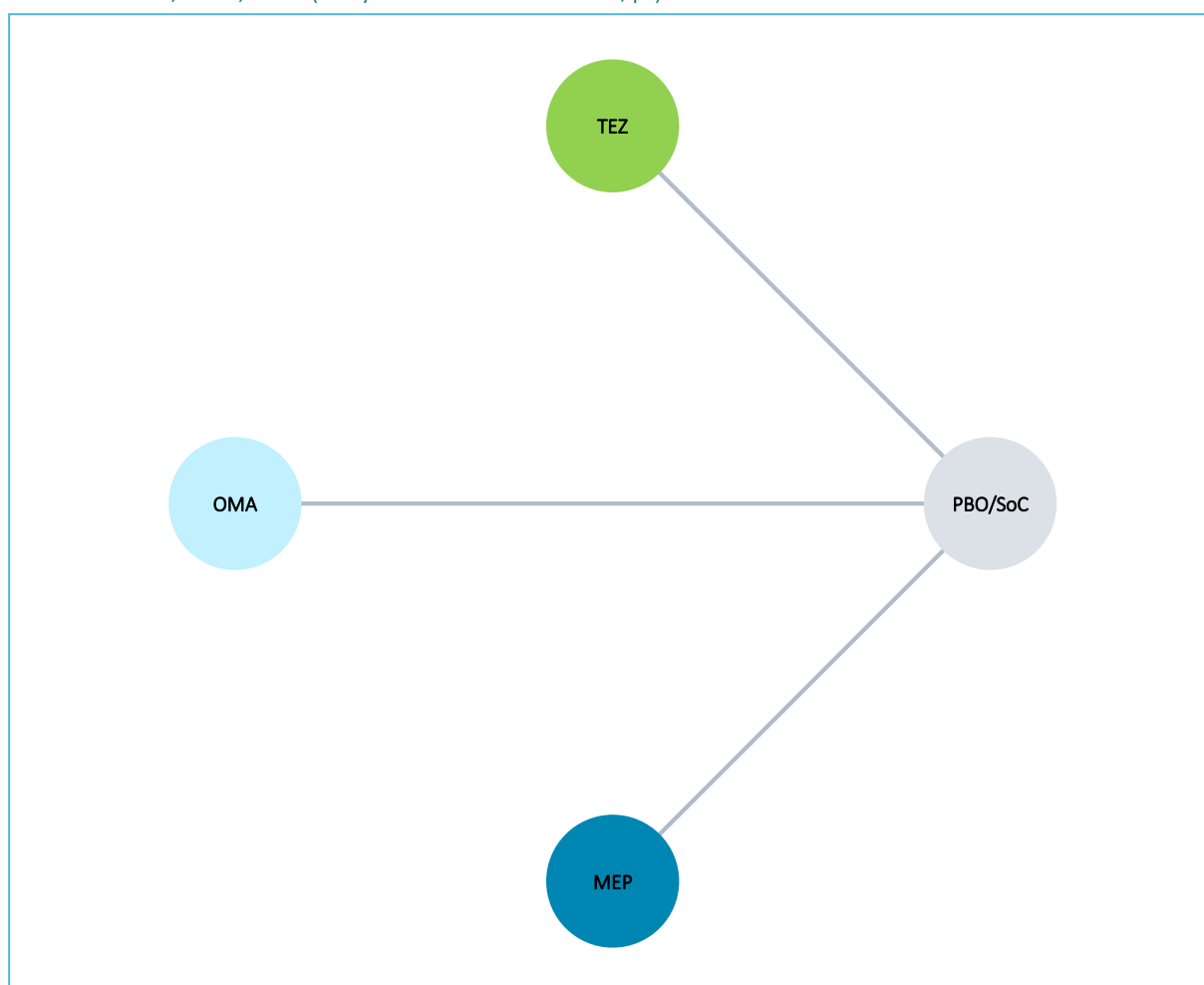
Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	In (rate ratio)*	SE In (rate ratio)*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,15 (0,07; 0,33)	-1,8971	0,3956

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,16 (0,04; 0,70)	-1,8326	0,7302
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,33 (0,12; 0,94)	-1,1087	0,5286
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,54 (0,25; 1,17)	-0,6162	0,3928
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,31 (0,11; 0,91)	-1,1712	0,5390
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,31 (0,08; 1,24)	-1,1712	0,6992

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na wykresie poniżej przedstawiono z kolei sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach, które wykorzystano w obliczeniach rocznej częstości zaostrzeń skutkujących hospitalizacją pacjenta.

Wykres 69. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER) prowadzących do hospitalizacji: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W ramach obliczeń, wskaźnik DIC był wyraźnie niższy w modelu efektów stałych (*fixed*): 6,570 vs 8,282, w związku z czym model ten został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

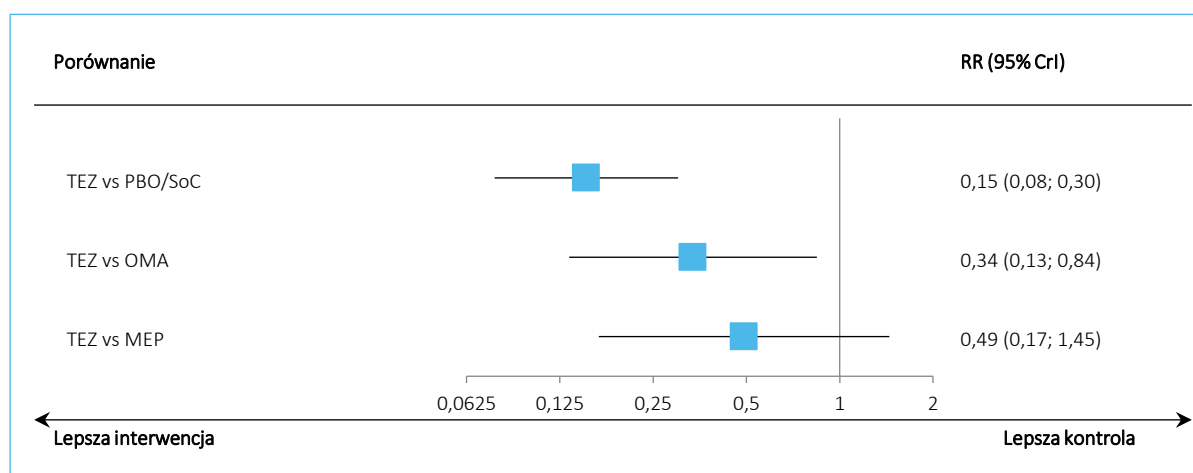
Tabela 149. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER) prowadzących do hospitalizacji: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.

Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 6,570	Model random DIC = 8,282
TEZ vs PBO/SoC	0,15 (0,08; 0,30)	0,15 (0,05; 0,48)
TEZ vs OMA	0,34 (0,13; 0,84)	0,35 (0,07; 1,69)
TEZ vs MEP	0,49 (0,17; 1,45)	0,49 (0,10; 2,58)

W porównaniu do aktywnych komparatorów: omalizumabu oraz mepolizumabu, tezepelumab zmniejszał roczną częstość zaostrzeń astmy skutkujących koniecznością hospitalizacji pacjenta, ale istotny statystycznie efekt obserwowano jedynie w porównaniu z omalizumabem: stosunek częstości zaostrzeń pomiędzy tymi grupami wynosił 0,34 (95% CrI: 0,13; 0,84).

Podsumowanie wyników modelu efektów stałych, który lepiej dopasowywał analizowane dane, przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 70. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER) prowadzących do hospitalizacji, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostrzeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 150. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER) prowadzących do hospitalizacji, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.

TEZ	MEP	OMA	PBO/SoC
0,49 (0,17; 1,45)	0,68 (0,24; 1,94)	0,45 (0,24; 0,84)	
0,34 (0,13; 0,84)	0,31 (0,13; 0,72)		
0,15 (0,08; 0,30)			
SUCRA			
96,4%	61,9%	41,4%	0,3%

Tezepelumab zajął najwyższe miejsce w rankingu, z parametrem SUCRA wynoszącym 96,4%. W dalszej kolejności znalazły się mepolizumab (61,9%) oraz omalizumab (41,4%). Na końcu rankingu znalazła się standardowa terapia przeciwastmatyczna (grupa kontrolna analizowanych badań, w której stosowano standardowe leczenie oraz placebo).

7.5.1.1.5 FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela

W tabeli poniżej zebrano dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: różnice w średniej zmianie wartości FEV1 (MD) oraz błąd standardowy dla tej różnicy (najczęściej obliczany z podanego przedziału ufności). Przedstawione wyniki dotyczyły pomiaru FEV1 przed podaniem leków rozkurczających oskrzela.

Tabela 151. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,13 (0,03; 0,23)	0,0510
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,13 (0,08; 0,23)	0,0383

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
<i>Bardelas 2012</i>	<i>Bardelas 2012</i>	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,08 (-0,19; 0,02)	0,0536
<i>Busse 2013</i>	<i>Busse 2013</i>	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,08 (0,01; 0,15)**	0,0363
<i>EXALT</i>	<i>Bousquet 2011</i>	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,13 (0,03; 0,23)	0,0510
<i>Hoshino 2012</i>	<i>Hoshino 2012</i>	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,08 (-0,36; 0,52)^	0,2257
<i>Ohta 2009</i>	<i>Ohta 2009</i>	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,06 (bd.)^^	0,0293
<i>QUALITX</i>	<i>Rubin 2012</i>	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,13 (-0,01; 0,27)^^^	0,0721
<i>ANDHI</i>	<i>Harrison 2021</i>	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,16 (0,09; 0,23)	0,0357
<i>CALIMA</i>	<i>Goldman 2017</i>	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,12 (0,04; 0,19)	0,0383
<i>SIROCCO</i>	<i>Goldman 2017</i>	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,16 (0,09; 0,24)	0,0388
<i>SOLANA</i>	<i>Panettieri 2020</i>	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,06 (-0,02; 0,14)	0,0401
<i>MENSA</i>	<i>Ortega 2014</i>	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,10 (0,01; 0,18)	0,0441
<i>MUSCA</i>	<i>Chupp 2017</i>	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,12 (0,05; 0,19)	0,0370
<i>QUEST</i>	<i>Bourdin 2021</i>	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,16 (0,07; 0,26)	0,0485
<i>QUEST</i>	<i>Bourdin 2021</i>	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,23 (0,14; 0,33)	0,0485

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

** obliczono na podstawie podanych w publikacji zmian od wartości wyjściowej, OMA vs PBO/SoC: 0,055 (SE: 0,319) vs -0,026 (SE: 0,338), N = 157 vs N = 171;

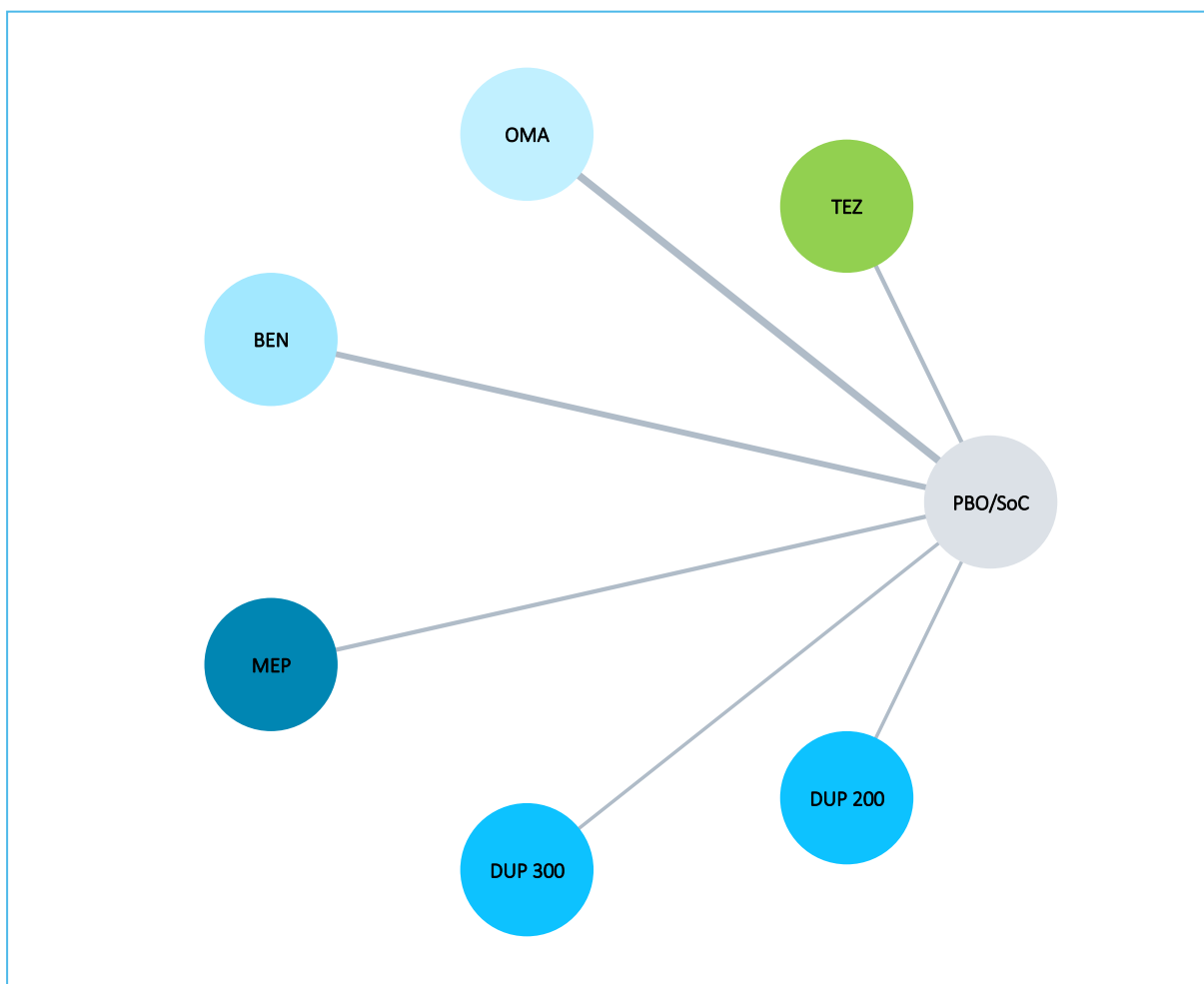
^ obliczono przyjmując jako reprezentatywną dla różnicy średnich zmian od wartości wyjściowych różnicę wartości końcowych, według podręcznika Cochrane (Higgins 2022); wartości końcowe wyniosły w badaniu 1,53 (SD: 0,44) vs 1,45 (SD: 0,59), OMA vs PBO/SoC, N = 12 vs N = 10;

^^ SE obliczono z wartości średniej oraz podanej wartości p, według metody opisanej w podręczniku Cochrane (Higgins 2022), wartość p wynosiła 0,0321, natomiast przyjęte liczebności wyniosły 151 pacjentów dla OMA oraz 164 pacjentów dla PBO/SoC;

^^^ obliczono na podstawie podanych w publikacji zmian od wartości wyjściowej, OMA vs PBO/SoC: 0,13 (SE: 0,04) vs -0,003 (SE: 0,06), N = 76 vs N = 37.

Z kolei na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły oceniane interwencje w badaniach uwzględnionych w opisie zmian FEV1.

Wykres 71. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmian wartości FEV1: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.



Wyniki porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Wartości wskaźnika DIC były generalnie zbliżone w obu rozpatrywanych modelach statystycznych, ale w przypadku modelu efektów stałych (*fixed*) wartość była nieco niższa (27,037 vs 27,297), więc był on preferowany jako model lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 152. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wartości FEV1: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.

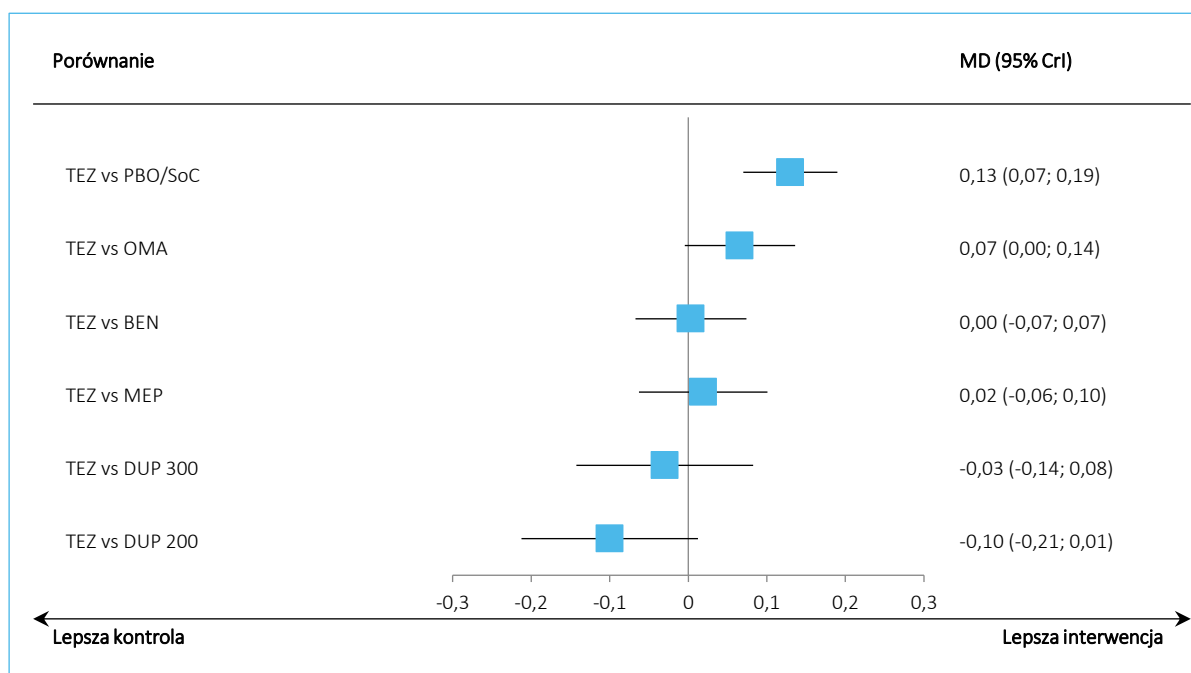
Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 27,037	Model random DIC = 27,297
TEZ vs PBO/SoC	0,13 (0,07; 0,19)	0,13 (0,04; 0,22)
TEZ vs OMA	0,07 (0,00; 0,14)	0,07 (-0,04; 0,17)

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	<u>Model random</u>
	<u>DIC = 27,037</u>	<u>DIC = 27,297</u>
TEZ vs BEN	0,00 (-0,07; 0,07)	0,00 (-0,10; 0,11)
TEZ vs MEP	0,02 (-0,06; 0,10)	0,02 (-0,10; 0,14)
TEZ vs DUP 300	-0,03 (-0,14; 0,08)	-0,03 (-0,19; 0,13)
TEZ vs DUP 200	-0,10 (-0,21; 0,01)	-0,10 (-0,26; 0,06)

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tezepelumabem a aktywnymi komparatorami ocenianymi w ramach analizy, co świadczyło o podobnej skuteczności analizowanych leków biologicznych.

Wyniki obliczeń w modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 72. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wartości FEV1, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.



W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo wyniki porównania pośredniego dla modelu efektów stałych (*fixed*) dla wszystkich możliwych porównań, uszeregowane pod względem malejącego rankingu skuteczności, według wartości parametru SUCRA (który wyraża proporcję terapii gorszych niż oceniana). Przedstawione porównania dotyczą interwencji opisanej w danej kolumnie względem interwencji opisanej w danym wierszu.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 153. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmian wartości FEV1, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.

DUP 200	DUP 300	TEZ	BEN	MEP	OMA	PBO/SoC
0,07 (-0,06; 0,20)						
0,10 (-0,01; 0,21)	0,03 (-0,08; 0,14)					
0,10 (0,00; 0,21)	0,03 (-0,07; 0,14)	0,00 (-0,07; 0,07)				
0,12 (0,01; 0,23)	0,05 (-0,06; 0,16)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,02 (-0,05; 0,08)			
0,17 (0,06; 0,27)	0,10 (-0,01; 0,20)	0,07 (0,00; 0,14)	0,06 (0,01; 0,11)	0,05 (-0,02; 0,11)		
0,23 (0,13; 0,32)	0,16 (0,06; 0,25)	0,13 (0,07; 0,19)	0,13 (0,09; 0,16)	0,11 (0,06; 0,17)	0,06 (0,03; 0,10)	
SUCRA						
96,1%	72,8%	58,7%	56,9%	46,2%	19,3%	0,0%

W rankingu skuteczności najwyższe pozycje zajęł dupilumab (obie dawki), natomiast tezepelumab był trzeci z kolei z wynikiem SUCRA wynoszącym 58,7%.

7.5.1.1.6 Kontrola astmy ACQ

W tabeli poniżej zamieszczono dane wyjściowe, które wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego różnicy zmian w wyniku kwestionariusza ACQ od wartości wyjściowej. Przedstawiono różnice pomiędzy grupami analizowanymi w danym badaniu, a także błąd standardowy dla tej różnicy (najczęściej obliczany z podanego w publikacji przedziału ufności dla danej różnicy średnich). W przypadku kwestionariusza ACQ, niższy wynik oznaczał większą poprawę kontroli objawów astmy.

Tabela 154. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ACQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,33 (-0,46;-0,20)	0,0663
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,29 (-0,56;-0,01)	0,1403
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	-0,87 (-1,09;-0,65)	0,1122
Li 2016	Li 2020	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,07 (bd.)^	0,0800
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,46 (-0,65;-0,27)	0,0969
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,22 (-0,39;-0,06)	0,0842
SIROCCO	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,15 (-0,31; 0,02)	0,0842
SOLANA	Panettieri 2020	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,40 (-0,60;-0,19)	0,1059

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	-0,44 (-0,63;-0,25)	0,0969
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO/SoC	wysoka	-0,40 (-0,60;-0,20)	0,1020
QUEST 300	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	-0,26 (-0,51;-0,01)^{^^}	0,1281
QUEST 200	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	-0,42 (-0,66;-0,18)^{^^}	0,1221

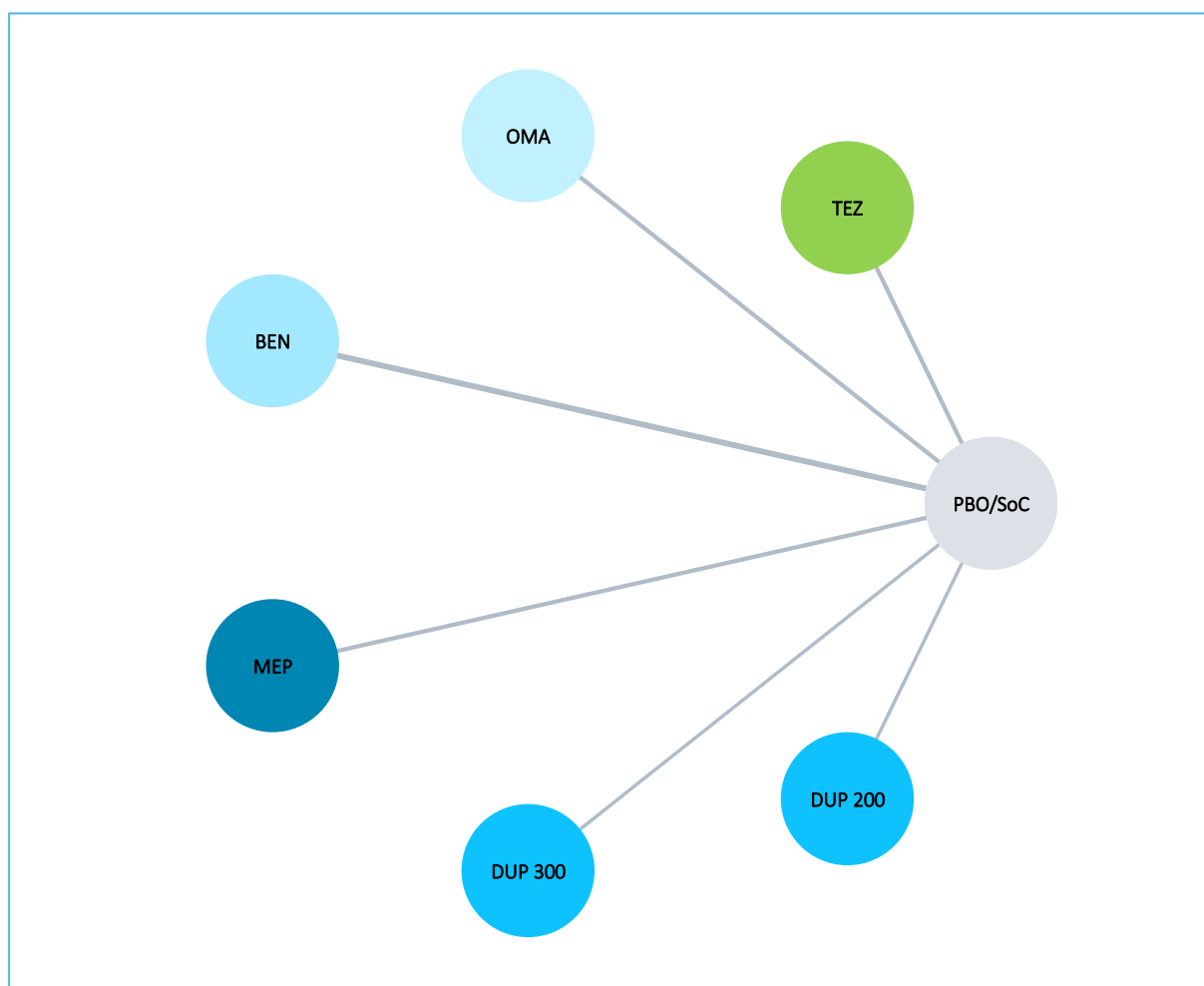
* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

^ dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji;

^{^^} dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji: DUP 300 vs PBO/SoC średnia zmiana -1,60 (SE: 0,08) vs -1,34 (SE: 0,1), N = 228 vs N = 127, DUP 200 vs PBO/SoC średnia zmiana -1,59 (SE: 0,07) vs -1,17 (SE: 0,1), N = 223 vs N = 126; różnicę średnich następnie obliczono z tych danych według standardowych metod.

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły interwencje oceniane w analizowanych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim zmian wyniku kwestionariusza ACQ.

Wykres 73. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego tezepelumabu z komparatorami, w modelach efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*). Model efektów losowych wybrano jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość wskaźnika DIC w tym modelu (23,618 vs 53,333 w modelu *fixed*).

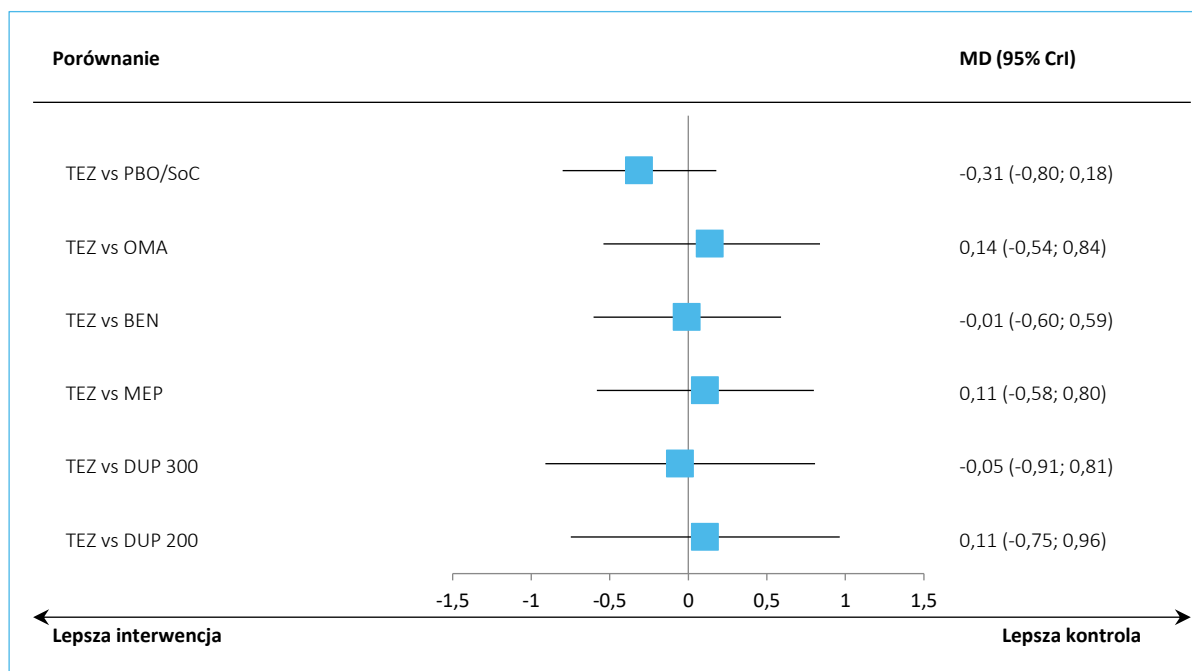
Tabela 155. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 53,333	Model random DIC = 23,618
TEZ vs PBO/SoC	-0,32 (-0,44; -0,21)	-0,31 (-0,80; 0,18)
TEZ vs OMA	0,02 (-0,16; 0,19)	0,14 (-0,54; 0,84)
TEZ vs BEN	-0,04 (-0,18; 0,11)	-0,01 (-0,60; 0,59)
TEZ vs MEP	0,10 (-0,08; 0,28)	0,11 (-0,58; 0,80)
TEZ vs DUP 300	-0,06 (-0,34; 0,21)	-0,05 (-0,91; 0,81)
TEZ vs DUP 200	0,10 (-0,17; 0,36)	0,11 (-0,75; 0,96)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy tezepelumabem a pozostałymi aktywnymi interwencjami stosowanymi w leczeniu ciężkiej astmy w zmianie wyniku kwestionariusza ACQ – wskazywało to na podobną skuteczność rozpatrywanych terapii w kontroli objawów choroby.

Wyniki lepiej dopasowującego analizowane dane modelu efektów losowych (*random*) podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 74. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.



Ponadto, wyniki analizy modelu efektów losowych (*random*) przedstawiono również w tabeli poniżej, w której przedstawiono porównanie możliwych kombinacji ocenianych interwencji (wynik w każdej komórce przedstawiał porównanie interwencji określonej w kolumnie tabeli z interwencją określoną w wierszu tabeli). Interwencje zostały uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności według parametru SUCRA, który można interpretować jako proporcję interwencji gorszych niż oceniana – parametr ten również został umieszczony w tabeli.

Tabela 156. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.

OMA	MEP	DUP 200	TEZ	BEN	DUP 300	PBO/SoC
-0,03 (-0,73; 0,65)						
-0,03 (-0,89; 0,81)	0,00 (-0,85; 0,85)					
-0,14 (-0,84; 0,54)	-0,11 (-0,80; 0,58)	-0,11 (-0,96; 0,75)				
-0,15 (-0,75; 0,44)	-0,12 (-0,71; 0,48)	-0,12 (-0,89; 0,67)	-0,01 (-0,60; 0,59)			
-0,19 (-1,06; 0,66)	-0,16 (-1,02; 0,70)	-0,16 (-1,15; 0,83)	-0,05 (-0,91; 0,81)	-0,04 (-0,83; 0,74)		
-0,45 (-0,95; 0,03)	-0,42 (-0,91; 0,07)	-0,42 (-1,12; 0,28)	-0,31 (-0,80; 0,18)	-0,30 (-0,65; 0,04)	-0,26 (-0,96; 0,45)	
SUCRA						
69,1%	65,2%	62,8%	50,7%	49,4%	44,6%	8,1%

W przedstawionym rankingu tezepelumab znalazł się dokładnie w połowie, na 4 miejscu (po omalizumabie, mepolizumabie oraz dupilumabie w dawce 200 mg), uzyskując wartość parametru SUCRA 50,7%.

7.5.1.1.7 Jakość życia AQLQ

W tabeli poniżej zamieszczono dane wyjściowe, które wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ. Przedstawiono różnicę średnich zmian od wartości wyjściowej wyniku ogólnego tego kwestionariusza pomiędzy analizowanymi interwencjami, wraz z jej przedziałem ufności oraz błąd standardowy dla tej różnicy (najczęściej przeliczany z przedziału ufności). Wyższy wynik kwestionariusza wskazywał na poprawę oceny jakości życia.

Tabela 157. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,34 (0,20; 0,47)	0,0689
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,20 (-0,09; 0,48)	0,1454
ETOPA	Niven 2008	OMA vs PBO/SoC	wysoka	1,15 (0,47; 1,83)^	0,3469
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,29 (0,15; 0,43)	0,0714
Li 2016	Li 2020	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,29 (bd.)^^	0,1400
QUALITX	Rubin 2012	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	1,40 (1,12; 1,68)**	0,1414
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,45 (0,18; 0,72)^	0,1378
CALIMA	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,20 (0,02; 0,38)	0,0918
SIROCCO	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,19 (0,01; 0,37)	0,0918

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

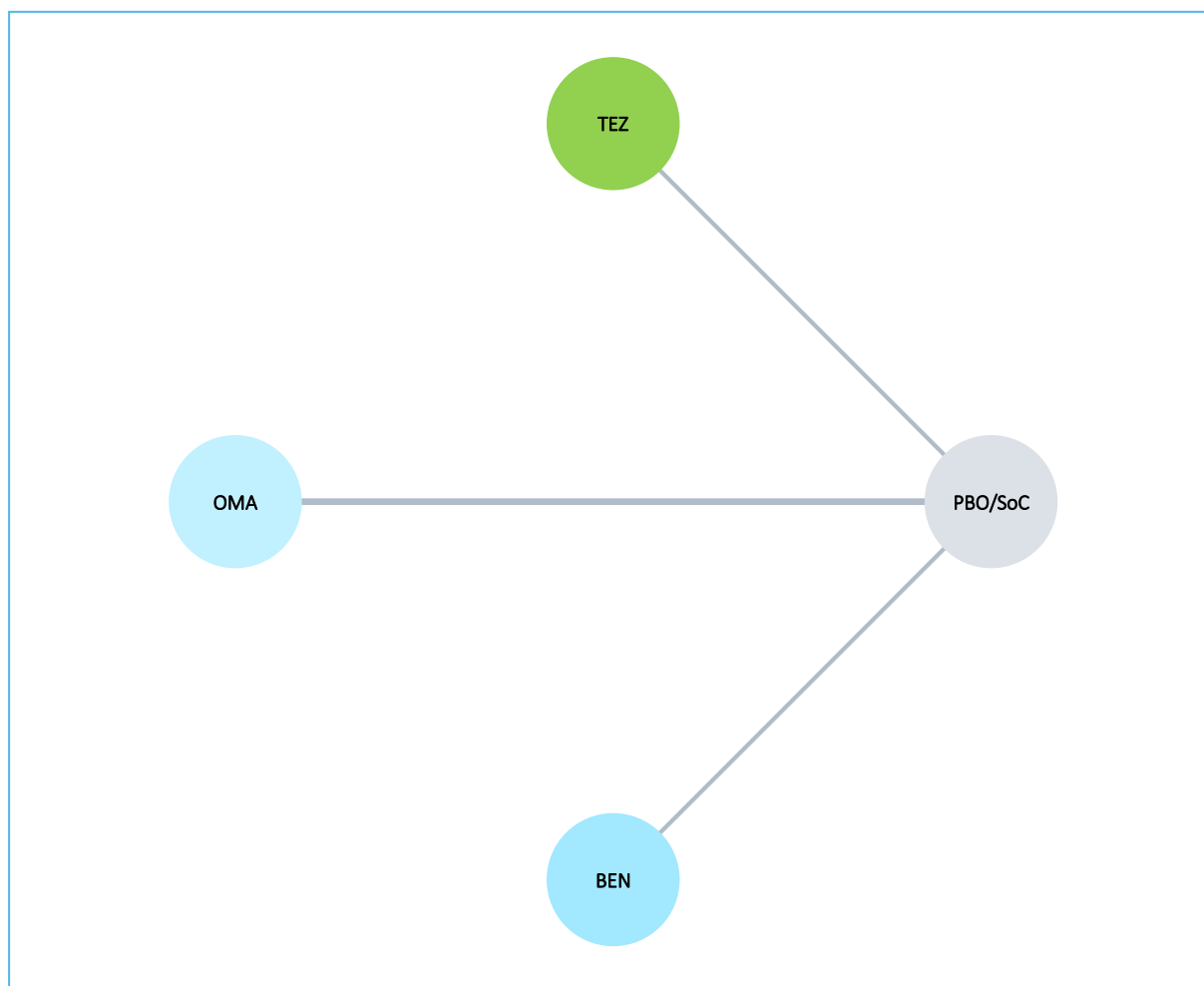
^ obliczono na podstawie średniej różnicy i wartości p (przyjęto p = 0,001) wg metody opisanej w podręczniku Cochrane (Higgins 2022);

^^ odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji;

** obliczono na podstawie dostępnych zmian od wartości wyjściowych i ich SE: OMA vs PBO/SoC 1,3 (SE: 0,1) vs -0,1 (SE: 0,1), N = 77 vs N = 37.

Sieć zależności, którą tworzyły interwencje oceniane w badaniach uwzględnionych w opisie tego punktu końcowego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 75. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena AQLQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, prezentując zarówno wynik uzyskany w modelu efektów stałych (*fixed*), jak również wynik modelu efektów losowych (*random*). Model efektów losowych wybrano jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na znacznie mniejszą wartość wskaźnika DIC dla tego modelu (17,706) niż dla modelu efektów stałych (61,763).

Tabela 158. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.

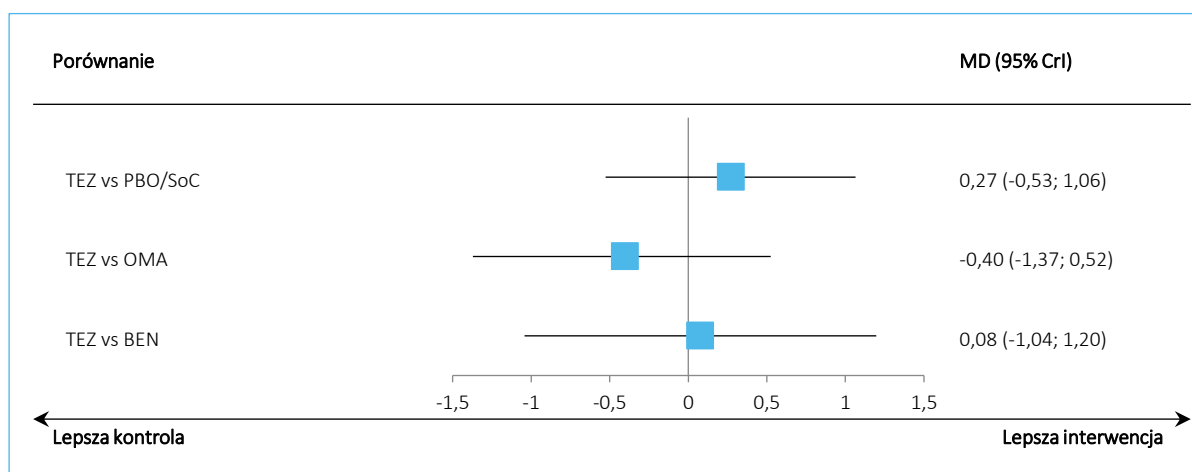
Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 61,763	Model random DIC = 17,706
TEZ vs PBO/SoC	0,31 (0,19; 0,44)	0,27 (-0,53; 1,06)
TEZ vs OMA	-0,17 (-0,33; -0,01)	-0,40 (-1,37; 0,52)

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 61,763	Model random DIC = 17,706
TEZ vs BEN	0,12 (-0,06; 0,30)	0,08 (-1,04; 1,20)

Porównanie pośrednie nie wskazywało na istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku kwestionariusza oceny jakości życia AQLQ, co wskazywało na podobny wpływ leków na jakość życia pacjentów.

Wyniki obliczeń dla modelu efektów losowych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 76. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.



Wyniki porównania poszczególnych interwencji w modelu efektów losowych (*random*) podsumowano dodatkowo w tabeli poniżej. Interwencje zostały uszeregowane wraz z malejącą wartością parametru SUCRA, który można interpretować jako proporcję interwencji gorszych od ocenianej, tym samym reprezentując ranking skuteczności ocenianych terapii. Wartości przedstawione w komórkach tabeli dotyczyły porównania interwencji określonej w kolumnie tabeli z interwencją określoną w danym wierszu tabeli.

Tabela 159. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena AQLQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.

OMA	TEZ	BEN	PBO/SoC
0,41 (-0,52; 1,37)			
0,49 (-0,44; 1,45)	0,08 (-1,04; 1,20)		
0,68 (0,18; 1,21)	0,27 (-0,53; 1,06)	0,19 (-0,60; 0,98)	
SUCRA			
90,3%	50,6%	42,6%	16,4%

W rankingu interwencji tezepelumab uzyskał 2 miejsce, za omalizumabem. Wartość wskaźnika SUCRA dla tezepelumabu wynosiła 50,6%.

7.5.1.1.8 Jakość życia SGRQ

Dane odnośnie oceny jakości życia według kwestionariusza SGRQ, pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego, odnaleziono w badaniach oceniających tezepelumab, benralizumab oraz mepolizumab. Dane te, w postaci różnicy średnich wraz z jej 95% przedziałem ufności oraz błędem standardowym podsumowano w tabeli poniżej. Mniejszy wynik kwestionariusza oznaczał poprawę jakości życia pacjentów.

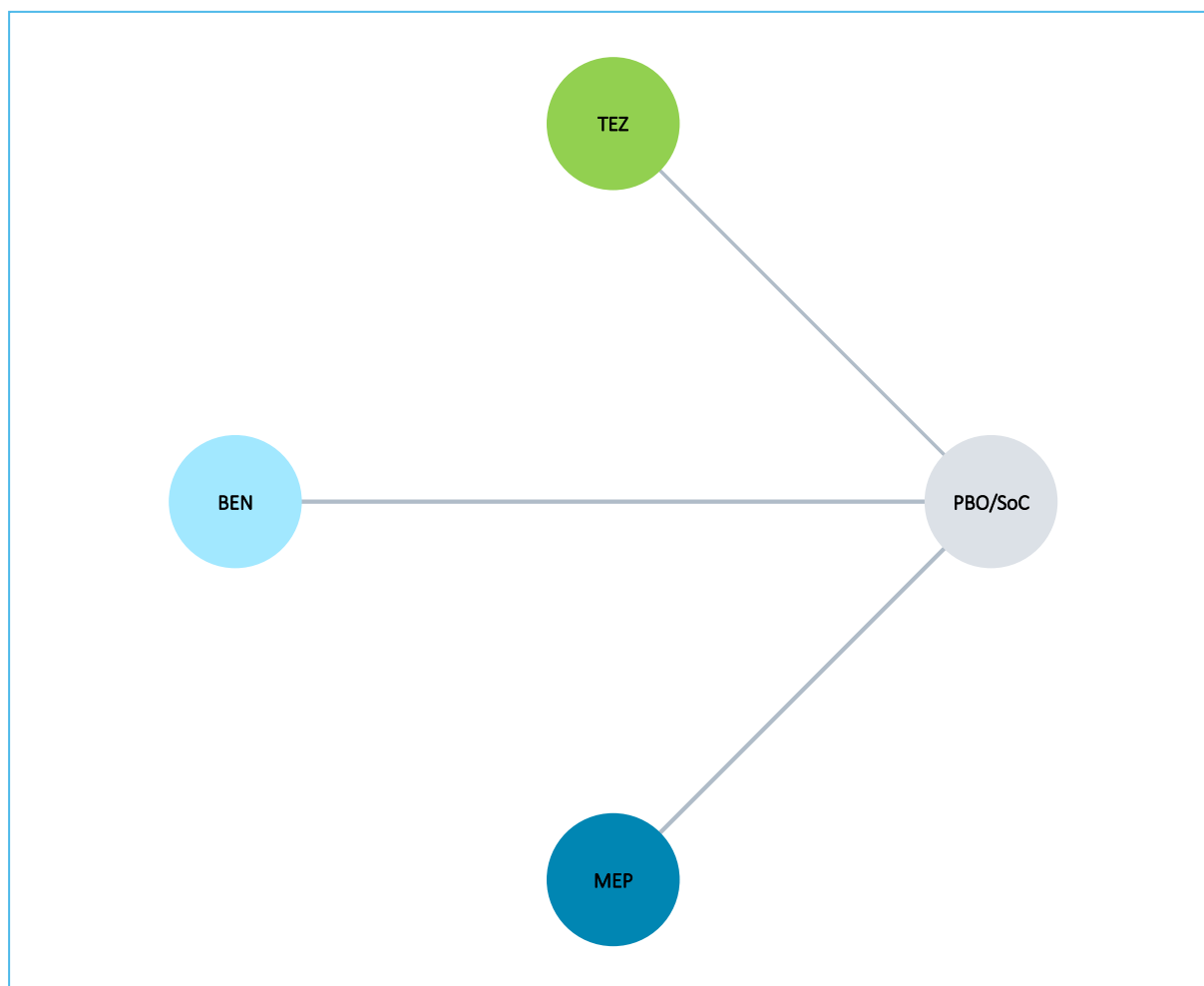
Tabela 160. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny jakości życia według kwestionariusza SGRQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-6,05 (-8,74;-3,37)	1,3699
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-8,11 (-11,41;-4,82)	1,6812
SOLANA	Panettieri 2020	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-7,26 (-11,13;-3,38)	1,9778
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	-7,00 (-10,20;-3,80)	1,6327
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO/SoC	wysoka	-7,70 (-10,50;-4,90)	1,4286

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92).

Sieć zależności, którą tworzyły interwencje oceniane w analizowanych badaniach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 77. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena SGRQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, dla obu rozpatrywanych modeli statystycznych: efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*). Z uwagi na fakt, że parametr DIC dla modelu efektów stałych był wyraźnie mniejszy niż dla modelu efektów losowych (6,211 vs 7,860), przyjęto model efektów stałych jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 161. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena SGRQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.

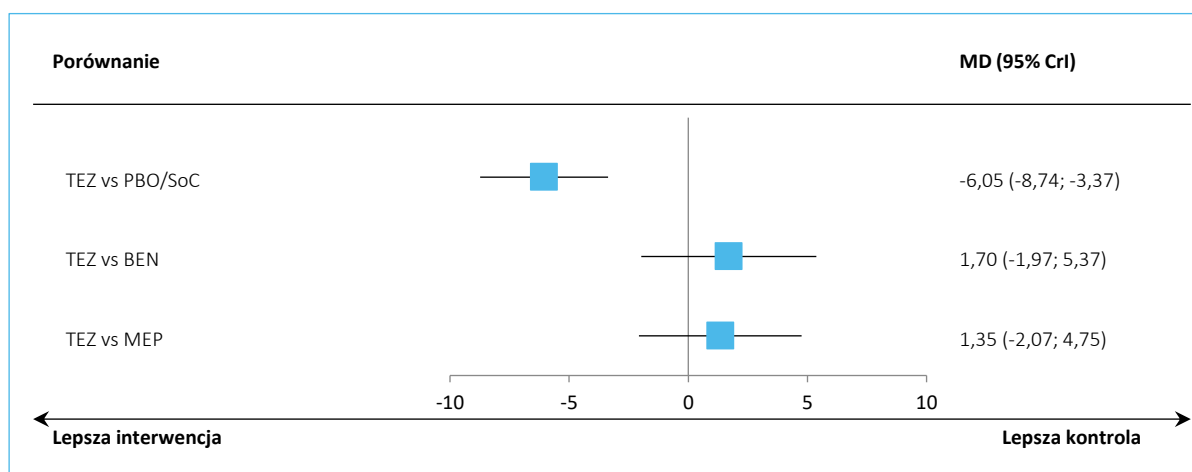
Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 6,211	Model random DIC = 7,860
TEZ vs PBO/SoC	-6,05 (-8,74; -3,37)	-6,05 (-12,44; 0,39)
TEZ vs BEN	1,70 (-1,97; 5,37)	1,69 (-6,32; 9,66)

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	Model random
	<u>DIC = 6,211</u>	DIC = 7,860
TEZ vs MEP	1,35 (-2,07; 4,75)	1,33 (-6,60; 9,24)

W porównaniu tezepelumabu z benralizumabem oraz mepolizumabem nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zmianie wyniku kwestionariusza, co wskazywało na podobny wpływ ocenianych terapii na jakość życia pacjentów.

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 78. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena SGRQ, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.



Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w modelu efektów stałych (*fixed*) dla każdej ocenianej interwencji – przedstawione wartości dotyczyły porównania interwencji opisanej w danej kolumnie z interwencją opisaną w danym wierszu tabeli. Interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności, na podstawie wyniku wskaźnika SUCRA, który można interpretować jako proporcję interwencji gorszych niż oceniana.

Tabela 162. Wyniki porównania pośrednio analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena SGRQ, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.

BEN			
-0,35 (-3,63; 2,91)	MEP		
-1,70 (-5,37; 1,97)	-1,35 (-4,75; 2,07)	TEZ	
-7,75 (-10,26;-5,24)	-7,40 (-9,50;-5,29)	-6,05 (-8,74;-3,37)	PBO/SoC
SUCRA			
80,1%	73,2%	46,7%	0,0%

Tezepelumab uzyskał trzecią rangę pod względem skuteczności, za benralizumabem oraz mepolizumabem. Wartość wskaźnika SUCRA dla tezepelumabu wynosiła 46,7%.

7.5.1.2 TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz vs OMA (astma alergiczna)

7.5.1.2.1 Podsumowanie wyników

Opisywany wariant był analogiczny do tego opisywanego powyżej – jedyną różnicą był próg eozynofilii, który w tym wariantcie wynosił 300 komórek/ μ l. W obliczeniach po stronie mepolizumabu, benralizumabu oraz dupilumabu uwzględniono jedynie te badania, które prezentowały wyniki dla pacjentów z liczbą eozynofilii ≥ 300 komórek/ μ l. W analizowanym wariantcie oceny oceniono roczną częstość zaostrzeń, a także zmiany w FEV1 mierzonej przed podaniem leków rozkurczających oskrzela oraz zmiany wyniku kwestionariuszy ACQ, AQLQ i SGRQ. W tabeli poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego dla tych punktów końcowych w rozpatrywanym wariantcie analizy, istotność wyniku wyróżniono kolorem według klucza przedstawionego pod tabelą.

Tabela 163. Wyniki porównania pośredniego: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

Punkt końcowy	Efekt i jego kierunek korzystny dla TEZ	Minimalna klinicznie istotna różnica na korzyść TEZ	TEZ [anty-TLSP] vs				
			anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
			OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Roczna częstość zaostrzeń (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI) <1	$\leq 0,80$ (20% zmniejszenie częstości)	<u>0,61 (0,34; 1,03)</u>	1,00 (0,43; 2,17)	<u>0,74 (0,39; 1,30)</u>	1,25 (0,61; 2,57)	0,99 (0,47; 1,99)
Roczna częstość zaostrzeń (AAER) – pacjenci z wyjściowo wysoką dawką ICS	Stosunek częstości (95% CrI) <1	$\leq 0,80$ (20% zmniejszenie częstości)	<u>0,56 (0,26; 1,10)</u>	0,89 (0,31; 2,27)	<u>0,66 (0,29; 1,32)</u>	1,01 (0,35; 2,54)	0,85 (0,30; 2,15)
FEV1	MD (95% CrI) >0	$\geq 0,1$ l	0,07 (-0,05; 0,19)	×	0,00 (-0,12; 0,12)	<u>-0,11 (-0,26; 0,03)</u>	<u>-0,12 (-0,27; 0,04)</u>
ACQ	MD (95% CrI) <0	$\leq -0,5$ punktu	0,14 (-0,51; 0,80)	×	0,07 (-0,49; 0,64)	0,17 (-0,49; 0,84)	0,12 (-0,55; 0,79)
AQLQ	MD (95% CrI) >0	$\geq 0,5$ punktu	-0,39 (-1,20; 0,37)	×	0,00 (-0,92; 0,93)	-0,25 (-1,18; 0,66)	-0,21 (-1,13; 0,71)
SGRQ	MD (95% CrI) <0	≤ 4 punkty	×	×	3,36 (-12,83; 19,65)	×	×

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Legenda:

TEZ istotnie lepszy

TEZ liczbowo lepszy

TEZ liczbowo gorszy

TEZ istotnie gorszy

TEZ klinicznie lepszy**TEZSPIRE™
(tezepelumab)**

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

W analizowanym wariancie analizy obserwowano podobną skuteczność tezepelumabu, co pozostałych leków biologicznych, w każdym z rozpatrywanych punktów końcowych. Liczbowo obserwowano zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu z omalizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem w dawce 200 mg, a także zwiększenie wartości FEV1 w porównaniu z omalizumabem – w przypadku pozostałych punktów końcowych.

7.5.1.2.2 Roczna częstość zaostrzeń (AAER)

Dane wejściowe, które wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego (logarytm stosunku rocznej częstości zaostrzeń wraz z jego błędem standardowym, obliczone ze stosunku częstości oraz jego przedziału ufności) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 164. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

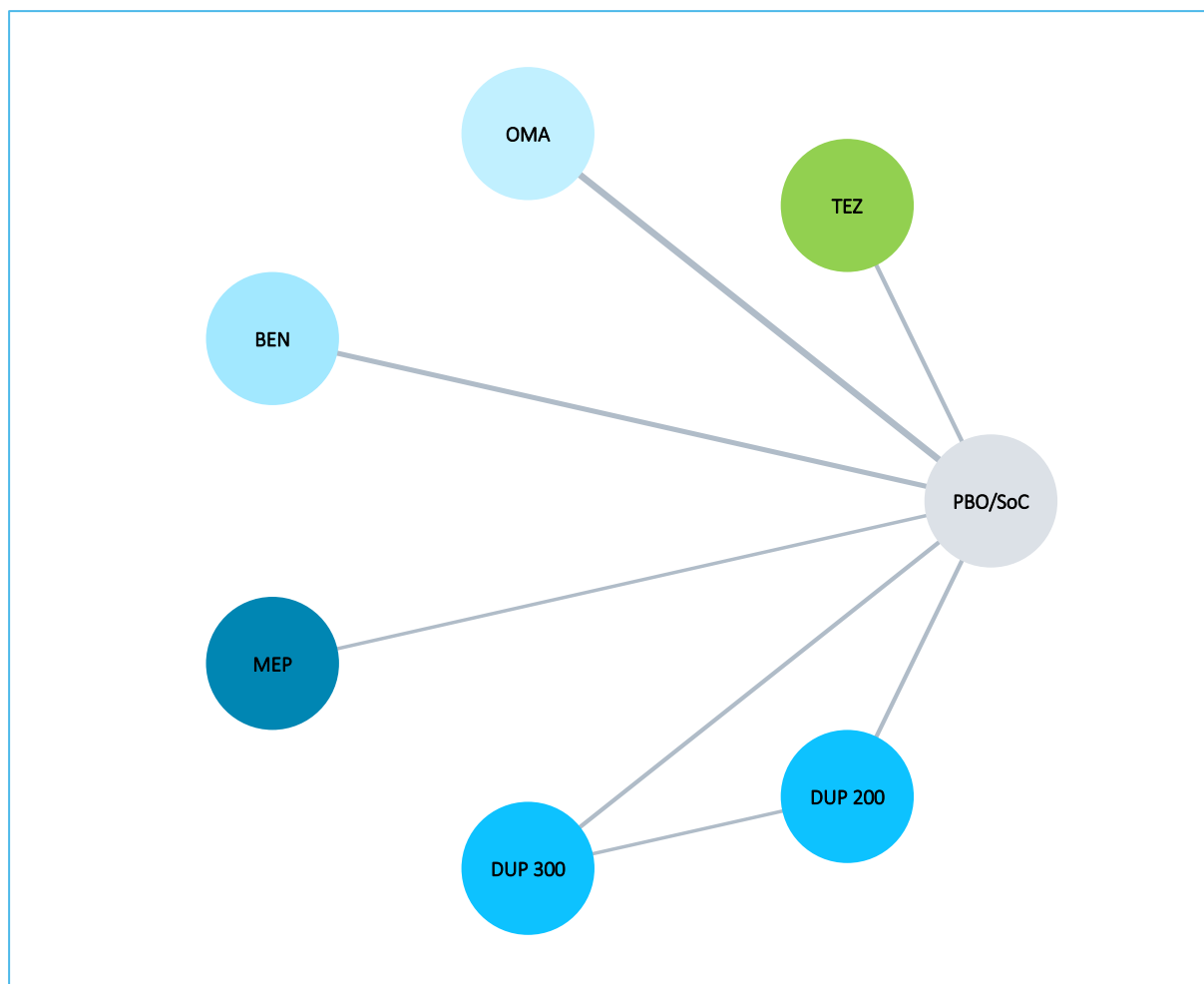
Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,44 (0,37; 0,53)	-0,8210	0,0917
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,29 (0,17; 0,51)	-1,2379	0,2803
Busse 2013	Busse 2013	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,86 (0,48; 1,55)	-0,1508	0,2990
ETOPA	Niven 2008	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,29; 0,58)	-0,8916	0,1799
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,57 (0,42; 0,78)	-0,5621	0,1591
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,75 (0,61; 0,92)	-0,2877	0,1048
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,74 (0,55; 1,00)	-0,3038	0,1511
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,30; 0,56)	-0,8916	0,1592
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,72 (0,54; 0,95)	-0,3285	0,1441
SIROCCO	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,49 (0,37; 0,64)	-0,7133	0,1398
MENSA	Ortega 2016	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,39 (0,28; 0,55)	-0,9416	0,1722
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,34 (0,26; 0,46)[^]	-1,0654	0,1489
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,30; 0,55)[^]	-0,8979	0,1532
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,19 (0,11; 0,76)	-1,6451	0,4944
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,29 (0,11; 0,76)	-1,2448	0,4944

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] rate ratio obliczono na podstawie danych o średniej częstości zaostrzeń w analizowanych grupach oraz danych odnośnie czasu ekspozycji (pacjento-lata), według metody przedstawionej w Cochrane Handbook (Higgins 2022): częstość 0,51 vs 1,48 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 0,55 vs 1,35 dla DUP 200 vs PBO/SoC, jako czas ekspozycji przyjęto liczbę pacjentów w każdej grupie z uwagi na fakt, że badanie prowadzono przez 52 tygodnie: 144 vs 79 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 128 vs 80 dla DUP 200 vs PBO/SoC.

Sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 79. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena rocznej częstości zaostżeń astmy (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.



Wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej. Zamieszczono w niej wyniki obliczeń modelu efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*) – z uwagi na znacznie niższą wartość parametru DIC w modelu efektów losowych (27,035) w porównaniu z modelem efektów stałych (33,437), uznano że model efektów losowych był lepiej dopasowany do analizowanych danych.

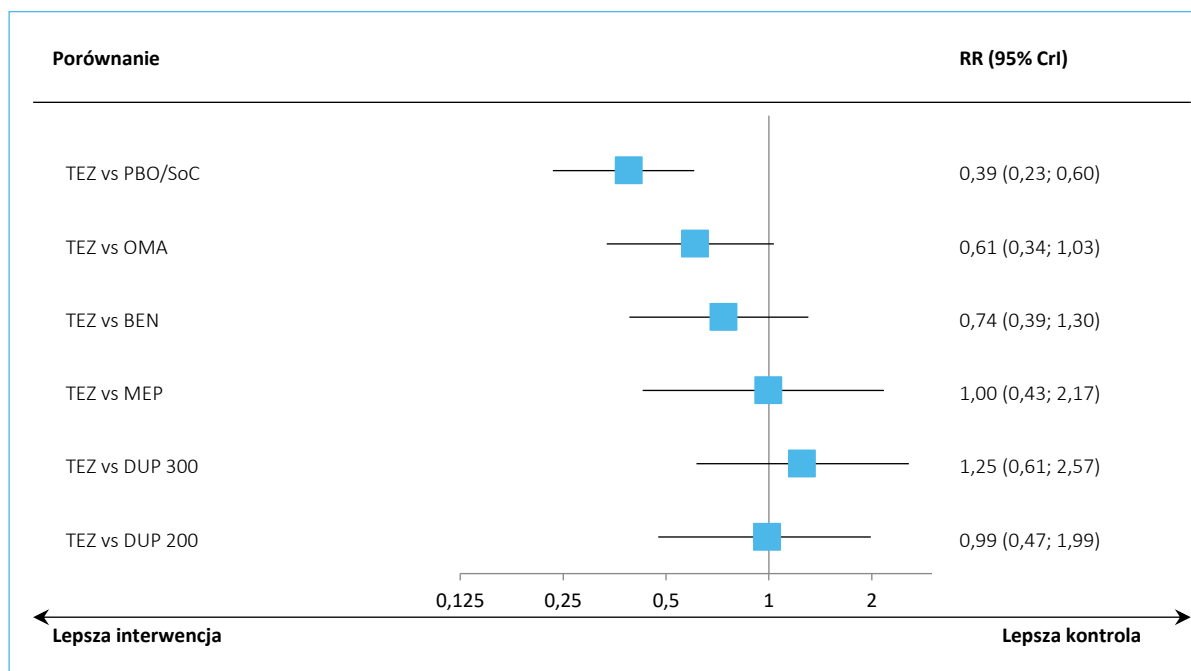
Tabela 165. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostreżeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 33,437	Model random DIC = 27,035
TEZ vs PBO/SoC	0,42 (0,36; 0,50)	0,39 (0,23; 0,60)
TEZ vs OMA	0,64 (0,52; 0,80)	0,61 (0,34; 1,03)
TEZ vs BEN	0,79 (0,63; 1,01)	0,74 (0,39; 1,30)
TEZ vs MEP	1,08 (0,74; 1,58)	1,00 (0,43; 2,17)
TEZ vs DUP 300	1,28 (0,92; 1,77)	1,25 (0,61; 2,57)
TEZ vs DUP 200	1,05 (0,75; 1,47)	0,99 (0,47; 1,99)

W modelu efektów losowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w rocznej częstości zaostreżeń w grupie chorych leczonych tezepelumabem oraz wśród chorych otrzymujących pozostałe uwzględnione w analizie aktywne leczenie: omalizumab, benralizumab, mepolizumab oraz dupilumab. Skuteczność tezepelumabu w rozpatrywanym wariancie analizy była więc podobna do pozostałych leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiej astmy.

Wyniki obliczeń w modelu efektów losowych (*random*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 80. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.



Dodatkowo, w tabeli poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego (porównanie interwencji oznaczonej w danej kolumnie vs interwencja oznaczona w danym wierszu) dla modelu efektów losowych, uszeregowane względem rankingu skuteczności (od lewej strony malejąco, według wskaźnika SUCRA). W tabeli zamieszczono również wartość parametru SUCRA, która może być interpretowana jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 166. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

DUP 300						
0,80 (0,39; 1,63)	TEZ					
0,79 (0,33; 1,80)	0,99 (0,43; 2,17)	MEP				
0,79 (0,38; 1,58)	0,98 (0,47; 1,99)	1,00 (0,43; 2,36)	DUP 200			
0,58 (0,30; 1,10)	0,73 (0,39; 1,30)	0,74 (0,35; 1,58)	0,74 (0,38; 1,41)	BEN		
0,48 (0,25; 0,87)	0,60 (0,34; 1,03)	0,61 (0,30; 1,26)	0,61 (0,33; 1,12)	0,82 (0,51; 1,32)	OMA	
0,31 (0,17; 0,52)	0,39 (0,23; 0,60)	0,39 (0,20; 0,75)	0,39 (0,23; 0,66)	0,53 (0,36; 0,76)	0,64 (0,47; 0,86)	PBO/SoC
SUCRA						
86,5%	68,4%	66,9%	66,7%	38,9%	22,4%	0,3%

Ogółem, w opisywanym wariantcie analizy tezepelumab był klasyfikowany jako drugi lek pod względem skuteczności, za dupilumabem w dawce 300 mg. Wskaźnik SUCRA dla tezepelumabu wyniósł 68,4%.

7.5.1.2.3 Roczna częstość zaostrzeń (AAER) – pacjenci z wysokimi wyjściowymi dawkami ICS

Przeprowadzono także analizę rocznej częstości zaostrzeń, gdy w obliczeniach uwzględniono dane jedynie dla badań prezentujących wyniki w populacji otrzymującej wyjściowo wysokie dawki ICS.

Tabela 167. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.

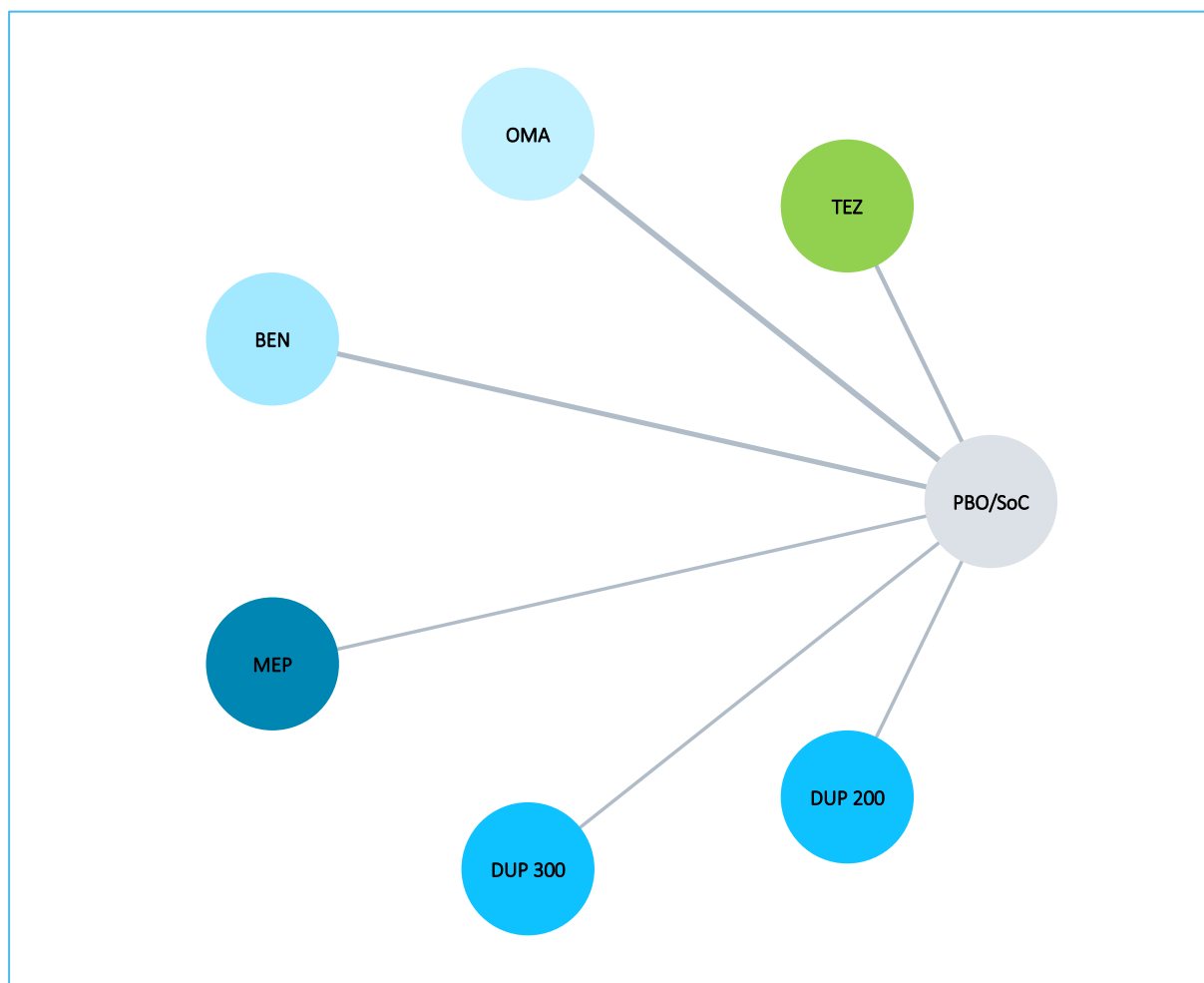
Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	wysoka	0,40 (0,32; 0,49)	-0,9163	0,1087
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	wysoka	0,23 (0,11; 0,48)	-1,4697	0,3759
ETOPA	Niven 2008	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,29; 0,58)	-0,8916	0,1799
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,57 (0,42; 0,78)	-0,5621	0,1591
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,75 (0,61; 0,92)	-0,2877	0,1048
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,74 (0,55; 1,00)	-0,3038	0,1511
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,30; 0,56)	-0,8916	0,1592
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,72 (0,54; 0,95)	-0,3285	0,1441
SIROCCO	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,49 (0,37; 0,64)	-0,7133	0,1398
MENSA	Ortega 2016	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,39 (0,28; 0,55)	-0,9416	0,1722
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,34 (0,26; 0,46)[^]	-1,0654	0,1489
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,30; 0,55)[^]	-0,8979	0,1532

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] rate ratio obliczono na podstawie danych o średniej częstości zaostrzeń w analizowanych grupach oraz danych odnośnie czasu ekspozycji (pacjento-lata), według metody przedstawionej w Cochrane Handbook (Higgins 2022): częstość 0,51 vs 1,48 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 0,55 vs 1,35 dla DUP 200 vs PBO/SoC, jako czas ekspozycji przyjęto liczbę pacjentów w każdej grupie z uwagi na fakt, że badanie prowadzono przez 52 tygodnie: 144 vs 79 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 128 vs 80 dla DUP 200 vs PBO/SoC.

Sieć zależności, którą tworzyły analizowane interwencje w ramach ocenianego porównania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 81. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.



Wyniki uzyskane w modelach efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*) analizowanego wariantu podsumowano w tabeli poniżej. Wartość wskaźnika DIC była niższa w modelu efektów losowych (23,484) w porównaniu do modelu efektów stałych (31,241), więc uznano model efektów losowych za lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 168. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

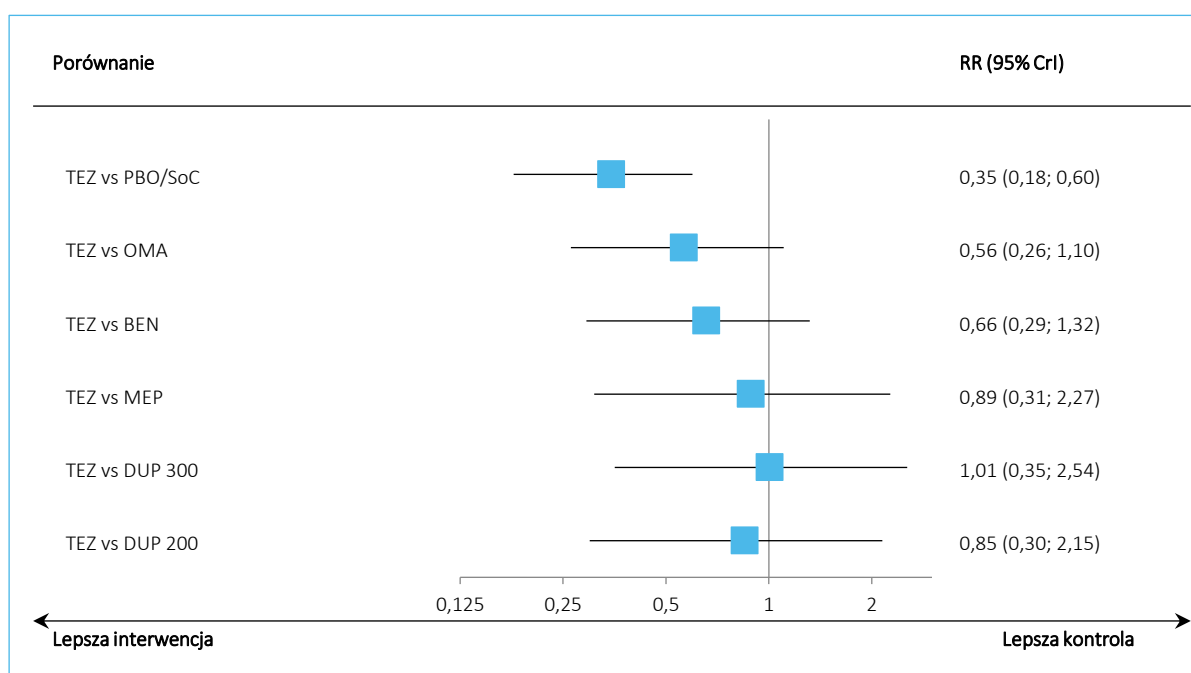
Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 31,241	Model random DIC = 23,484
TEZ vs PBO/SoC	0,38 (0,31; 0,47)	0,35 (0,18; 0,60)
TEZ vs OMA	0,59 (0,46; 0,76)	0,56 (0,26; 1,10)

Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 31,241	Model random DIC = 23,484
TEZ vs BEN	0,72 (0,55; 0,94)	0,66 (0,29; 1,32)
TEZ vs MEP	0,98 (0,66; 1,46)	0,89 (0,31; 2,27)
TEZ vs DUP 300	1,11 (0,78; 1,59)	1,01 (0,35; 2,54)
TEZ vs DUP 200	0,94 (0,65; 1,35)	0,85 (0,30; 2,15)

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tezepelumabem a pozostałymi aktywnymi interwencjami uwzględnionymi w opisywanym wariancie analizy.

Wyniki modelu efektów losowych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 82. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.



Dodatkowo, w tabeli poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego (porównanie interwencji oznaczonej w danej kolumnie vs interwencja oznaczona w danym wierszu) dla modelu efektów losowych, uszeregowane względem rankingu skuteczności (od lewej strony malejąco). W tabeli zamieszczono również wartość parametru SUCRA, która może być interpretowana jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 169. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostreżeń (AAER), model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.

TEZ								
0,99 (0,35; 2,54)	DUP 300							
0,87 (0,31; 2,27)	0,88 (0,29; 2,68)	MEP						
0,84 (0,30; 2,15)	0,85 (0,28; 2,55)	0,96 (0,32; 2,91)	DUP 200					
0,65 (0,29; 1,32)	0,65 (0,27; 1,61)	0,74 (0,30; 1,85)	0,77 (0,31; 1,90)	BEN				
0,56 (0,26; 1,10)	0,56 (0,24; 1,36)	0,64 (0,27; 1,56)	0,67 (0,28; 1,61)	0,86 (0,48; 1,57)	OMA			
0,34 (0,18; 0,60)	0,34 (0,16; 0,75)	0,39 (0,18; 0,86)	0,41 (0,19; 0,89)	0,53 (0,34; 0,82)	0,61 (0,41; 0,89)	PBO/SoC		
SUCRA								
77,2%	75,7%	66,0%	62,6%	40,2%	27,3%	1,0%		

Tezepelumab uzyskał pierwsze miejsce w rankingu interwencji, z wynikiem SUCRA wynoszącym 77,2%.

7.5.1.2.4 FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela

W tabeli poniżej podsumowano dane wejściowe, które posłużyły do obliczeń porównania pośredniego – różnice w średnich zmianach FEV1, wraz z ich przedziałem ufności, a także błąd standardowy dla takiej różnicy, który był bezpośrednio wykorzystywany w porównaniu pośrednim.

Tabela 170. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,13 (0,03; 0,23)	0,0510
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,13 (0,08; 0,23)	0,0383
Bardelas 2012	Bardelas 2012	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,08 (-0,19; 0,02)	0,0536
Busse 2013	Busse 2013	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,08 (0,01; 0,15)**	0,0363
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,13 (0,03; 0,23)	0,0510
Hoshino 2012	Hoshino 2012	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,08 (-0,36; 0,52)^	0,2257
Ohta 2009	Ohta 2009	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,06 (bd.)^^	0,0293
QUALITX	Rubin 2012	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,13 (-0,01; 0,27)^^^	0,0721

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,19 (0,11; 0,27)	0,0408
CALIMA	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,12 (0,03; 0,20)	0,0449
SIROCCO	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,16 (0,07; 0,25)	0,0462
SOLANA	Panettieri 2020	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,06 (-0,02; 0,14)	0,0401
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,25 (0,14; 0,37)	0,0587
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,30 (0,18; 0,41)	0,0587
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,16 (0,01; 0,30)	0,0740
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,16 (0,02; 0,31)	0,0740

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

** obliczono na podstawie podanych w publikacji zmian od wartości wyjściowej, OMA vs PBO/SoC: 0,055 (SE: 0,319) vs -0,026 (SE: 0,338), N = 157 vs N = 171;

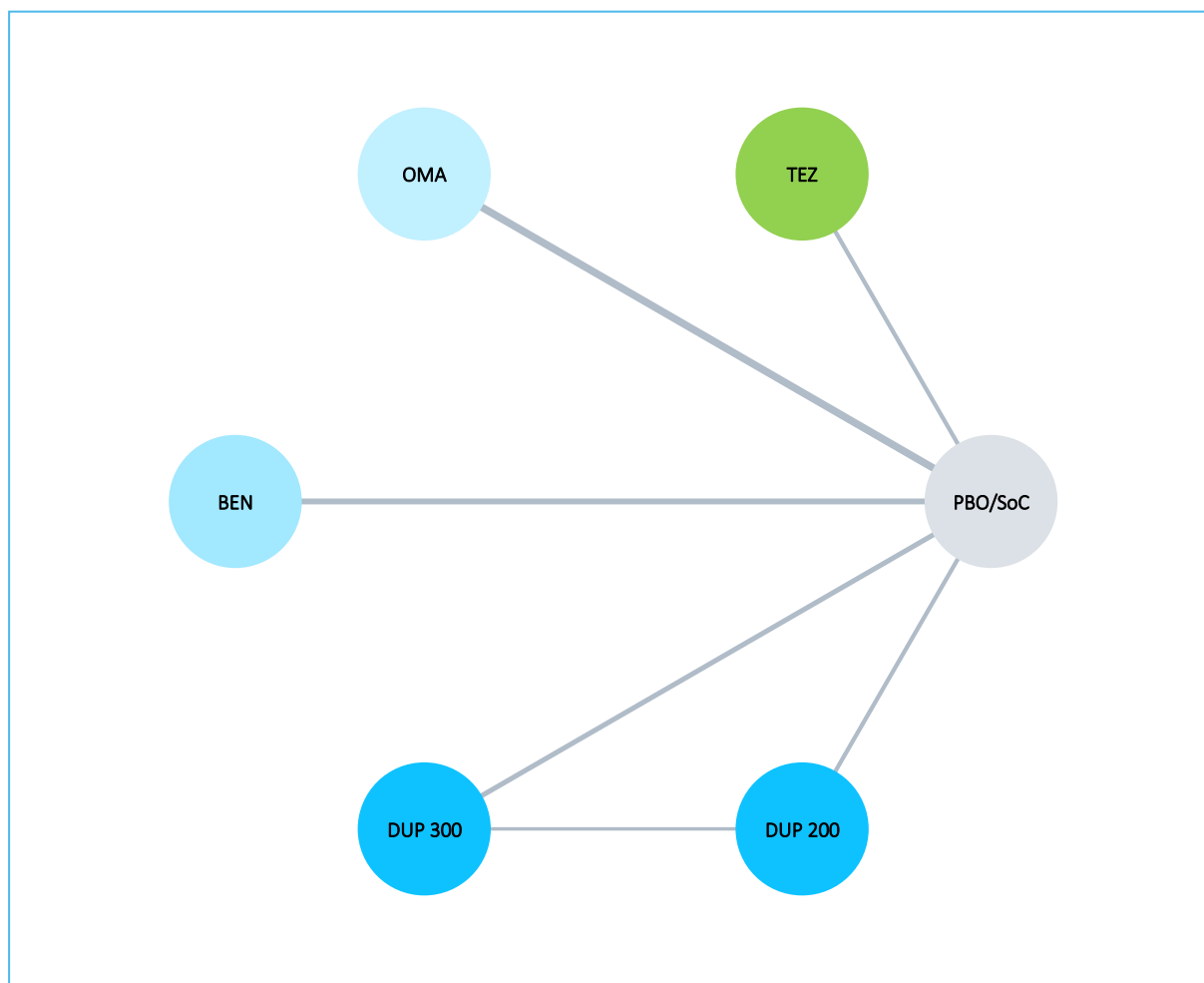
^ obliczono przyjmując jako reprezentatywną dla różnicy średnich zmian od wartości wyjściowych różnicę wartości końcowych, według podręcznika Cochrane (Higgins 2022); wartości końcowe wyniosły w badaniu 1,53 (SD: 0,44) vs 1,45 (SD: 0,59), OMA vs PBO/SoC, N = 12 vs N = 10;

^^ SE obliczono z wartości średniej oraz podanej wartości p, według metody opisanej w podręczniku Cochrane (Higgins 2022), wartość p wynosiła 0,0321, natomiast przyjęte liczebności wyniosły 151 pacjentów dla OMA oraz 164 pacjentów dla PBO/SoC;

^^^ obliczono na podstawie podanych w publikacji zmian od wartości wyjściowej, OMA vs PBO/SoC: 0,13 (SE: 0,04) vs -0,003 (SE: 0,06), N = 76 vs N = 37.

Na wykresie poniżej przedstawiono wizualizację zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach włączonych do opisywanego wariantu porównania pośredniego dla oceny zmian FEV1 mierzonej przed zastosowaniem leku rozkurczającego oskrzela.

Wykres 83. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmian wartości FEV1: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.



Wyniki porównania pośredniego opisywanego wariantu analizy zebrano w tabeli poniżej. Ponieważ wartość parametru DIC dla modelu efektów losowych (*random*) była niższa niż dla modelu efektów stałych (*fixed*): 27,198 vs 28,933, uznano, że model efektów losowych lepiej dopasowywał analizowane dane.

Tabela 171. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

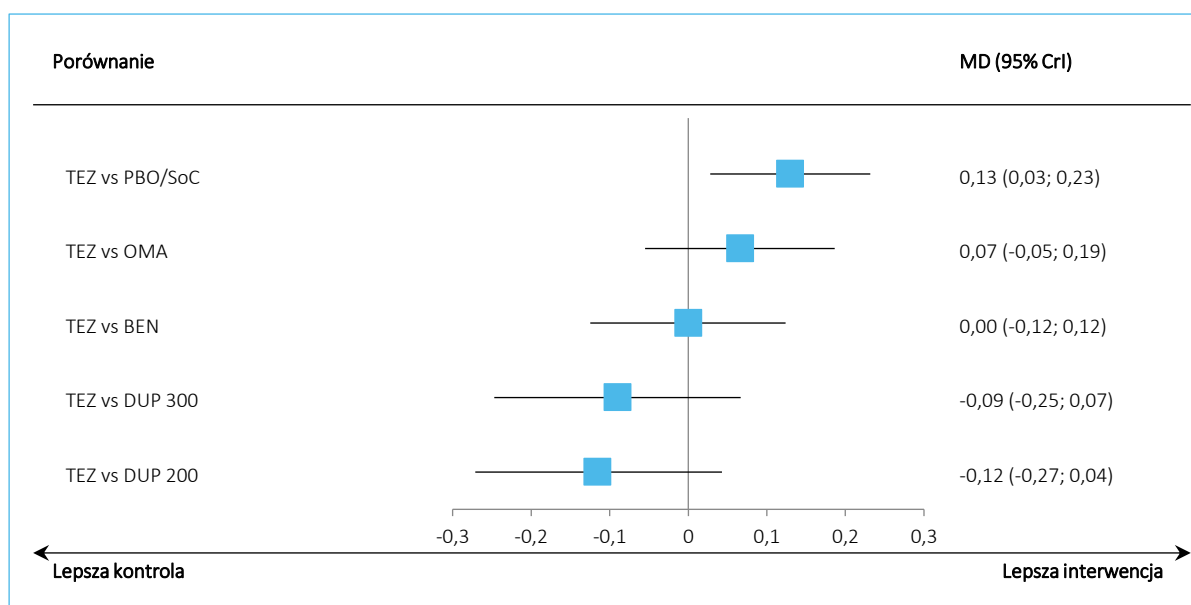
Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 28,933	Model random DIC = 27,198
TEZ vs PBO/SoC	0,13 (0,07; 0,19)	0,13 (0,03; 0,23)
TEZ vs OMA	0,07 (0,00; 0,14)	0,07 (-0,05; 0,19)

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 28,933	Model random DIC = 27,198
TEZ vs BEN	0,00 (-0,07; 0,07)	0,00 (-0,12; 0,12)
TEZ vs DUP 300	-0,09 (-0,20; 0,02)	-0,09 (-0,25; 0,07)
TEZ vs DUP 200	-0,12 (-0,23;-0,01)	-0,12 (-0,27; 0,04)

W modelu efektów losowych (*random*) odnotowano podobną skuteczność tezepelumabu, co pozostałych aktywnych komparatorów (OMA, BEN oraz DUP): w żadnym z porównań pomiędzy tezepelumabem a lekami biologicznymi nie odnotowano istotnych statystycznie wyników.

Wyniki uzyskane w modelu efektów losowych (*random*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 84. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wartości FEV1, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.



Wyniki porównania poszczególnych interwencji w modelu efektów losowych (*random*) podsumowano dodatkowo w tabeli poniżej. Interwencje zostały uszeregowane wraz z malejącą wartością parametru SUCRA, który można interpretować jako proporcję interwencji gorszych od ocenianej, tym samym reprezentując ranking skuteczności ocenianych terapii. Wartości przedstawione w komórkach tabeli dotyczyły porównania interwencji określonej w kolumnie tabeli z interwencją określoną w danym wierszu tabeli.

Tabela 172. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmian wartości FEV1, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

DUP 200	DUP 300	BEN	TEZ	OMA	PBO/SoC
0,03 (-0,13; 0,18)					
0,12 (-0,03; 0,25)	0,09 (-0,05; 0,23)				
0,12 (-0,04; 0,27)	0,09 (-0,07; 0,25)	0,00 (-0,12; 0,12)			
0,18 (0,04; 0,32)	0,16 (0,02; 0,29)	0,07 (-0,03; 0,16)	0,07 (-0,05; 0,19)		
0,24 (0,12; 0,36)	0,22 (0,10; 0,34)	0,13 (0,06; 0,20)	0,13 (0,03; 0,23)	0,06 (0,00; 0,13)	
SUCRA					
90,1%	83,0%	51,3%	51,2%	23,8%	0,8%

W analizowanym wariancie analizy tezepelumab uzyskał w rankingu skuteczności czwarte miejsce, z wskaźnikiem SUCRA wynoszącym 51,2%.

7.5.1.2.5 Kontrola astmy ACQ

W tabeli poniżej zamieszczono dane wyjściowe, które wykorzystano w obliczeniach porównania pośredniego różnicy zmian w wyniku kwestionariusza ACQ od wartości wyjściowej. Przedstawiono różnice pomiędzy grupami analizowanymi w danym badaniu, a także błąd standardowy dla tej różnicy (najczęściej obliczany z podanego w publikacji przedziału ufności dla danej różnicy średnich). W przypadku kwestionariusza ACQ, niższy wynik oznaczał większą poprawę kontroli objawów astmy.

Tabela 173. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ACQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,33 (-0,46;-0,20)	0,0663
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,29 (-0,56;-0,01)	0,1403
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	-0,87 (-1,09;-0,65)	0,1122
Li 2016	Li 2020	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,07 (bd.) [^]	0,0800
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,61 (-0,84;-0,39)	0,1148
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,25 (-0,44;-0,07)	0,0944
SIROCCO	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,29 (-0,48;-0,10)	0,0969
SOLANA	Panettieri 2020	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,40 (-0,60;-0,19)	0,1059
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	-0,39 (-0,71;-0,07)^{^^}	0,1640

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	-0,49 (-0,81;-0,17)^{^^}	0,1640
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,55 (-0,90;-0,20)	0,1786
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,42 (-0,76;-0,07)	0,1760

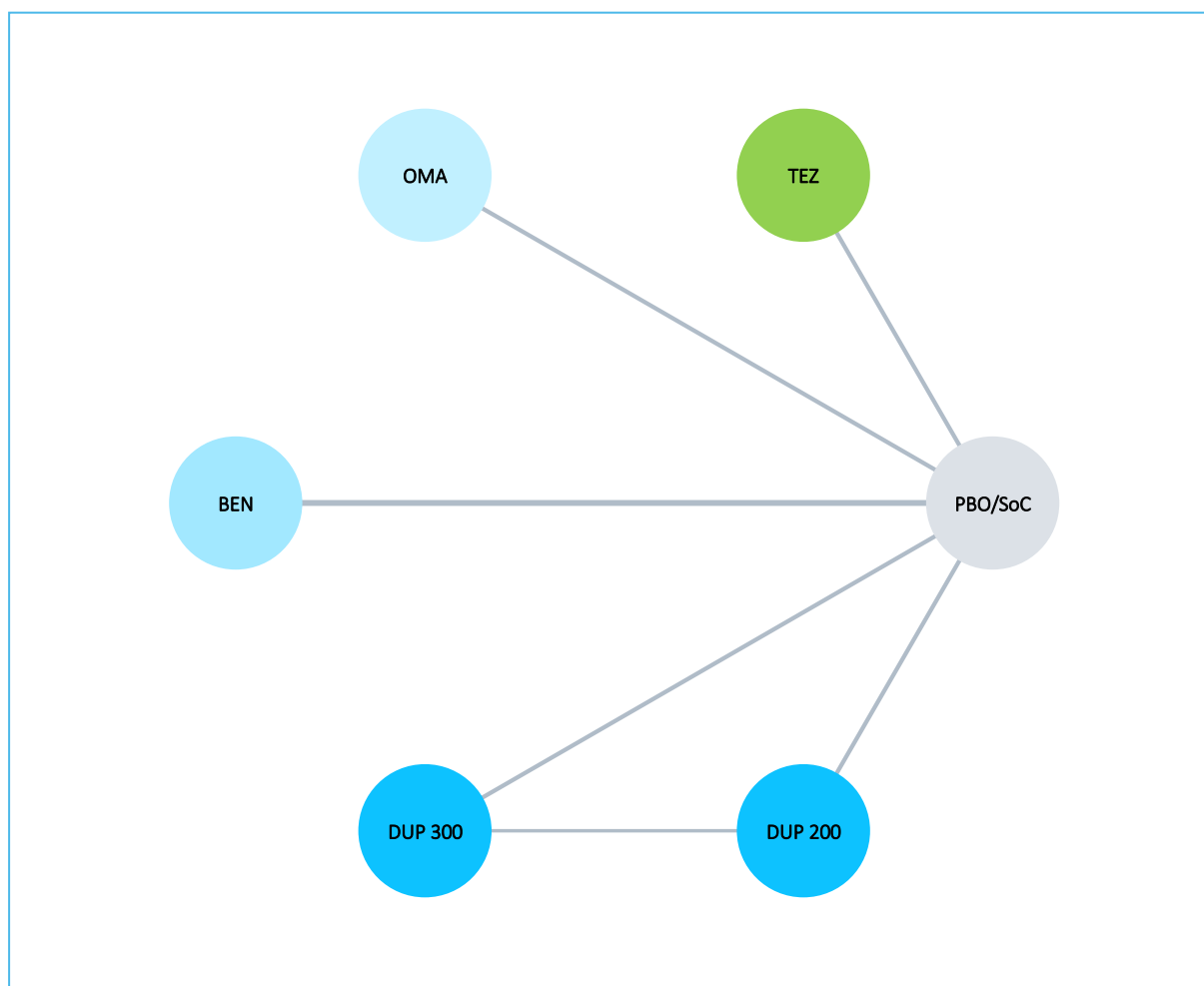
* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

[^] dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji;

^{^^} dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji: DUP 300 vs PBO/SoC średnia zmiana -1,38 (SE: 0,1) vs -1,44 (SE: 0,13), N = 215 vs N = 119, DUP 200 vs PBO/SoC średnia zmiana -1,74 (SE: 0,1) vs -1,25 (SE: 0,13), N = 216 vs N = 115; różnicę średnich następnie obliczono z tych danych według standardowych metod.

Sieć zależności, którą tworzyły interwencje w badaniach włączonych do opisywanego wariantu porównania pośredniego podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 85. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, dla obu rozpatrywanych modeli statystycznych: efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*). Z uwagi na fakt, że parametr DIC dla modelu efektów losowych był wyraźnie mniejszy niż dla modelu efektów stałych (22,711 vs 51,141), przyjęto model efektów losowych jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

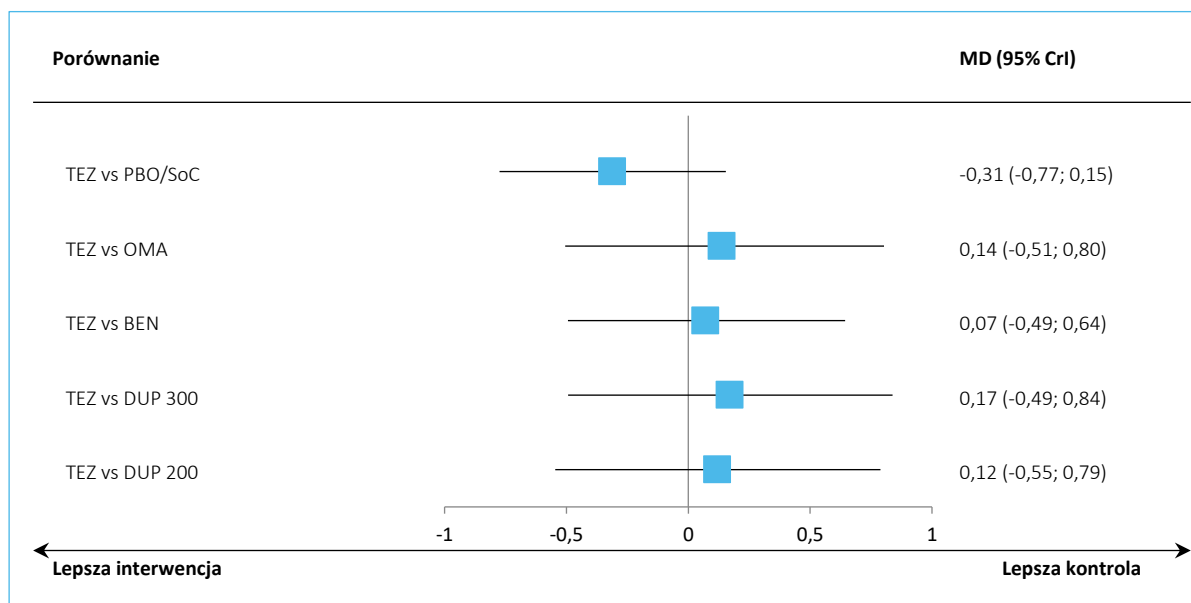
Tabela 174. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 51,141	Model random DIC = 22,711
TEZ vs PBO/SoC	-0,32 (-0,44; -0,21)	-0,31 (-0,77; 0,15)
TEZ vs OMA	0,02 (-0,16; 0,19)	0,14 (-0,51; 0,80)
TEZ vs BEN	0,04 (-0,11; 0,20)	0,07 (-0,49; 0,64)
TEZ vs DUP 300	0,16 (-0,10; 0,41)	0,17 (-0,49; 0,84)
TEZ vs DUP 200	0,11 (-0,15; 0,36)	0,12 (-0,55; 0,79)

Porównanie pośrednie nie wskazywało na istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku kwestionariusza oceny kontroli astmy AQC, co wskazywało na podobną kontrolę objawów choroby po zastosowaniu tezepelumabu co pozostałych ocenianych terapii stosowanych w leczeniu ciężkiej niekontrolowanej astmy.

Wyniki porównania pośredniego dla lepiej dopasowanego modelu (model efektów losowych) podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 86. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.



Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w modelu efektów losowych (*random*) dla każdej ocenianej interwencji – przedstawione wartości dotyczyły porównania interwencji opisanej w danej kolumnie z interwencją opisaną w danym wierszu tabeli. Interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym rankingiem skuteczności, na podstawie wyniku wskaźnika SUCRA, który można interpretować jako proporcję interwencji gorszych niż oceniana.

Tabela 175. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena SGRQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

DUP 300					
-0,03 (-0,69; 0,64)	OMA				
-0,05 (-0,62; 0,52)	-0,02 (-0,69; 0,64)	DUP 200			
-0,10 (-0,68; 0,48)	-0,07 (-0,64; 0,49)	-0,05 (-0,63; 0,53)	BEN		
-0,17 (-0,84; 0,49)	-0,14 (-0,80; 0,51)	-0,12 (-0,79; 0,55)	-0,07 (-0,64; 0,49)	TEZ	
-0,48 (-0,96; 0,00)	-0,45 (-0,92; 0,00)	-0,43 (-0,91; 0,05)	-0,38 (-0,71;-0,06)	-0,31 (-0,77; 0,15)	PBO/SoC
SUCRA					
69,3%	65,0%	61,8%	55,4%	44,9%	3,5%

Wartość parametru SUCRA dla tezepelumabu wynosiła 44,9%, co dawało mu piąte miejsce w rankingu leków pod względem skuteczności.

7.5.1.2.6 Jakość życia AQLQ

W tabeli poniżej zebrano dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego: różnice w średniej zmianie wartości wyniku kwestionariusza AQLQ (oceniającego jakość życia pacjentów) oraz błąd standardowy dla tej różnicy (najczęściej obliczany z podanego przedziału ufności). Wyższy wynik kwestionariusza wskazywał na poprawę oceny jakości życia.

Tabela 176. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,34 (0,20; 0,47)	0,0689
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,20 (-0,09; 0,48)	0,1454
ETOPA	Niven 2008	OMA vs PBO/SoC	wysoka	1,15 (0,47; 1,83)^	0,3469
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,29 (0,15; 0,43)	0,0714
Li 2016	Li 2020	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,29 (bd.)^^	0,1400
QUALITX	Rubin 2012	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	1,40 (1,12; 1,68)**	0,1414
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,45 (0,18; 0,72)^	0,1378
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,24 (0,04; 0,45)	0,1046
SIROCCO	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,30 (0,10; 0,50)	0,1020
QUEST	Castro 2018	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,34 (0,13; 0,54)	0,1046
QUEST	Castro 2018	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,41 (0,20; 0,62)	0,1071
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,78 (0,42; 1,15)	0,1862
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,67 (0,31; 1,03)	0,1837

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

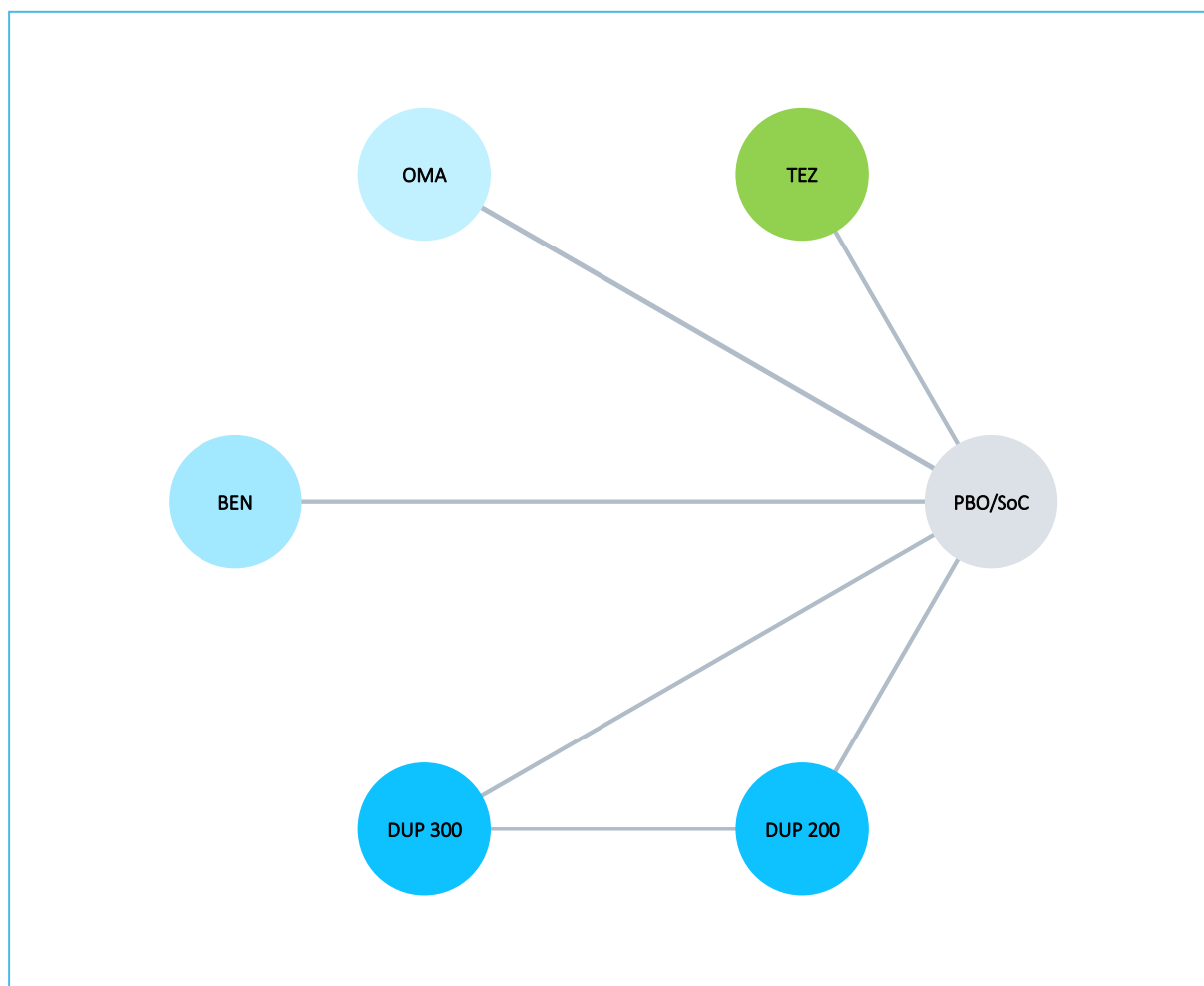
^ obliczono na podstawie średniej różnicy i wartości p (przyjęto $p = 0,001$) wg metody opisanej w podręczniku Cochrane (Higgins 2022);

^^ odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji;

** obliczono na podstawie dostępnych zmian od wartości wyjściowych i ich SE: OMA vs PBO/SoC 1,3 (SE: 0,1) vs -0,1 (SE: 0,1), N = 77 vs N = 37.

Na wykresie poniżej przedstawiono z kolei sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w badaniach, które wykorzystano w obliczeniach oceny jakości życia pacjentów według kwestionariusza AQLQ.

Wykres 87. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena AQLQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W ramach obliczeń, wskaźnik DIC był wyraźnie niższy w modelu efektów stałych (*fixed*): 25,368 vs 70,409, w związku z czym model ten został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 177. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

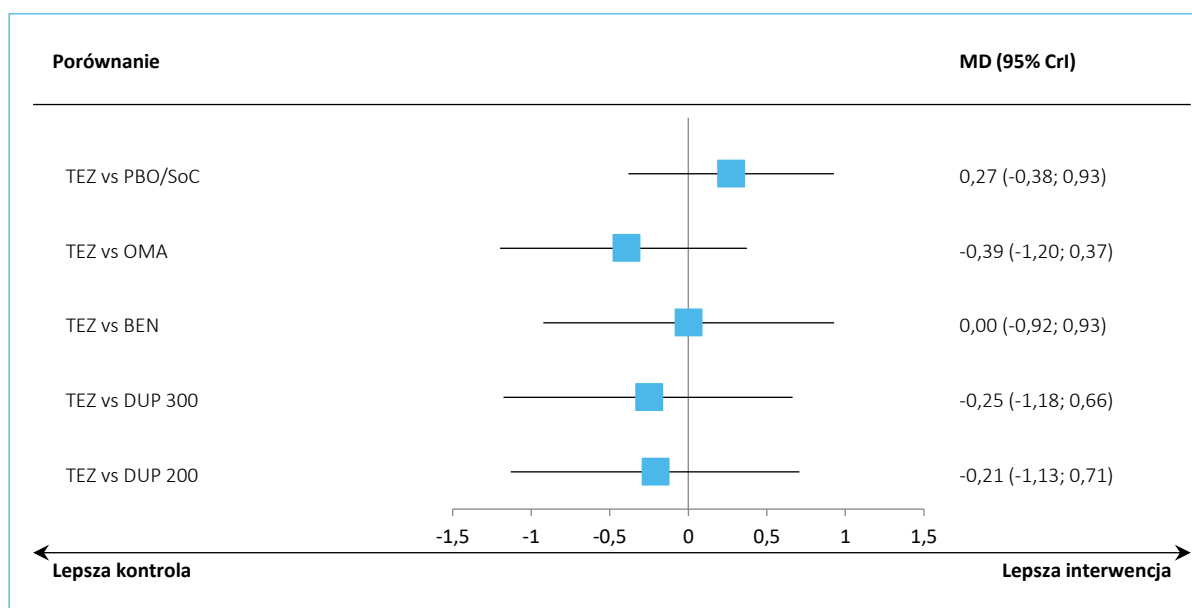
Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 70,409	Model random DIC = 25,368
TEZ vs PBO/SoC	0,31 (0,19; 0,44)	0,27 (-0,38; 0,93)
TEZ vs OMA	-0,17 (-0,33;-0,01)	-0,39 (-1,20; 0,37)
TEZ vs BEN	0,04 (-0,14; 0,23)	0,00 (-0,92; 0,93)

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 70,409	Model random DIC = 25,368
TEZ vs DUP 300	-0,12 (-0,33; 0,09)	-0,25 (-1,18; 0,66)
TEZ vs DUP 200	-0,12 (-0,34; 0,09)	-0,21 (-1,13; 0,71)

Porównanie pośrednie nie wskazywało na istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami w zmianie wyniku kwestionariusza oceny jakości życia AQLQ, co wskazywało na podobny wpływ leków na jakość życia pacjentów.

Wyniki obliczeń dla modelu efektów losowych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 88. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostrzeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 178. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena AQLQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.

OMA						
0,15 (-0,62; 0,93)	DUP 300					
0,19 (-0,57; 0,98)	0,04 (-0,73; 0,82)	DUP 200				
0,40 (-0,37; 1,20)	0,25 (-0,66; 1,18)	0,21 (-0,71; 1,13)	TEZ			
0,40 (-0,37; 1,20)	0,25 (-0,67; 1,18)	0,21 (-0,71; 1,13)	0,00 (-0,92; 0,93)	BEN		
0,67 (0,25; 1,11)	0,52 (-0,12; 1,18)	0,48 (-0,16; 1,13)	0,27 (-0,38; 0,93)	0,27 (-0,38; 0,93)	PBO/SoC	
SUCRA						
82,1%	66,0%	61,5%	40,7%	40,3%	9,3%	

W opisywanym wariancie analizy wskaźnik SUCRA dla tezepelumabu wynosił 40,7%, co dawało mu czwarte miejsce w rankingu skuteczności ocenianych terapii.

7.5.1.2.7 Jakość życia SGRQ

Informacje odnośnie zmiany wyniku kwestionariusza SGRQ w ocenianym wariancie były dostępne jedynie dla badań oceniających tezepelumab oraz benralizumab. Wyjściowe dane wykorzystane w obliczeniach podsumowano w tabeli poniżej.

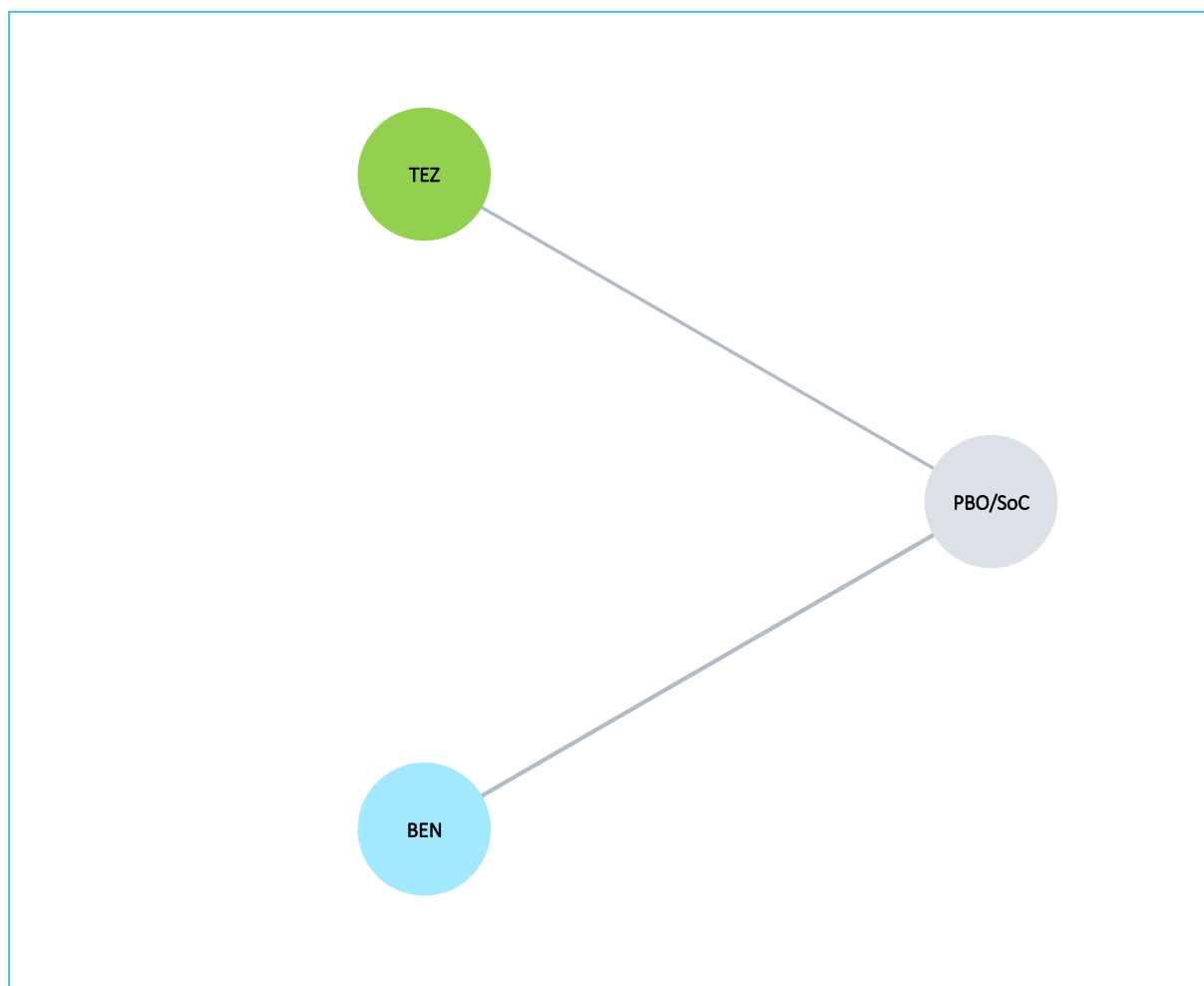
Tabela 179. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny jakości życia według kwestionariusza SGRQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-6,05 (-8,74;-3,37)	1,3699
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-11,60 (-15,10;-7,23)	2,0077
SOLANA	Panettieri 2020	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-7,26 (-11,13;-3,38)	1,9778

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92).

Sieć zależności, którą tworzyły interwencje oceniane w analizowanych badaniach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 89. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena SGRQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W ramach obliczeń, wskaźnik DIC był niższy w modelu efektów losowych (*random*): 6,004 vs 6,376, w związku z czym model ten został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

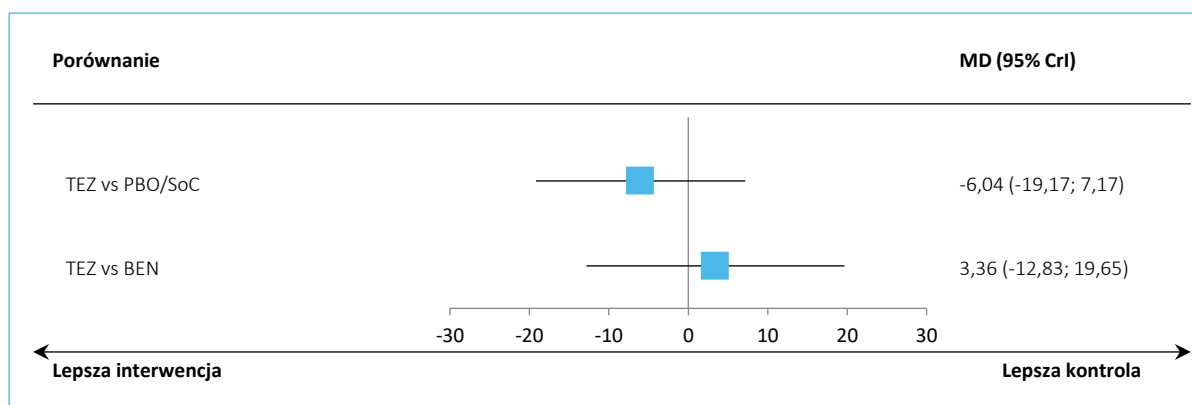
Tabela 180. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena SGRQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 6,376	Model random DIC = 6,004
TEZ vs PBO/SoC	-6,05 (-8,73; -3,36)	-6,04 (-19,17; 7,17)
TEZ vs BEN	3,34 (-0,51; 7,19)	3,36 (-12,83; 19,65)

W porównaniu z benralizumabem, tezepelumab charakteryzował się podobnym wpływem na jakość życia ocenianych pacjentów – obserwowana różnica w zmianie wyniku kwestionariusza SGRQ pomiędzy tymi interwencjami nie była istotna statystycznie.

Wyniki modelu efektów losowych (*random*), lepiej dopasowującego analizowane dane, podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 90. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena SGRQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.



Dodatkowo, w tabeli poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego (porównanie interwencji oznaczonej w danej kolumnie vs interwencja oznaczona w danym wierszu) dla modelu efektów losowych, uszeregowane względem rankingu skuteczności (od lewej strony malejąco). W tabeli zamieszczono również wartość parametru SUCRA, która może być interpretowana jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 181. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena SGRQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.

BEN		
-3,38 (-19,65; 12,83)	TEZ	
-9,41 (-18,90; 0,05)	-6,03 (-19,17; 7,17)	PBO/SoC
SUCRA		
85,8%	57,0%	7,2%

W opisywanym wariancie analizy tezepelumab uzyskał drugą rangę pod względem skuteczności, z wskaźnikiem SUCRA wynoszącym 57,0%.

7.5.1.3 TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA (astma alergiczna) – analiza dodatkowych punktów końcowych

7.5.1.3.1 Podsumowanie wyników

Niektóre z ocenianych punktów końcowych były oceniane jedynie w całej populacji uwzględnionych badań – dotyczyło to prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy wyników kwestionariuszy ACQ oraz AQLQ. W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego dla punktów końcowych ocenianych w populacji ogólnej uwzględnionych badań. Kolorem (według klucza pod tabelą) oznaczono istotność statystyczną ocenianego wyniku.

Tabela 182. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.

Punkt końcowy	Efekt i jego kierunek korzystny dla TEZ	Minimalna klinicznie istotna różnica na korzyść TEZ	TEZ [anty-TLSP] vs				
			anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
			OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
ACQ – klinicznie istotna poprawa	OR (95% CrI) >1	×	1,11 (0,53; 2,35)	1,00 (0,49; 2,07)	1,37 (0,67; 2,85)	×	×
AQLQ – klinicznie istotna poprawa	OR (95% CrI) >1	×	0,74 (0,09; 5,35)	×	×	×	×

Legenda:

TEZ istotnie lepszy	TEZ liczbowo lepszy	TEZ liczbowo gorszy	TEZ istotnie gorszy
---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej kontroli astmy, a także prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia było podobne wśród pacjentów otrzymujących tezepelumab, omalizumab, mepolizumab oraz benralizumab – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównań tezepelumabu z ocenianymi komparatorami.

7.5.1.3.2 ACQ – klinicznie istotna poprawa

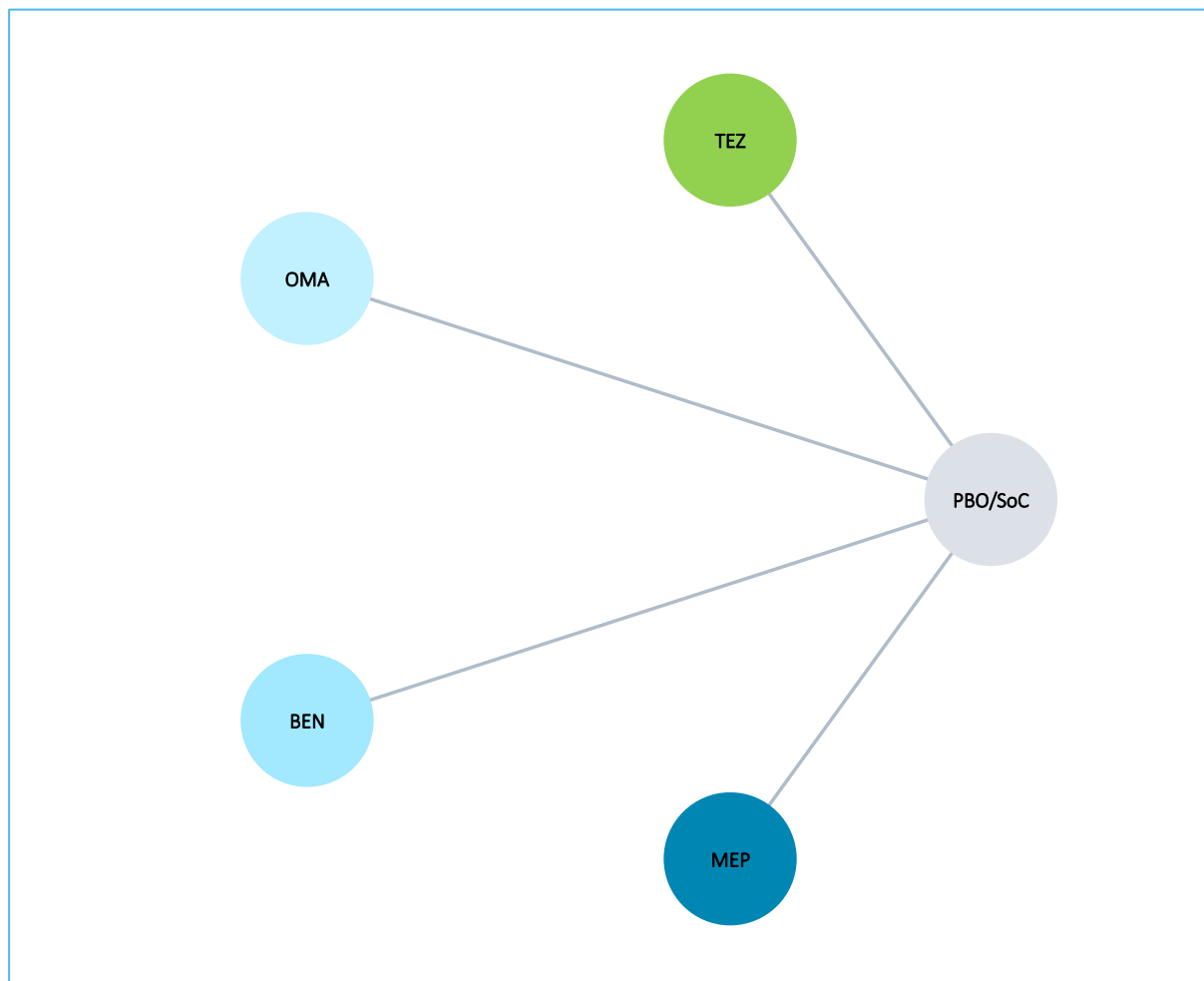
W tabeli poniżej zestawiono dane wyjściowe (liczbę i odsetek pacjentów) wykorzystane w obliczeniach prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy kontroli objawy astmy według kwestionariusza ACQ (poprawy wyrażonej zmniejszeniem wyniku o przynajmniej 0,5 punktu).

Tabela 183. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny klinicznie istotnej poprawy wyniku ACQ: TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	n/N (%)	n/N (%)
<i>PATHWAY</i>	<i>Corren 2017</i>	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	90/110 (81,8%)	78/112 (69,6%)
<i>Li 2016</i>	<i>Li 2016</i>	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	104/210 (49,5%)	75/211 (35,5%)
<i>ANDHI</i>	<i>Harrison 2021</i>	BEN vs PBO/SoC	wysoka	313/427 (73,3%)	150/229 (65,5%)
<i>MUSCA</i>	<i>Chupp 2017</i>	BEN vs PBO/SoC	wysoka	161/274 (58,8%)	116/277 (41,9%)

Z kolei na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły analizowane interwencje oceniane w badaniach uwzględnionych w ocenie klinicznie istotnej poprawy ACQ.

Wykres 91. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku ACQ: TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. W ramach obliczeń, wskaźnik DIC był zbliżony dla obu rozpatrywanych modeli: efektów stałych (*fixed*) oraz losowych (*random*), 16,036 vs 16,035, w związku z czym preferowano model efektów stałych i ten został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 184. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku ACQ: TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.

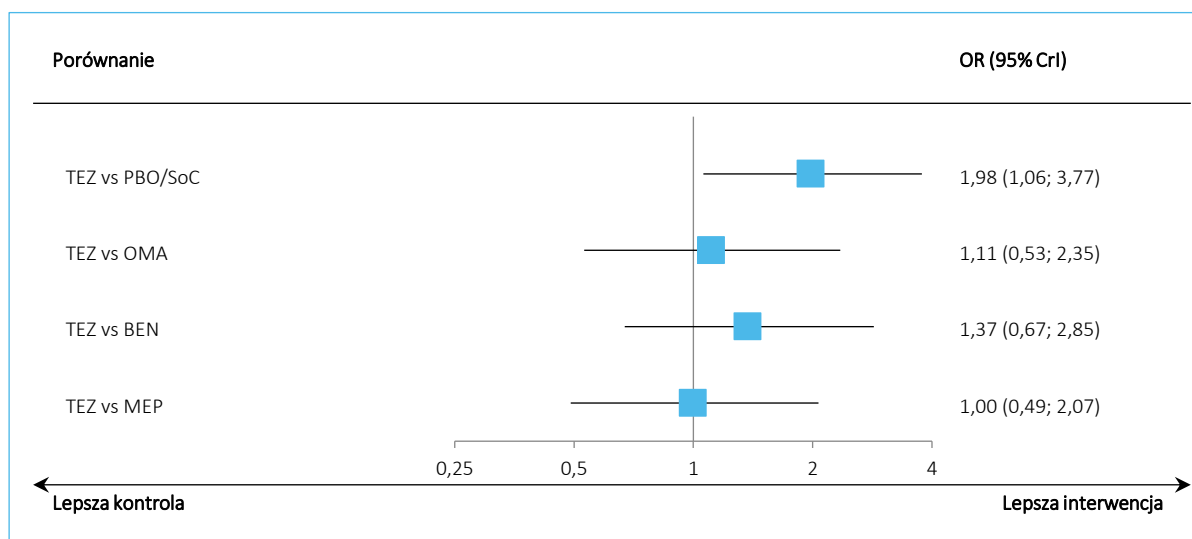
Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 16,036	Model random DIC = 16,035
TEZ vs PBO/SoC	1,98 (1,06; 3,77)	1,98 (0,71; 5,55)

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u>	<u>Model random</u>
	<u>DIC = 16,036</u>	<u>DIC = 16,035</u>
TEZ vs OMA	1,11 (0,53; 2,35)	1,11 (0,28; 4,40)
TEZ vs BEN	1,37 (0,67; 2,85)	1,37 (0,35; 5,40)
TEZ vs MEP	1,00 (0,49; 2,07)	1,00 (0,26; 3,92)

W porównaniu z pozostałymi lekami biologicznymi stosowanymi w analizowanych badaniach, tezepelumab charakteryzował się podobną skutecznością w utrzymywaniu klinicznie istotnej kontroli astmy – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic wobec omalizumabu, benralizumabu oraz mepolizumabu w przeprowadzonych porównaniach pośrednich.

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 92. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku ACQ, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingu skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostrzeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 185. Wyniki porównania pośrednio analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku ACQ, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.

MEP	TEZ	OMA	BEN	PBO/SoC
1,00 (0,48; 2,04)				
1,11 (0,66; 1,86)	1,11 (0,53; 2,35)			
1,37 (0,85; 2,23)	1,37 (0,67; 2,85)	1,24 (0,73; 2,09)		
1,98 (1,41; 2,79)	1,98 (1,06; 3,77)	1,79 (1,21; 2,65)	1,44 (1,02; 2,04)	
SUCRA				
76,4%	72,4%	63,0%	37,2%	0,9%

W przedstawionym rankingu skuteczności analizowanych terapii, tezepelumab uzyskał drugie miejsce – wskaźnik SUCRA dla tego leku wynosił 72,4%.

7.5.1.3.3 AQLQ – klinicznie istotna poprawa

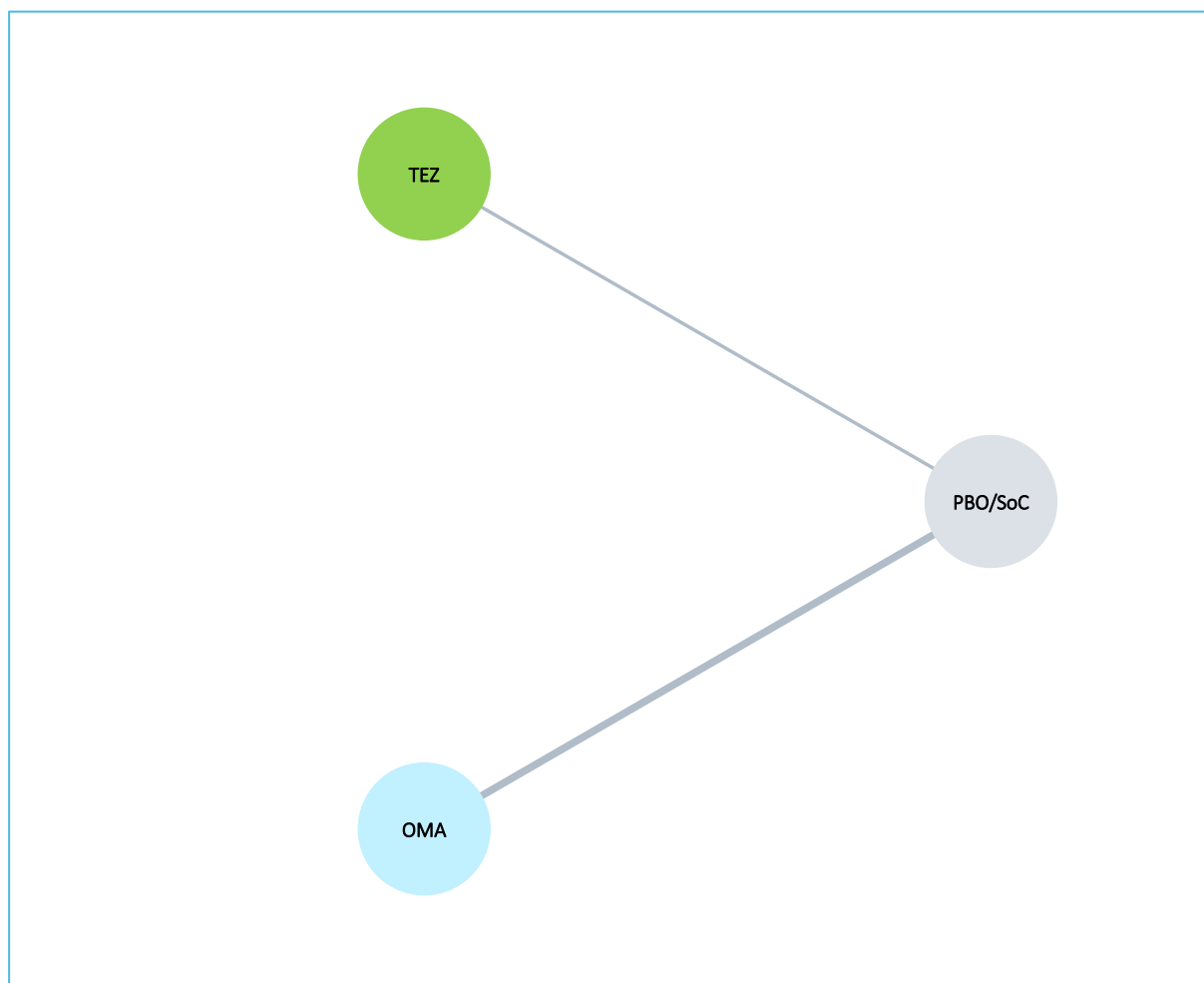
W tabeli poniżej zestawiono dane wyjściowe (liczbę i odsetek pacjentów) wykorzystane w obliczeniach prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia według kwestionariusza AQLQ. Klinicznie istotną poprawę definiowano jako zmianę wyniku kwestionariusza o przynajmniej 0,5 punktu (poprawa oznaczała dodatnią zmianę wyniku). Dostępność danych pozwoliła na porównanie tezepelumabu z omalizumabem.

Tabela 186. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny klinicznie istotnej poprawy wyniku AQLQ: TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	n/N (%)	n/N (%)
<i>PATHWAY</i>	<i>Corren 2017</i>	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	105/137 (76,6%)	88/138 (63,8%)
<i>ETOPA</i>	<i>Niven 2008</i>	OMA vs PBO/SoC	wysoka	88/115 (76,5%)	20/49 (40,8%)
<i>EXTRA</i>	<i>Hanania 2011</i>	OMA vs PBO/SoC	wysoka	290/427 (67,9%)	258/423 (61,0%)
<i>Holgate 2004</i>	<i>Holgate 2004</i>	OMA vs PBO/SoC	wysoka	72/126 (57,1%)	46/120 (38,3%)
<i>INNOVATE</i>	<i>Humbert 2005</i>	OMA vs PBO/SoC	wysoka	124/204 (60,8%)	98/205 (47,8%)
<i>Li 2016</i>	<i>Li 2020</i>	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	106/182 (58,2%)	70/178 (39,3%)
<i>QUALITX</i>	<i>Rubin 2012</i>	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	55/78 (70,5%)	8/38 (21,1%)

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w badaniach uwzględnionych w opisywanym wariancie analizy.

Wykres 93. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku AQLQ: TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.



W tabeli poniżej zamieszczono wyniki obliczeń prowadzonego porównania pośredniego. Model efektów losowych (*random*) lepiej dopasowywał analizowane dane, gdyż wartość wskaźnika DIC w tym modelu była niższa niż ta obserwowana w modelu efektów stałych (*fixed*): 43,386 vs 28,204.

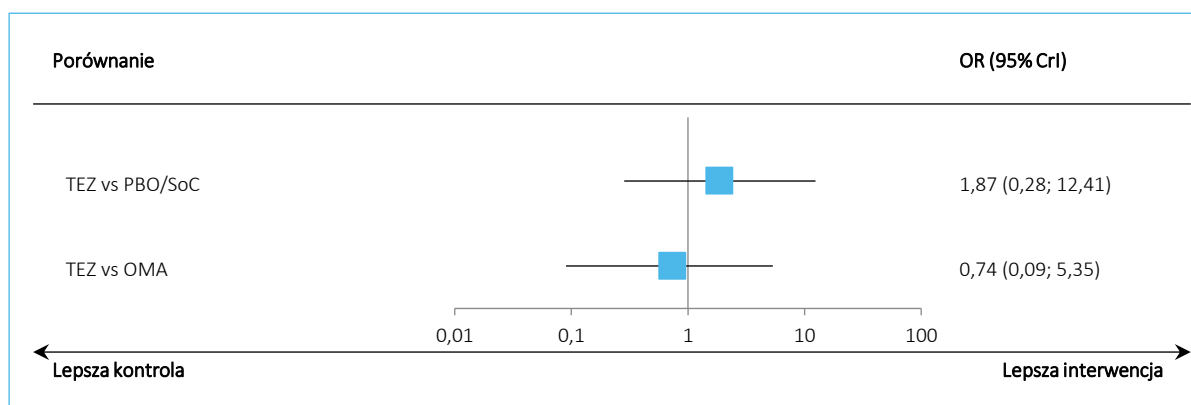
Tabela 187. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku AQLQ: TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 43,386	Model random DIC = 28,204
TEZ vs PBO/SoC	1,87 (1,11; 3,20)	1,87 (0,28; 12,41)
TEZ vs OMA	0,97 (0,56; 1,71)	0,74 (0,09; 5,35)

W porównaniu z omalizumabem, podobny odsetek pacjentów otrzymujących tezepelumab uzyskiwał klinicznie istotną poprawę jakości życia według kwestionariusza AQLQ.

Wyniki modelu efektów losowych (uznanego za lepiej dopasowujący analizowane dane) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 94. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku AQLQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.



Dodatkowo, w tabeli poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego (porównanie interwencji oznaczonej w danej kolumnie vs interwencja oznaczona w danym wierszu) dla modelu efektów losowych, uszeregowane względem rankingu skuteczności (od lewej strony malejąco). W tabeli zamieszczono również wartość parametru SUCRA, która może być interpretowana jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 188. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku AQLQ, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.

OMA	TEZ	PBO/SoC
1,38 (0,19; 11,11)	1,88 (0,28; 12,41)	
2,59 (1,24; 5,88)		
SUCRA		
82,0%	57,1%	10,9%

Tezepelumab uzyskał drugą rangę w rankingu skuteczności. Wartość parametru SUCRA dla tego leku wyniosła 57,1%.

7.5.2 Populacja chorych stosujących przewlekłe OCS – TEZ vs leki biologiczne

7.5.2.1 Podsumowanie wyników

Niektóre z badań prowadzone były w populacji chorych, którzy wyjściowo musieli stosować przewlekłe OCS i w badaniach tych założono w protokole próbę redukcji dawek tych leków – dotyczyło to prawdopodobieństwa zmniejszenia dawki stosowanych OCS o przynajmniej 50% oraz prawdopodobieństwo zakończenia stosowania OCS. Taka populacja była oceniana w badaniach *SOURCE*, *ZONDA*, *VENTURE* oraz *SIRIUS*, które z uwagi na ten fakt były oceniane oddzielnie i nie łączono ich wyników z pozostałymi badaniami w sieciach porównań pośrednich. Dodatkowo ze względu na różnice w odpowiedzi na OCS w zależności od eozynofilii wykonano dodatkowe obliczenia w podgrupach z eozynofilią ≥ 150 oraz ≥ 300 komórek/ μl . W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego dla punktów końcowych ocenianych w populacji ogólnej uwzględnionych badań. Kolorem (według klucza pod tabelą) oznaczono istotność statystyczną ocenianego wyniku.

Tabela 189. Wyników porównania pośredniego: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekłe OCS.

Punkt końcowy	Efekt i jego kierunek korzystny dla TEZ	Minimalna klinicznie istotna różnica na korzyść TEZ	TEZ [anty-TLSP] vs				
			anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
			OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50%	OR (95% CrI) >1	×	×	0,54 (0,20; 1,47)	0,39 (0,14; 1,04)	0,36 (0,14; 0,94)	×
Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50% wśród chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl	OR (95% CrI) >1	×	×	1,54 (0,42; 6,24)	1,10 (0,31; 4,41)	0,83 (0,23; 3,38)	×

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Punkt końcowy	Efekt i jego kierunek korzystny dla TEZ	Minimalna klinicznie istotna różnica na korzyść TEZ	TEZ [anty-TLSP] vs					
			anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R		
			OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200	
Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50% wśród chorych z eozynofilią ≥ 300 komórek/ μ l	OR (95% CrI) >1	×	×	×	×		2,23 (0,21; 72,82)	×
Zakończenie stosowania OCS	OR (95% CrI) >1	×	0,40 (0,07; 1,64)	0,64 (0,16; 2,35)	0,28 (0,08; 0,91)		0,51 (0,22; 1,21)	×

Legenda:

TEZ istotnie lepszy	TEZ liczbowo lepszy	TEZ liczbowo gorszy	TEZ istotnie gorszy
---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

W większości porównań nie stwierdzano różnic w prawdopodobieństwie zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50% pomiędzy tezepelumabem a komparatorami, z wyjątkiem porównania z dupilumabem w dawce 300 mg, gdzie stwierdzono istotnie niższą szansę uzyskania takiego zmniejszenia po zastosowaniu tezepelumabu: OR = 0,36 (95% CrI: 0,14; 0,94). Analogicznie, prawdopodobieństwo zakończenia stosowania OCS było podobne u chorych otrzymujących tezepelumab w porównaniu z omalizumabem, mepolizumabem oraz dupilumabem, natomiast dla porównania z benralizumabem obserwowano istotne zmniejszenie szansy zakończenia stosowania OCS po stronie tezepelumabu: OR = 0,28 (95% CrI: 0,08; 0,91).

Należy przy tym mieć na uwadze ograniczenia przedstawionej analizy związane z ograniczeniami badania *SOURCE*. W badaniu *SOURCE* widoczna była duża odpowiedź w grupie placebo; odsetek pacjentów w grupie PBO (+ SoC) uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję dawki OCS był wysoki (69,7%), co powoduje, że efekt względny jest mniejszy liczbowo, mimo iż w grupie TEZ (+ SOC) odsetek pacjentów był jeszcze wyższy (74,3%). Obserwowany odsetek chorych z redukcją OCS w grupie placebo badania *SOURCE* był znacznie większy niż w pozostałych badaniach oceniających redukcję dawki OCS – *SIRIUS* dla mepolizumabu, *ZONDA* dla benralizumabu, *VENTURE* dla dupilumabu, w których odsetki pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję dawki OCS w grupach placebo wyniosły odpowiednio 33,3%, 37,3% i 53,3%. Należy jednak zwrócić uwagę, że okres redukcji dawki OCS w badaniu *SOURCE* wynosił 36 tygodni i był znacznie dłuższy niż w pozostałych badaniach – 16 tygodni w *VENTURE* i *SIRIUS*, 20 tygodni w *ZONDA*. Dłuższy okres w badaniu *SOURCE* umożliwił wszystkim pacjentom, również tym leczonym PBO + SOC, większą redukcję ich dziennych dawek OCS w porównaniu z pozostałymi badaniami. Ponadto zgodnie z protokołem badania *SOURCE*, badacze byli zachęceni do rozważenia kontynuacji redukcji dziennej dawki OCS także u chorych, u których wystąpiły zaostrzenia lub u których nie osiągnięto pełnej kontroli astmy. Dlatego pacjenci leczeni PBO + SoC mieli możliwość dalszego zmniejszania dawki OCS pomimo wyższego wskaźnika zaostrzeń niż u chorych leczonych TEZ + SoC. W pozostałych podobnych badaniach dla komparatorów dalsza redukcja dawki OCS nie była możliwa po wystąpieniu jednego lub dwóch zaostrzeń astmy lub przy niespełnieniu kryteriów kontroli astmy. Dodatkowo w badaniu *SOURCE* duży odsetek pacjentów (34%) miał wyjściową liczbę eozynofili < 150 komórek/ μl , 65% pacjentów ≤ 300 komórek/ μl , a tylko 35% pacjentów miało wysoką eozynofilię, czyli > 300 komórek/ μl . U pacjentów z astmą „nie-eozynofilową” obserwuje się gorszą odpowiedź na kortykosteroidy i dlatego można łatwiej zmniejszyć dawkę OCS. Oczywiście trudno jednoznacznie ocenić ilu z tych chorych rzeczywiście nie wykazywało fenotypu eozynofilowego (prawdziwa astma nie-eozynofilowa), a u ilu niska eozynofilia była konsekwencją przewlekłego stosowania OCS. Niemniej w badaniach *ZONDA* i *SIRIUS* nie włączano pacjentów z eozynofilią poniżej

150 komórek/ μ l, a w badaniu VENTURE około 29% chorych miało taką eozynofilię i co ciekawe także obserwowano w placebo wysoką częstość redukcji dawek OCS ($\geq 50\%$ redukcję dawki u 54%).

Mając na uwadze powyższe przeprowadzono dodatkową analizę w podgrupach chorych z eozynofilią powyżej progu 150 komórek/ μ l, w tym wariacie w żadnym porównaniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic, a dodatkowo zmienił się kierunek efektu w przypadku porównania z MEP i BEN (tezepelumab zwiększał liczbowo szansę zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%). Podobnie w przypadku progu 300 komórek/ μ l zmienił się kierunek efektu w porównaniu z DUP, gdzie w wariacie podstawowym obserwowano istotne różnice na niekorzyść tezepelumabu.

7.5.2.2 Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50%

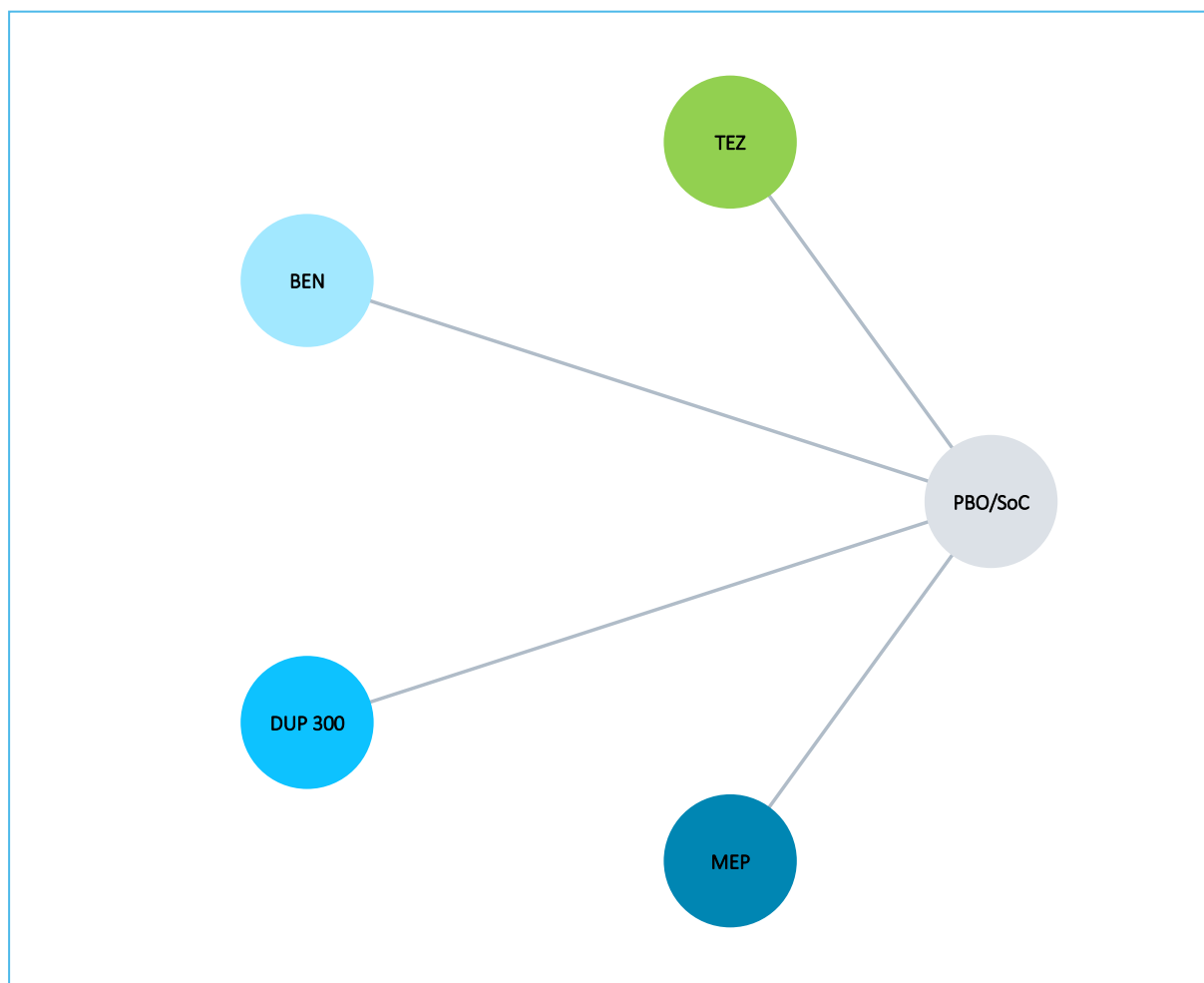
Analizę prawdopodobieństwa zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50% oceniano w populacji chorych stosujących wyjściowo OCS badań *SOURCE*, *ZONDA*, *VENTURE* oraz *SIRIUS*. Wyjściowe dane (liczbę oraz odsetek pacjentów uzyskujących opisywane zmniejszenie zużycia OCS) zebrano w tabeli poniżej. Dodatkowo, w podrozdziałach podsumowano (bez szczegółowego opisu) wyniki oceny tego punktu końcowego w populacji pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μ l oraz ≥ 300 komórek/ μ l.

Tabela 190. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	n/N (%)	n/N (%)
<i>SOURCE</i>	<i>Corren 2017</i>	TEZ vs PBO/SoC	wysoka	55/74 (74,3%)	53/76 (69,7%)
<i>ZONDA</i>	<i>Nair 2017</i>	BEN vs PBO/SoC	wysoka	48/73 (65,8%)	28/75 (37,3%)
<i>VENTURE</i>	<i>Rabe 2018</i>	DUP vs PBO/SoC	wysoka	82/103 (79,6%)	57/107 (53,3%)
<i>SIRIUS</i>	<i>Bel 2014</i>	MEP vs PBO/SoC	wysoka	37/69 (53,6%)	22/66 (33,3%)

Sieć, którą tworzyły interwencje uwzględnione w ocenianych badaniach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 95. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.



Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, prezentując zarówno wynik uzyskany w modelu efektów stałych (*fixed*), jak również wynik modelu efektów losowych (*random*). Model efektów stałych wybrano jako lepiej dopasowujący analizowane dane – wartości parametru DIC dla obu rozpatrywanych modeli były zbliżone (16,122 vs 16,090), więc w obliczeniach preferowano model efektów stałych

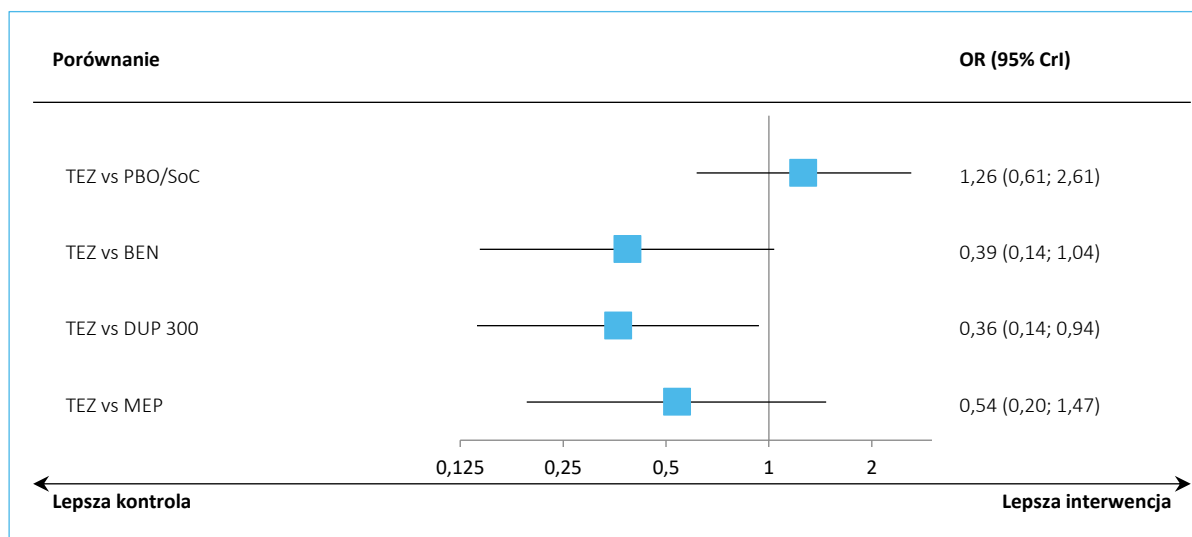
Tabela 191. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 16,122	Model random DIC = 16,090
TEZ vs PBO/SoC	1,26 (0,61; 2,61)	1,26 (0,24; 6,55)
TEZ vs BEN	0,39 (0,14; 1,04)	0,39 (0,04; 3,94)
TEZ vs DUP 300	0,36 (0,14; 0,94)	0,36 (0,04; 3,67)
TEZ vs MEP	0,54 (0,20; 1,47)	0,54 (0,05; 5,54)

W większości przeprowadzonych porównań nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą tezepelumabu oraz analizowanymi komparatorami – wyjątek stanowiło porównanie z dupilumabem w dawce 300 mg, w którym odnotowano istotne zmniejszenie szansy uzyskania zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: OR = 0,36 (95% CrI: 0,14; 0,94).

Wyniki modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 96. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.



Dodatkowo, w tabeli poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego (porównanie interwencji oznaczonej w danej kolumnie vs interwencja oznaczona w danym wierszu) dla modelu efektów losowych, uszeregowane względem rankingu skuteczności (od lewej strony malejąco). W tabeli zamieszczono

również wartość parametru SUCRA, która może być interpretowana jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 192. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.

DUP 300								
1,06 (0,42; 2,66)	BEN							
1,48 (0,58; 3,78)	1,40 (0,52; 3,72)	MEP						
2,76 (1,07; 7,14)	2,59 (0,96; 7,01)	1,86 (0,68; 5,11)	TEZ					
3,48 (1,90; 6,51)	3,27 (1,67; 6,51)	2,35 (1,17; 4,78)	1,26 (0,61; 2,61)	PBO/SoC				
SUCRA								
83,3%	79,2%	58,3%	22,5%	6,8%				

Tezepelumab uzyskał wskaźnik SUCRA wynoszący 22,5%, co klasyfikowało go na 4 miejscu w rankingu skuteczności ocenianych leków.

7.5.2.2.1 Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50%, populacja chorych z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l

Tabela 193. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	n/N (%)	n/N (%)
SOURCE	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	wysoka	42/47 (89,4%)	37/52 (71,2%)
ZONDA	Nair 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	48/73 (65,8%)	28/75 (37,3%)
VENTURE	Rabe 2018	DUP vs PBO/SoC	wysoka	62/81 (76,5%)	30/69 (43,5%)
SIRIUS	Bel 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	37/69 (53,6%)	22/66 (33,3%)

Wykres 97. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekłe OCS z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l.

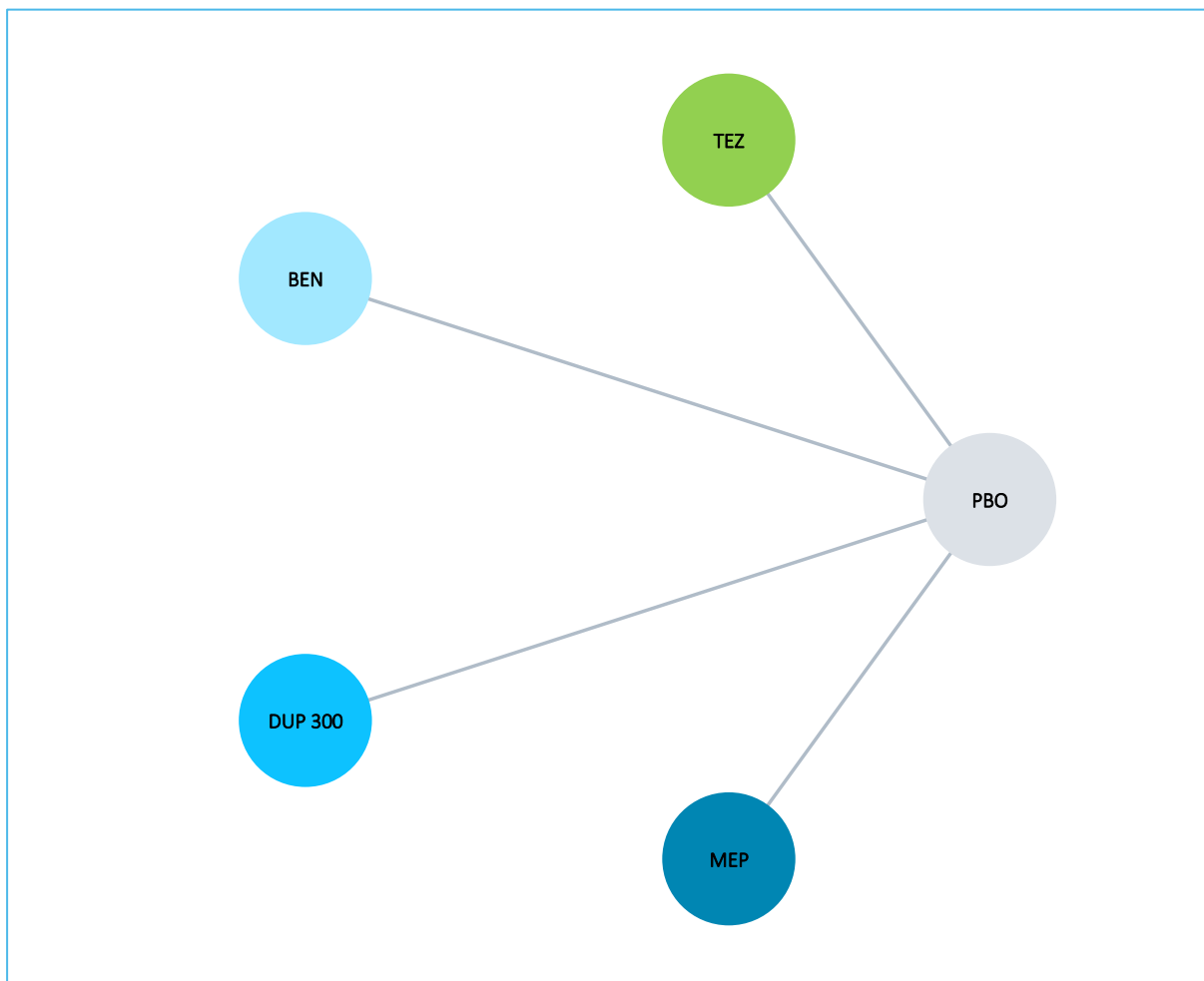


Tabela 194. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekłe OCS z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 16,195	Model random DIC = 16,186
TEZ vs PBO/SoC	3,58 (1,23; 12,22)	3,60 (0,47; 29,14)
TEZ vs BEN	1,10 (0,31; 4,41)	1,10 (0,07; 18,17)
TEZ vs DUP 300	0,83 (0,23; 3,38)	0,83 (0,05; 13,93)
TEZ vs MEP	1,54 (0,42; 6,24)	1,55 (0,10; 25,50)

Wykres 98. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l.

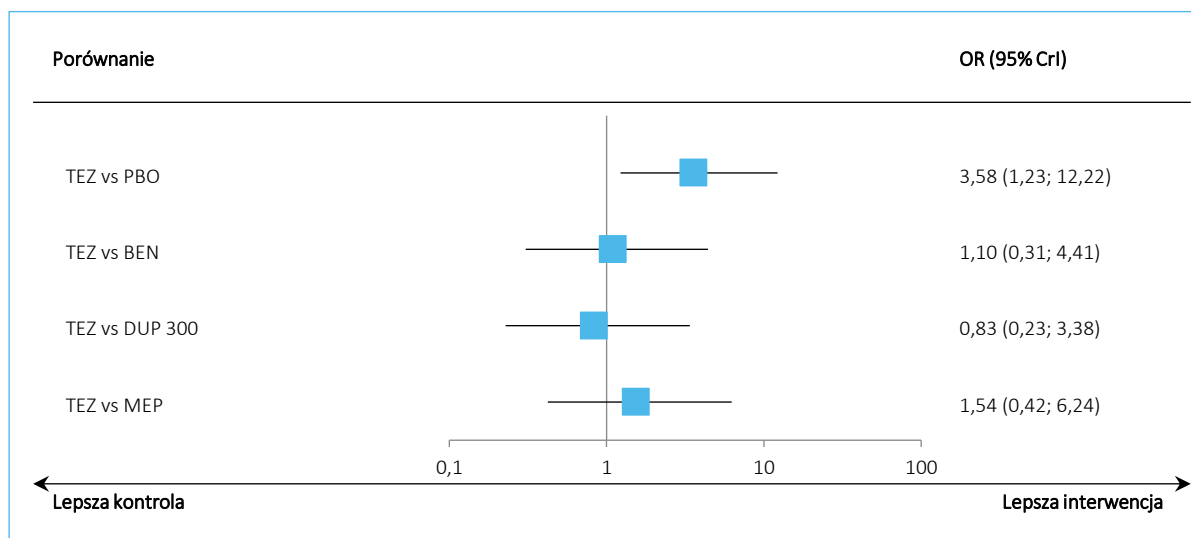


Tabela 195. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μ l.

DUP 300	TEZ	BEN	MEP	PBO/SoC
1,18 (0,30; 4,39)				
1,32 (0,50; 3,52)	1,11 (0,31; 4,41)			
1,85 (0,68; 5,01)	1,56 (0,42; 6,24)	1,40 (0,53; 3,71)		
4,33 (2,15; 8,89)	3,66 (1,23; 12,22)	3,28 (1,68; 6,53)	2,34 (1,17; 4,76)	
SUCRA				
80,1%	67,0%	62,0%	40,4%	0,4%

7.5.2.2.2 Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50%, populacja chorych z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μ l

Tabela 196. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μ l.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	n/N (%)	n/N (%)
SOURCE	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	wysoka	27/28 (96,4%)	17/24 (70,8%)
VENTURE	Rabe 2018	DUP vs PBO/SoC	wysoka	42/48 (87,5%)	21/41 (51,2%)

Wykres 99. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekłe OCS z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μ l.

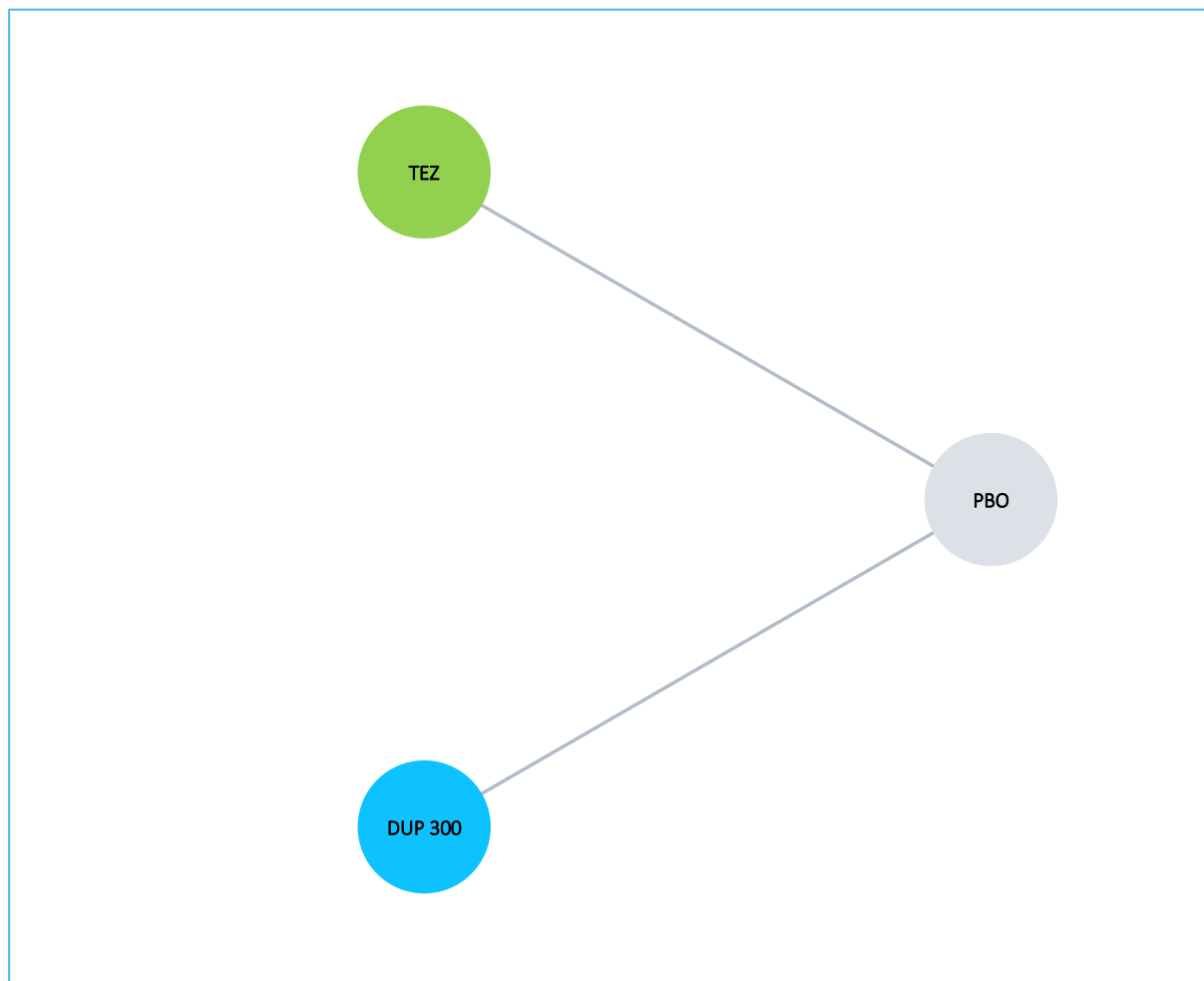


Tabela 197. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekłe OCS z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μ l.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 8,452	<u>Model random</u> DIC = 8,423
TEZ vs PBO/SoC	15,52 (2,08; 456,49)	16,32 (0,65; 917,67)
TEZ vs DUP 300	2,23 (0,21; 72,82)	2,36 (0,03; 287,71)

Wykres 100. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekłe OCS z liczbą eozynofilii ≥ 300 komórek/ μl .

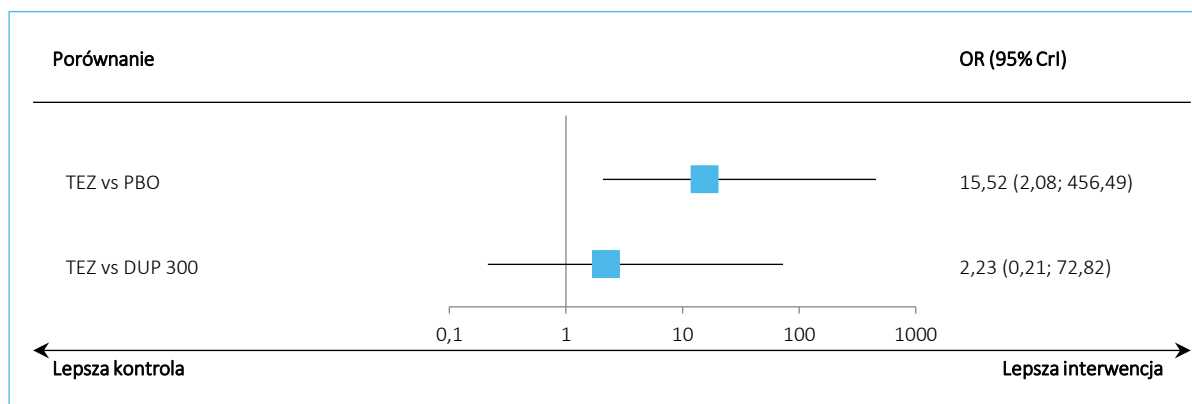


Tabela 198. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekłe OCS z liczbą eozynofilii ≥ 300 komórek/ μl .

TEZ	DUP 300	PBO
2,58 (0,21; 72,82)		
18,49 (2,08; 456,49)	7,17 (2,53; 22,35)	
SUCRA		
86,5%	63,4%	0,1%

7.5.2.3 Zakończenie stosowania OCS

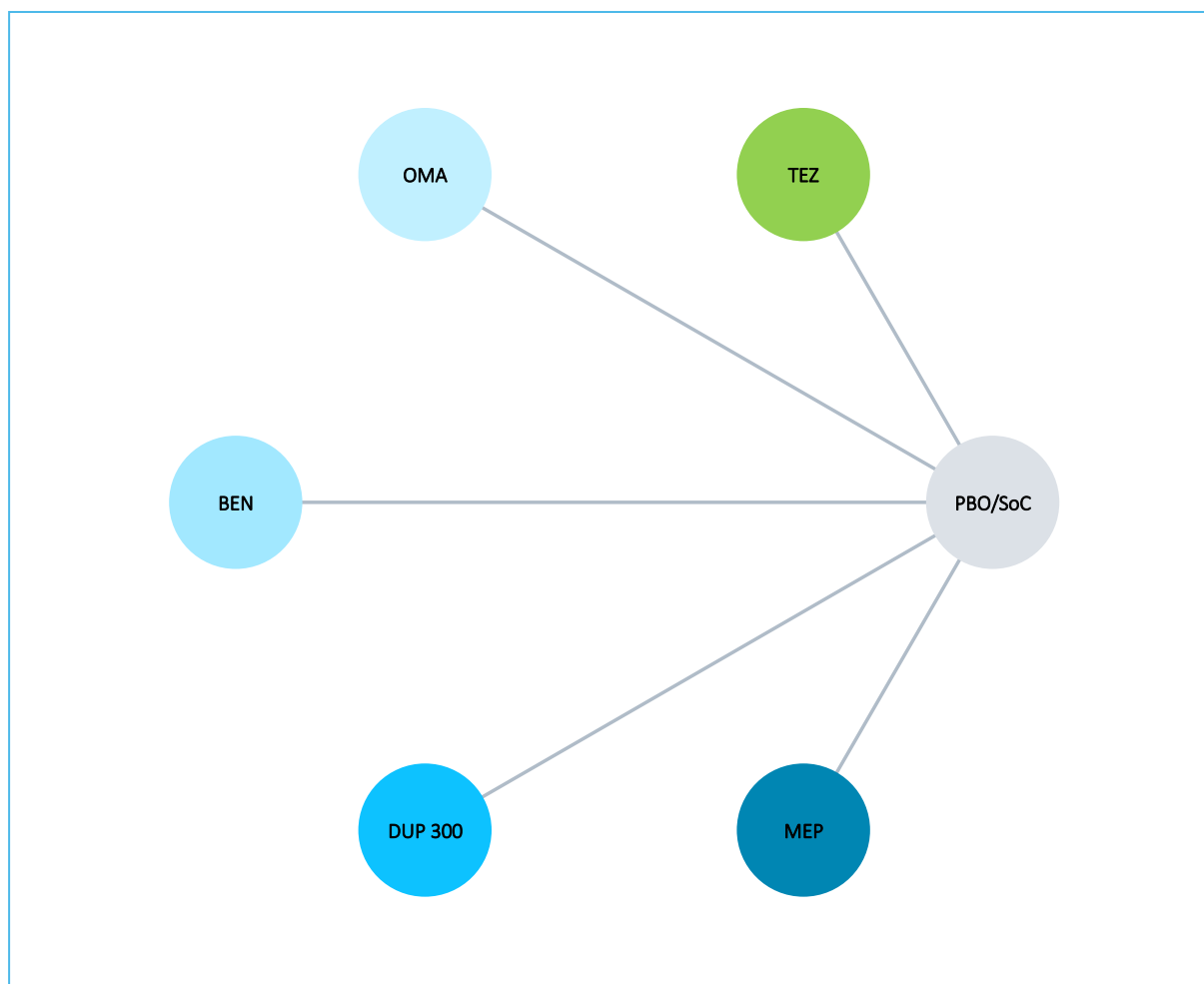
Informacje odnośnie zakończenia stosowania OCS w wyniku prowadzonej terapii lekami biologicznymi odnaleziono w badaniach *SOURCE*, *ZONDA*, *VENTURE* oraz *SIRIUS*, ukierunkowanych na ocenę wpływu leczenia tezepelumabem, benralizumabem, dupilumabem oraz mepolizumabem na stosowane leczenie OCS, a także dodatkowo w badaniu *EXALT*, oceniającym omalizumab. Ocenę wykonano w populacji pacjentów, którzy wyjściowo otrzymywali OCS. Ocena w zależności od progu eozynofilii nie była możliwa ze względu na brak danych po stronie badania *SOURCE*. Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 199. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny zakończenia stosowania OCS: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka OCS	n/N (%)	n/N (%)
SOURCE	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	wysoka	40/74 (54,1%)	35/76 (46,1%)
EXALT	Siergiejko 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	19/59 (32,2%)	3/23 (13,0%)
ZONDA	Nair 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	22/42 (52,4%)	8/42 (19,0%)
VENTURE	Rabe 2018	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	54/103 (52,4%)	31/106 (29,2%)
SIRIUS	Bel 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	10/69 (14,5%)	5/66 (7,6%)

Sieć, którą tworzyły interwencje uwzględnione w ocenianych badaniach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 101. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zakończenia stosowania OCS: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w opisywanym wariancie analizy. Z uwagi na zbliżone wartości parametru DIC dla obu rozpatrywanych modeli statystycznych: modelu efektów stałych (*fixed*), DIC = 20,339 oraz modelu efektów losowych (*random*), DIC = 20,320, za lepiej dopasowujący analizowane dane uznano model efektów stałych.

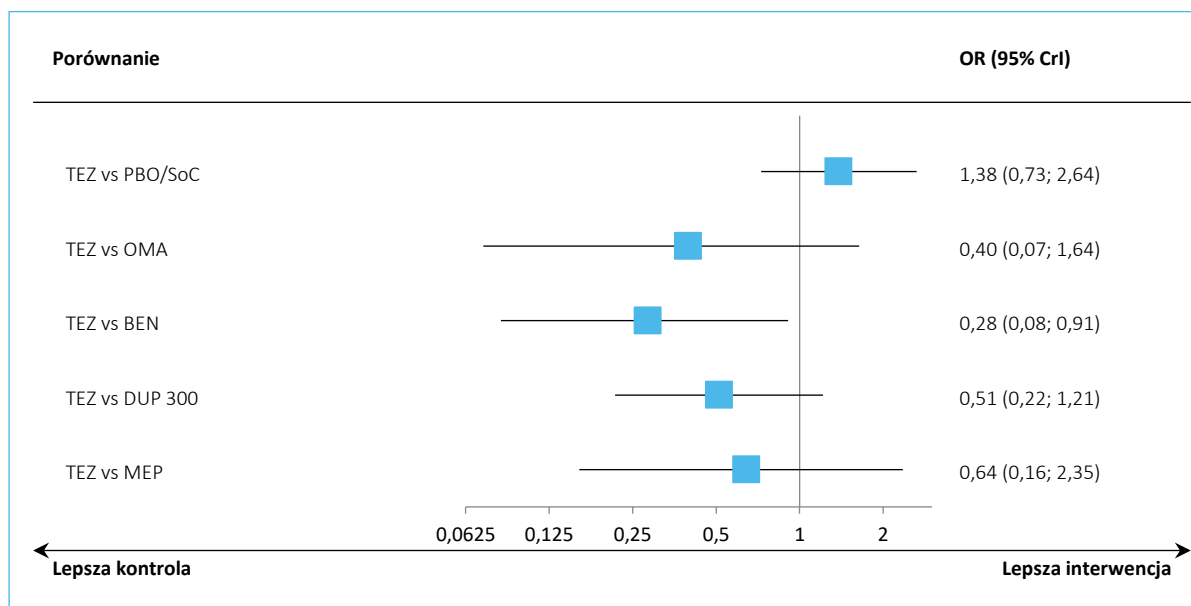
Tabela 200. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zakończenia stosowania OCS: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 20,339	Model random DIC = 20,320
TEZ vs PBO/SoC	1,38 (0,73; 2,64)	1,39 (0,20; 9,84)
TEZ vs OMA	0,40 (0,07; 1,64)	0,39 (0,02; 7,54)
TEZ vs BEN	0,28 (0,08; 0,91)	0,28 (0,02; 4,87)
TEZ vs DUP 300	0,51 (0,22; 1,21)	0,51 (0,03; 8,07)
TEZ vs MEP	0,64 (0,16; 2,35)	0,64 (0,03; 11,59)

W większości wykonanych porównań nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy tezepelumabem a pozostałymi interwencjami – wyjątek stanowiło porównanie tezepelumabu z benralizumabem, w którym zaobserwowano istotne zmniejszenie szansy zakończenia stosowania OCS u osób otrzymujących tezepelumab, w porównaniu z chorymi otrzymującymi benralizumab, OR = 0,28 (95% CrI: 0,08; 0,91).

Wyniki uzyskane w modelu efektów stałych (*fixed*) podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 102. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zakończenia stosowania OCS, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań każdej z interwencji w modelu efektów stałych, uszeregowane według malejącego rankingi skuteczności (od lewej do prawej). Przedstawione stosunki częstości zaostrzeń wraz z ich przedziałami wiarygodności oznaczały porównanie interwencji określonej daną kolumną, z interwencją określoną danym wierszem. Wyższemu rankingowi danej interwencji odpowiadała wyższa wartość parametru SUCRA, który może być interpretowany jako proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana.

Tabela 201. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingi skuteczności, ocena zakończenia stosowania OCS, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.

BEN		OMA		DUP 300		MEP		TEZ		PBO/SoC	
1,36 (0,22; 7,17)		1,34 (0,32; 6,92)		1,24 (0,32; 4,43)		1,57 (0,42; 6,23)		1,38 (0,73; 2,64)			
1,82 (0,59; 5,89)		2,61 (0,61; 13,81)		1,95 (0,82; 4,63)		2,18 (0,70; 7,41)		3,55 (1,10; 11,94)			
2,26 (0,47; 10,42)		3,62 (0,99; 16,98)		2,70 (1,53; 4,81)		4,91 (1,86; 13,76)		4,91 (1,86; 13,76)			
SUCRA											
86,5%		71,2%		61,7%		49,3%		25,6%		5,6%	

Tezepelumab uzyskał wynik SUCRA 25,6% i został sklasyfikowany na piątym miejscu w rankingi skuteczności według tego parametru.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

7.5.3 Tezepelumab w podgrupach fenotypowych astmy

- **Tezepelumab w podgrupach fenotypowych astmy:** w tym wariancie przeprowadzono porównanie tezepelumabu w podgrupie chorych prezentujących fenotyp zgodny z fenotypem dedykowanym ocenianemu komparatorowi, zgodnie z kryteriami programu lekowego (w przypadku eozynofilii przy różnych progach możliwie zbliżonych do zapisów programu lekowego):
 - astma eozynofilowa (≥ 150 komórek/ μl) – tezepelumab vs mepolizumab, benralizumab oraz dupilumab;
 - astma eozynofilowa (≥ 300 komórek/ μl) – tezepelumab vs mepolizumab, benralizumab oraz dupilumab;
 - astma alergiczna (alergia na całoroczne alergeny wziewne, alternatywny wariant uwzględniający populację kwalifikującą się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ) – tezepelumab vs omalizumab oraz dupilumab (w tym przypadku w populacji z astmą alergiczną i eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl zgodnie z zapisami programu; dodatkowo wykonano warianty obliczeń dla porównania TEZ vs DUP, w których po stronie tezepelumabu również wykorzystano analogiczną populację).

7.5.3.1 Astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP

7.5.3.1.1 Podsumowanie wyników

Tabela 202. Wyniki porównania pośredniego: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Punkt końcowy	Efekt i jego kierunek korzystny dla TEZ	Minimalna klinicznie istotna różnica na korzyść TEZ	TEZ [anty-TLSP] vs				
			anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
			OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Roczna częstość zaostrzeń (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI) <1	$\leq 0,80$ (20% zmniejszenie częstości)	×	0,83 (0,62; 1,12)	0,64 (0,50; 0,83)	0,80 (0,58; 1,11)	0,82 (0,60; 1,13)
FEV1	MD (95% CrI) >0	$\geq 0,1$ l	×	0,06 (-0,02; 0,14)	0,04 (-0,03; 0,11)	0,01 (-0,10; 0,12)	-0,06 (-0,17; 0,05)
ACQ	MD (95% CrI) <0	$\leq -0,5$ punktu	×	0,01 (-0,45; 0,47)	-0,12 (-0,52; 0,31)	-0,15 (-0,70; 0,40)	0,01 (-0,54; 0,56)
AQLQ	MD (95% CrI) >0	$\geq 0,5$ punktu	×	×	0,22 (0,01; 0,42)	×	×

Legenda:

TEZ istotnie lepszy	TEZ liczbowo lepszy	TEZ liczbowo gorszy	TEZ istotnie gorszy	TEZ klinicznie lepszy
---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-----------------------

Tezepelumab w porównaniu z każdym z leków biologicznych zmniejszał roczną częstość zaostrzeń astmy, ale jedyne istotne wyniki odnotowano dla porównania z benralizumabem, w analizie, gdzie uwzględniano dane dla pacjentów z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl : 0,64 (95% CrI: 0,50; 0,83), co było jednocześnie klinicznie istotnym wynikiem. W obliczeniach zakładających taki próg eozynofilii obserwowano również istotną statystycznie (ale nie klinicznie) poprawę jakości życia chorych (zmiana AQLQ), w porównaniu z benralizumabem: MD = 0,22 punktu (95% CrI: 0,01; 0,42). Nie odnotowano natomiast istotnych różnic w czynności płuc (FEV1) oraz kontroli astmy (ACQ) pomiędzy ocenianymi interwencjami.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

7.5.3.1.2 Roczna częstość zaostrzeń (AAER)

Tabela 203. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
NAVIGATOR/PATHWAY	Corren 2023b	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,37 (0,30; 0,46)	-0,9943	0,1090
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,51 (0,39; 0,65)	-0,6733	0,1303
CALIMA	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,64 (0,50; 0,81)	-0,4463	0,1231
SIROCCO	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,58 (0,46; 0,74)	-0,5447	0,1213
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,47 (0,35; 0,63)	-0,7550	0,1499
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,42 (0,31; 0,56)	-0,8675	0,1509
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,46 (0,36; 0,59)[^]	-0,7746	0,1230
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,45 (0,36; 0,57)[^]	-0,7949	0,1200

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] rate ratio obliczono na podstawie danych o średniej częstości zaostrzeń w analizowanych grupach oraz danych odnośnie czasu ekspozycji (pacjento-lata), według metody przedstawionej w Cochrane Handbook (Higgins 2022): częstość 0,53 vs 1,15 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 0,56 vs 1,24 dla DUP 200 vs PBO/SoC, jako czas ekspozycji przyjęto liczbę pacjentów w każdej grupie z uwagi na fakt, że badanie prowadzono przez 52 tygodnie: 228 vs 127 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 223 vs 126 dla DUP 200 vs PBO/SoC.

Wykres 103. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

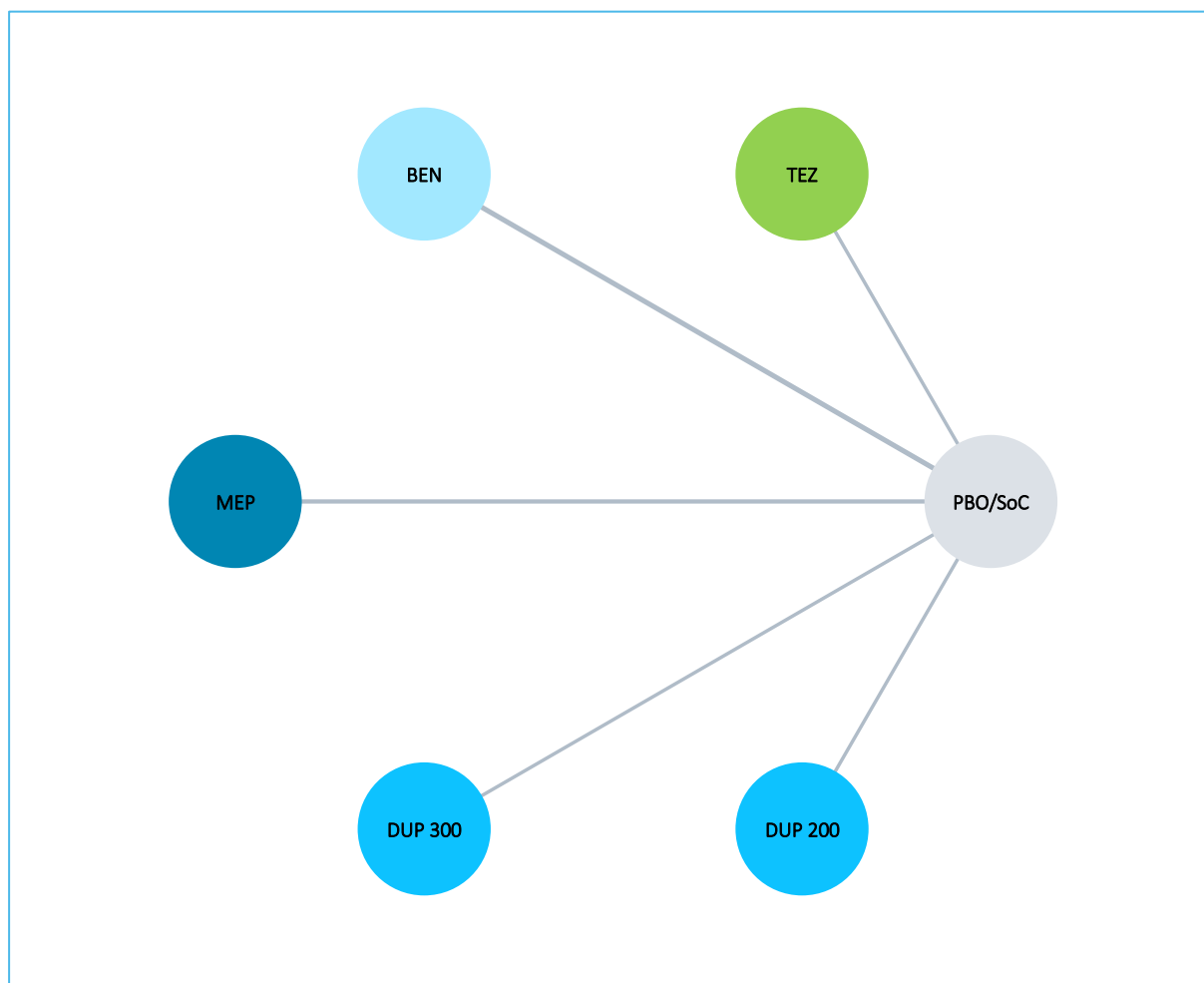


Tabela 204. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 11,896	<u>Model random</u> DIC = 13,476
TEZ vs PBO/SoC	0,37 (0,30; 0,46)	0,37 (0,23; 0,60)
TEZ vs BEN	0,64 (0,50; 0,83)	0,64 (0,37; 1,13)
TEZ vs MEP	0,83 (0,62; 1,12)	0,83 (0,46; 1,52)
TEZ vs DUP 300	0,80 (0,58; 1,11)	0,80 (0,40; 1,59)
TEZ vs DUP 200	0,82 (0,60; 1,13)	0,82 (0,42; 1,63)

Wykres 104. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów stałych (*fixed*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

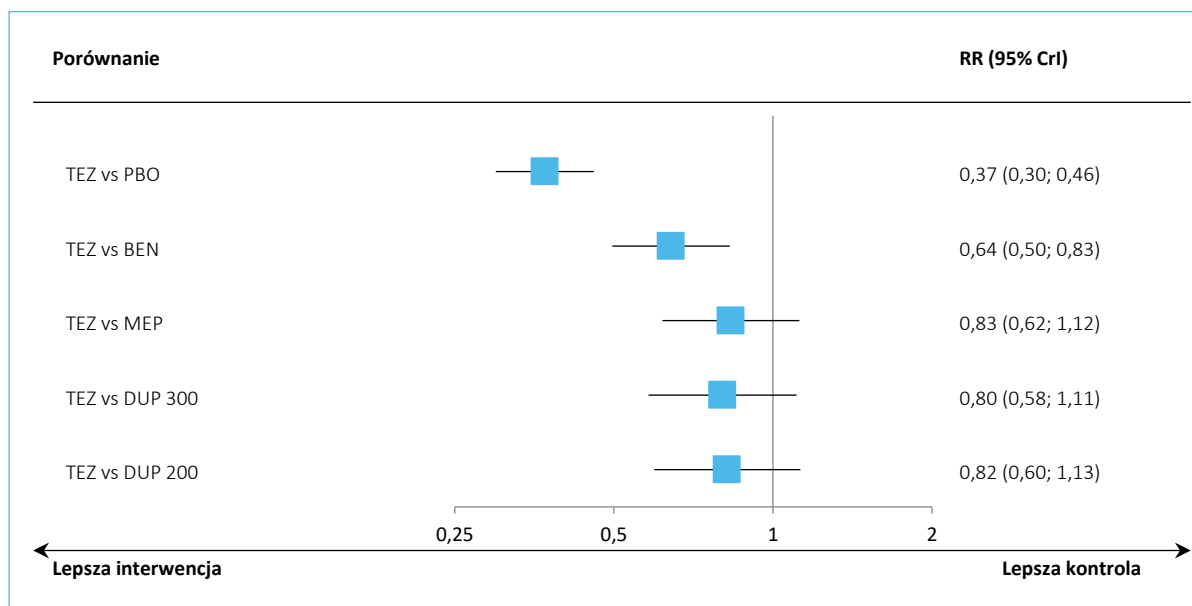


Tabela 205. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów stałych (*fixed*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

TEZ	MEP	DUP 200	DUP 300	BEN	PBO/SoC
0,83 (0,62; 1,12)					
0,82 (0,60; 1,13)	0,98 (0,72; 1,35)				
0,80 (0,58; 1,11)	0,96 (0,70; 1,33)	0,98 (0,70; 1,37)			
0,64 (0,50; 0,83)	0,77 (0,60; 0,99)	0,78 (0,59; 1,03)	0,80 (0,60; 1,06)		
0,37 (0,30; 0,46)	0,44 (0,36; 0,55)	0,45 (0,36; 0,57)	0,46 (0,36; 0,59)	0,58 (0,50; 0,66)	
SUCRA					
93,7%	64,4%	61,5%	57,9%	22,4%	0,0%

7.5.3.1.3 FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela

Tabela 206. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,17 (0,11; 0,23)	0,0306
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,16 (0,09; 0,23)	0,0357
CALIMA	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,12 (0,04; 0,19)	0,0383
SIROCCO	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,16 (0,09; 0,24)	0,0388

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
SOLANA	Panettieri 2020	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,06 (-0,02; 0,14)	0,0401
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,10 (0,01; 0,18)	0,0441
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,12 (0,05; 0,19)	0,0370
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,16 (0,07; 0,26)	0,0485
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,23 (0,14; 0,33)	0,0485

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92).

Wykres 105. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena FEV1: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

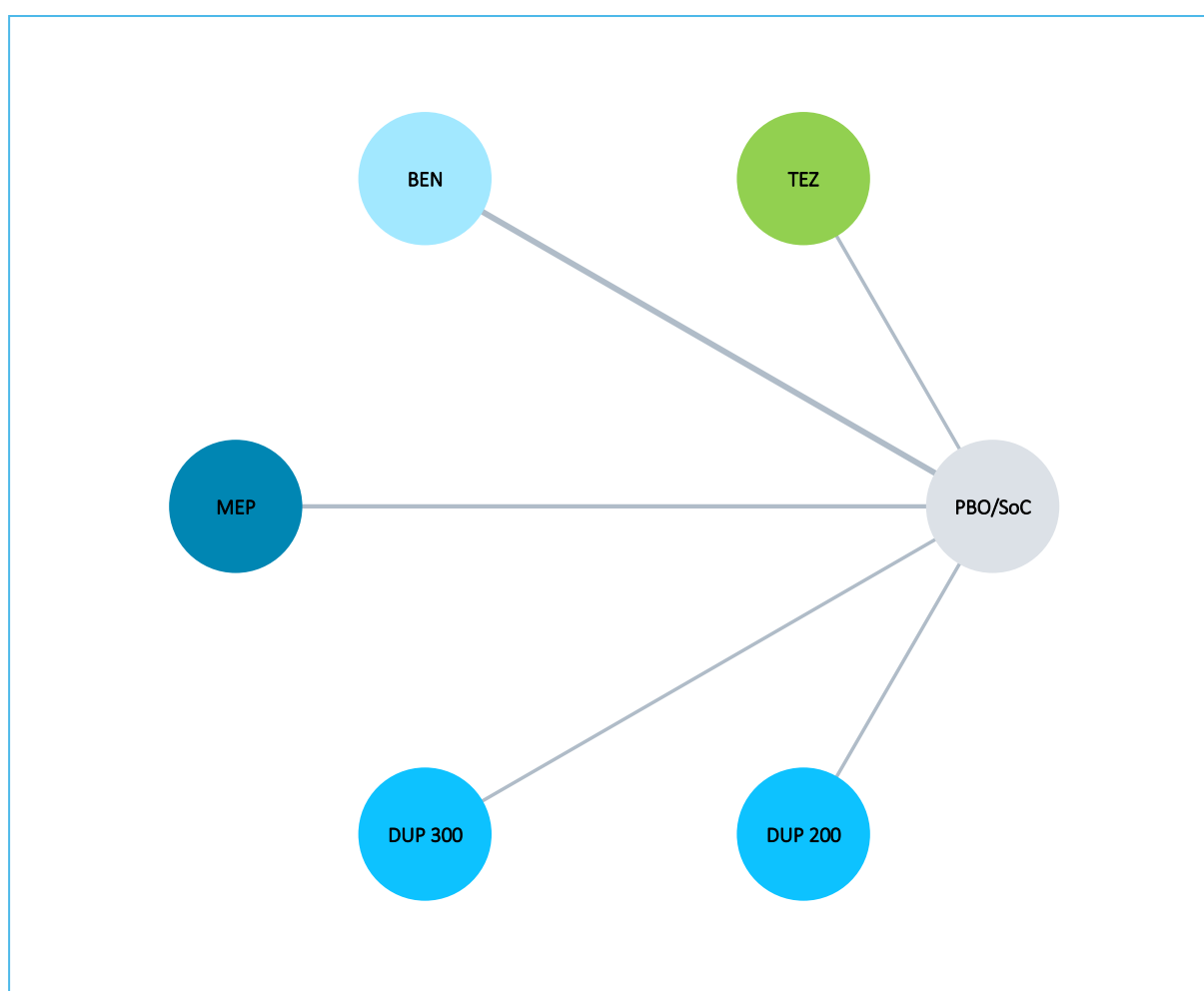


Tabela 207. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 14,990	Model random DIC = 15,953
TEZ vs PBO/SoC	0,17 (0,11; 0,23)	0,17 (0,04; 0,30)
TEZ vs BEN	0,04 (-0,03; 0,11)	0,04 (-0,10; 0,19)
TEZ vs MEP	0,06 (-0,02; 0,14)	0,06 (-0,10; 0,22)
TEZ vs DUP 300	0,01 (-0,10; 0,12)	0,01 (-0,19; 0,21)
TEZ vs DUP 200	-0,06 (-0,17; 0,05)	-0,06 (-0,26; 0,14)

Wykres 106. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1, model efektów stałych (*fixed*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

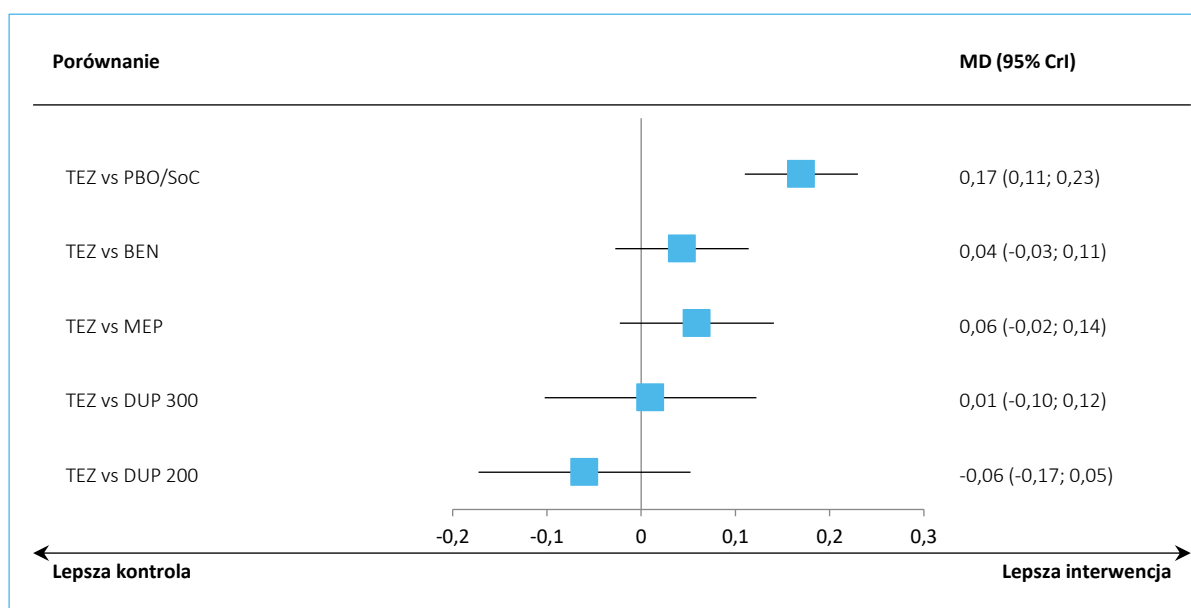


Tabela 208. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena FEV1, model efektów stałych (*fixed*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

DUP 200	TEZ	DUP 300	BEN	MEP	PBO/SoC
0,06 (-0,05; 0,17)					
0,07 (-0,06; 0,20)	0,01 (-0,10; 0,12)				
0,10 (0,00; 0,21)	0,04 (-0,03; 0,11)	0,03 (-0,07; 0,14)			
0,12 (0,01; 0,23)	0,06 (-0,02; 0,14)	0,05 (-0,06; 0,16)	0,02 (-0,05; 0,08)		
0,23 (0,14; 0,32)	0,17 (0,11; 0,23)	0,16 (0,07; 0,25)	0,13 (0,09; 0,16)	0,11 (0,06; 0,17)	
SUCRA					
93,2%	70,5%	62,7%	41,5%	32,2%	0,0%

7.5.3.1.4 Kontrola astmy ACQ

Tabela 209. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ACQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,41 (-0,56;-0,27)	0,0740
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,46 (-0,65;-0,27)	0,0969
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,22 (-0,39;-0,06)	0,0842
SIROCCO	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,15 (-0,31; 0,02)	0,0842
SOLANA	Panettieri 2020	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,40 (-0,60;-0,19)	0,1059
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	-0,44 (-0,63;-0,25)	0,0969
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO/SoC	wysoka	-0,40 (-0,60;-0,20)	0,1020
QUEST 300	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	-0,26 (-0,51;-0,01)[^]	0,1281
QUEST 200	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	-0,42 (-0,66;-0,18)[^]	0,1221

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

[^] dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji: DUP 300 vs PBO/SoC średnia zmiana -1,60 (SE: 0,08) vs -1,34 (SE: 0,1), N = 228 vs N = 127, DUP 200 vs PBO/SoC średnia zmiana -1,59 (SE: 0,07) vs -1,17 (SE: 0,1), N = 223 vs N = 126; różnicę średnich następnie obliczono z tych danych według standardowych metod.

Wykres 107. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena ACQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

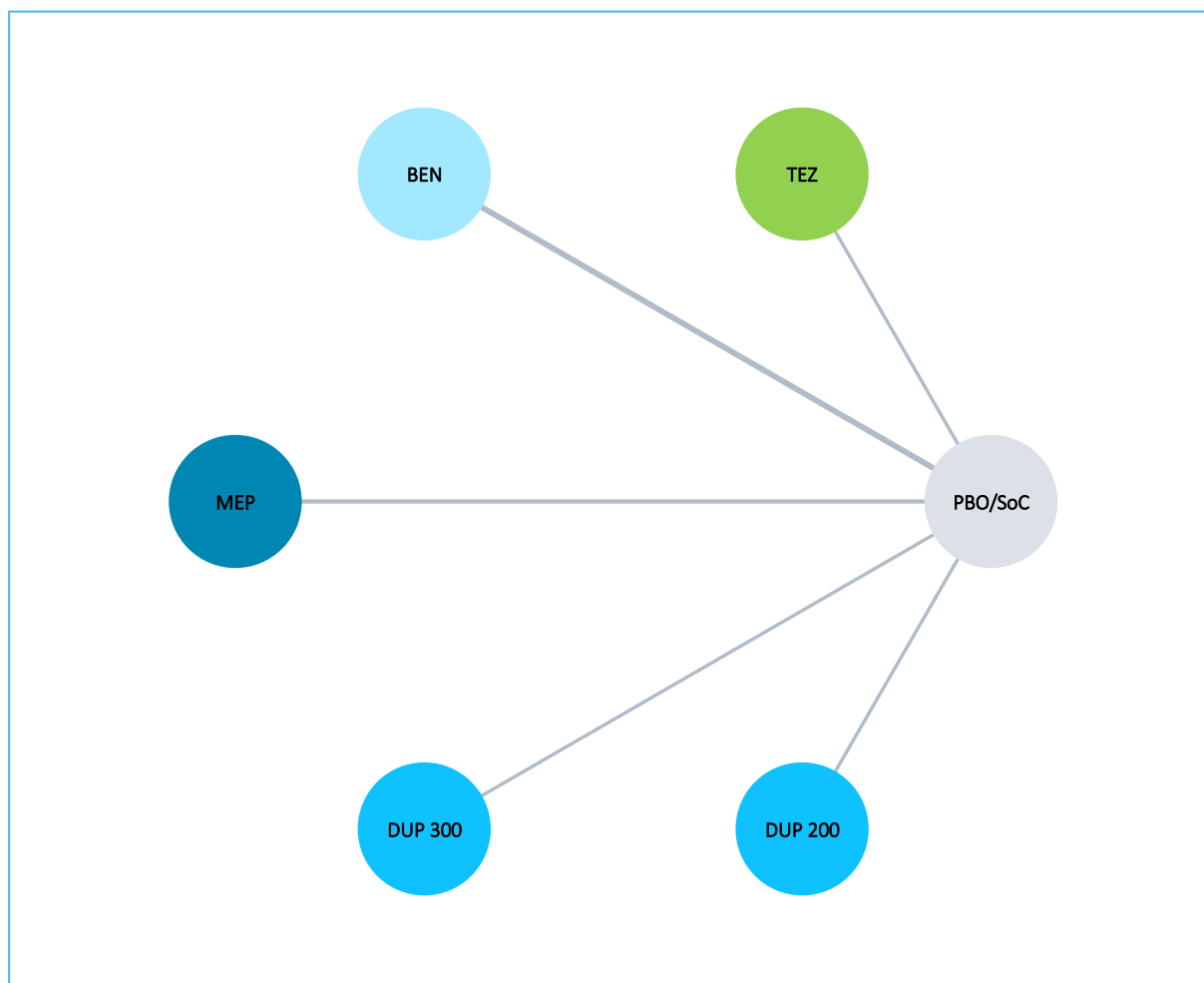


Tabela 210. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 17,582	Model random DIC = 17,050
TEZ vs PBO/SoC	-0,41 (-0,55; -0,27)	-0,41 (-0,78; -0,04)
TEZ vs BEN	-0,12 (-0,30; 0,05)	-0,12 (-0,52; 0,31)
TEZ vs MEP	0,01 (-0,19; 0,21)	0,01 (-0,45; 0,47)
TEZ vs DUP 300	-0,15 (-0,44; 0,14)	-0,15 (-0,70; 0,40)
TEZ vs DUP 200	0,01 (-0,27; 0,29)	0,01 (-0,54; 0,56)

Wykres 108. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ, model efektów losowych (*random*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

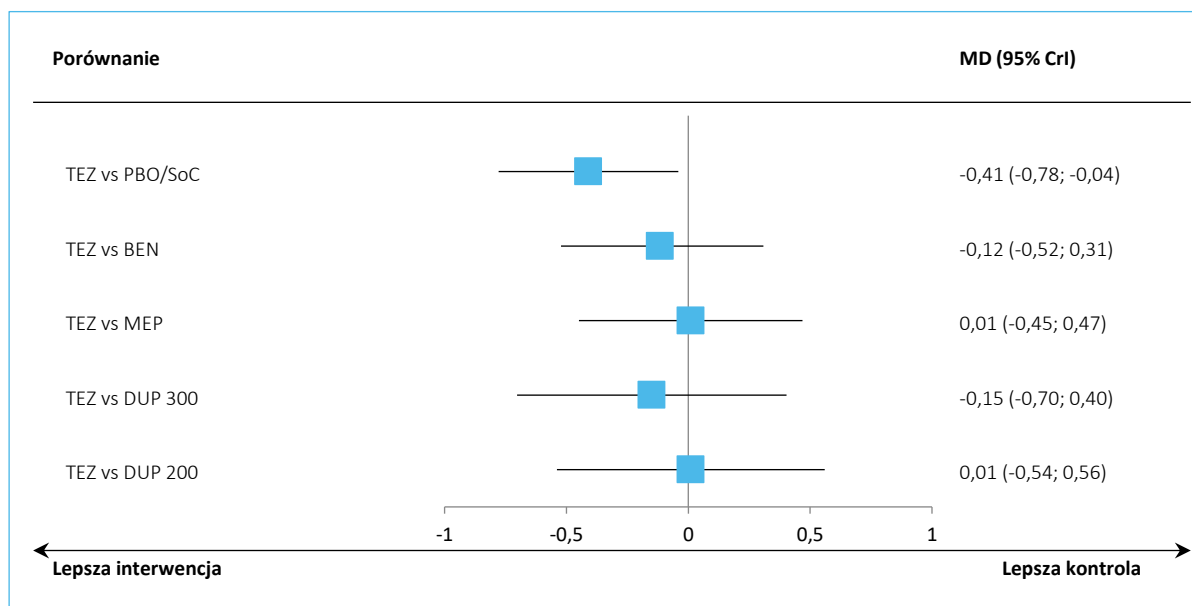


Tabela 211. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ACQ, model efektów losowych (*random*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

MEP	DUP 200	TEZ	BEN	DUP 300	PBO/SoC
0,00 (-0,49; 0,49)	-0,01 (-0,56; 0,54)	-0,11 (-0,52; 0,31)	-0,04 (-0,49; 0,41)	-0,26 (-0,67; 0,15)	
-0,01 (-0,47; 0,45)	-0,12 (-0,57; 0,33)	-0,15 (-0,70; 0,40)	-0,30 (-0,49; -0,11)		
-0,12 (-0,45; 0,21)	-0,16 (-0,74; 0,42)				
-0,16 (-0,65; 0,33)					
-0,42 (-0,69; -0,15)	-0,42 (-0,83; -0,01)	-0,41 (-0,78; -0,04)	-0,30 (-0,49; -0,11)		
SUCRA					
72,3%	69,6%	69,0%	44,7%	41,6%	2,8%

7.5.3.1.5 AQLQ

Tabela 212. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny AQLQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,41 (0,26; 0,57)	0,0791
CALIMA	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,20 (0,02; 0,38)	0,0918
SIROCCO	Goldman 2017	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,19 (0,01; 0,37)	0,0918

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wykres 109. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena AQLQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

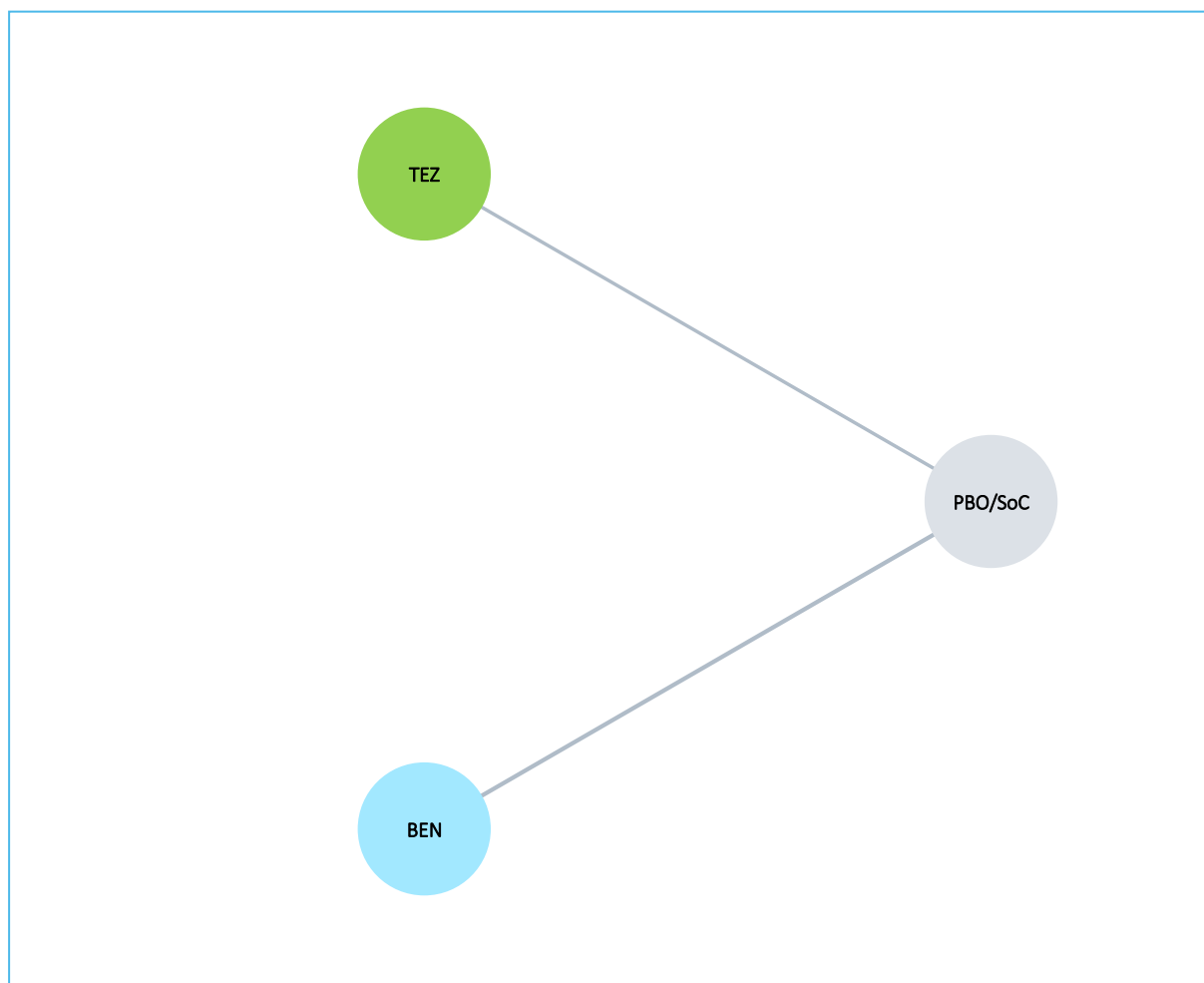


Tabela 213. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 4,003	<u>Model random</u> DIC = 5,109
TEZ vs PBO/SoC	0,41 (0,25; 0,57)	0,41 (-0,03; 0,84)
TEZ vs BEN	0,22 (0,01; 0,42)	0,22 (-0,33; 0,75)

Wykres 110. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ, model efektów stałych (*fixed*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

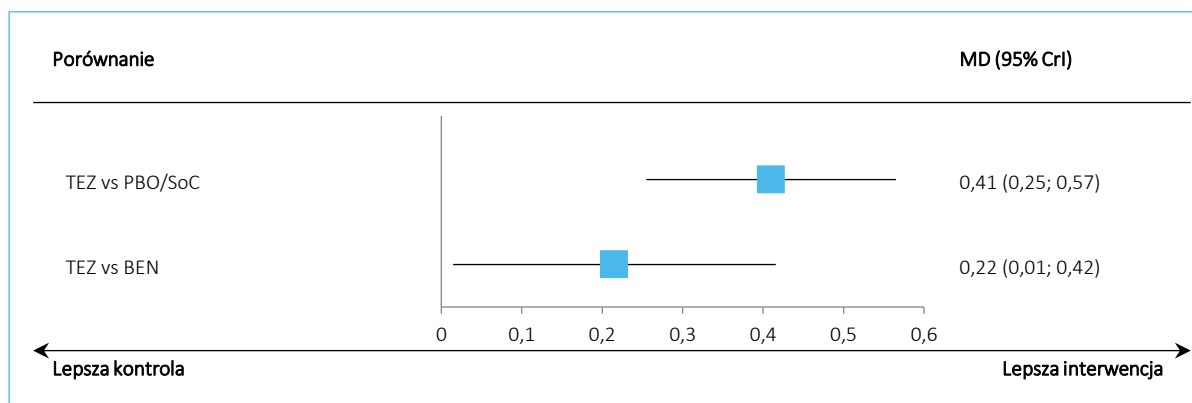


Tabela 214. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena AQLQ, model efektów stałych (*fixed*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

TEZ		
0,22 (0,01; 0,42)	BEN	
0,41 (0,25; 0,57)	0,19 (0,07; 0,32)	PBO/SoC
SUCRA		
99,1%	50,8%	0,1%

7.5.3.2 Astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP

7.5.3.2.1 Podsumowanie wyników

Tabela 215. Wyniki porównania pośredniego: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Punkt końcowy	Efekt i jego kierunek korzystny dla TEZ	Minimalna klinicznie istotna różnica na korzyść TEZ	TEZ [anty-TLSP] vs				
			anty-IgE OMA	anty-IL5 MEP	anty-IL5R BEN	anty-IL4R DUP 300 DUP 200	
Roczna częstość zaostrzeń (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI) <1	$\leq 0,80$ (20% zmniejszenie częstości)	×	<u>0,74 (0,19; 2,85)</u>	<u>0,55 (0,19; 1,64)</u>	0,94 (0,31; 3,36)	<u>0,74 (0,23; 2,53)</u>
FEV1	MD (95% CrI) >0	$\geq 0,1$ l	×	×	0,10 (0,01; 0,19)	0,01 (-0,11; 0,13)	-0,02 (-0,14; 0,10)
ACQ	MD (95% CrI) <0	$\leq 0,5$ punktu	×	×	-0,13 (-0,35; 0,08)	-0,02 (-0,32; 0,28)	-0,07 (-0,36; 0,23)
AQLQ	MD (95% CrI) >0	$\geq 0,5$ punktu	×	×	0,24 (-0,01; 0,49)	0,07 (-0,19; 0,34)	0,07 (-0,20; 0,34)

Legenda:

TEZ istotnie lepszy	TEZ liczbowo lepszy	TEZ liczbowo gorszy	TEZ istotnie gorszy	TEZ klinicznie lepszy
---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-----------------------

Gdy w obliczeniach uwzględniono wyniki przy bardziej restrykcyjnym progu eozynofilii (≥ 300 komórek/ μ l), obserwowano podobną skuteczność analizowanych interwencji w zakresie rocznej częstości zaostrzeń, a także pozostałych ocenianych punktów końcowych (ACQ, AQLQ). Odnotowano jedynie istotną statystycznie (oraz klinicznie) poprawę czynności płuc w porównaniu z benralizumabem: 0,10 litra (95% CrI: 0,01; 0,19).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

7.5.3.2.2 Roczna częstość zaostrzeń (AAER)

Tabela 216. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
NAVIGATOR/PATHWAY	Corren 2023b	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,29 (0,22; 0,38)	-1,2379	0,1394
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,30; 0,56)	-0,8916	0,1592
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,72 (0,54; 0,95)	-0,3285	0,1441
SIROCCO	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,49 (0,37; 0,64)	-0,7133	0,1398
MENSA	Ortega 2016	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,39 (0,28; 0,55)	-0,9416	0,1722
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,34 (0,26; 0,46)[^]	-1,0654	0,1489
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,30; 0,55)[^]	-0,8979	0,1532
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,19 (0,11; 0,76)	-1,6451	0,4944
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,29 (0,11; 0,76)	-1,2448	0,4944

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] rate ratio obliczono na podstawie danych o średniej częstości zaostrzeń w analizowanych grupach oraz danych odnośnie czasu ekspozycji (pacjento-lata), według metody przedstawionej w Cochrane Handbook (Higgins 2022): częstość 0,51 vs 1,48 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 0,55 vs 1,35 dla DUP 200 vs PBO/SoC, jako czas ekspozycji przyjęto liczbę pacjentów w każdej grupie z uwagi na fakt, że badanie prowadzono przez 52 tygodnie: 144 vs 79 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 128 vs 80 dla DUP 200 vs PBO/SoC.

Wykres 111. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

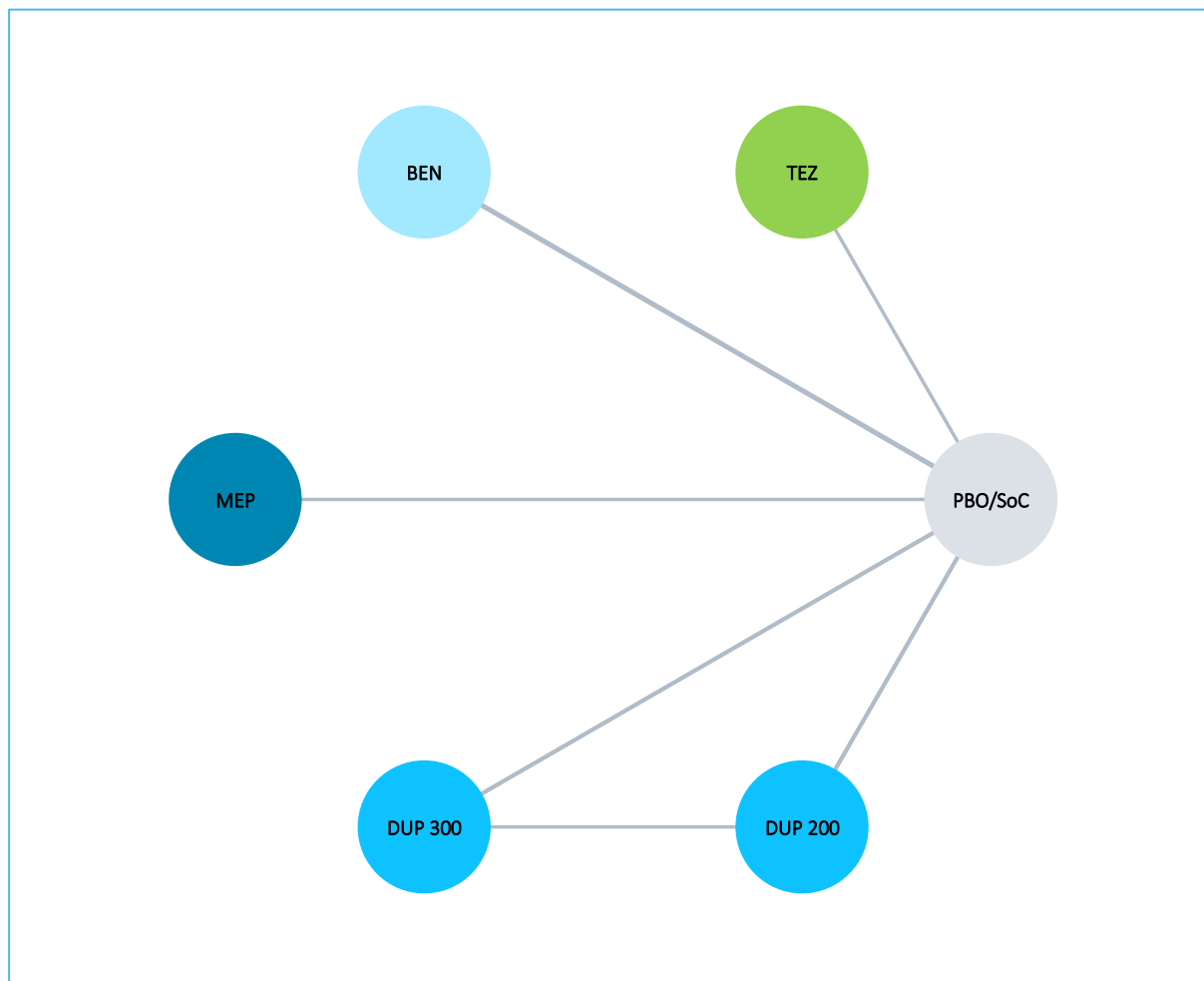


Tabela 217. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 18,781	Model random DIC = 16,697
TEZ vs PBO/SoC	0,29 (0,22; 0,38)	0,29 (0,11; 0,75)
TEZ vs BEN	0,54 (0,40; 0,75)	0,55 (0,19; 1,64)
TEZ vs MEP	0,74 (0,48; 1,15)	0,74 (0,19; 2,85)
TEZ vs DUP 300	0,88 (0,59; 1,30)	0,94 (0,31; 3,36)
TEZ vs DUP 200	0,72 (0,49; 1,07)	0,74 (0,23; 2,53)

Wykres 112. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

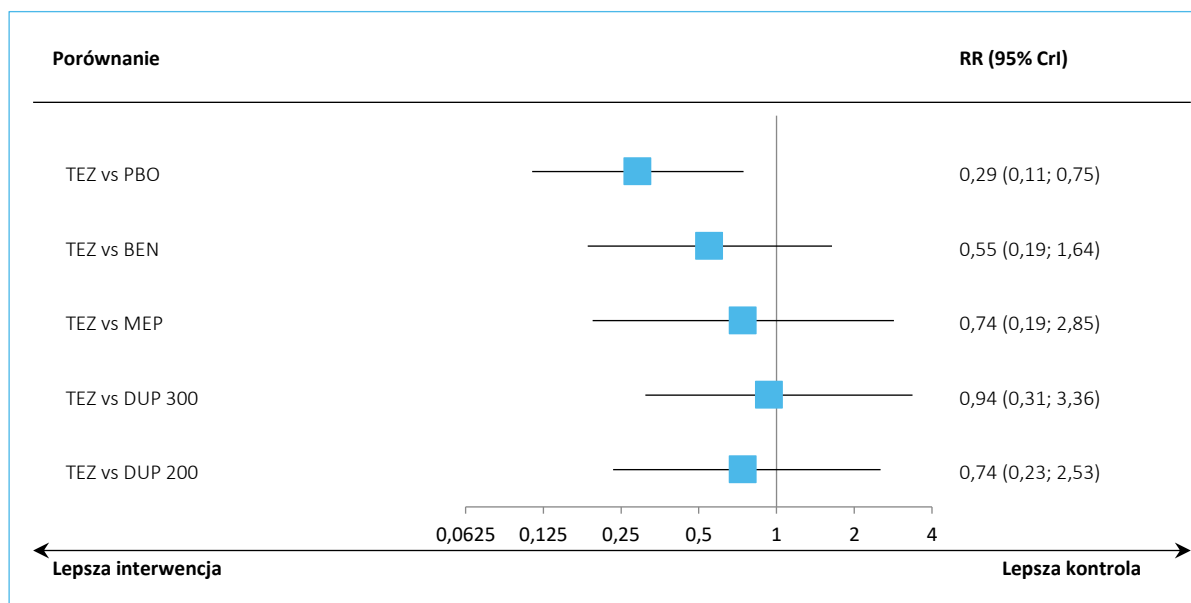


Tabela 218. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

TEZ					
0,96 (0,31; 3,36)	DUP 300				
0,74 (0,19; 2,85)	0,77 (0,22; 2,43)	MEP			
0,75 (0,23; 2,53)	0,78 (0,30; 1,91)	1,01 (0,31; 3,44)	DUP 200		
0,55 (0,19; 1,64)	0,57 (0,22; 1,35)	0,74 (0,25; 2,24)	0,74 (0,29; 1,80)	BEN	
0,29 (0,11; 0,75)	0,30 (0,14; 0,59)	0,39 (0,15; 1,02)	0,39 (0,18; 0,79)	0,53 (0,30; 0,91)	PBO/SoC
SUCRA					
79,2%	79,2%	79,2%	79,2%	79,2%	79,2%

7.5.3.2.3 FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela

Tabela 219. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,23 (0,15; 0,31)	0,0408
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,19 (0,11; 0,27)	0,0408
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,12 (0,03; 0,20)	0,0449
SIROCCO	Bleeker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,16 (0,07; 0,25)	0,0462

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
SOLANA	Panettieri 2020	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,06 (-0,02; 0,14)	0,0401
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,25 (0,14; 0,37)	0,0587
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,30 (0,18; 0,41)	0,0587
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,16 (0,01; 0,30)	0,0740
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,16 (0,02; 0,31)	0,0740

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92).

Wykres 113. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena FEV1: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

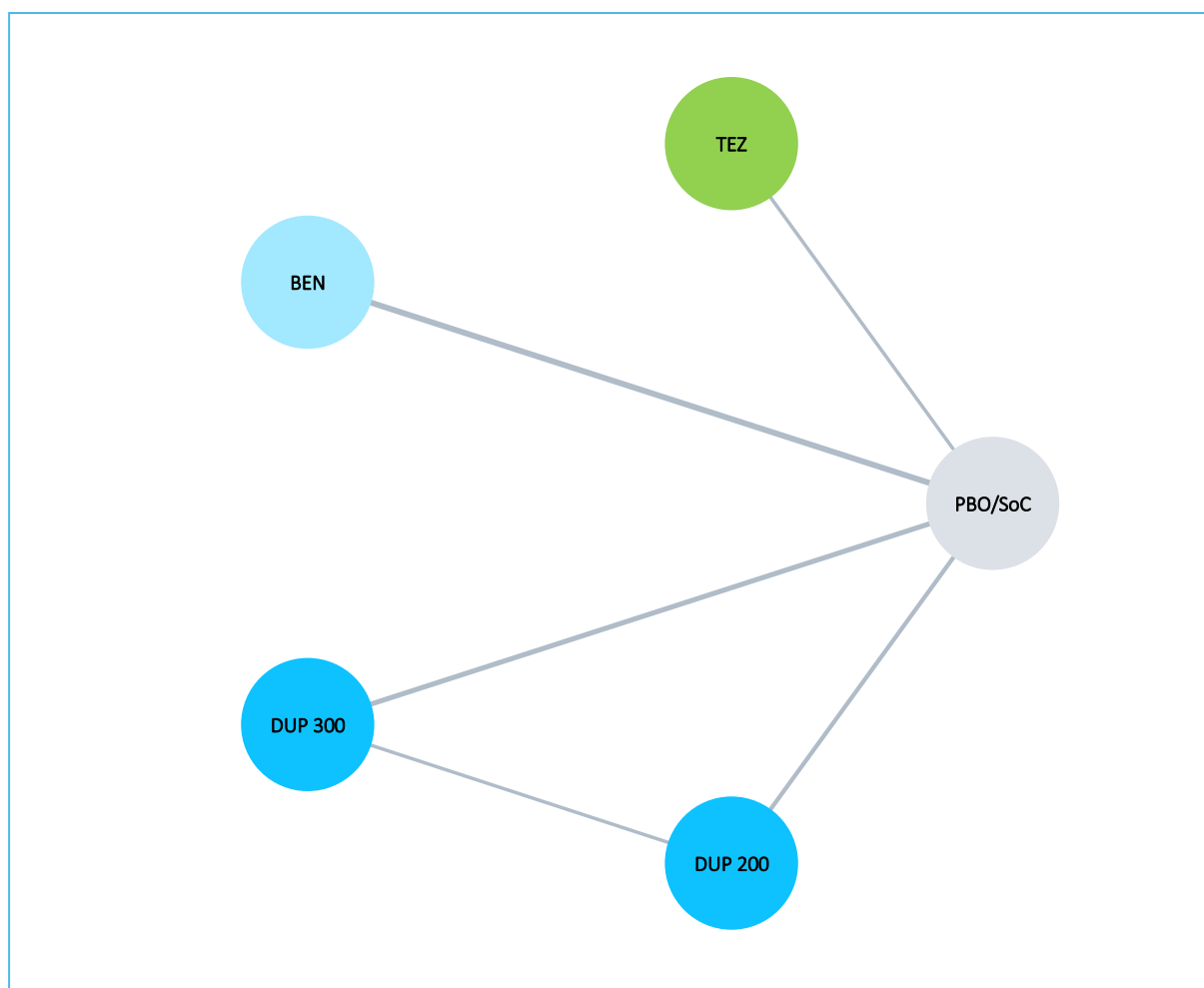


Tabela 220. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 16,890	Model random DIC = 16,336
TEZ vs PBO/SoC	0,23 (0,15; 0,31)	0,23 (0,05; 0,41)
TEZ vs BEN	0,10 (0,01; 0,19)	0,10 (-0,10; 0,30)
TEZ vs DUP 300	0,01 (-0,11; 0,13)	0,01 (-0,22; 0,24)
TEZ vs DUP 200	-0,02 (-0,14; 0,10)	-0,02 (-0,24; 0,22)

Wykres 114. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1, model efektów stałych (*fixed*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

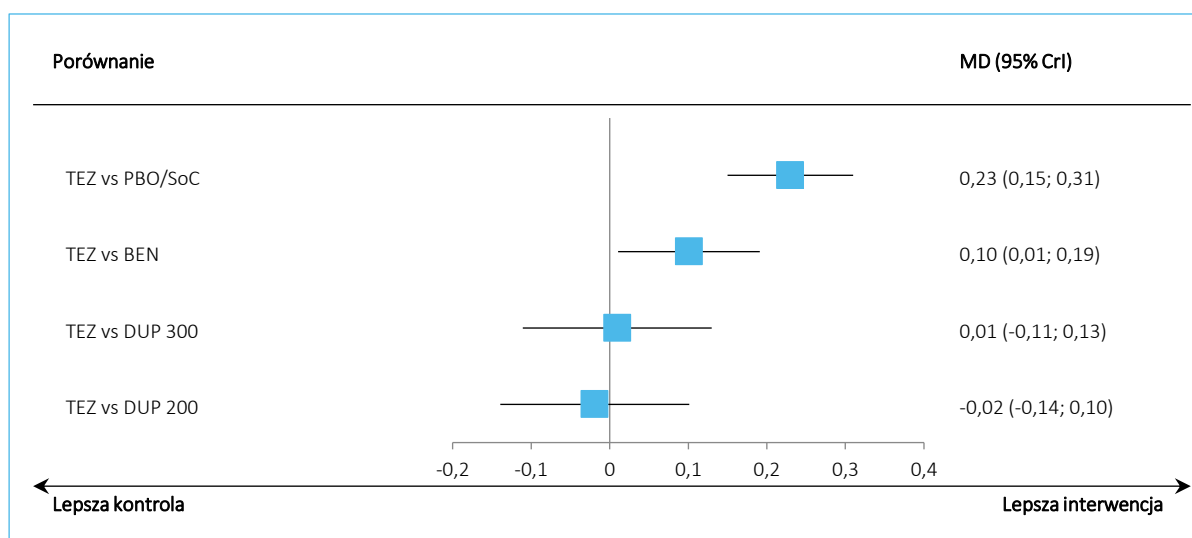


Tabela 221. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena FEV1, model efektów stałych (*fixed*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

DUP 200				
0,02 (-0,10; 0,14)	TEZ			
0,03 (-0,09; 0,15)	0,01 (-0,11; 0,13)	DUP 300		
0,12 (0,02; 0,22)	0,10 (0,01; 0,19)	0,09 (-0,01; 0,19)	BEN	
0,25 (0,16; 0,34)	0,23 (0,15; 0,31)	0,22 (0,13; 0,31)	0,13 (0,09; 0,17)	PBO/SoC
SUCRA				
82,2%	73,2%	68,1%	26,5%	0,0%

7.5.3.2.4 Kontrola astmy ACQ

Tabela 222. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ACQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,50 (-0,69;-0,31)	0,0969
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,61 (-0,84;-0,39)	0,1148
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,25 (-0,44;-0,07)	0,0944
SIROCCO	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,29 (-0,48;-0,10)	0,0969
SOLANA	Panettieri 2020	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,40 (-0,60;-0,19)	0,1059
QUEST 300	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	-0,39 (-0,71;-0,07)[^]	0,1640
QUEST 200	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	-0,49 (-0,81;-0,17)[^]	0,1640
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,55 (-0,90;-0,20)	0,1786
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,42 (-0,76;-0,07)	0,1760

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

[^] dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji: DUP 300 vs PBO/SoC średnia zmiana -1,38 (SE: 0,1) vs -1,44 (SE: 0,13), N = 215 vs N = 119, DUP 200 vs PBO/SoC średnia zmiana -1,74 (SE: 0,1) vs -1,25 (SE: 0,13), N = 216 vs N = 115; różnicę średnich następnie obliczono z tych danych według standardowych metod.

Wykres 115. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena ACQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

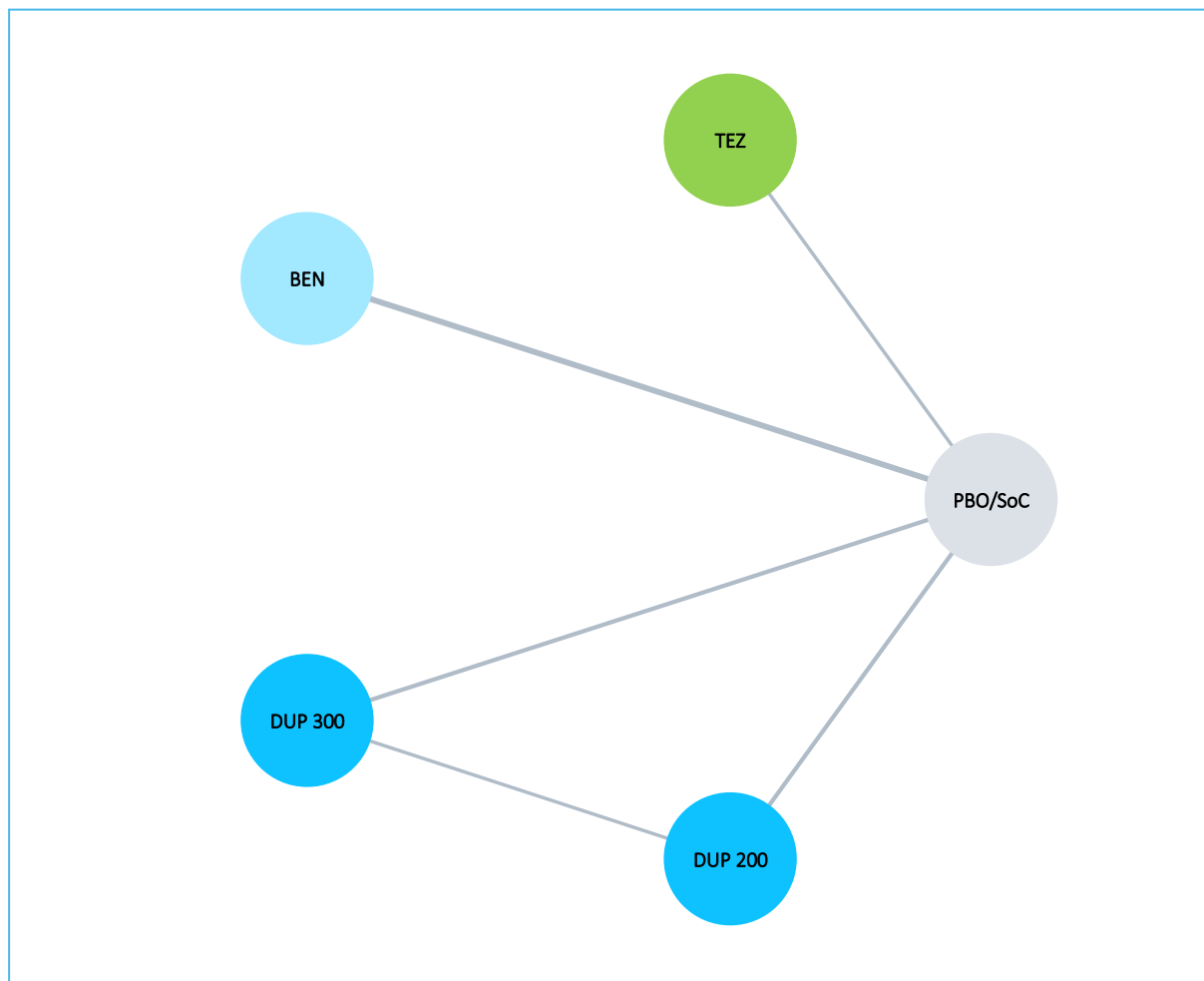


Tabela 223. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 15,407	Model random DIC = 15,577
TEZ vs PBO/SoC	-0,50 (-0,69; -0,31)	-0,50 (-0,89; -0,11)
TEZ vs BEN	-0,13 (-0,35; 0,08)	-0,13 (-0,56; 0,32)
TEZ vs DUP 300	-0,02 (-0,32; 0,28)	-0,02 (-0,52; 0,49)
TEZ vs DUP 200	-0,07 (-0,36; 0,23)	-0,07 (-0,57; 0,44)

Wykres 116. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ, model efektów stałych (*fixed*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

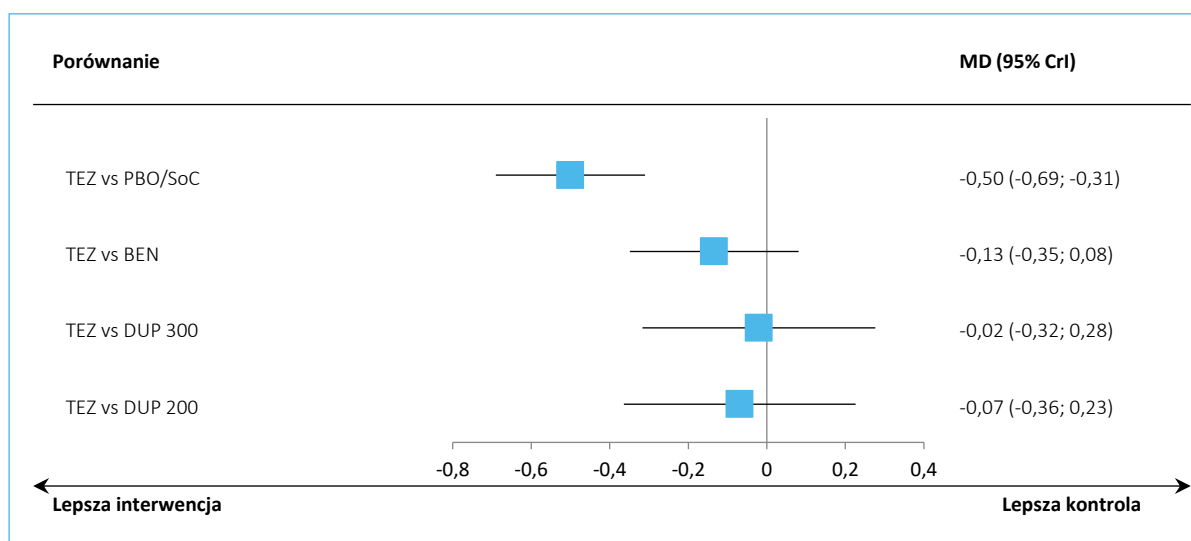


Tabela 224. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ACQ, model efektów stałych (*fixed*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

TEZ	DUP 300	DUP 200	BEN	PBO/SoC
-0,02 (-0,32; 0,28)				
-0,07 (-0,36; 0,23)	-0,05 (-0,32; 0,22)			
-0,13 (-0,35; 0,08)	-0,11 (-0,36; 0,13)	-0,07 (-0,31; 0,18)		
-0,50 (-0,69; -0,31)	-0,48 (-0,71; -0,25)	-0,43 (-0,66; -0,21)	-0,37 (-0,47; -0,27)	
SUCRA				
78,0%	72,5%	59,5%	39,9%	0,0%

7.5.3.2.5 Jakość życia AQLQ

Tabela 225. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny AQLQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,51 (0,30; 0,71)	0,1046
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,24 (0,04; 0,45)	0,1046
SIROCCO	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,30 (0,10; 0,50)	0,1020
QUEST	Castro 2018	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,34 (0,13; 0,54)	0,1046
QUEST	Castro 2018	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,41 (0,20; 0,62)	0,1071
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,78 (0,42; 1,15)	0,1862
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,67 (0,31; 1,03)	0,1837

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Wykres 117. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena AQLQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

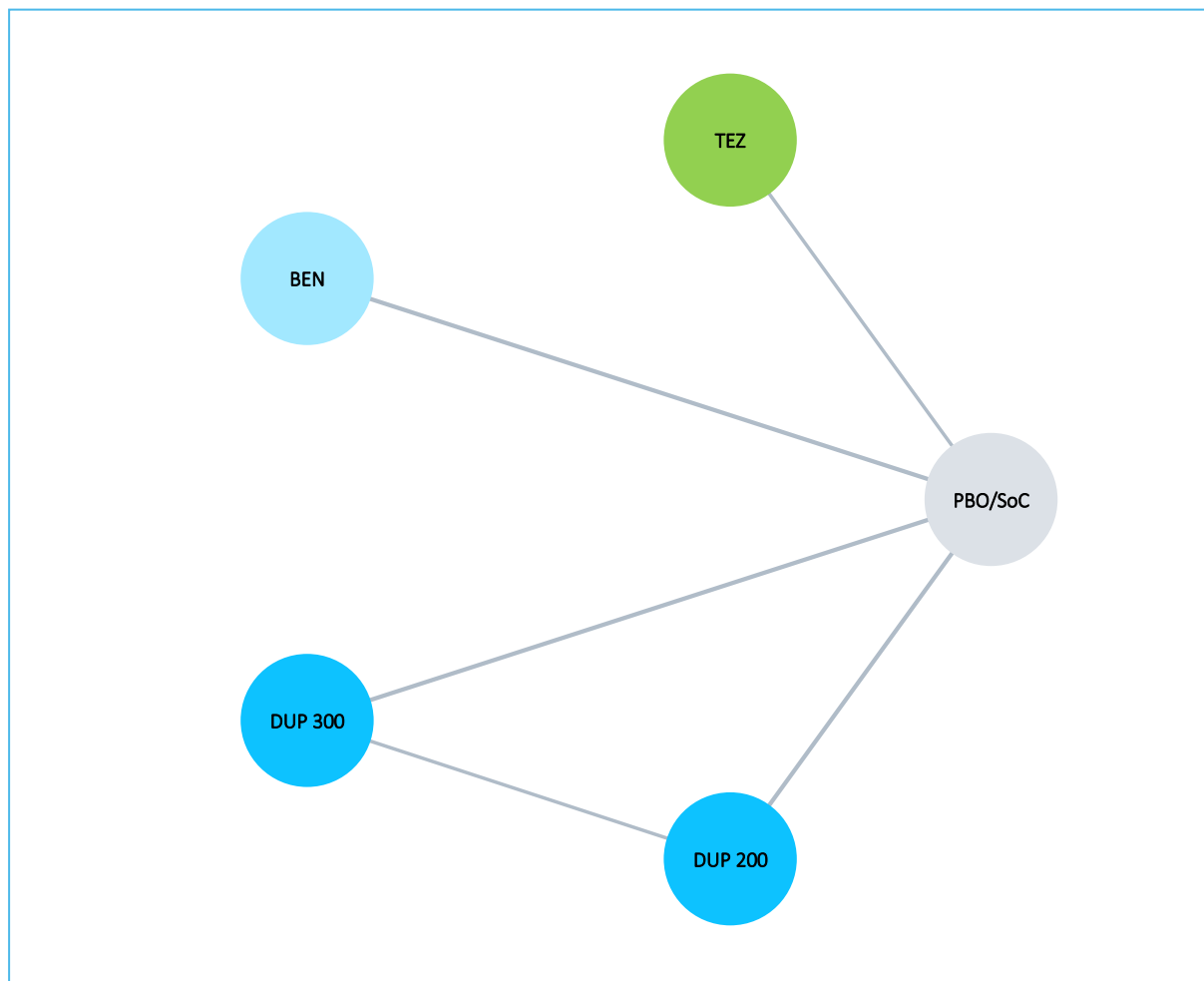


Tabela 226. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 12,658	<u>Model random</u> DIC = 13,332
TEZ vs PBO/SoC	0,51 (0,31; 0,71)	0,51 (-0,08; 1,10)
TEZ vs BEN	0,24 (-0,01; 0,49)	0,24 (-0,48; 0,96)
TEZ vs DUP 300	0,07 (-0,19; 0,34)	0,04 (-0,74; 0,71)
TEZ vs DUP 200	0,07 (-0,20; 0,34)	0,05 (-0,70; 0,75)

Wykres 118. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ, model efektów stałych (*fixed*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

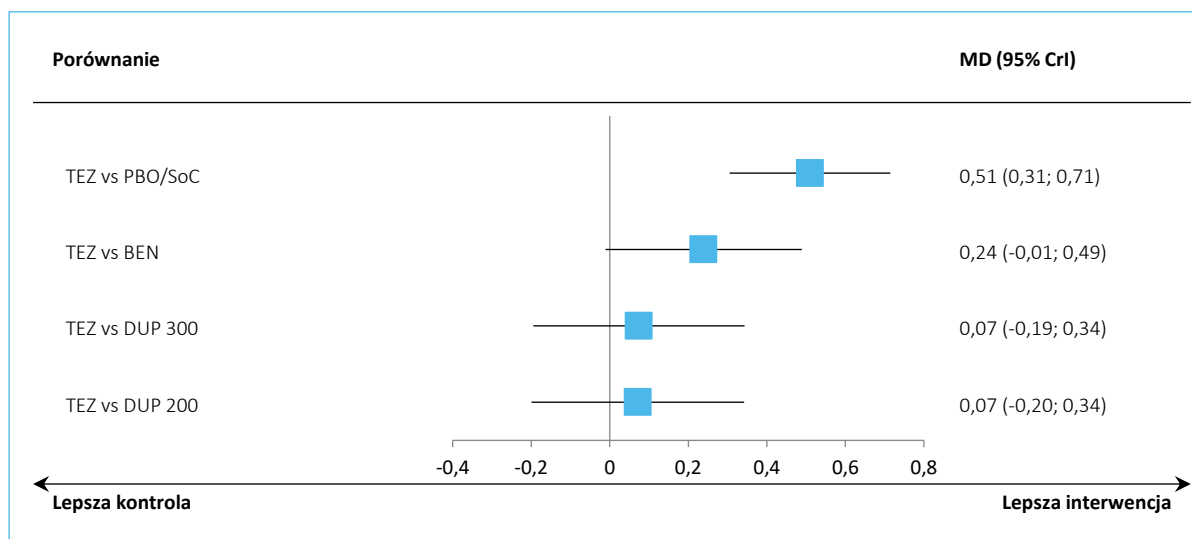


Tabela 227. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena AQLQ, model efektów stałych (*fixed*): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.

TEZ				
0,07 (-0,20; 0,34)	DUP 200			
0,07 (-0,19; 0,34)	0,00 (-0,23; 0,23)	DUP 300		
0,24 (-0,01; 0,49)	0,17 (-0,06; 0,40)	0,16 (-0,06; 0,39)	BEN	
0,51 (0,31; 0,71)	0,44 (0,26; 0,62)	0,44 (0,26; 0,61)	0,27 (0,13; 0,41)	PBO/SoC
SUCRA				
84,4%	68,5%	67,6%	29,5%	0,0%

7.5.3.3 Astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l)

7.5.3.3.1 Podsumowanie wyników

Tabela 228. Wyniki porównania pośredniego: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l).

Punkt końcowy	Efekt i jego kierunek korzystny dla TEZ	Minimalna klinicznie istotna różnica na korzyść TEZ	TEZ [anty-TLSP] vs				
			anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
			OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Roczna częstość zaostrzeń (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI) <1	$\leq 0,80$ (20% zmniejszenie częstości)	<u>0,57 (0,24; 1,12)</u>	×	×	0,82 (0,25; 2,16)	<u>0,63 (0,19; 1,65)</u>
Roczna częstość zaostrzeń (AAER), populacja kwalifikująca się do leczenia OMA wg kryteriów EU	Stosunek częstości (95% CrI) <1	$\leq 0,80$ (20% zmniejszenie częstości)	<u>0,47 (0,21; 0,96)</u>	×	×	<u>0,67 (0,23; 1,77)</u>	<u>0,51 (0,18; 1,36)</u>
Roczna częstość zaostrzeń (AAER), astma alergiczna + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l – TEZ vs DUP	Stosunek częstości (95% CrI) <1	$\leq 0,80$ (20% zmniejszenie częstości)	×	×	×	<u>0,74 (0,51; 1,05)</u>	<u>0,56 (0,39; 0,81)</u>
FEV1	MD (95% CrI) >0	$\geq 0,1$ l	0,03 (-0,11; 0,19)	×	×	-0,07 (-0,28; 0,16)	-0,07 (-0,28; 0,16)
FEV1, astma alergiczna + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l – TEZ vs DUP	MD (95% CrI) >0	$\geq 0,1$ l	×	×	×	-0,03 (-0,14; 0,08)	-0,03 (-0,14; 0,08)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Punkt końcowy	Efekt i jego kierunek korzystny dla TEZ	Minimalna klinicznie istotna różnica na korzyść TEZ	TEZ [anty-TLSP] vs				
			anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
			OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
ACQ	MD (95% CrI) <0	≤-0,5 punktu	0,21 (-1,28; 1,72)	×	×	-0,05 (-1,78; 1,68)	0,18 (-1,55; 1,91)
AQLQ	MD (95% CrI) >0	≥ 0,5 punktu	-0,40 (-2,06; 1,21)	×	×	×	×

Legenda:

TEZ istotnie lepszy	TEZ liczbowo lepszy	TEZ liczbowo gorszy	TEZ istotnie gorszy	TEZ klinicznie lepszy
---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-----------------------

W porównaniu z omalizumabem i dupilumabem, w populacji chorych z astmą alergiczną obserwowano podobną skuteczność ocenianych interwencji w większości ocenianych punktów końcowych (AAER, FEV1, ACQ, AQLQ), z wyjątkiem wariantu analizy AAER gdzie po stronie tezepelumabu wykorzystano dane w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem według kryteriów europejskich – w wariacie tym stosunek rocznej częstości zaostrzeń w grupie TEZ vs OMA wyniósł 0,47 (95% CrI: 0,21; 0,96) i był istotny statystycznie i klinicznie oraz z wyjątkiem wariantu porównania tezepelumabu z dupilumabem w populacji chorych z eozynofilią ≥150 oraz astmą alergiczną: RR = 0,56 (95% CrI: 0,39; 0,81).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

7.5.3.3.2 Roczna częstość zaostrzeń (AAER)

Tabela 229. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l).

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
NAVIGATOR	Corren 2023	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,42 (0,33; 0,53)	-0,8675	0,1209
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,22 (0,09; 0,50)	-1,5141	0,4375
Busse 2013	Busse 2013	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,86 (0,48; 1,55)	-0,1508	0,2990
ETOPA	Niven 2008	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,29; 0,58)	-0,8916	0,1799
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,57 (0,42; 0,78)	-0,5621	0,1591
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,75 (0,61; 0,92)	-0,2877	0,1048
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,74 (0,55; 1,00)	-0,3038	0,1511
QUEST	Corren 2020a	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,45 (0,35; 0,57)^	-0,8015	0,1230
QUEST	Corren 2020a	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,58 (0,45; 0,75)^	-0,5372	0,1286

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ rate ratio obliczono na podstawie danych o średniej częstości zaostrzeń w analizowanych grupach oraz danych odnośnie czasu ekspozycji (pacjento-lata), według metody przedstawionej w Cochrane Handbook (Higgins 2022): dane odczytane z wykresu, częstość 0,472 vs 1,052 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 0,502 vs 0,859 dla DUP 200 vs PBO/SoC, jako czas ekspozycji przyjęto liczbę pacjentów w każdej grupie z uwagi na fakt, że badanie prowadzono przez 52 tygodnie: 260 vs 136 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 246 vs 138 dla DUP 200 vs PBO/SoC.

Wykres 119. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

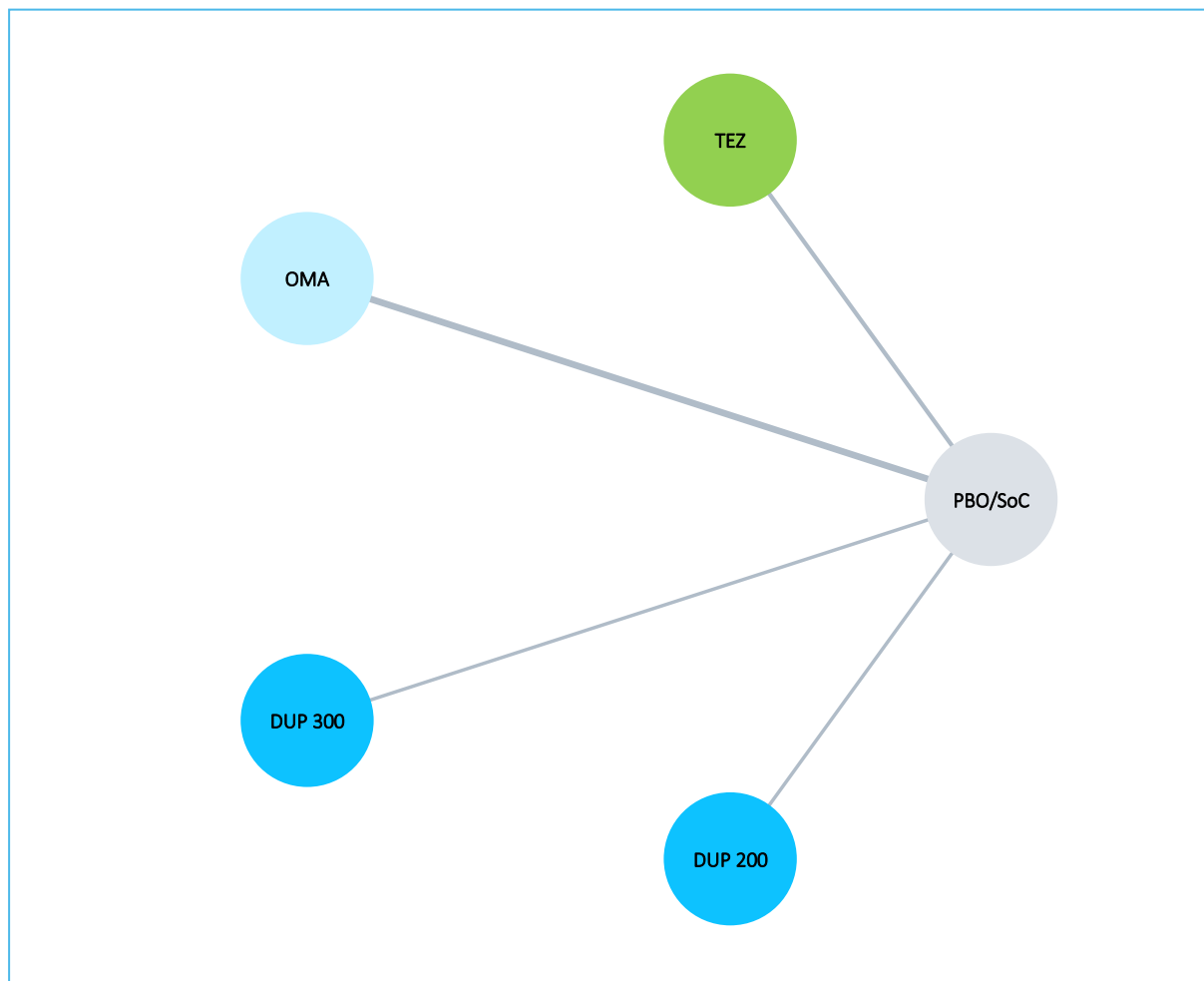


Tabela 230. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 20,691	Model random DIC = 17,490
TEZ vs PBO/SoC	0,40 (0,32; 0,50)	0,36 (0,17; 0,65)
TEZ vs OMA	0,61 (0,47; 0,80)	0,57 (0,24; 1,12)
TEZ vs DUP 300	0,89 (0,64; 1,25)	0,82 (0,25; 2,16)
TEZ vs DUP 200	0,69 (0,49; 0,97)	0,63 (0,19; 1,65)

Wykres 120. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

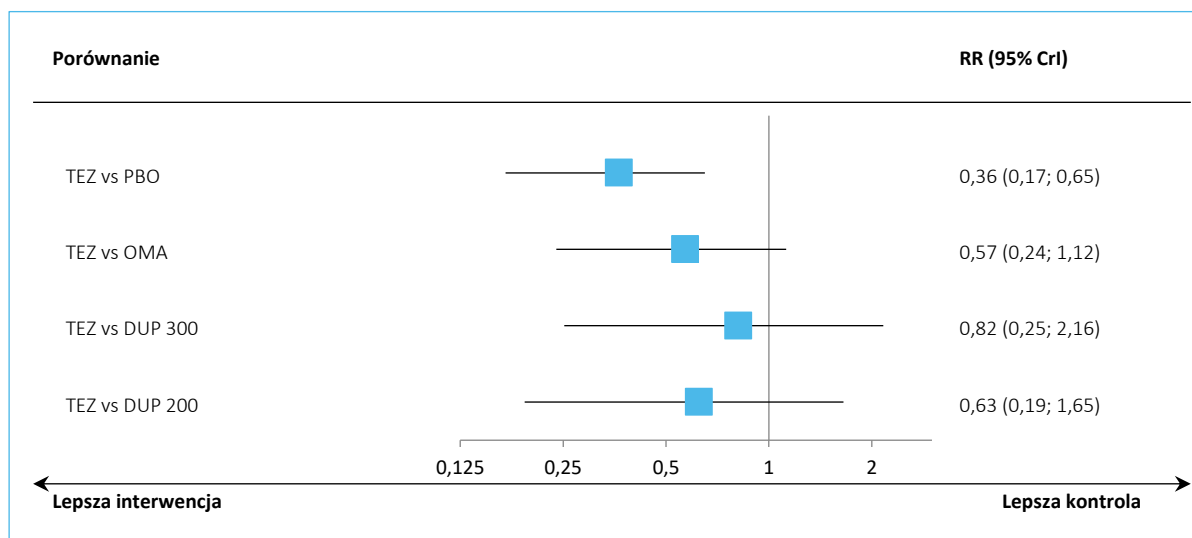


Tabela 231. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

TEZ				
0,79 (0,25; 2,16)	DUP 300			
0,61 (0,19; 1,65)	0,77 (0,23; 2,50)	DUP 200		
0,55 (0,24; 1,12)	0,70 (0,28; 1,76)	0,91 (0,36; 2,31)	OMA	
0,36 (0,17; 0,65)	0,45 (0,19; 1,04)	0,58 (0,25; 1,36)	0,64 (0,43; 0,95)	PBO/SoC
SUCRA				
88,5%	71,0%	48,2%	39,3%	3,0%

7.5.3.3 Roczna częstość zaostrzeń (AAER), populacja tezepelumabu kwalifikująca się do leczenia OMA według kryteriów EU

Tabela 232. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl); populacja kwalifikująca się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	In (rate ratio)*	SE In (rate ratio)*
NAVIGATOR	Corren 2023	TEZ vs PBO/SoC	wysoka	0,32 (0,23; 0,45)	-1,1394	0,1712
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	wysoka	0,23 (0,08; 0,66)	-1,4697	0,5383
Busse 2013	Busse 2013	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,86 (0,48; 1,55)	-0,1508	0,2990
ETOPA	Niven 2008	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,29; 0,58)	-0,8916	0,1799

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

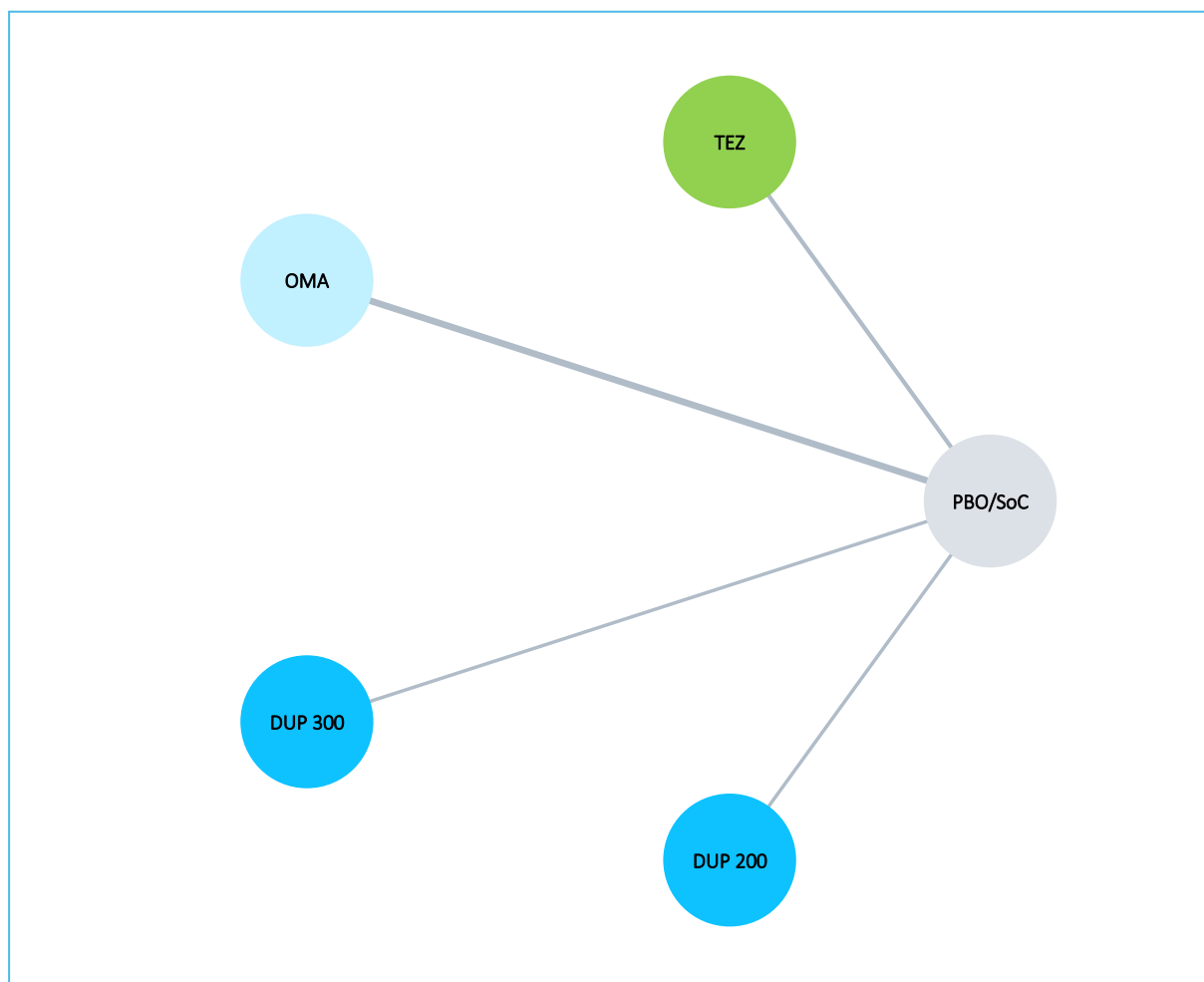
w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,57 (0,42; 0,78)	-0,5621	0,1591
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,75 (0,61; 0,92)	-0,2877	0,1048
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,74 (0,55; 1,00)	-0,3038	0,1511
QUEST	Corren 2020a	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,45 (0,35; 0,57)^	-0,8015	0,1230
QUEST	Corren 2020a	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,58 (0,45; 0,75)^	-0,5372	0,1286

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ rate ratio obliczono na podstawie danych o średniej częstości zaostrzeń w analizowanych grupach oraz danych odnośnie czasu ekspozycji (pacjento-lata), według metody przedstawionej w Cochrane Handbook (Higgins 2022): dane odczytane z wykresu, częstość 0,472 vs 1,052 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 0,502 vs 0,859 dla DUP 200 vs PBO/SoC, jako czas ekspozycji przyjęto liczbę pacjentów w każdej grupie z uwagi na fakt, że badanie prowadzono przez 52 tygodnie: 260 vs 136 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 246 vs 138 dla DUP 200 vs PBO/SoC.

Wykres 121. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l); populacja kwalifikująca się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ.



TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 233. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl); populacja kwalifikująca się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 19,014	Model random DIC = 16,609
TEZ vs PBO/SoC	0,31 (0,23; 0,43)	0,30 (0,15; 0,56)
TEZ vs OMA	0,47 (0,33; 0,67)	0,47 (0,21; 0,96)
TEZ vs DUP 300	0,69 (0,46; 1,03)	0,67 (0,23; 1,77)
TEZ vs DUP 200	0,53 (0,35; 0,80)	0,51 (0,18; 1,36)

Wykres 122. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl); populacja kwalifikująca się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ.

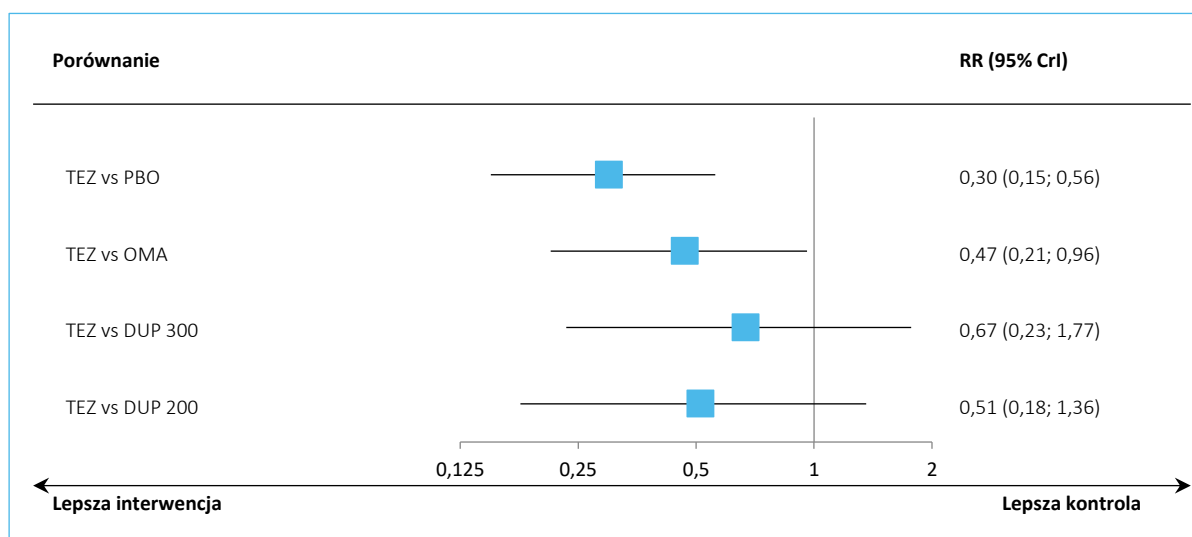


Tabela 234. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl); populacja kwalifikująca się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ.

TEZ				
0,66 (0,23; 1,77)	DUP 300			
0,51 (0,18; 1,36)	0,77 (0,26; 2,28)	DUP 200		
0,46 (0,21; 0,96)	0,70 (0,30; 1,64)	0,91 (0,39; 2,14)	OMA	
0,30 (0,15; 0,56)	0,45 (0,21; 0,97)	0,58 (0,27; 1,27)	0,64 (0,45; 0,92)	PBO/SoC

SUCRA				
93,9%	68,6%	46,9%	38,2%	2,4%

7.5.3.3.4 Roczna częstość zaostrzeń (AAER), astma alergiczna + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP

Tabela 235. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny AAER: alergii + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
NAVIGATOR/PATHWAY	Corren 2023b	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,33 (0,26; 0,44)	-1,1087	0,1342
QUEST	Corren 2020a	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,45 (0,35; 0,57)^	-0,8015	0,1230
QUEST	Corren 2020a	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,58 (0,45; 0,75)^	-0,5372	0,1286

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ rate ratio obliczono na podstawie danych o średniej częstości zaostrzeń w analizowanych grupach oraz danych odnośnie czasu ekspozycji (pacjento-lata), według metody przedstawionej w Cochrane Handbook (Higgins 2022): dane odczytane z wykresu, częstość 0,472 vs 1,052 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 0,502 vs 0,859 dla DUP 200 vs PBO/SoC, jako czas ekspozycji przyjęto liczbę pacjentów w każdej grupie z uwagi na fakt, że badanie prowadzono przez 52 tygodnie: 260 vs 136 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 246 vs 138 dla DUP 200 vs PBO/SoC.

Wykres 123. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.

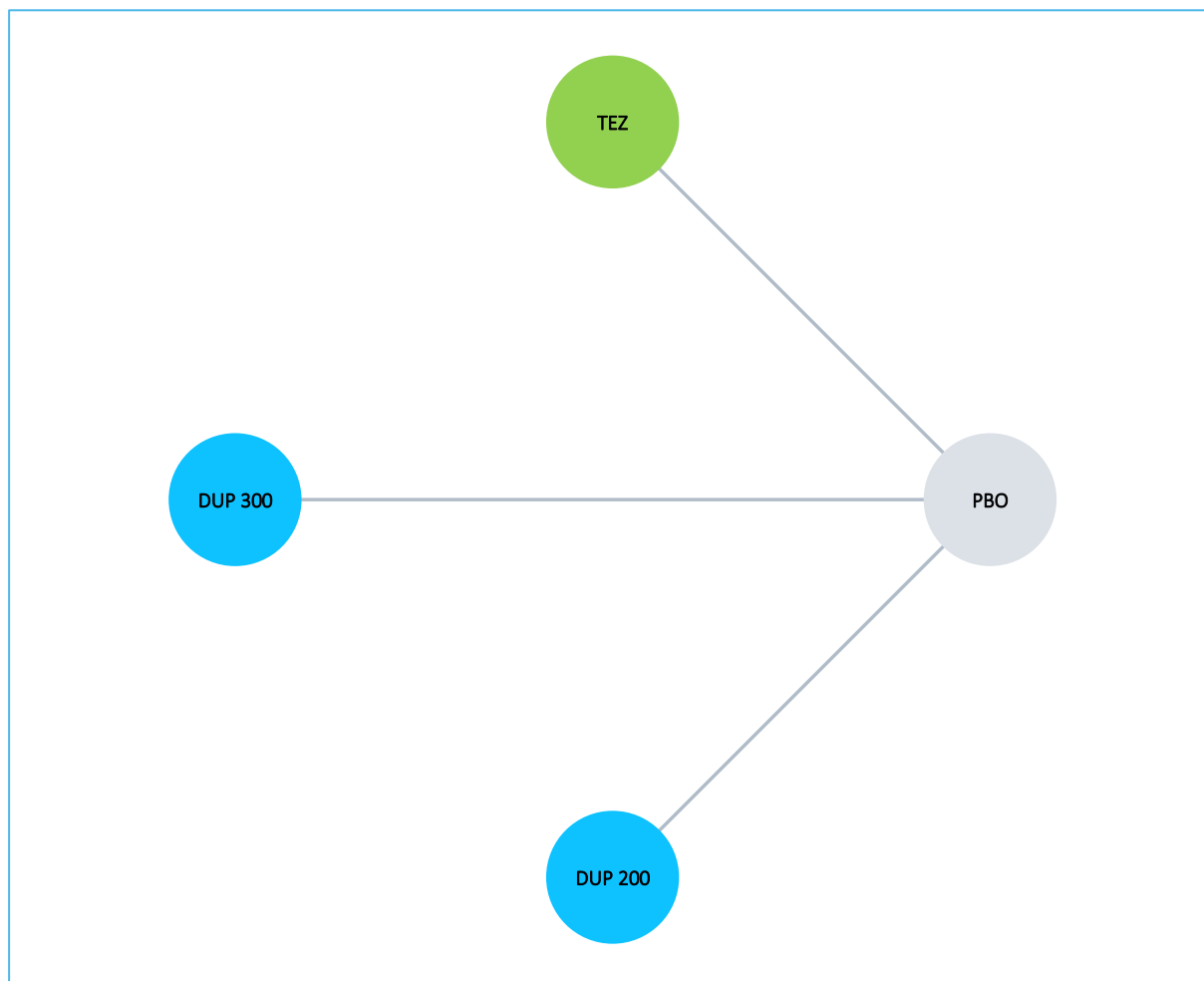


Tabela 236. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.

Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 6,002	Model random DIC = 6,004
TEZ vs PBO/SoC	0,33 (0,25; 0,43)	0,33 (0,08; 1,35)
TEZ vs DUP 300	0,74 (0,51; 1,05)	0,74 (0,10; 5,37)
TEZ vs DUP 200	0,56 (0,39; 0,81)	0,57 (0,08; 4,15)

Wykres 124. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów stałych (*fixed*): alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.

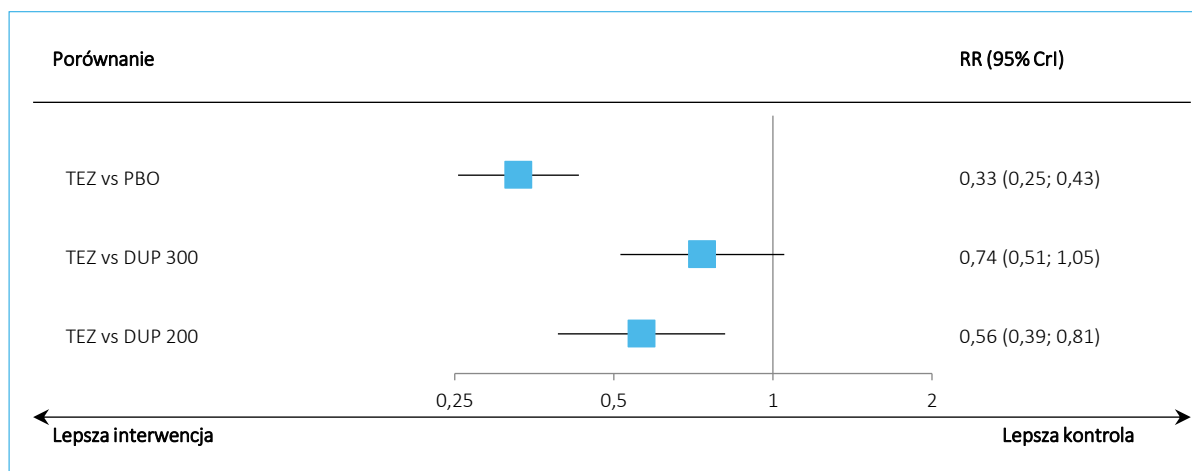


Tabela 237. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów stałych (*fixed*): alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.

TEZ		DUP 300		DUP 200		PBO/SoC	
0,74 (0,51; 1,05)							
0,56 (0,39; 0,81)	0,77 (0,54; 1,09)						
0,33 (0,25; 0,43)	0,45 (0,35; 0,57)	0,58 (0,45; 0,75)					
SUCRA							
98,4%	65,9%	35,7%					98,4%

7.5.3.3.5 FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela

Tabela 238. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,15 (0,01; 0,29)	0,0714
NAVIGATOR	Corren 2023	TEZ vs PBO	średnia do wysokiej	0,07 (0,01; 0,14)	0,0332
Bardelas 2012	Bardelas 2012	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,08 (-0,19; 0,02)	0,0536
Busse 2013	Busse 2013	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,08 (0,01; 0,15)**	0,0363
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,13 (0,03; 0,23)	0,0510
Hoshino 2012	Hoshino 2012	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,08 (-0,36; 0,52)^	0,2257
Ohta 2009	Ohta 2009	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,06 (bd.)^^	0,0293
QUALITX	Rubin 2012	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,13 (-0,01; 0,27)^^^	0,0721
QUEST	Corren 2020a	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,16 (0,09; 0,26)***	0,0434

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
QUEST	Corren 2020a	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,16 (0,07; 0,24)***	0,0434

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

^ obliczono przyjmując jako reprezentatywną dla różnicy średnich zmian od wartości wyjściowych różnicę wartości końcowych, według podręcznika Cochrane (Higgins 2022); wartości końcowe wyniosły w badaniu 1,53 (SD: 0,44) vs 1,45 (SD: 0,59), OMA vs PBO/SoC, N = 12 vs N = 10;

^^ SE obliczono z wartości średniej oraz podanej wartości p, według metody opisanej w podręczniku Cochrane (Higgins 2022), wartość p wynosiła 0,0321, natomiast przyjęte liczebności wyniosły 151 pacjentów dla OMA oraz 164 pacjentów dla PBO/SoC;

^^^ obliczono na podstawie podanych w publikacji zmian od wartości wyjściowej, OMA vs PBO/SoC: 0,13 (SE: 0,04) vs -0,003 (SE: 0,06), N = 76 vs N = 37

** obliczono na podstawie podanych w publikacji zmian od wartości wyjściowej, OMA vs PBO/SoC: 0,055 (SE: 0,319) vs -0,026 (SE: 0,338), N = 157 vs N = 171

*** dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji, dotyczyły analizy po 12 tygodniach obserwacji;

Wykres 125. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena FEV1: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l).

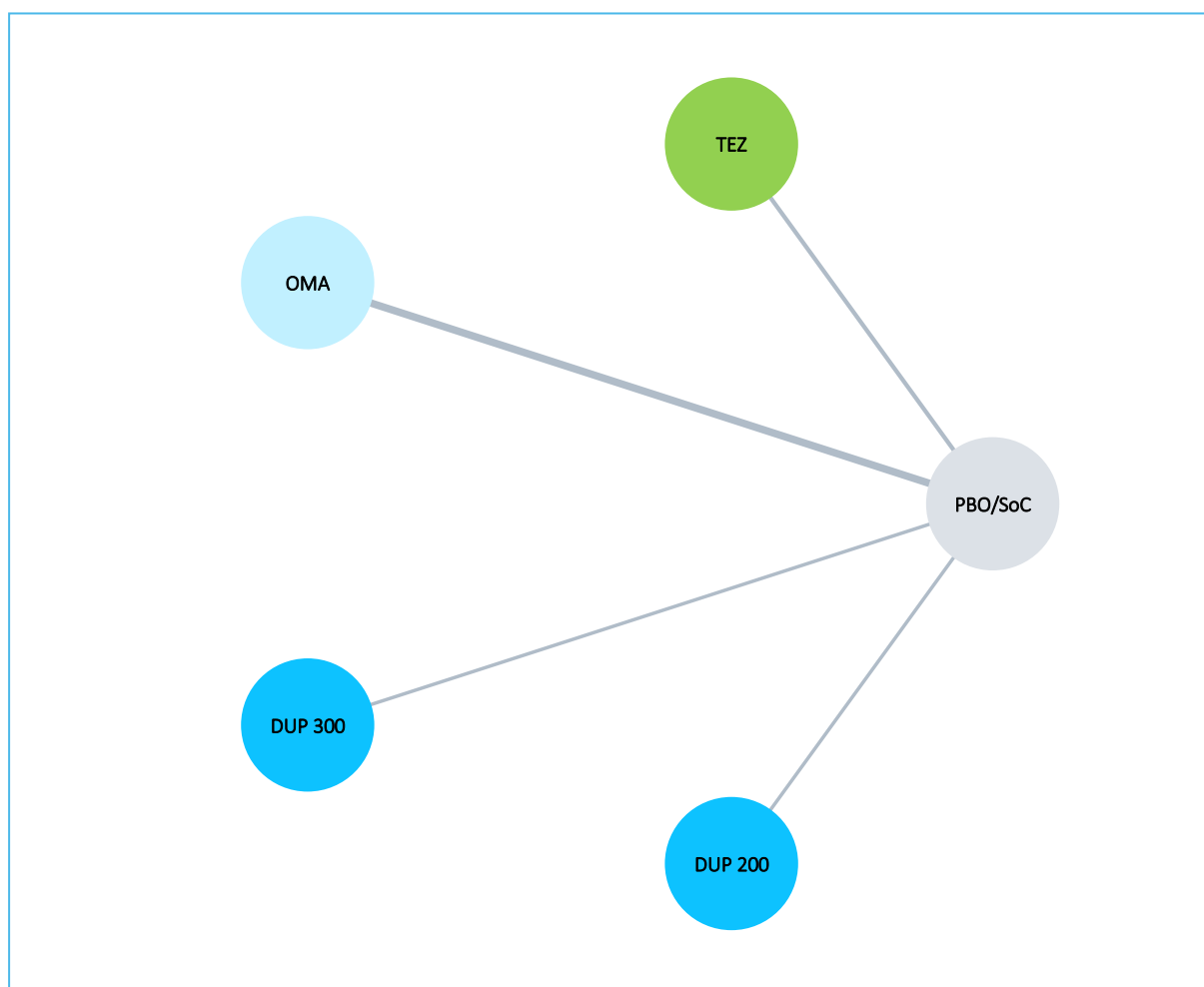


Tabela 239. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l).

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 19,065	Model random DIC = 17,803
TEZ vs PBO/SoC	0,08 (0,03; 0,14)	0,09 (-0,03; 0,23)
TEZ vs OMA	0,02 (-0,05; 0,09)	0,03 (-0,11; 0,19)
TEZ vs DUP 300	-0,08 (-0,18; 0,03)	-0,07 (-0,28; 0,16)
TEZ vs DUP 200	-0,08 (-0,18; 0,03)	-0,07 (-0,28; 0,16)

Wykres 126. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1, model efektów losowych (*random*): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l).

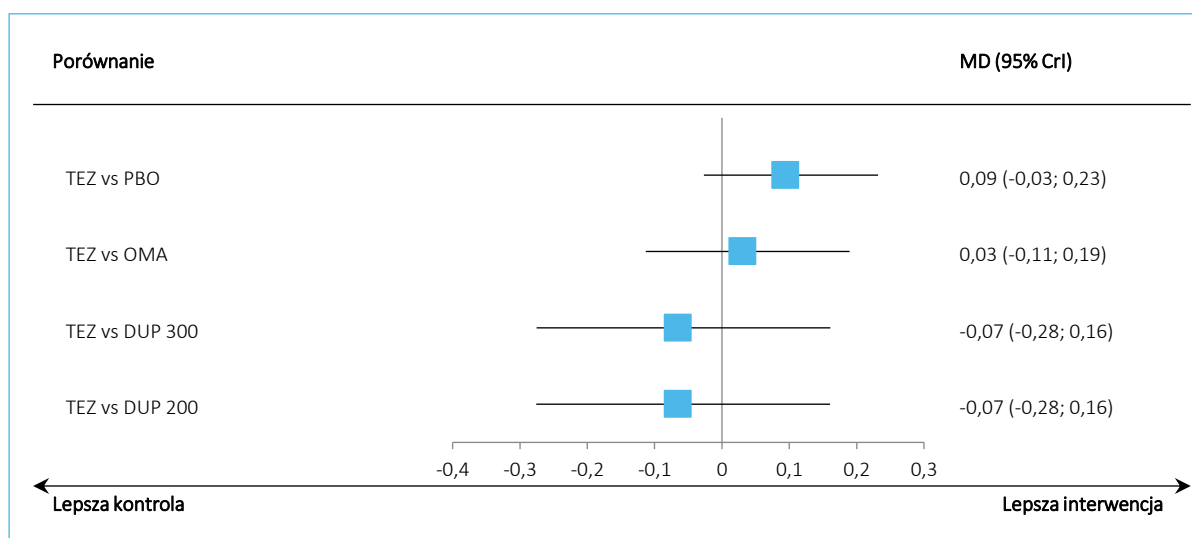


Tabela 240. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena FEV1, model efektów losowych (*random*): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l).

DUP 300				
0,00 (-0,25; 0,25)	DUP 200			
0,06 (-0,16; 0,28)	0,06 (-0,16; 0,28)	TEZ		
0,10 (-0,10; 0,29)	0,10 (-0,10; 0,29)	0,03 (-0,11; 0,19)	OMA	
0,16 (-0,02; 0,33)	0,16 (-0,02; 0,34)	0,10 (-0,03; 0,23)	0,06 (-0,01; 0,14)	PBO/SoC
SUCRA				
77,4%	77,4%	53,1%	38,0%	4,1%

7.5.3.3.6 FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela, astma alergiczna + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP

Tabela 241. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR/PATHWAY	Corren 2023b	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,13 (0,06; 0,19)	0,0332
QUEST	Corren 2020a	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,16 (0,09; 0,26)^	0,0434
QUEST	Corren 2020a	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,16 (0,07; 0,24)^	0,0434

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

^ dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji, dotyczyły analizy po 12 tygodniach obserwacji;

Wykres 127. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena FEV1: alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.

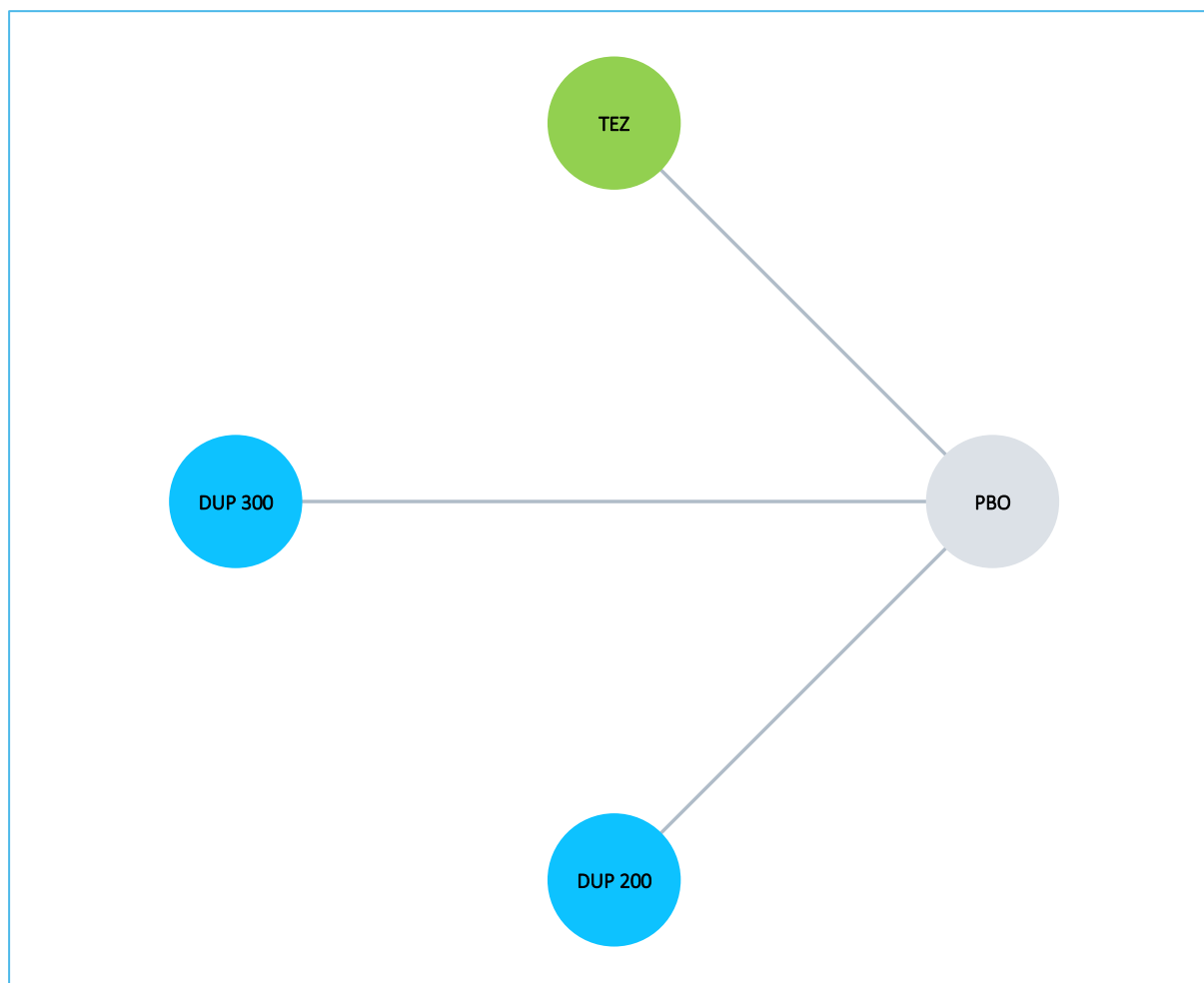


Tabela 242. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1: alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 6,007	Model random DIC = 5,981
TEZ vs PBO/SoC	0,13 (0,06; 0,20)	0,13 (-0,08; 0,34)
TEZ vs DUP 300	-0,03 (-0,14; 0,08)	-0,03 (-0,33; 0,27)
TEZ vs DUP 200	-0,03 (-0,14; 0,08)	-0,03 (-0,33; 0,27)

Wykres 128. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1, model efektów stałych (*fixed*): alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.

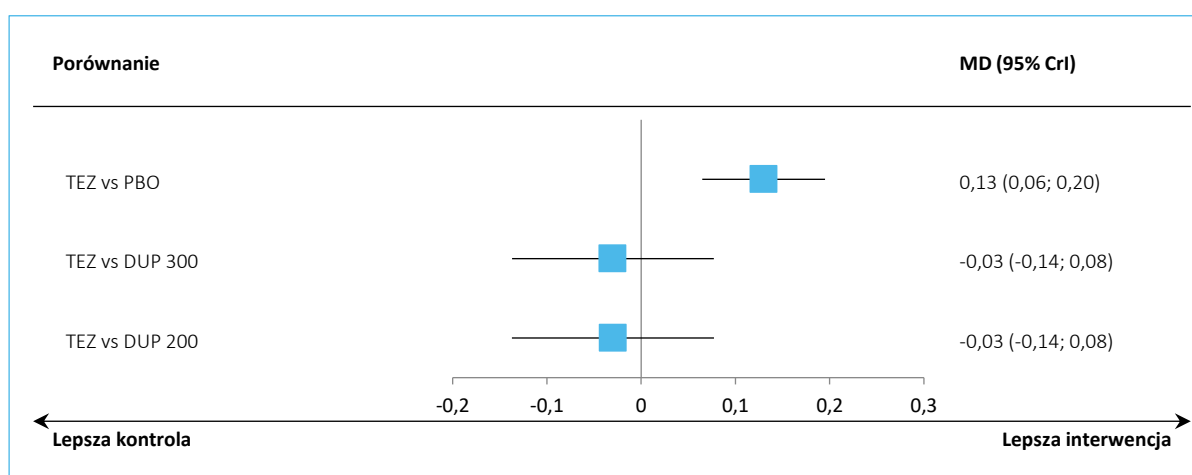


Tabela 243. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena FEV1, model efektów stałych (*fixed*): alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.

DUP 300		DUP 200		TEZ		PBO/SoC	
0,00 (-0,12; 0,12)		0,03 (-0,08; 0,14)		0,13 (0,06; 0,20)		0,16 (0,08; 0,25)	
0,03 (-0,08; 0,14)		0,16 (0,07; 0,24)		0,16 (0,07; 0,24)		0,16 (0,08; 0,25)	
SUCRA							
73,7%		73,6%		52,8%		0,0%	

7.5.3.3.7 Kontrola astmy ACQ

Tabela 244. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ACQ: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l).

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR/PATHWAY	Corren 2023b	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,25 (-0,39;-0,10)	0,0740
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	-0,87 (-1,09;-0,65)	0,1122
Li 2016	Li 2020	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,07 (bd.) [^]	0,0800 [^]
QUEST	Corren 2020a	OMA 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,20 (-0,38;-0,02)^{^^}	0,0943
QUEST	Corren 2020a	OMA 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,43 (-0,61;-0,25)^{^^}	0,0922

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

[^] dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji;

^{^^} dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji: DUP 300 vs PBO/SoC średnia zmiana -1,48 (SE: 0,05) vs -1,28 (SE: 0,08), N = 361 vs N = 179, DUP 200 vs PBO/SoC średnia zmiana -1,53 (SE: 0,06) vs -1,10 (SE: 0,07), N = 360 vs N = 183; różnicę średnich następnie obliczono z tych danych według standardowych metod.

Wykres 129. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena ACQ: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

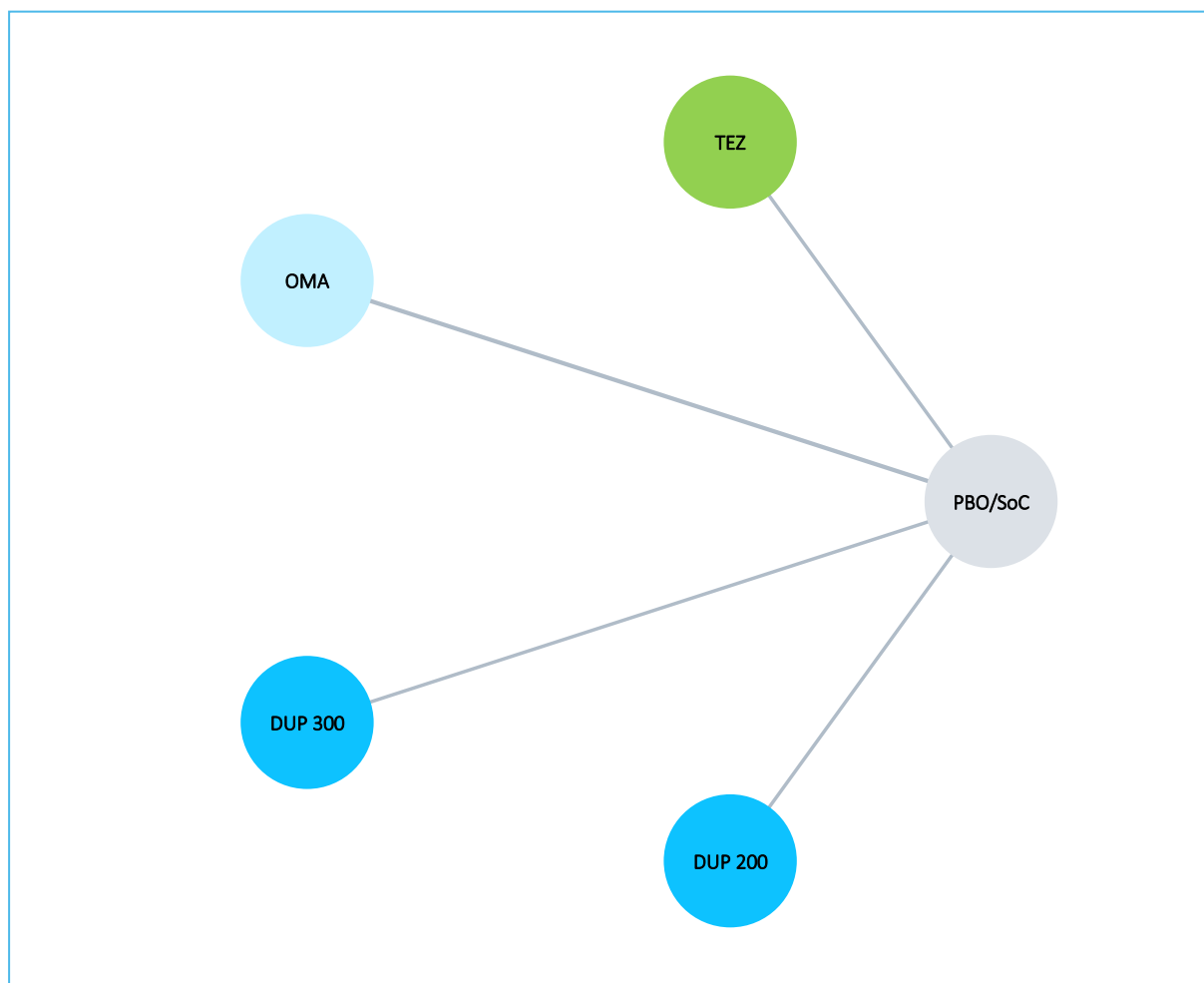


Tabela 245. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 41,680	Model random DIC = 10,067
TEZ vs PBO/SoC	-0,25 (-0,40; -0,10)	-0,25 (-1,47; 0,97)
TEZ vs OMA	0,09 (-0,10; 0,28)	0,21 (-1,28; 1,72)
TEZ vs DUP 300	-0,05 (-0,29; 0,18)	-0,05 (-1,78; 1,68)
TEZ vs DUP 200	0,18 (-0,05; 0,41)	0,18 (-1,55; 1,91)

Wykres 130. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ, model efektów losowych (*random*): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

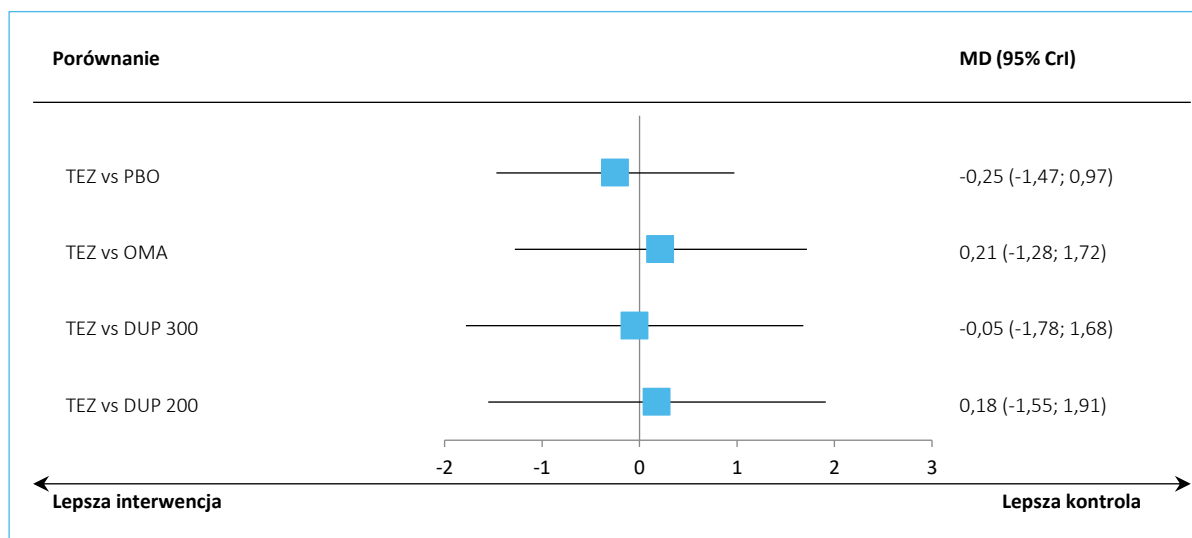


Tabela 246. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ACQ, model efektów losowych (*random*): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

OMA	DUP 200	TEZ	DUP 300	PBO/SoC
-0,04 (-1,54; 1,46)	-0,18 (-1,91; 1,55)	-0,05 (-1,78; 1,68)	-0,20 (-1,43; 1,03)	
-0,22 (-1,72; 1,28)	-0,23 (-1,96; 1,50)	-0,25 (-1,47; 0,97)		
-0,27 (-1,77; 1,24)	-0,43 (-1,65; 0,80)			
-0,47 (-1,34; 0,40)				
SUCRA				
67,4%	62,2%	49,6%	45,9%	24,9%

7.5.3.3.8 Jakość życia AQLQ

Tabela 247. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny AQLQ: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR/PATHWAY	Corren 2023b	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,28 (0,12; 0,44)	0,0816
ETOPA	Niven 2008	OMA vs PBO/SoC	wysoka	1,15 (0,47; 1,83)^	0,3469
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,29 (0,15; 0,43)	0,0714
Li 2016	Li 2020	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,29 (bd.)^^	0,1400^^
QUALITX	Rubin 2012	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	1,40 (1,12; 1,68)**	0,1414
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,45 (0,18; 0,72)***	0,1378

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

- [^] obliczono na podstawie średniej różnicy i wartości p (przyjęto $p = 0,001$) wg metody opisanej w podręczniku Cochrane (Higgins 2022);
- ^{^^} odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji;
- ^{**} obliczono na podstawie dostępnych zmian od wartości wyjściowych i ich SE: OMA vs PBO/SoC 1,3 (SE: 0,1) vs -0,1 (SE: 0,1), N = 77 vs N = 37
- ^{***} obliczono na podstawie średniej różnicy i wartości p (przyjęto $p = 0,001$) wg metody opisanej w podręczniku Cochrane (Higgins 2022);

Wykres 131. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena AQLQ: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

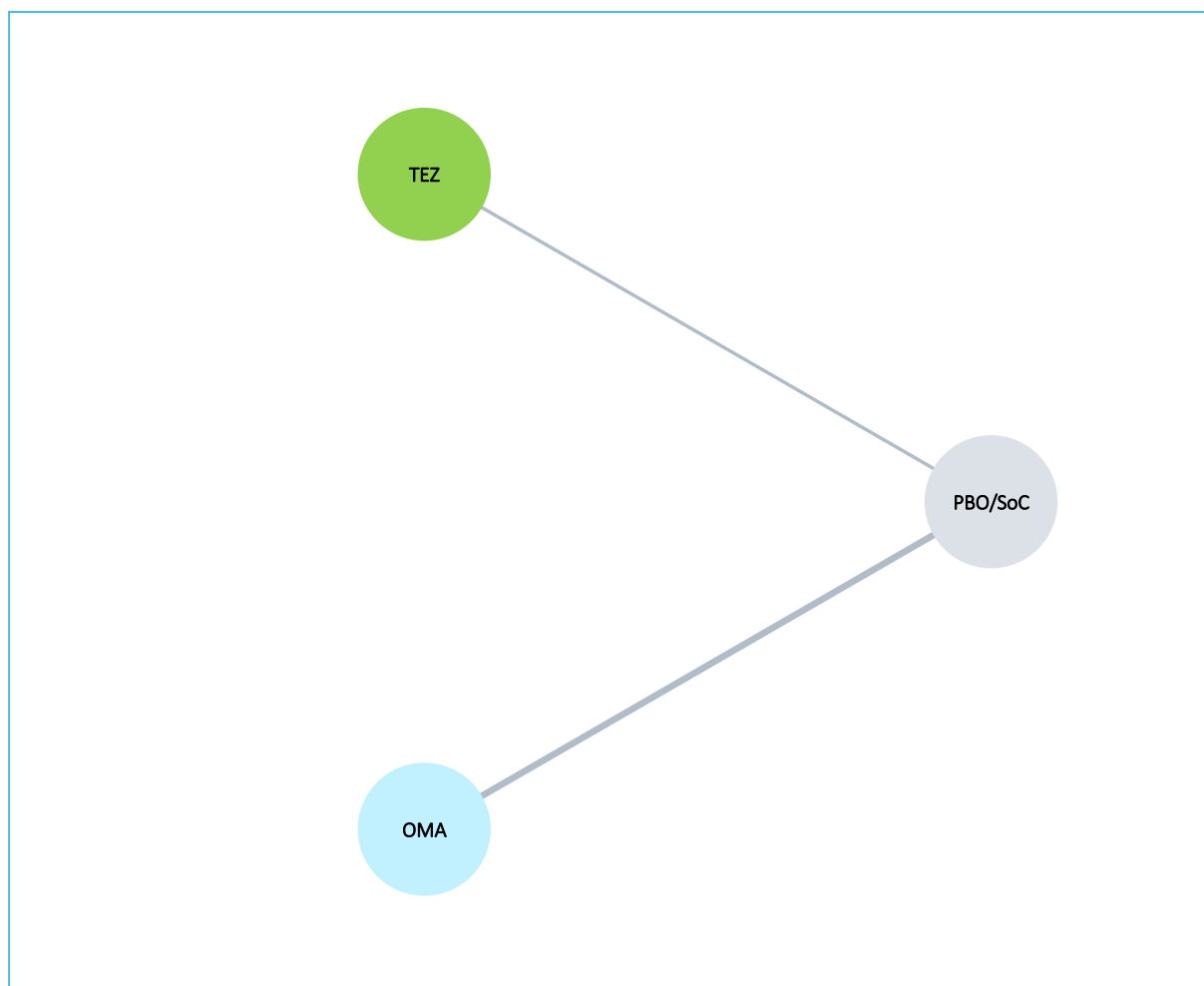


Tabela 248. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 58,988	Model random DIC = 11,781
TEZ vs PBO/SoC	0,28 (0,12; 0,44)	0,28 (-1,21; 1,77)
TEZ vs OMA	-0,21 (-0,40; -0,02)	-0,40 (-2,06; 1,21)

Wykres 132. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ, model efektów losowych (*random*): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

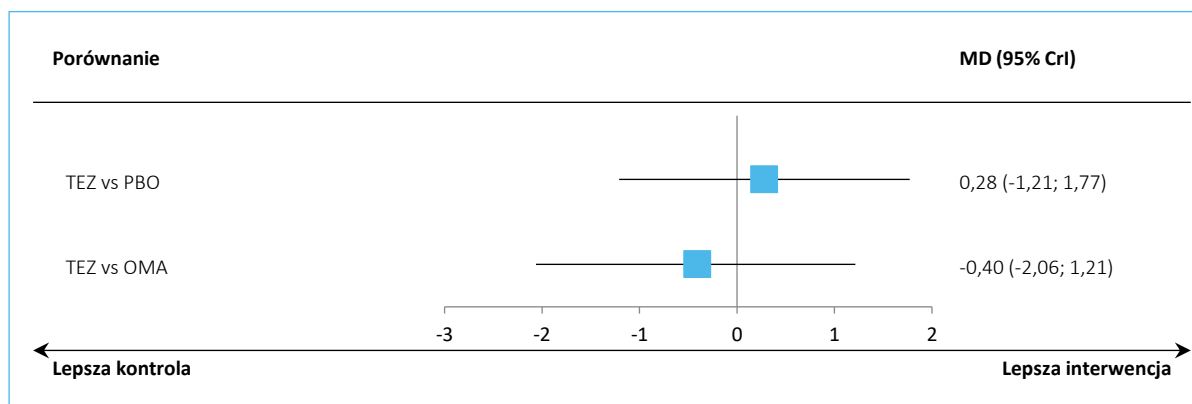


Tabela 249. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena AQLQ, model efektów losowych (*random*): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).

OMA		
0,41 (-1,21; 2,06)	TEZ	
0,69 (0,02; 1,38)	0,28 (-1,21; 1,77)	PBO/SoC
SUCRA		
85,4%	47,6%	17,0%

7.5.4 Populacje ogólne badań – TEZ vs leki biologiczne

W tym dodatkowym wariancie tym zarówno po stronie tezepelumabu, jak i komparatorów uwzględniono dane raportowane dla pełnych populacji ocenianych badań, czyli pacjentów ogólnie z ciężką, niekontrolowaną astmą, bez względu na kryteria astmy eozynofilowej w przypadku BEN, MEP i DUP

7.5.4.1 Podsumowanie wyników

Tabela 250. Wyniki porównania pośredniego: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

Punkt końcowy	Efekt i jego kierunek korzystny dla TEZ	Minimalna klinicznie istotna różnica na korzyść TEZ	TEZ [anty-TLSP] vs				
			anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
			OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Roczna częstość zaostrzeń (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI) <1	≤0,80 (20% zmniejszenie częstości)	0,61 (0,37; 0,98)	0,89 (0,48; 1,52)	<u>0,65 (0,38; 1,01)</u>	<u>0,75 (0,42; 1,37)</u>	0,81 (0,45; 1,45)
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) – pacjenci z wysoką dawką ICS	Stosunek częstości (95% CrI) <1	≤0,80 (20% zmniejszenie częstości)	0,58 (0,33; 0,95)	0,81 (0,42; 1,40)	0,59 (0,33; 0,93)	<u>0,58 (0,28; 1,10)</u>	0,67 (0,32; 1,26)
FEV1	MD (95% CrI) >0	≥0,1 l	0,07 (-0,00; 0,14)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,02 (-0,05; 0,09)	-0,02 (-0,10; 0,06)	-0,05 (-0,13; 0,04)
ACQ	MD (95% CrI) <0	≤-0,5 punktu	0,13 (-0,34; 0,61)	0,11 (-0,37; 0,58)	-0,04 (-0,43; 0,34)	-0,08 (-0,55; 0,39)	0,01 (-0,46; 0,48)
AQLQ	MD (95% CrI) >0	≥ 0,5 punktu	-0,39 (-1,15; 0,33)	×	0,00 (-0,87; 0,87)	-0,03 (-0,89; 0,82)	-0,01 (-0,87; 0,84)

Legenda:

TEZ istotnie lepszy	TEZ liczbowo lepszy	TEZ liczbowo gorszy	TEZ istotnie gorszy	TEZ klinicznie lepszy
---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	-----------------------

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

W tym dodatkowym wariancie analizy, w którym uwzględniono dane dla ogólnej populacji badań (bez uwzględniania różnic w definicjach fenotypów astmy), podobnie jak w wariancie podstawowym analizy obserwowano istotne klinicznie i statystycznie zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń w porównaniu z omalizuambem: stosunek częstości = 0,61 (95% CI: 0,37; 0,98), a w przypadku wykorzystania danych dla populacji otrzymujących wysokie dawki ICS – z omalizumabem: 0,58 (95% CI: 0,33; 0,95) i benralizumabem: 0,59 (95% CI: 0,33; 0,93). Dla pozostałych punktów końcowych rozpatrywanych w tym wariancie (FEV1, ACQ, AQLQ) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami biologicznymi.

7.5.4.2 Roczna częstość zaostżeń (AAER)

Tabela 251. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostżeń (AAER): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,44 (0,37; 0,53)	-0,8210	0,0917
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,29 (0,17; 0,51)	-1,2379	0,2803
Busse 2013	Busse 2013	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,86 (0,48; 1,55)	-0,1508	0,2990
ETOPA	Niven 2008	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,29; 0,58)	-0,8916	0,1799
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,57 (0,42; 0,78)	-0,5621	0,1591
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,75 (0,61; 0,92)	-0,2877	0,1048
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,74 (0,55; 1,00)	-0,3038	0,1511
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,51 (0,39; 0,65)	-0,6733	0,1303
CALIMA (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l)	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,72 (0,54; 0,95)	-0,3285	0,1441
CALIMA (eozynofilia < 300 komórek/ μ l)	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,60 (0,42; 0,86)	-0,5108	0,1828
SIROCCO (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l)	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,49 (0,37; 0,64)	-0,7133	0,1398
SIROCCO (eozynofilia < 300 komórek/ μ l)	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,83 (0,59; 1,16)	-0,1863	0,1725
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,47 (0,35; 0,63)	-0,7550	0,1499
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,42 (0,31; 0,56)	-0,8675	0,1509
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,62 (0,50; 0,75)[^]	-0,4851	0,1030
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,54 (0,44; 0,66)[^]	-0,6190	0,1059
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,30 (0,16; 0,55)	-1,2208	0,3147

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,30 (0,16; 0,57)	-1,2040	0,3235

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ rate ratio obliczono na podstawie danych o średniej częstości zaostrzeń w analizowanych grupach oraz danych odnośnie czasu ekspozycji (paciento-lata), według metody przedstawionej w Cochrane Handbook (Higgins 2022): częstość 0,639 vs 1,038 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 0,560 vs 1,040 dla DUP 200 vs PBO/SoC, jako czas ekspozycji przyjęto liczbę pacjentów w każdej grupie z uwagi na fakt, że badanie prowadzono przez 52 tygodnie: 323 vs 167 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 317 vs 172 dla DUP 200 vs PBO/SoC.

Wykres 133. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

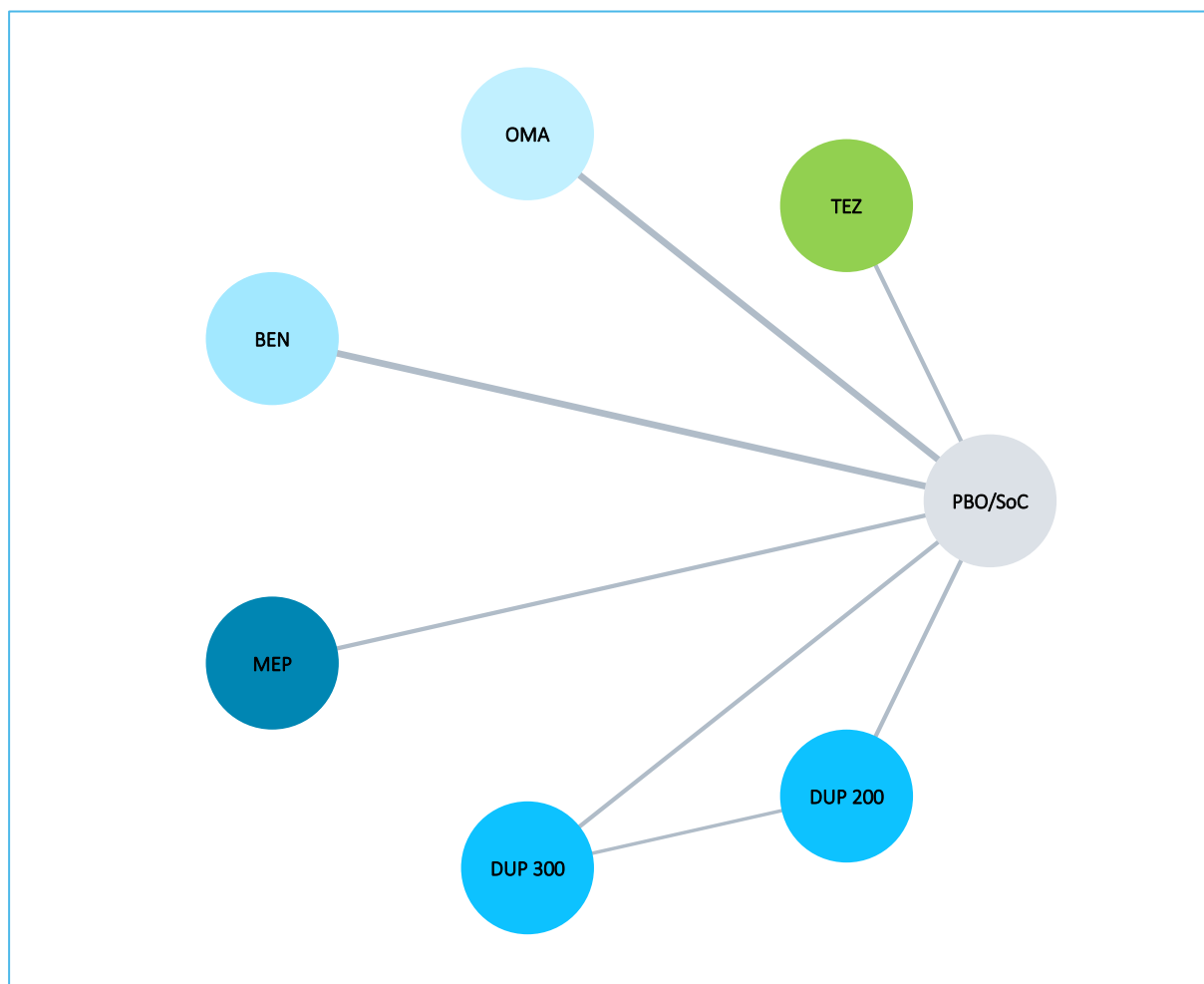


Tabela 252. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 39,822	Model random DIC = 33,314
TEZ vs PBO/SoC	0,42 (0,36; 0,50)	0,39 (0,25; 0,58)
TEZ vs OMA	0,64 (0,52; 0,80)	0,61 (0,37; 0,98)
TEZ vs BEN	0,71 (0,57; 0,87)	0,65 (0,38; 1,01)
TEZ vs MEP	0,95 (0,73; 1,25)	0,89 (0,48; 1,52)
TEZ vs DUP 300	0,73 (0,56; 0,94)	0,75 (0,42; 1,37)
TEZ vs DUP 200	0,81 (0,63; 1,06)	0,81 (0,45; 1,45)

Wykres 134. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

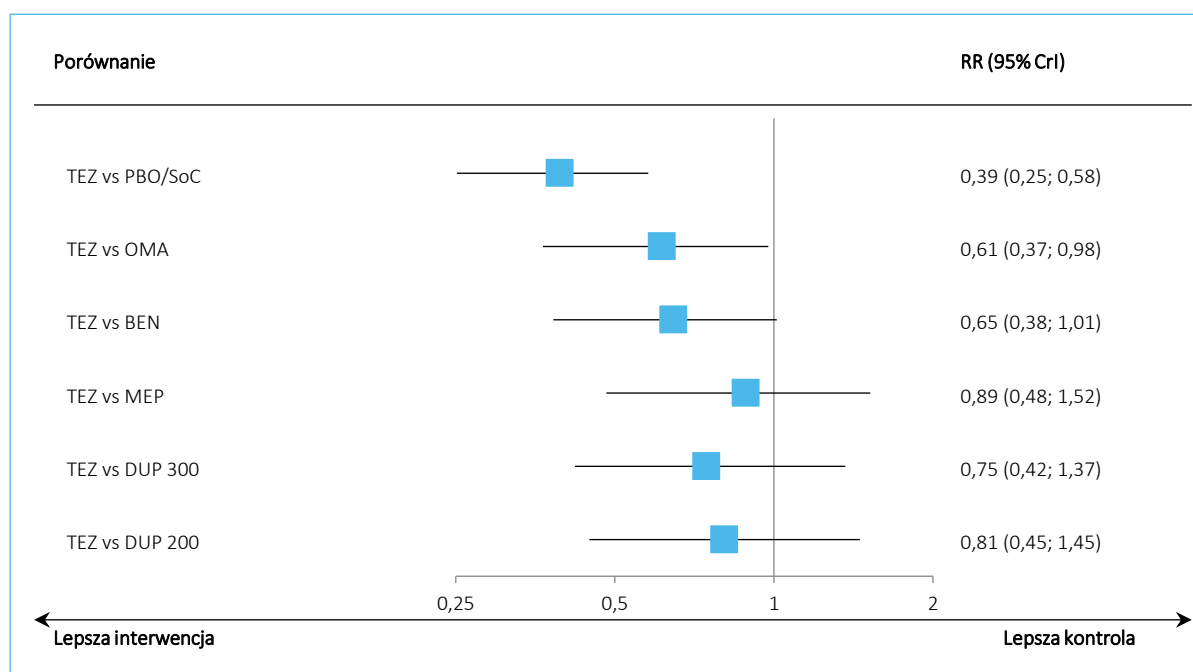


Tabela 253. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

TEZ		
0,88 (0,48; 1,52)	MEP	
0,81 (0,45; 1,45)	0,92 (0,53; 1,68)	DUP 200

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

0,75 (0,42; 1,37)	0,85 (0,49; 1,58)	0,93 (0,54; 1,62)	DUP 300			
0,64 (0,38; 1,01)	0,73 (0,45; 1,16)	0,79 (0,47; 1,26)	0,85 (0,50; 1,35)	BEN		
0,61 (0,37; 0,98)	0,70 (0,43; 1,12)	0,76 (0,45; 1,22)	0,81 (0,48; 1,30)	0,95 (0,67; 1,38)	OMA	
0,39 (0,25; 0,58)	0,44 (0,30; 0,66)	0,48 (0,31; 0,72)	0,52 (0,33; 0,77)	0,61 (0,48; 0,79)	0,64 (0,49; 0,83)	PBO/SoC
SUCRA						
88,0%	75,8%	65,4%	55,8%	35,5%	29,4%	0,1%

7.5.4.3 Roczna częstość zaostrzeń (AAER) – pacjenci z wysokimi wyjściowymi dawkami ICS

Tabela 254. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań); pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.

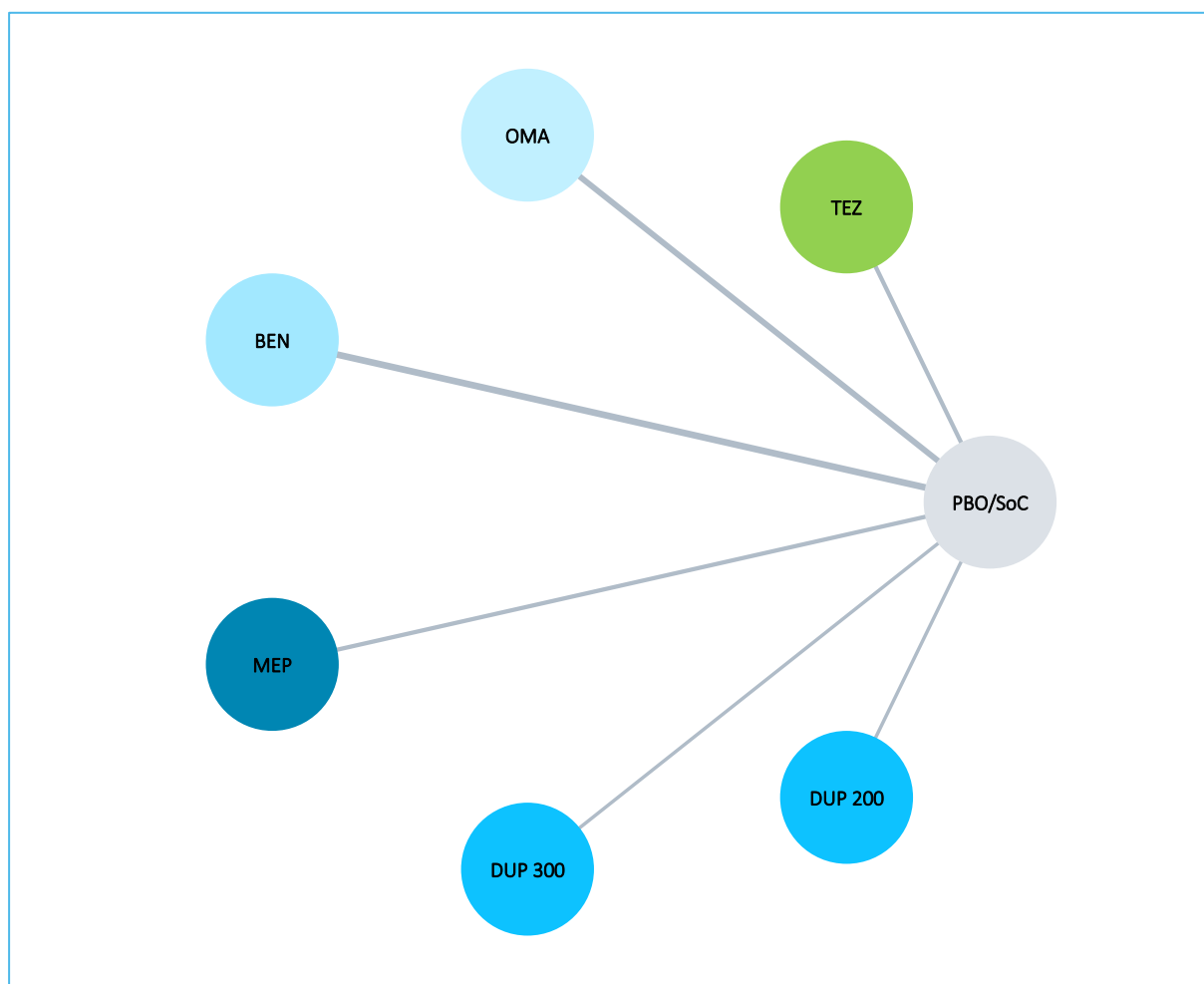
Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	wysoka	0,40 (0,32; 0,49)	-0,9163	0,1087
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	wysoka	0,23 (0,11; 0,48)	-1,4697	0,3759
ETOPA	Niven 2008	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,41 (0,29; 0,58)	-0,8916	0,1799
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,57 (0,42; 0,78)	-0,5621	0,1591
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,75 (0,61; 0,92)	-0,2877	0,1048
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,74 (0,55; 1,00)	-0,3038	0,1511
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,51 (0,39; 0,65)	-0,6733	0,1303
CALIMA (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l)	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,72 (0,54; 0,95)	-0,3285	0,1441
CALIMA (eozynofilia < 300 komórek/ μ l)	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,60 (0,42; 0,86)	-0,5108	0,1828
SIROCCO (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l)	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,49 (0,37; 0,64)	-0,7133	0,1398
SIROCCO (eozynofilia < 300 komórek/ μ l)	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,83 (0,59; 1,16)	-0,1863	0,1725
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,47 (0,35; 0,63)	-0,7550	0,1499

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	rate ratio (95% CI)	ln (rate ratio)*	SE ln (rate ratio)*
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,42 (0,31; 0,56)	-0,8675	0,1509
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,62 (0,50; 0,75)^	-0,4851	0,1030
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,54 (0,44; 0,66)^	-0,6190	0,1059

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ rate ratio obliczono na podstawie danych o średniej częstości zaostżeń w analizowanych grupach oraz danych odnośnie czasu ekspozycji (pacjento-lata), według metody przedstawionej w Cochrane Handbook (Higgins 2022): częstość 0,639 vs 1,038 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 0,560 vs 1,040 dla DUP 200 vs PBO/SoC, jako czas ekspozycji przyjęto liczbę pacjentów w każdej grupie z uwagi na fakt, że badanie prowadzono przez 52 tygodnie: 323 vs 167 dla DUP 300 vs PBO/SoC oraz 317 vs 172 dla DUP 200 vs PBO/SoC.

Wykres 135. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena rocznej częstości zaostżeń astmy (AAER): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań); pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.



TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Tabela 255. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań); pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.

Porównanie	Mediana RR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 32,885	Model random DIC = 28,158
TEZ vs PBO/SoC	0,38 (0,31; 0,47)	0,36 (0,22; 0,53)
TEZ vs OMA	0,59 (0,46; 0,76)	0,58 (0,33; 0,95)
TEZ vs BEN	0,64 (0,50; 0,82)	0,59 (0,33; 0,93)
TEZ vs MEP	0,86 (0,64; 1,16)	0,81 (0,42; 1,40)
TEZ vs DUP 300	0,62 (0,47; 0,83)	0,58 (0,28; 1,10)
TEZ vs DUP 200	0,71 (0,53; 0,95)	0,67 (0,32; 1,26)

Wykres 136. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań); pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.

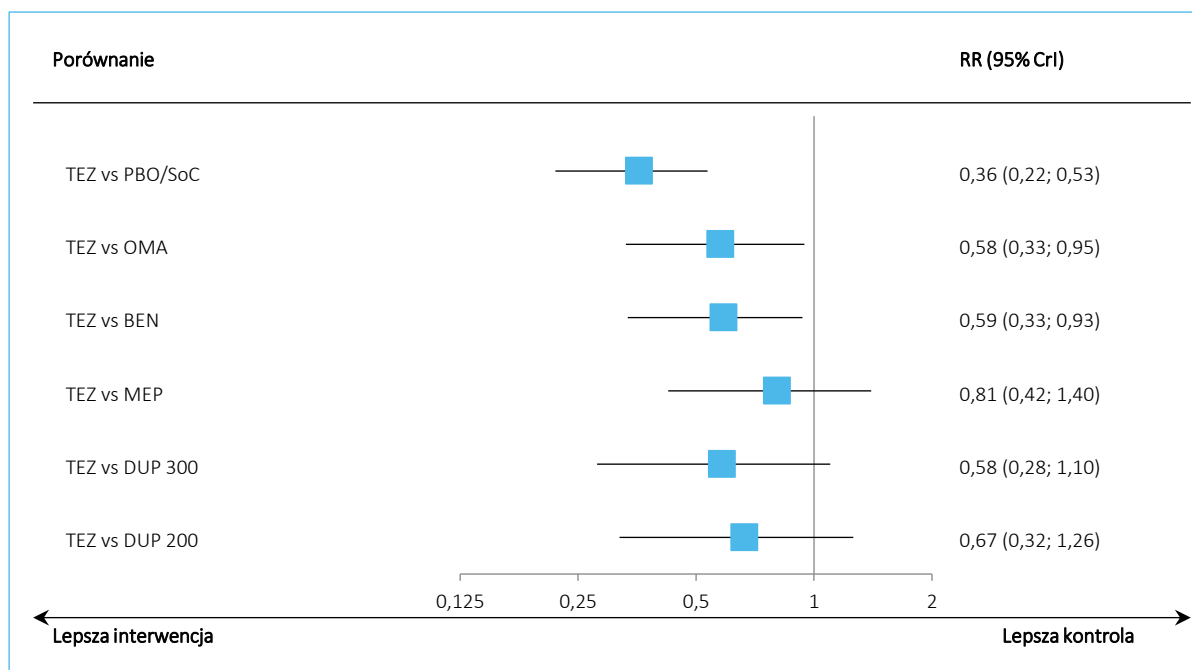


Tabela 256. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (*random*): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań); pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.

TEZ	MEP	DUP 200	DUP 300	BEN	OMA	PBO/SoC
0,80 (0,42; 1,40)						
0,66 (0,32; 1,26)	0,82 (0,43; 1,59)					
0,57 (0,28; 1,10)	0,72 (0,38; 1,38)	0,88 (0,42; 1,83)				
0,58 (0,33; 0,93)	0,73 (0,45; 1,16)	0,88 (0,49; 1,57)	1,01 (0,56; 1,79)			
0,57 (0,33; 0,95)	0,72 (0,45; 1,18)	0,87 (0,49; 1,59)	1,00 (0,56; 1,82)	0,99 (0,69; 1,46)		
0,35 (0,22; 0,53)	0,44 (0,30; 0,66)	0,54 (0,32; 0,91)	0,62 (0,37; 1,04)	0,61 (0,48; 0,79)	0,62 (0,46; 0,81)	
SUCRA						
94,0%	77,8%	56,6%	41,1%	41,0%	38,6%	0,8%

7.5.4.4 FEV1 przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela

Tabela 257. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,13 (0,03; 0,23)	0,0510
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,13 (0,08; 0,23)	0,0383
Bardelas 2012	Bardelas 2012	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,08 (-0,19; 0,02)	0,0536
Busse 2013	Busse 2013	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,08 (0,01; 0,15)**	0,0363
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,13 (0,03; 0,23)	0,0510
Hoshino 2012	Hoshino 2012	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,08 (-0,36; 0,52)^	0,2257
Ohta 2009	Ohta 2009	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,06 (bd.)^^	0,0293
QUALITX	Rubin 2012	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,13 (-0,01; 0,27)^^^	0,0721
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,16 (0,09; 0,23)	0,0357
CALIMA (eozynofilia ≥300 komórek/μl)	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,12 (0,03; 0,20)	0,0449
CALIMA (eozynofilia <300 komórek/μl)	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,02 (-0,13; 0,10)	0,0569
SIROCCO (eozynofilia ≥300 komórek/μl)	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,16 (0,07; 0,25)	0,0462

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
<i>SIROCCO</i> (eozynofilia <300 komórek/ μ l)	<i>Bleecker 2016</i>	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,10 (0,00; 0,21)	0,0523
<i>SOLANA</i>	<i>Panettieri 2020</i>	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,06 (-0,02; 0,14)	0,0401
<i>MENSA</i>	<i>Ortega 2014</i>	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,10 (0,01; 0,18)	0,0441
<i>MUSCA</i>	<i>Chupp 2017</i>	MEP vs PBO/SoC	wysoka	0,12 (0,05; 0,19)	0,0370
<i>QUEST</i>	<i>Bourdin 2021</i>	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	0,13 (0,05; 0,21)	0,0408
<i>QUEST</i>	<i>Bourdin 2021</i>	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	0,20 (0,12; 0,28)	0,0408
<i>Wenzel 2016</i>	<i>Wenzel 2016</i>	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,16 (0,07; 0,24)	0,0434
<i>Wenzel 2016</i>	<i>Wenzel 2016</i>	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,16 (0,07; 0,24)	0,0434

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

** obliczono na podstawie podanych w publikacji zmian od wartości wyjściowej, OMA vs PBO/SoC: 0,055 (SE: 0,319) vs -0,026 (SE: 0,338), N = 157 vs N = 171;

^ obliczono przyjmując jako reprezentatywną dla różnicy średnich zmian od wartości wyjściowych różnicę wartości końcowych, według podręcznika Cochrane (*Higgins 2022*); wartości końcowe wyniosły w badaniu 1,53 (SD: 0,44) vs 1,45 (SD: 0,59), OMA vs PBO/SoC, N = 12 vs N = 10;

^^ SE obliczono z wartości średniej oraz podanej wartości p, według metody opisanej w podręczniku Cochrane (*Higgins 2022*), wartość p wynosiła 0,0321, natomiast przyjęte liczebności wyniosły 151 pacjentów dla OMA oraz 164 pacjentów dla PBO/SoC;

^^^ obliczono na podstawie podanych w publikacji zmian od wartości wyjściowej, OMA vs PBO/SoC: 0,13 (SE: 0,04) vs -0,003 (SE: 0,06), N = 76 vs N = 37.

Wykres 137. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena FEV1: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

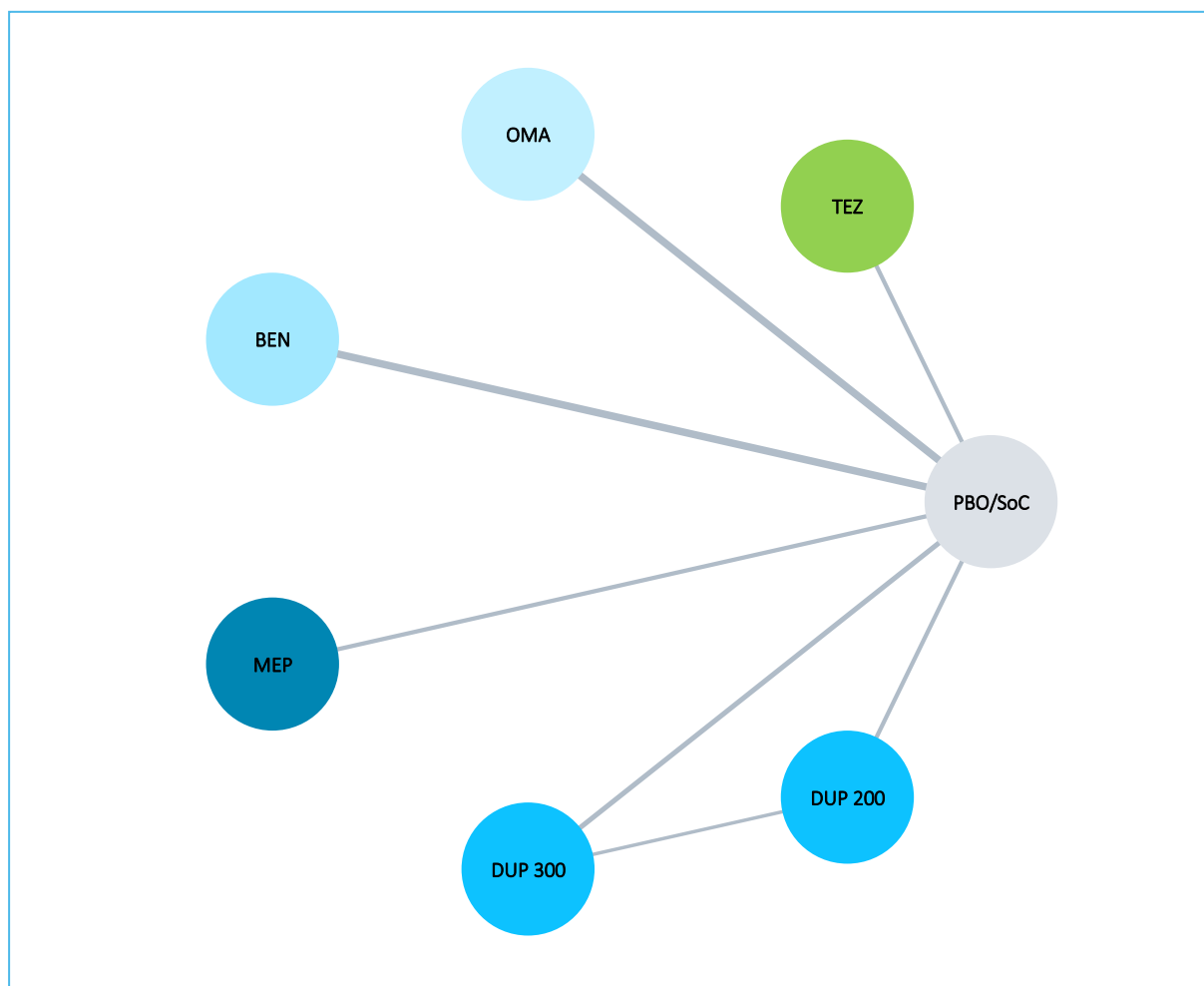


Tabela 258. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 32,795	Model random DIC = 32,952
TEZ vs PBO/SoC	0,13 (0,07; 0,19)	0,13 (0,05; 0,21)
TEZ vs OMA	0,07 (-0,00; 0,14)	0,07 (-0,03; 0,16)
TEZ vs BEN	0,02 (-0,05; 0,09)	0,03 (-0,07; 0,12)
TEZ vs MEP	0,02 (-0,06; 0,10)	0,02 (-0,09; 0,13)
TEZ vs DUP 300	-0,02 (-0,10; 0,06)	-0,02 (-0,13; 0,09)
TEZ vs DUP 200	-0,05 (-0,13; 0,04)	-0,05 (-0,16; 0,07)

Wykres 138. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

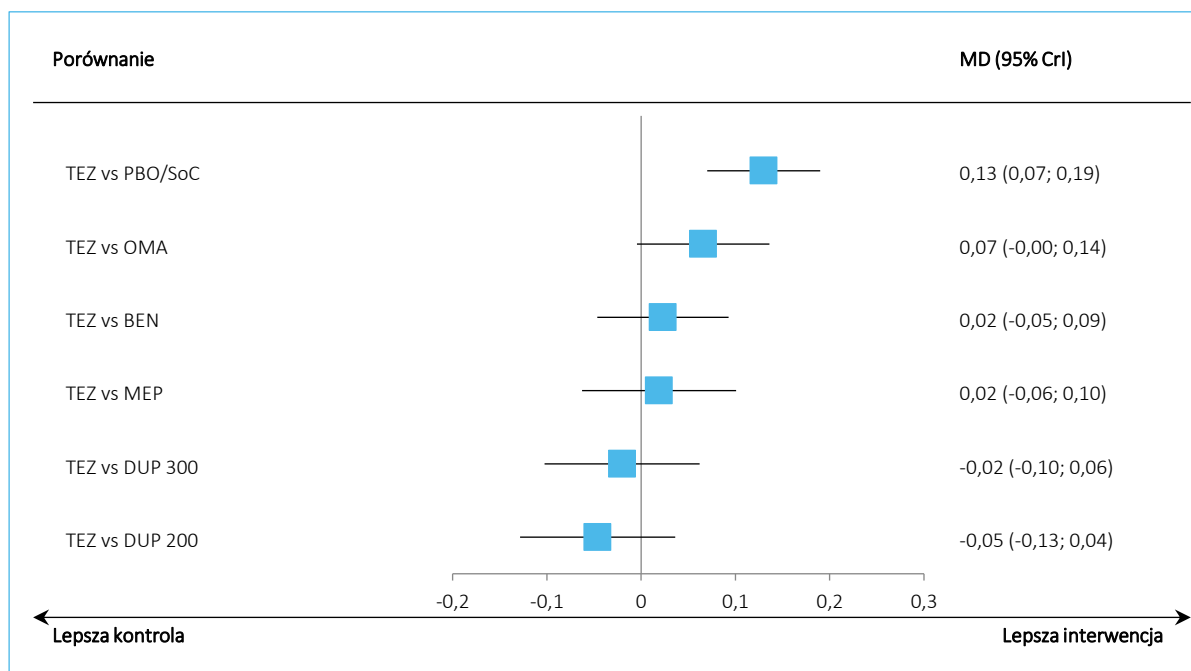


Tabela 259. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena FEV1, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

DUP 200	DUP 300	TEZ	MEP	BEN	OMA	PBO/SoC
0,03 (-0,04; 0,09)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,00 (-0,06; 0,07)	0,04 (-0,01; 0,09)	0,06 (0,03; 0,10)	
0,05 (-0,04; 0,13)	0,04 (-0,04; 0,12)	0,02 (-0,05; 0,09)	0,05 (-0,02; 0,11)	0,04 (-0,01; 0,09)		
0,07 (-0,01; 0,14)	0,04 (-0,02; 0,11)	0,02 (-0,05; 0,09)	0,00 (-0,06; 0,07)	0,04 (-0,01; 0,09)		
0,07 (0,00; 0,14)	0,04 (-0,02; 0,11)	0,02 (-0,05; 0,09)	0,00 (-0,06; 0,07)	0,04 (-0,01; 0,09)		
0,11 (0,04; 0,18)	0,09 (0,02; 0,15)	0,07 (-0,00; 0,14)	0,05 (-0,02; 0,11)	0,04 (-0,01; 0,09)		
0,18 (0,12; 0,23)	0,15 (0,09; 0,21)	0,13 (0,07; 0,19)	0,11 (0,06; 0,17)	0,11 (0,07; 0,14)	0,06 (0,03; 0,10)	
SUCRA						
92,6%	77,3%	64,0%	50,1%	46,4%	19,6%	0,0%

7.5.4.5 Kontrola astmy ACQ

Tabela 260. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ACQ: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,33 (-0,46; -0,20)	0,0663

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,29 (-0,56;-0,01)	0,1403
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	-0,87 (-1,09;-0,65)	0,1122
Li 2016	Li 2020	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,07 (bd.) [^]	0,0800
ALIZE	Zeitlin 2018	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,08 (-0,48; 0,32) ^{^^}	0,2020
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,46 (-0,65;-0,27)	0,0969
CALIMA (eozynofilia ≥300 komórek/μl)	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,25 (-0,44;-0,07)	0,0944
CALIMA (eozynofilia <300 komórek/μl)	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,10 (-0,37; 0,16)	0,1352
SIROCCO (eozynofilia ≥300 komórek/μl)	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,29 (-0,48;-0,10)	0,0969
SIROCCO (eozynofilia <300 komórek/μl)	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,22 (-0,48; 0,05)	0,1352
SOLANA	Panettieri 2020	BEN vs PBO/SoC	wysoka	-0,40 (-0,60;-0,19)	0,1059
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO/SoC	wysoka	-0,44 (-0,63;-0,25)	0,0969
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO/SoC	wysoka	-0,40 (-0,60;-0,20)	0,1020
QUEST	Bourdin 2021	DUP 300 vs PBO/SoC	wysoka	-0,15 (-0,35; 0,05)	0,1020
QUEST	Bourdin 2021	DUP 200 vs PBO/SoC	wysoka	-0,34 (-0,54;-0,14)	0,1020
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,31 (-0,52;-0,09)	0,1097
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	-0,35 (-0,57;-0,14)	0,1097

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

[^] dane odczytane z wykresu zamieszczonego w publikacji;

^{^^} obliczono na podstawie zmian od wartości wyjściowej w ocenianych grupach BEN vs PBO/SoC: -0,50 (SD: 1,11) vs -0,42 (SD: 0,93), N = 51 vs N = 52.

Wykres 139. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena ACQ: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

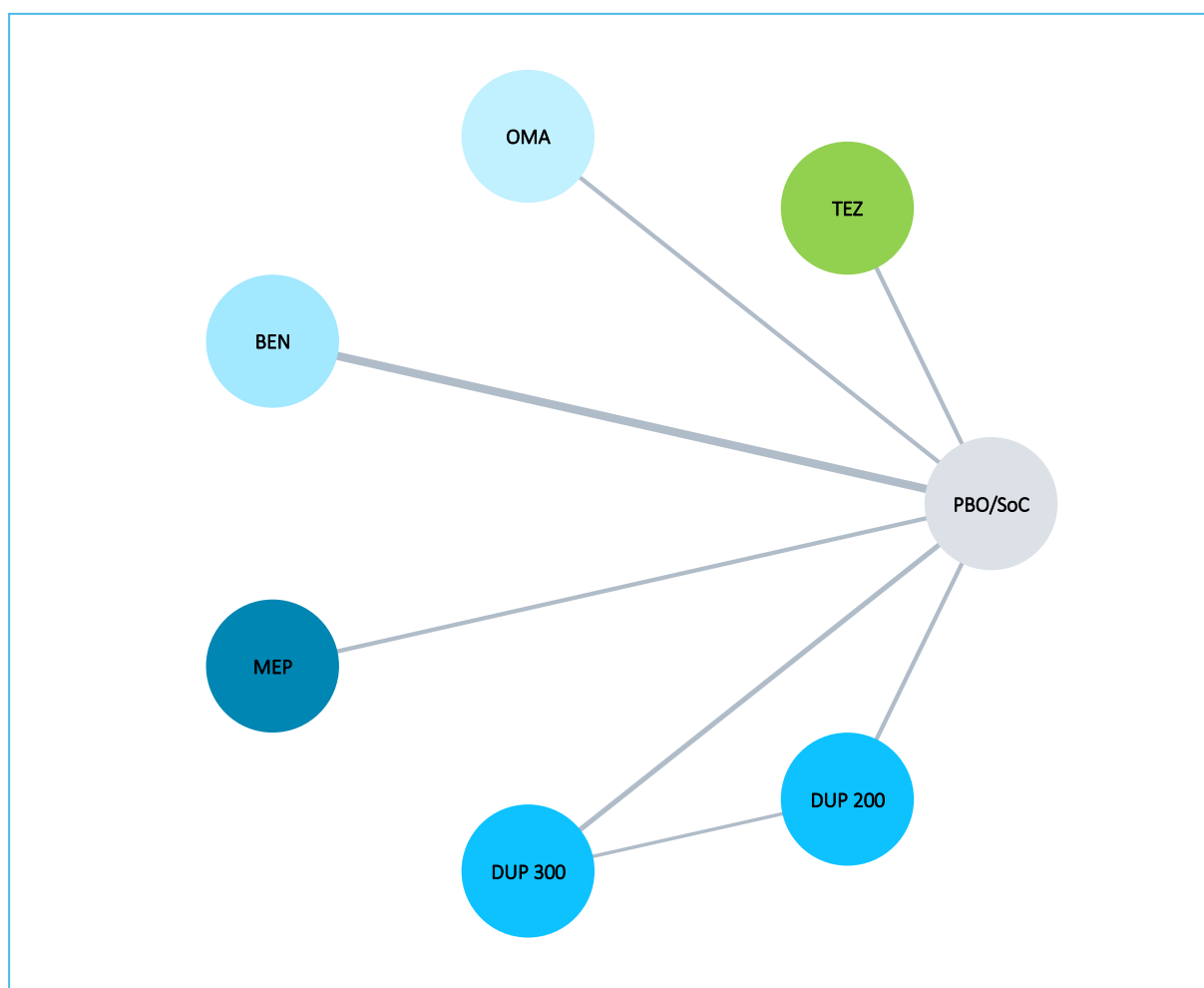


Tabela 261. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 54,576	Model random DIC = 31,363
TEZ vs PBO/SoC	-0,32 (-0,44; -0,20)	-0,31 (-0,65; 0,02)
TEZ vs OMA	0,02 (-0,16; 0,19)	0,13 (-0,34; 0,61)
TEZ vs BEN	-0,03 (-0,17; 0,12)	-0,04 (-0,43; 0,34)
TEZ vs MEP	0,10 (-0,08; 0,28)	0,11 (-0,37; 0,58)
TEZ vs DUP 300	-0,09 (-0,28; 0,09)	-0,08 (-0,55; 0,39)
TEZ vs DUP 200	0,00 (-0,18; 0,18)	0,01 (-0,46; 0,48)

Wykres 140. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

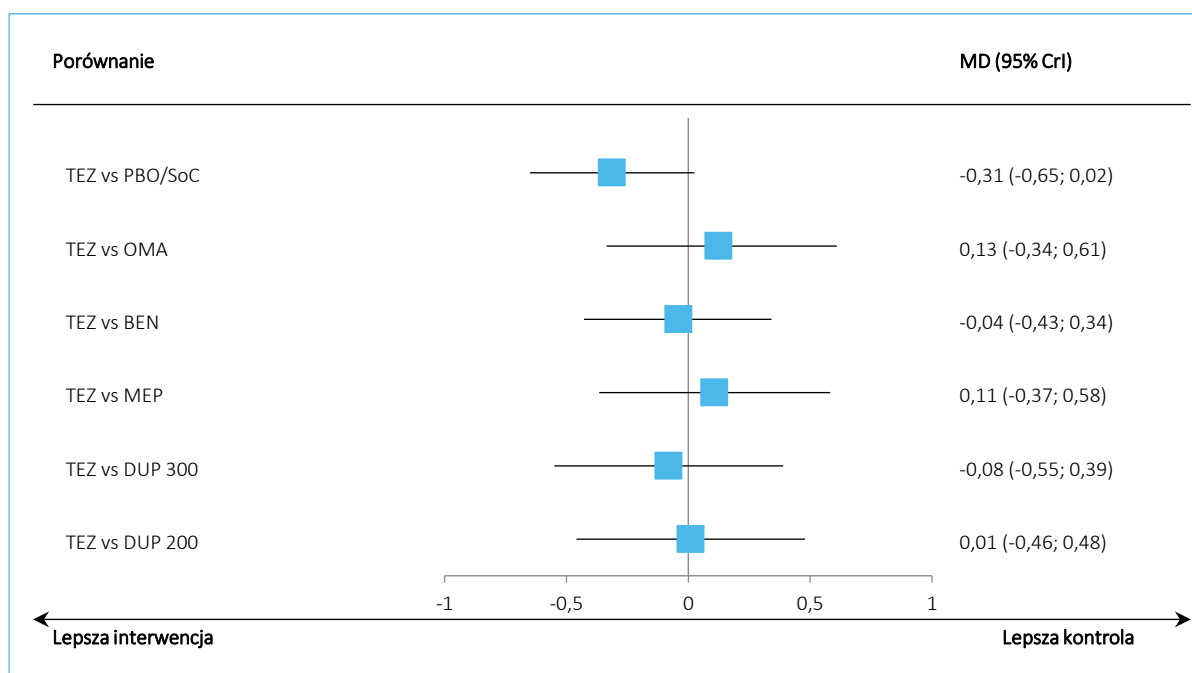


Tabela 262. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ACQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

OMA									
-0,02 (-0,50; 0,44)	MEP								
-0,12 (-0,59; 0,34)	-0,10 (-0,56; 0,37)	DUP 200							
-0,13 (-0,61; 0,34)	-0,11 (-0,58; 0,37)	-0,01 (-0,48; 0,46)	TEZ						
-0,17 (-0,56; 0,20)	-0,15 (-0,53; 0,23)	-0,05 (-0,43; 0,32)	-0,04 (-0,43; 0,34)	BEN					
-0,21 (-0,68; 0,25)	-0,19 (-0,65; 0,28)	-0,09 (-0,48; 0,30)	-0,08 (-0,55; 0,39)	-0,04 (-0,41; 0,34)	DUP 300				
-0,44 (-0,78; -0,12)	-0,42 (-0,75; -0,09)	-0,32 (-0,65; 0,00)	-0,31 (-0,65; 0,02)	-0,27 (-0,46; -0,08)	-0,23 (-0,56; 0,09)	PBO/SoC			
SUCRA									
76,7%	73,7%	57,0%	54,6%	46,0%	39,4%	2,5%			

7.5.4.6 Jakość życia AQLQ

Tabela 263. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny AQLQ: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,34 (0,20; 0,47)	0,0689
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,20 (-0,09; 0,48)	0,1454

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Badanie	Publikacja	Porównanie	Wyjściowa dawka ICS	MD (95% CI)	SE*
ETOPA	Niven 2008	OMA vs PBO/SoC	wysoka	1,15 (0,47; 1,83)^	0,3469
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,29 (0,15; 0,43)	0,0714
Li 2016	Li 2020	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,29 (bd.)^^	0,1400
QUALITX	Rubin 2012	OMA vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	1,40 (1,12; 1,68)**	0,1414
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO/SoC	wysoka	0,45 (0,18; 0,72)^	0,1378
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,24 (0,04; 0,45)	0,1046
SIROCCO	Bleecker 2016	BEN vs PBO/SoC	wysoka	0,30 (0,10; 0,50)	0,1020
QUEST	Castro 2018	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,26 (0,12; 0,40)	0,0714
QUEST	Castro 2018	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,29 (0,15; 0,44)	0,0740
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,36 (0,12; 0,59)	0,1199
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 200 vs PBO/SoC	średnia do wysokiej	0,31 (0,08; 0,55)	0,1199

* obliczono na podstawie dostępnych danych: przedziału ufności dla różnicy średnich MD (SE = długość przedziału/3,92);

^ obliczono na podstawie średniej różnicy i wartości p (przyjęto p = 0,001) wg metody opisanej w podręczniku Cochrane (Higgins 2022);

^^ odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji;

** obliczono na podstawie dostępnych zmian od wartości wyjściowych i ich SE: OMA vs PBO/SoC 1,3 (SE: 0,1) vs -0,1 (SE: 0,1), N = 77 vs N = 37

Wykres 141. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena AQLQ: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

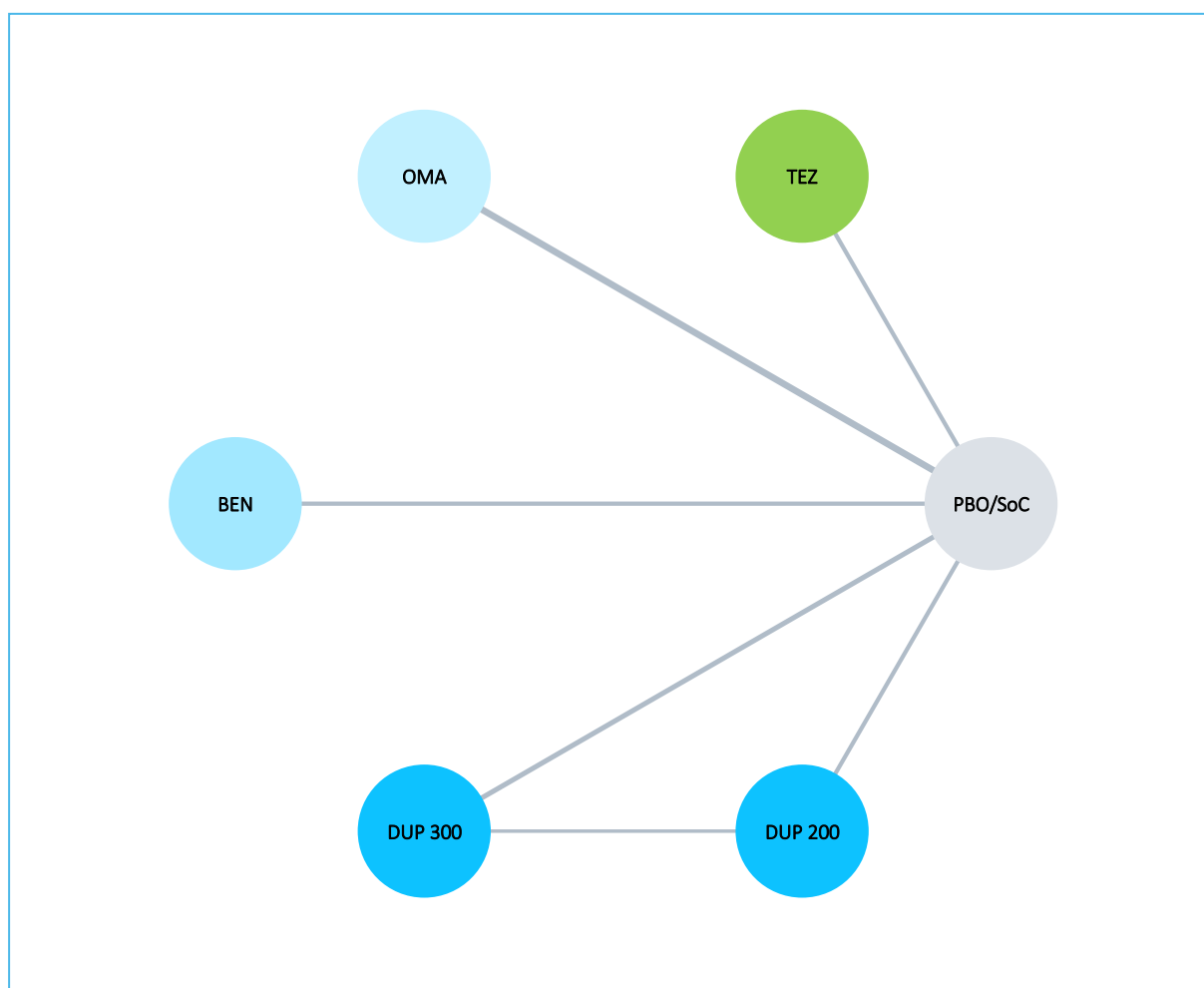


Tabela 264. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

Porównanie	Mediana MD (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 66,456	Model random DIC = 25,637
TEZ vs PBO/SoC	0,31 (0,19; 0,44)	0,27 (-0,34; 0,89)
TEZ vs OMA	-0,17 (-0,33;-0,01)	-0,39 (-1,15; 0,33)
TEZ vs BEN	0,04 (-0,14; 0,23)	0,00 (-0,87; 0,87)
TEZ vs DUP 300	0,03 (-0,14; 0,19)	-0,03 (-0,89; 0,82)
TEZ vs DUP 200	0,03 (-0,14; 0,20)	-0,01 (-0,87; 0,84)

Wykres 142. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ, model efektów losowych (*random*): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

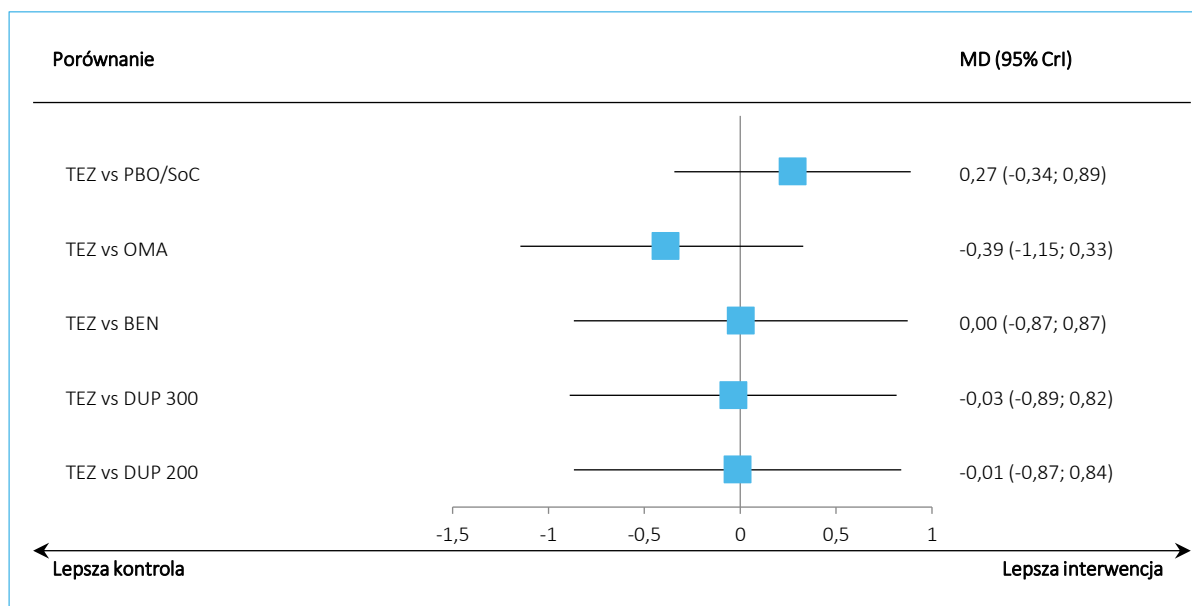


Tabela 265. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena AQLQ, model efektów stałych (*fixed*): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).

OMA					
0,36 (-0,34; 1,09)	DUP 300				
0,38 (-0,32; 1,11)	0,02 (-0,69; 0,73)	DUP 200			
0,39 (-0,33; 1,15)	0,03 (-0,82; 0,89)	0,01 (-0,84; 0,87)	TEZ		
0,40 (-0,32; 1,15)	0,04 (-0,81; 0,89)	0,02 (-0,83; 0,87)	0,00 (-0,87; 0,87)	BEN	
0,67 (0,28; 1,09)	0,31 (-0,28; 0,90)	0,29 (-0,30; 0,88)	0,27 (-0,34; 0,89)	0,27 (-0,34; 0,88)	PBO/SoC
SUCRA					
90,1%	52,4%	49,6%	48,3%	47,8%	11,9%

7.5.5 Podsumowanie

Tabela 266. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej TEZ w porównaniu z lekami biologicznymi na podstawie porównania pośredniego NMA.

Punkt końcowy		TEZ [anty-TLSP] vs				
		anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
		OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Tezepelumab w pełnej populacji vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/μl) oraz vs OMA (astma alergiczna)						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	0,63 (0,39; 0,93)	0,91 (0,52; 1,44)	0,70 (0,42; 1,06)	0,88 (0,46; 1,51)	0,89 (0,47; 1,54)
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) – pacjenci z wysoką dawką ICS	Stosunek częstości (95% CrI)	0,58 (0,34; 0,92)	0,82 (0,44; 1,36)	0,63 (0,36; 1,00)	0,79 (0,39; 1,43)	0,81 (0,40; 1,45)
Częstość zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji	Stosunek częstości (95% CrI)	0,34 (0,13; 0,84)	0,49 (0,17; 1,45)	×	×	×
Czynność płuc FEV1 [I]	MD (95% CrI)	0,07 (-0,00; 0,14)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,00 (-0,07; 0,07)	-0,03 (-0,14; 0,08)	-0,10 (-0,21; 0,01)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	0,14 (-0,54; 0,84)	0,11 (-0,58; 0,80)	-0,01 (-0,60; 0,59)	-0,05 (-0,91; 0,81)	0,11 (-0,75; 0,96)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	-0,40 (-1,37; 0,52)	×	0,08 (-1,04; 1,20)	×	×
Jakość życia SGRQ	MD (95% CrI)	×	1,35 (-2,07; 4,75)	1,70 (-1,97; 5,37)	×	×
Tezepelumab w pełnej populacji vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/μl) oraz vs OMA (astma alergiczna)						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	0,61 (0,34; 1,03)	1,00 (0,43; 2,17)	0,74 (0,39; 1,30)	1,25 (0,61; 2,57)	0,99 (0,47; 1,99)
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) – pacjenci z wysoką dawką ICS	Stosunek częstości (95% CrI)	0,56 (0,26; 1,10)	0,89 (0,31; 2,27)	0,66 (0,29; 1,32)	1,01 (0,35; 2,54)	0,85 (0,30; 2,15)
Czynność płuc FEV1 [I]	MD (95% CrI)	0,07 (-0,05; 0,19)	×	0,00 (-0,12; 0,12)	-0,11 (-0,26; 0,03)	-0,12 (-0,27; 0,04)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	0,14 (-0,51; 0,80)	×	0,07 (-0,49; 0,64)	0,17 (-0,49; 0,84)	0,12 (-0,55; 0,79)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	-0,39 (-1,20; 0,37)	×	0,00 (-0,92; 0,93)	-0,25 (-1,18; 0,66)	-0,21 (-1,13; 0,71)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Punkt końcowy		TEZ [anty-TLSP] vs				
		anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
		OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Jakość życia SGRQ	MD (95% CrI)	×	×	3,36 (-12,83; 19,65)	×	×
TEZ w pełnej populacji vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych						
ACQ – klinicznie istotna poprawa	OR (95% CrI)	1,11 (0,53; 2,35)	1,00 (0,49; 2,07)	1,37 (0,67; 2,85)	×	×
AQLQ – klinicznie istotna poprawa	OR (95% CrI)	0,74 (0,09; 5,35)	×	×	×	×
Astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	×	0,83 (0,62; 1,12)	0,64 (0,50; 0,83)	0,80 (0,58; 1,11)	0,82 (0,60; 1,13)
Czynność płuc FEV1 [I]	MD (95% CrI)	×	0,06 (-0,02; 0,14)	0,04 (-0,03; 0,11)	0,01 (-0,10; 0,12)	-0,06 (-0,17; 0,05)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	×	0,01 (-0,45; 0,47)	-0,12 (-0,52; 0,31)	-0,15 (-0,70; 0,40)	0,01 (-0,54; 0,56)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	×	×	0,22 (0,01; 0,42)	×	×
Astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	×	<u>0,74 (0,19; 2,85)</u>	<u>0,55 (0,19; 1,64)</u>	0,94 (0,31; 3,36)	<u>0,74 (0,23; 2,53)</u>
Czynność płuc FEV1 [I]	MD (95% CrI)	×	×	0,10 (0,01; 0,19)	0,01 (-0,11; 0,13)	-0,02 (-0,14; 0,10)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	×	×	-0,13 (-0,35; 0,08)	-0,02 (-0,32; 0,28)	-0,07 (-0,36; 0,23)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	×	×	0,24 (-0,01; 0,49)	0,07 (-0,19; 0,34)	0,07 (-0,20; 0,34)
Astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/μl)						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	<u>0,57 (0,24; 1,12)</u>	×	×	0,82 (0,25; 2,16)	<u>0,63 (0,19; 1,65)</u>
Roczna częstość zaostrzeń (AAER), kwalifikacja do OMA wg kryteriów EU	Stosunek częstości (95% CrI)	0,47 (0,21; 0,96)	×	×	<u>0,67 (0,23; 1,77)</u>	<u>0,51 (0,18; 1,36)</u>

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Punkt końcowy		TEZ [anty-TLSP] vs				
		anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
		OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
Roczna częstość zaostrzeń (AAER), astma alergiczna z eozynofilią ≥ 150 TEZ vs DUP	Stosunek częstości (95% CrI)	×	×	×	<u>0,74 (0,51; 1,05)</u>	0,56 (0,39; 0,81)
Czynność płuc FEV1 [l]	MD (95% CrI)	0,03 (-0,11; 0,19)	×	×	-0,07 (-0,28; 0,16)	-0,07 (-0,28; 0,16)
Czynność płuc FEV1 [l], astma alergiczna z eozynofilią ≥ 150 TEZ vs DUP	MD (95% CrI)	×	×	×	-0,03 (-0,14; 0,08)	-0,03 (-0,14; 0,08)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	0,21 (-1,28; 1,72)	×	×	-0,05 (-1,78; 1,68)	0,18 (-1,55; 1,91)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	-0,40 (-2,06; 1,21)	×	×	×	×
TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS						
Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50%	OR (95% CrI)	×	0,54 (0,20; 1,47)	0,39 (0,14; 1,04)	0,36 (0,14; 0,94)	×
Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50% podgrupa z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μ l	OR (95% CrI)	×	1,54 (0,42; 6,24)	1,10 (0,31; 4,41)	0,83 (0,23; 3,38)	×
Zmniejszenie zużycia OCS o przynajmniej 50% podgrupa z eozynofilią ≥ 300 komórek/ μ l	OR (95% CrI)	×	×	×	2,23 (0,21; 72,82)	×
Zakończenie stosowania OCS	OR (95% CrI)	0,40 (0,07; 1,64)	0,64 (0,16; 2,35)	0,28 (0,08; 0,91)	0,51 (0,22; 1,21)	×
Analiza dodatkowa, populacje ogólne analizowanych badań						
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)	Stosunek częstości (95% CrI)	0,61 (0,37; 0,98)	0,89 (0,48; 1,52)	<u>0,65 (0,38; 1,01)</u>	<u>0,75 (0,42; 1,37)</u>	0,81 (0,45; 1,45)
Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) – pacjenci z wysoką dawką ICS	Stosunek częstości (95% CrI)	0,58 (0,33; 0,95)	0,81 (0,42; 1,40)	0,59 (0,33; 0,93)	<u>0,58 (0,28; 1,10)</u>	0,67 (0,32; 1,26)
Czynność płuc FEV1 [l]	MD (95% CrI)	0,07 (-0,00; 0,14)	0,02 (-0,06; 0,10)	0,02 (-0,05; 0,09)	-0,02 (-0,10; 0,06)	-0,05 (-0,13; 0,04)
Kontrola astmy ACQ	MD (95% CrI)	0,13 (-0,34; 0,61)	0,11 (-0,37; 0,58)	-0,04 (-0,43; 0,34)	-0,08 (-0,55; 0,39)	0,01 (-0,46; 0,48)
Jakość życia AQLQ	MD (95% CrI)	-0,39 (-1,15; 0,33)	×	0,00 (-0,87; 0,87)	-0,03 (-0,89; 0,82)	-0,01 (-0,87; 0,84)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Legenda:

TEZ istotnie lepszy

TEZ liczbowo lepszy

TEZ liczbowo gorszy

TEZ istotnie gorszy

TEZ klinicznie lepszy**TEZSPIRE™
(tezepelumab)**

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

7.6 Bezpieczeństwo

Dane dotyczące bezpieczeństwa dostępne są prawie we wszystkich włączonych do raportu badaniach – tylko 1 badanie dla OMA (*Hoshino 2012*) nie prezentuje analizy bezpieczeństwa, z kolei badanie *Trischler 2021* zostało uwzględnione wyłącznie w analizie bezpieczeństwa. W przypadku badań dla tezepelumabu wykorzystano dane ze wszystkich czterech badań RCT (*CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE*), ponieważ w analizie skuteczności wykazano, że mimo ich różnic w metodyce i włączanej populacji, uwzględnienie w analizie tylko dwóch badań lub wszystkich czterech nie wpłynęło na wnioskowanie (szerzej opisane w rozdziale poświęconym analizie skuteczności).

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa zaplanowano ocenę częstości:

- zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs ogółem),
- ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs),
- zdarzeń niepożądanych o nasileniu 3-5 stopnia (AEs 3-5 stopnia),
- poważnych zdarzeń niepożądanych (*severe AEs*),
- zgonów,
- zakończenia leczenia z powodu AEs,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- a także zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI, z ang. *Adverse Events of Special Interest*) wymienianych w badaniach dla tezepelumabu oraz
- zdarzeń niepożądanych wymienionych w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego Tezspire w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Tezspire 2023*).

Dane dotyczące AEs o nasileniu 3-5 stopnia odnaleziono w 1 badaniu dla TEZ (*PATHWAY*), w którym podano dane dla AEs o nasileniu 3 do 5 stopnia, wraz z wyjaśnieniem, że: nasilenie 3 stopnia oznacza poważne AEs (ang. *severe*), nasilenie 4 stopnia – zagrażające życiu AEs (ang. *life-threatening*), a 5 stopnia – zgony spowodowane AEs (ang. *fatal event*). Natomiast w innych badaniach (2 dla OMA [*Holgate 2004, Li 2016*], 1 dla BEN [*ALIZE*]) podano dane dla poważnych AEs (ang. *severe AEs*), jednak w żadnym z nich nie przedstawiono definicji takich zdarzeń, nie wiadomo więc czy były to AEs o nasileniu 3 stopnia, czy AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia, czy też AEs o jeszcze innej definicji. W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego dla tego punktu końcowego. Dla pozostałych punktów końcowych wykonanie analizy było możliwe.

AESI wskazywane w badaniach dla tezepelumabu obejmują:

- reakcje anafilaktyczne (ang. *anaphylactic reactions*),
- choroba kompleksów immunologicznych (ang. *immune complex disease*), czyli reakcje nadwrażliwości typu III,
- nowotwory (ang. *malignancy*),
- zakażenie robakami pasożytniczymi (ang. *helminth infections*),
- poważne zakażenia (ang. *severe infections*), zdefiniowane jako SAEs lub wymagające leczenia lekami przeciwwirusowymi, dożylnymi antybiotykami lub lekami przeciw pasożytniczymi (leki odrobaczające) lub wymagające trwałego odstawienia badanego leku,
- reakcje w miejscu iniekcji (ang. *injection site reactions*),
- zakażenia oportunistyczne (ang. *opportunistic infections*),
- zespół Guillain-Barre (ang. *Guillain Barre syndrome*).

Zdarzenia niepożądane, na które zwraca się uwagę w ChPL dla leku Tezspire:

- nagłe zaostrzenia astmy (ang. *acute asthma exacerbations*),
- reakcje nadwrażliwości (ang. *hypersensitivity reactions*),
- ciężkie zakażenia (ang. *serious infections*),
- ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *serious cardiac events*),
- zakażenia pasożytnicze (zakażenia pasożytami jelitowymi) (ang. *parasitic [helminth] infection*).

Spośród powyższych AEs specjalnego zainteresowania dostępność danych umożliwiła wykonanie porównania dla reakcji w miejscu iniekcji, nowotworów, SAEs związanych z zaostrzeniami astmy (ang. *serious asthma exacerbation*) (określanych w badaniach jako zaostrzenie, pogorszenie astmy albo zdarzenie „astma” w kategorii SAEs – w badaniach nie było danych dla zdarzeń określanych mianem „nagłe zaostrzenia astmy”), ciężkich zdarzeń sercowych oraz reakcji anafilaktycznych (w dwóch badaniach – jednym dla tezepelumabu i jednym dla mepolizumabu – dostępne były dane na temat częstości zdarzeń reakcji anafilaktycznych, w innych badaniach, ale tylko dla komparatorów, odnaleziono dane dotyczące reakcji nadwrażliwości ogółem, ale bez podania, że są to reakcje typu III; natomiast w żadnym z badań dla tezepelumabu nie podano danych dotyczących reakcji nadwrażliwości, więc porównanie z komparatorami dla takich zdarzeń ogółem było niemożliwe). Wykonanie analiz dla pozostałych AE było niemożliwe ze względu na brak danych lub brak zdarzeń (informacja o zerowej liczbie zdarzeń w badaniu) w badaniach dla tezepelumabu.

Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji ogólnej badań (bez wyróżniania wyników dla poszczególnych podgrup fenotypowych astmy).

7.6.1 AEs ogółem

Dane dotyczące częstości zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawiono w prawie wszystkich badaniach prezentujących wyniki analizy bezpieczeństwa – 4 dla TEZ, 11 dla OMA, 6 dla BEN, 3 dla DUP i 3 dla MEP. Wyjątkiem było badanie *QUALITX*, w którym nie podano informacji o liczbie lub odsetku pacjentów ogółem, u których wystąpiły AEs. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 267. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: AEs ogółem.

Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)
<i>CASCADE</i> ⁺	<i>Diver 2021</i>	TEZ vs PBO	53/59 (89,8%)	51/57 (89,5%)
<i>NAVIGATOR</i> ⁺	<i>Menzies-Gow 2021</i>	TEZ vs PBO	407/528 (77,1%)	429/531 (80,8%)
<i>PATHWAY</i> ⁺	<i>Corren 2017</i>	TEZ vs PBO	90/137 (65,7%)	91/138 (65,9%)
<i>SOURCE</i> ⁺	<i>Wechsler 2022</i>	TEZ vs PBO	53/74 (71,6%)	65/76 (85,5%)
<i>Bardelas 2012</i>	<i>Bardelas 2012</i>	OMA vs PBO	90/136 (66,2%)	93/135 (68,9%)
<i>Busse 2013</i> ⁺	<i>Busse 2013</i>	OMA vs PBO	92/157 (58,6%)	108/171 (63,2%)
<i>Chanez 2010</i>	<i>Chanez 2010</i>	OMA vs PBO	11/20 (55,0%)	7/11 (63,6%)
<i>ETOPA</i> ⁺	<i>Ayres 2004</i>	OMA vs PBO	175/206 (85,0%)	82/106 (77,4%)
<i>EXALT</i> ⁻	<i>Bousquet 2011</i>	OMA vs PBO	184/274 (67,2%)	69/128 (53,9%)
<i>EXTRA</i>	<i>Hanania 2011</i>	OMA vs PBO	344/428 (80,4%)	334/420 (79,5%)
<i>Holgate 2004</i>	<i>Holgate 2004</i>	OMA vs PBO	96/126 (76,2%)	99/120 (82,5%)
<i>INNOVATE</i> ⁻	<i>Humbert 2005</i>	OMA vs PBO	177/245 (72,2%)	179/237 (75,5%)
<i>Li 2016</i> ⁺	<i>Li 2016</i>	OMA vs PBO	121/310 (39,0%)	118/299 (39,5%)
<i>Ohta 2009</i>	<i>Ohta 2009</i>	OMA vs PBO	136/151 (90,1%)	142/164 (86,6%)
<i>Trischler 2021</i>	<i>Trischler 2021</i>	OMA vs PBO	69/131 (52,7%)	54/96 (56,3%)
<i>ALIZE</i> ⁺	<i>Zeitlin 2018</i>	BEN vs PBO	22/51 (43,1%)	23/52 (44,2%)
<i>ANDHI</i>	<i>Harrison 2021</i>	BEN vs PBO	271/427 (63,5%)	143/229 (62,4%)
<i>CALIMA</i> ⁺	<i>FitzGerald 2016</i>	BEN vs PBO	320/428 (74,8%)	342/440 (77,7%)
<i>SIROCCO</i> ⁺	<i>Bleecker 2016</i>	BEN vs PBO	281/394 (71,3%)	311/407 (76,4%)
<i>SOLANA</i> ⁺	<i>Panettieri 2020</i>	BEN vs PBO	56/118 (47,5%)	59/115 (51,3%)
<i>ZONDA</i> ⁺	<i>Nair 2017</i>	BEN vs PBO	55/73 (75,3%)	62/75 (82,7%)
<i>QUEST</i>	<i>Castro 2018</i>	DUP 300 vs PBO	515/632 (81,5%)	270/321 (84,1%)
		DUP 200 vs PBO	508/631 (80,5%)	257/313 (82,1%)

Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)
VENTURE	Rabe 2018	DUP 300 vs PBO	64/103 (62,1%)	69/107 (64,5%)
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO,	121/156 (77,6%)	118/158 (74,7%)
		DUP 200 vs PBO	119/148 (80,4%)	
MENSA ⁺	Ortega 2014	MEP vs PBO	152/194 (78,4%)	158/191 (82,7%)
MUSCA ⁺	Chupp 2017	MEP vs PBO	192/273 (70,3%)	207/278 (74,5%)
SIRIUS ⁺	Bel 2014	MEP vs PBO	57/69 (82,6%)	61/66 (92,4%)

+ dane w badaniu uwzględniają zaostrzeń astmy w ocenie tego punktu końcowego;

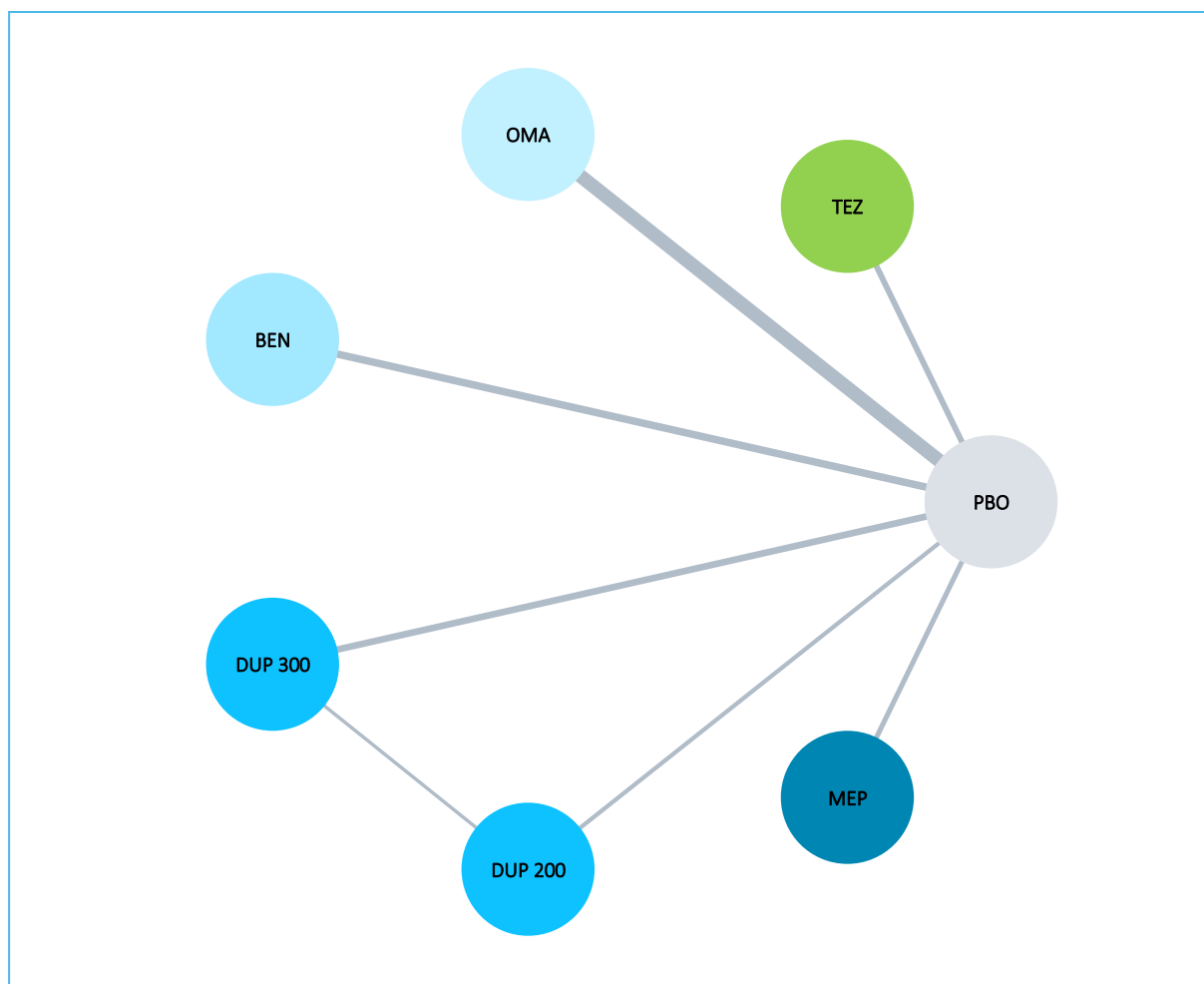
– dane w badaniu nie uwzględniają zaostrzeń astmy w ocenie tego punktu końcowego;

brak znacznika - w niektórych przypadkach brak możliwości określenia czy w ocenie AEs ogółem uwzględniano zaostrzenia astmy.

Częstość raportowanych AEs różniła się między badaniami, wynosiła od około 40% do około 90%. Różnica ta mogła wynikać z faktu, że nie wszystkie badania uwzględniały zaostrzenia astmy w analizie bezpieczeństwa (część z nich zaostrzenie astmy uwzględniała tylko w analizie skuteczności), co wpływało na obserwowaną liczbę zdarzeń ogółem, jak również na różnice względem grupy kontrolnej – w badaniach uwzględniających zaostrzenia astmy zazwyczaj częstość AEs wyższa w placebo.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs ogółem (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 143. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie AEs ogółem.



Wyniki porównania pośredniego tezepelumabu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu: 91,269 vs 92,905.

Tabela 268. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory: AEs ogółem.

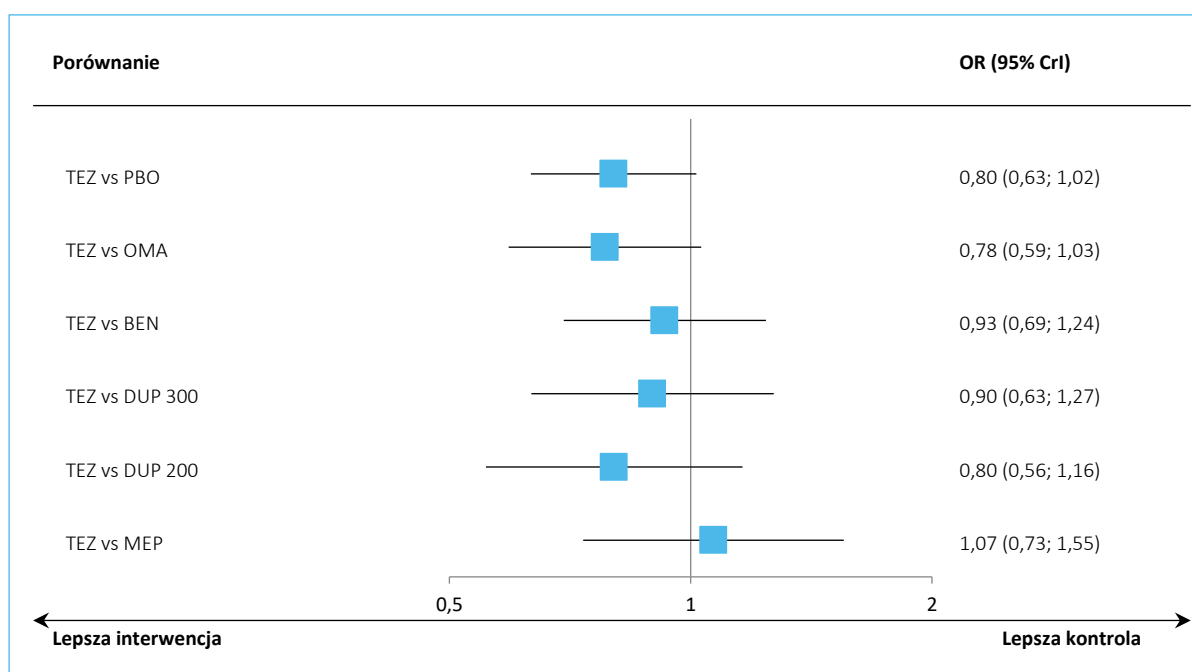
Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 91,269	Model random DIC = 92,905
TEZ vs PBO	0,80 (0,63; 1,02)	0,80 (0,60; 1,05)
TEZ vs OMA	0,78 (0,59; 1,03)	0,78 (0,56; 1,08)
TEZ vs BEN	0,93 (0,69; 1,24)	0,93 (0,66; 1,30)
TEZ vs DUP 300	0,90 (0,63; 1,27)	0,89 (0,59; 1,32)

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 91,269	Model random DIC = 92,905
TEZ vs DUP 200	0,80 (0,56; 1,16)	0,79 (0,51; 1,21)
TEZ vs MEP	1,07 (0,73; 1,55)	1,08 (0,70; 1,66)

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tezepelumabem a innymi lekami biologicznymi (OMA, BEN, DUP 300, DUP 200, MEP) w ryzyku wystąpienia AEs ogółem.

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 144. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia AEs ogółem.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 269. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka wystąpienia AEs ogółem.

MEP	TEZ	BEN	DUP 300	DUP 200	PBO	OMA
0,94 (0,64; 1,36)	0,87 (0,62; 1,21)	0,93 (0,69; 1,24)	0,84 (0,57; 1,23)	0,90 (0,63; 1,27)	0,75 (0,50; 1,13)	0,75 (0,56; 1,00)
0,87 (0,62; 1,21)	0,93 (0,69; 1,24)	0,97 (0,71; 1,31)	0,90 (0,63; 1,27)	0,86 (0,62; 1,20)	1,00 (0,75; 1,32)	0,73 (0,53; 1,01)
0,84 (0,57; 1,23)	0,90 (0,63; 1,27)	0,97 (0,71; 1,31)	0,90 (0,63; 1,27)	0,86 (0,62; 1,20)	1,00 (0,75; 1,32)	0,73 (0,53; 1,01)
0,75 (0,50; 1,13)	0,80 (0,56; 1,16)	0,86 (0,62; 1,20)	0,90 (0,63; 1,27)	0,86 (0,73; 1,02)	0,89 (0,69; 1,15)	0,98 (0,85; 1,12)
0,75 (0,56; 1,00)	0,80 (0,63; 1,02)	0,86 (0,73; 1,02)	0,89 (0,69; 1,15)	1,00 (0,75; 1,32)	0,98 (0,85; 1,12)	0,98 (0,85; 1,12)
0,73 (0,53; 1,01)	0,78 (0,59; 1,03)	0,84 (0,68; 1,05)	0,87 (0,65; 1,17)	0,97 (0,71; 1,34)	0,98 (0,85; 1,12)	0,98 (0,85; 1,12)
SUCRA						
85,1%	76,6%	63,4%	53,7%	28,8%	23,9%	18,5%

7.6.2 SAEs

Dane dotyczące ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs) dostępne były w prawie wszystkich badaniach prezentujących wyniki analizy bezpieczeństwa (z wyjątkiem 3 badań dla OMA). Sposób prezentacji danych dotyczących SAEs różnił się pomiędzy badaniami – w jednych badaniach SAEs nie uwzględniały zaostrzeń astmy (badania oznaczone znakiem „-” w poniższej tabeli), inne uwzględniały zaostrzenia astmy jako zdarzenie SAEs (badania oznaczone znakiem „+”). W niektórych badaniach nie udało się stwierdzić, czy SAEs uwzględniały zaostrzenia astmy (nie dodano w nich żadnego znacznika). Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 270. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: SAEs.

Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)
CASCADE ⁺	<i>Diver 2021</i>	TEZ vs PBO	3/59 (5,1%)	7/57 (12,3%)
NAVIGATOR ⁺	<i>Menzies-Gow 2021</i>	TEZ vs PBO	52/528 (9,8%)	73/531 (13,7%)
PATHWAY ⁺	<i>Corren 2017</i>	TEZ vs PBO	13/137 (9,5%)	18/138 (13,0%)
SOURCE ⁺	<i>Wechsler 2022</i>	TEZ vs PBO	12/74 (16,2%)	16/76 (21,1%)
<i>Busse 2013</i>	<i>Busse 2013</i>	OMA vs PBO	4/157 (2,5%)	6/171 (3,5%)
<i>Chanez 2010</i> ⁺	<i>Chanez 2010</i>	OMA vs PBO	0/20 (0,0%)	1/11 (9,1%)
<i>ETOPA</i> ⁺	<i>Ayres 2004</i>	OMA vs PBO	34/206 (16,5%)	14/106 (13,2%)
<i>EXALT</i> ⁻	<i>Bousquet 2011</i>	OMA vs PBO	24/274 (8,8%)	11/128 (8,6%)
<i>EXTRA</i>	<i>Hanania 2011</i>	OMA vs PBO	40/428 (9,3%)	44/420 (10,5%)

Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)
<i>Holgate 2004</i>	<i>Holgate 2004</i>	OMA vs PBO	1/126 (0,8%)	5/120 (4,2%)
<i>INNOVATE</i> ⁻	<i>Humbert 2005</i>	OMA vs PBO	29/245 (11,8%)	37/237 (15,6%)
<i>Ohta 2009</i>	<i>Ohta 2009</i>	OMA vs PBO	6/151 (4,0%)	11/164 (6,7%)
<i>QUALITX</i> ⁻	<i>Rubin 2012</i>	OMA vs PBO	3/78 (3,8%)	0/38 (0,0%)
<i>ALIZE</i> ⁻	<i>Zeitlin 2018</i>	BEN vs PBO	0/51 (0,0%)	2/52 (3,8%)
<i>ANDHI</i> ⁺	<i>Harrison 2021</i>	BEN vs PBO	23/427 (5,4%)	25/229 (10,9%)
<i>CALIMA</i> ⁺	<i>FitzGerald 2016</i>	BEN vs PBO	40/428 (9,3%)	60/440 (13,6%)
<i>SIROCCO</i> ⁺	<i>Blecker 2016</i>	BEN vs PBO	52/394 (13,2%)	55/407 (13,5%)
<i>SOLANA</i>	<i>Panettieri 2020</i>	BEN vs PBO	1/118 (0,8%)	7/115 (6,1%)
<i>ZONDA</i> ⁺	<i>Nair 2017</i>	BEN vs PBO	7/73 (9,6%)	14/75 (18,7%)
<i>QUEST</i>	<i>Castro 2018</i>	DUP 300 vs PBO	55/632 (8,7%)	27/321 (8,4%)
		DUP 200 vs PBO	49/631 (7,8%)	26/313 (8,3%)
<i>VENTURE</i>	<i>Rabe 2018</i>	DUP 300 vs PBO	9/103 (8,7%)	6/107 (5,6%)
<i>Wenzel 2016</i> ⁻	<i>Wenzel 2016</i>	DUP 300 vs PBO	13/156 (8,3%)	9/158 (5,7%)
		DUP 200 vs PBO	10/148 (6,8%)	
<i>MENSA</i> ⁺	<i>Ortega 2014</i>	MEP vs PBO	16/194 (8,2%)	27/191 (14,1%)
<i>MUSCA</i> ⁺	<i>Chupp 2017</i>	MEP vs PBO	15/273 (5,5%)	22/278 (7,9%)
<i>SIRIUS</i> ⁺	<i>Bel 2014</i>	MEP vs PBO	1/69 (1,4%)	12/66 (18,2%)

+ dane w badaniu uwzględniają zaostrzenia astmy w ocenie tego punktu końcowego;

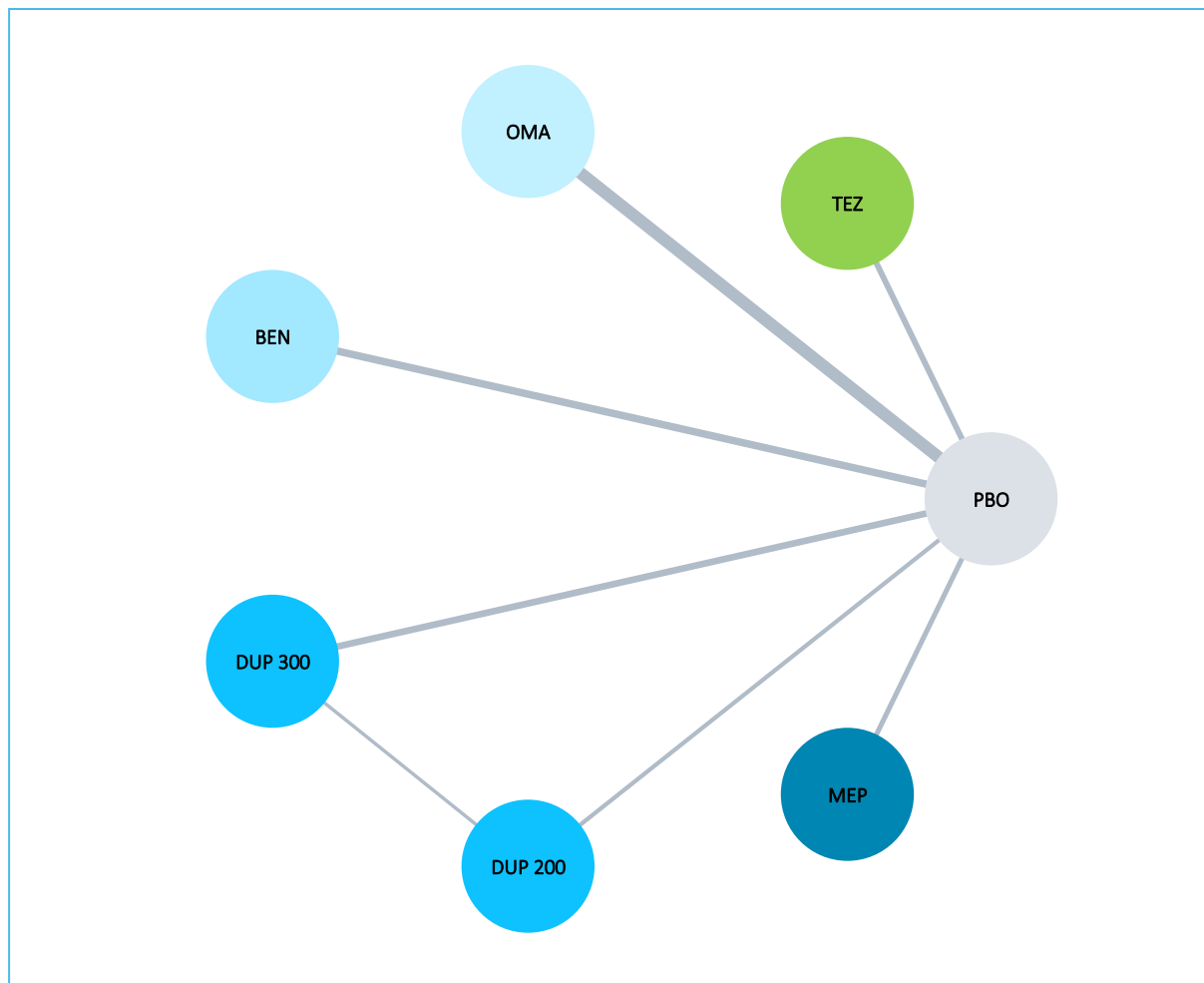
- dane w badaniu nie uwzględniają zaostrzenia astmy w ocenie tego punktu końcowego;

brak znacznika - w niektórych przypadkach brak możliwości określenia czy w ocenie AEs ogółem uwzględniano zaostrzenia astmy.

Częstość SAEs różniła się pomiędzy badaniami, w grupie PBO wynosiła od kilku procent (a nawet 0% w *QUALITX*) do około 20% (w *SOURCE*), co mogło wynikać z różnego postępowania w kwestii uwzględniania lub nie zdarzeń zaostrzeń astmy w ocenie bezpieczeństwa jako SAEs (w niektórych badaniach zaostrzenia astmy oceniano tylko w ramach analizy skuteczności). Również w grupach z leczeniem biologicznym (TEZ i komparatory) odsetki pacjentów z SAEs wynosiły od kilku procent (w *ALIZE* 0%) do kilkunastu procent.

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, którą tworzyły analizowane interwencje w ocenianych badaniach (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 145. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie SAEs.



Wyniki porównania pośredniego tezepelumabu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu: 94,179 vs 95,245.

Tabela 271. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory: SAEs.

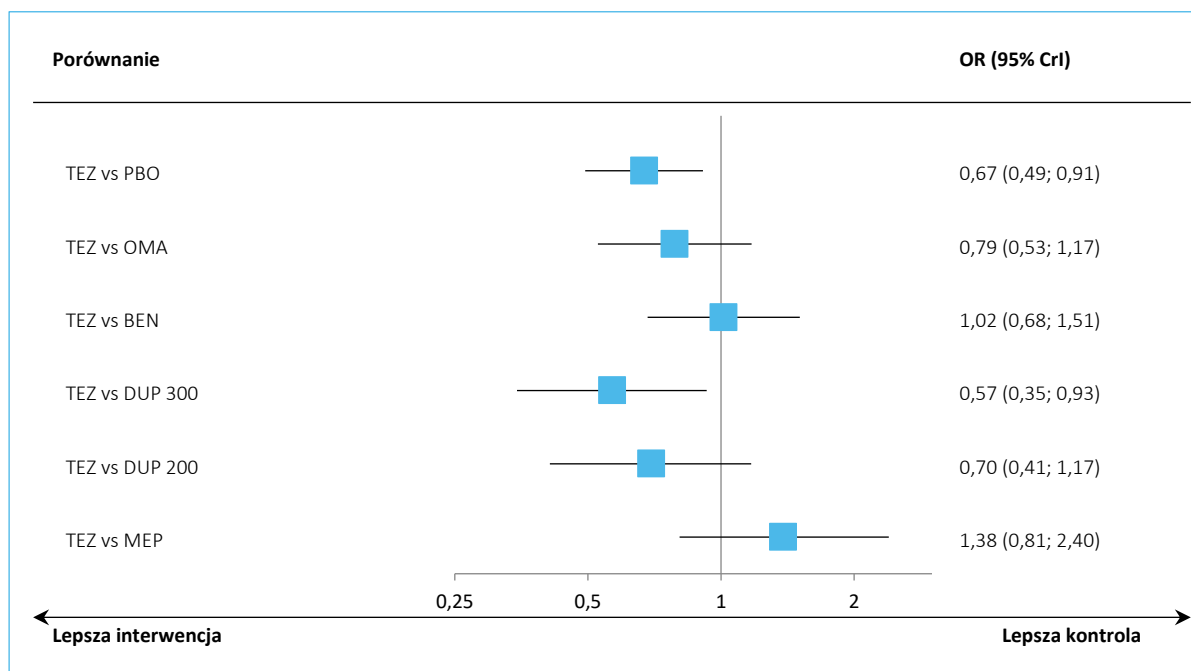
Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = <u>94,179</u>	Model random DIC = 95,245
TEZ vs PBO	0,67 (0,49; 0,91)	0,66 (0,44; 0,98)
TEZ vs OMA	0,79 (0,53; 1,17)	0,78 (0,47; 1,30)
TEZ vs BEN	1,02 (0,68; 1,51)	1,05 (0,64; 1,87)
TEZ vs DUP 300	0,57 (0,35; 0,93)	0,55 (0,29; 1,00)

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = <u>94,179</u>	Model random DIC = 95,245
TEZ vs DUP 200	0,70 (0,41; 1,17)	0,68 (0,34; 1,30)
TEZ vs MEP	1,38 (0,81; 2,40)	1,41 (0,74; 2,80)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim vs leki biologiczne, tylko względem DUP 300 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść tezepelumabu w częstości SAEs: OR = 0,57 (95% CrI: 0,35; 0,93). Wynik ten należy traktować z ostrożnością, gdyż istotne statystycznie różnice pomiędzy tymi lekami biologicznymi mogą wynikać z różnego podejścia do analizy zdarzeń zaostrzeń astmy – we wszystkich badaniach dla tezepelumabu zdarzenia takie były uwzględniane w ocenie bezpieczeństwa i włączane jako zdarzenia SAEs, co mogło wpłynąć na nieco większą częstość SAEs w grupach placebo niż w grupie z tezepelumabem. Natomiast w badaniach dla dupilumabu zdarzenia zaostrzeń astmy nie były wliczane w częstość SAEs (lub nie można było określić jak badacze postępowali), przez to częstość SAEs była zbliżona w grupach leku i placebo. Natomiast porównanie TEZ z DUP 200 nie wykazało znamienych statystycznie różnic w ryzyku SAEs.

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 146. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia SAEs.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 272. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka wystąpienia SAEs.

MEP									
0,73 (0,44; 1,22)	BEN								
0,72 (0,42; 1,24)	0,99 (0,66; 1,47)	TEZ							
0,57 (0,34; 0,95)	0,77 (0,54; 1,11)	0,79 (0,53; 1,17)	OMA						
0,50 (0,27; 0,93)	0,69 (0,42; 1,12)	0,70 (0,41; 1,17)	0,88 (0,54; 1,45)	DUP 200					
0,48 (0,31; 0,76)	0,66 (0,51; 0,85)	0,67 (0,49; 0,91)	0,85 (0,66; 1,10)	0,97 (0,63; 1,48)	PBO				
0,41 (0,23; 0,74)	0,56 (0,35; 0,89)	0,57 (0,35; 0,93)	0,72 (0,45; 1,15)	0,82 (0,48; 1,39)	0,85 (0,57; 1,24)	DUP 300			
SUCRA									
95,5%	74,9%	72,8%	45,0%	30,3%	22,6%	8,9%			

7.6.3 Zgony

Informacje o odnotowanych zgonach raportowano w 13 badaniach, 2 dla TEZ (*NAVIGATOR*, *SOURCE*), 5 dla OMA (*ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Li 2016*, *Trischler 2021*), 3 dla BEN (*CALIMA*, *SIROCCO*, *ZONDA*), 1 dla DUP (*QUEST*) i 2 dla MEP (*MENSA*, *SIRIUS*). W 13 badaniach podano informację o braku zgonów w trakcie badania – dane te nie zostały włączone do analizy. W pozostałych 6 badaniach nie podano żadnych informacji na ten temat, ale można założyć że zgony nie wystąpiły, ponieważ w przeciwnym razie taka informacja została by zamieszczona w publikacji. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę, odsetek pacjentów oraz obliczone ryzyko względne wystąpienia danego zdarzenia w grupie interwencji względem placebo) podsumowano w tabeli poniżej. Ze względu na ogólnie bardzo małe liczby zdarzeń lub brak odnotowania zdarzeń w niektórych grupach i bardzo szerokie i nierealistyczne przedziały wiarygodności generowane przez statystyki bayesowskie w NMA porównanie pośrednie wykonano klasyczną metodą Buchera.

Tabela 273. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: zgony.

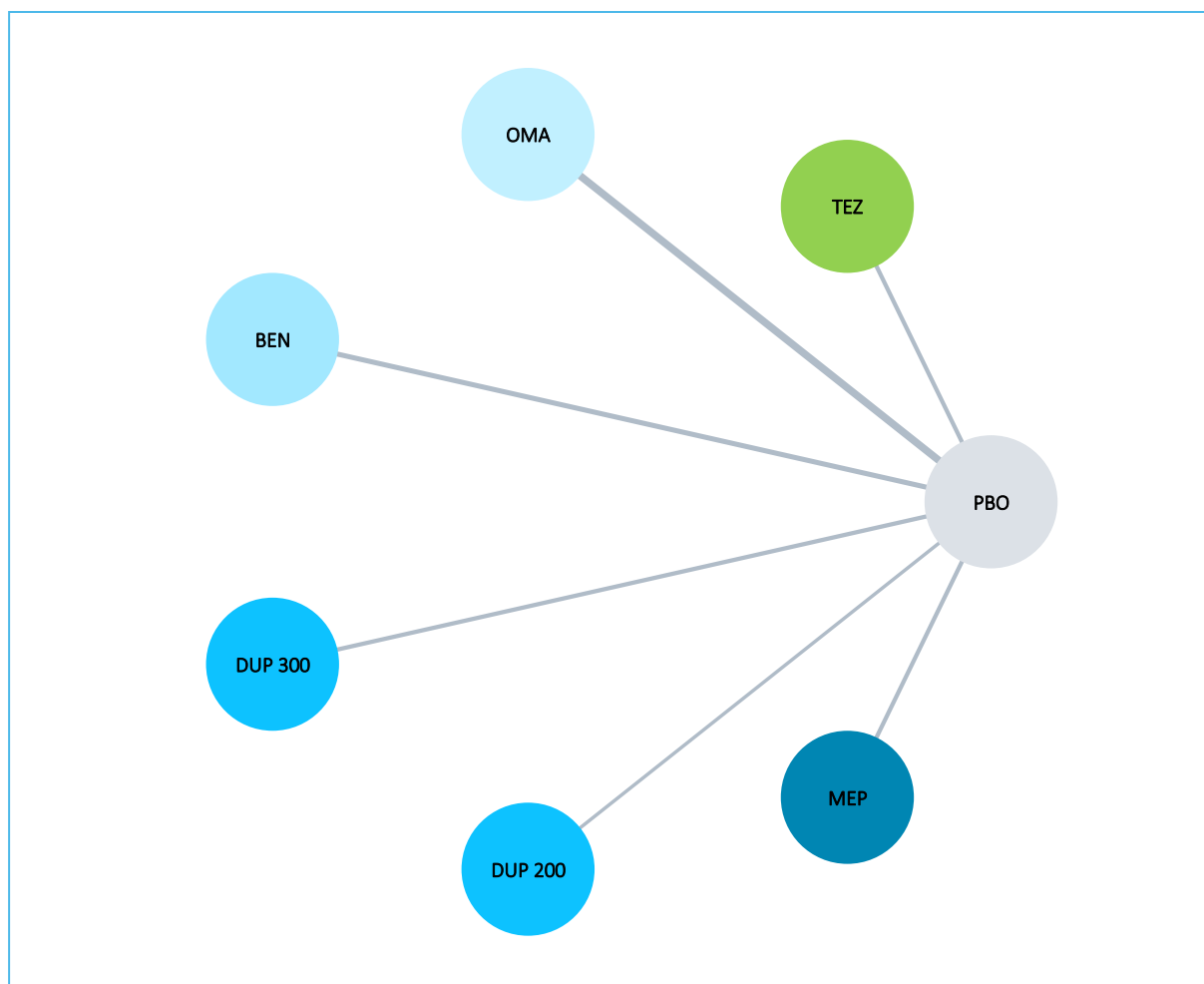
Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)
<i>NAVIGATOR</i>	<i>Menzies-Gow 2021</i>	TEZ vs PBO	0/528 (0,0%)	2/531 (0,4%)	0,20 (0,01; 4,18); p = 0,3002
<i>SOURCE</i>	<i>Wechsler 2022</i>	TEZ vs PBO	1/74 (1,4%)	0/76 (0,0%)	3,08 (0,13; 74,42); p = 0,4887

Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)
ETOPA	Ayres 2004	OMA vs PBO	1/206 (0,5%)	0/106 (0,0%)	1,55 (0,06; 37,74); p = 0,7876
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO	0/274 (0,0%)	1/128 (0,8%)	0,16 (0,01; 3,81); p = 0,2548
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO	0/428 (0,0%)	3/420 (0,7%)	0,14 (0,01; 2,71); p = 0,1933
Li 2016	Li 2016	OMA vs PBO	1/310 (0,3%)	0/299 (0,0%)	2,89 (0,12; 70,76); p = 0,5147
Trischler 2021	Trischler 2021	OMA vs PBO	0/131 (0,0%)	1/96 (1,0%)	0,24 (0,01; 5,95); p = 0,3874
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO	2/428 (0,5%)	0/440 (0,0%)	5,14 (0,25; 106,75); p = 0,2902
SIROCCO	Bleeker 2016	BEN vs PBO	1/394 (0,3%)	2/407 (0,5%)	0,52 (0,05; 5,67); p = 0,5890
ZONDA	Nair 2017	BEN vs PBO	2/73 (2,7%)	0/75 (0,0%)	5,14 (0,25; 105,17); p = 0,2882
QUEST	Castro 2018	DUP 300 vs PBO	4/632 (0,6%)	0/321 (0,0%)	4,58 (0,25; 84,77); p = 0,3070
		DUP 200 vs PBO	1/631 (0,2%)	3/313 (1,0%)	0,17 (0,02; 1,58); p = 0,1184
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO	0/194 (0,0%)	1/191 (0,5%)	0,33 (0,01; 8,01); p = 0,4942
SIRIUS	Bel 2014	MEP vs PBO	0/69 (0,0%)	1/66 (1,5%)	0,32 (0,01; 7,70); p = 0,4818

Częstość zgonów raportowana w badaniach była niewielka – w poszczególnych badaniach nie odnotowano żadnych zgonów (wówczas badanie nie zostało uwzględnione w analizie) lub były to pojedyncze przypadki (poniżej 3%).

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności pomiędzy interwencjami ocenianymi w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim częstości występowania zgonów (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 147. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie zgonów.



Wyniki porównania pośredniego tezepelumabu z komparatorami (OMA, BEN, DUP 300, DUP 200, MEP) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 274. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory (metoda Buchera): zgony.

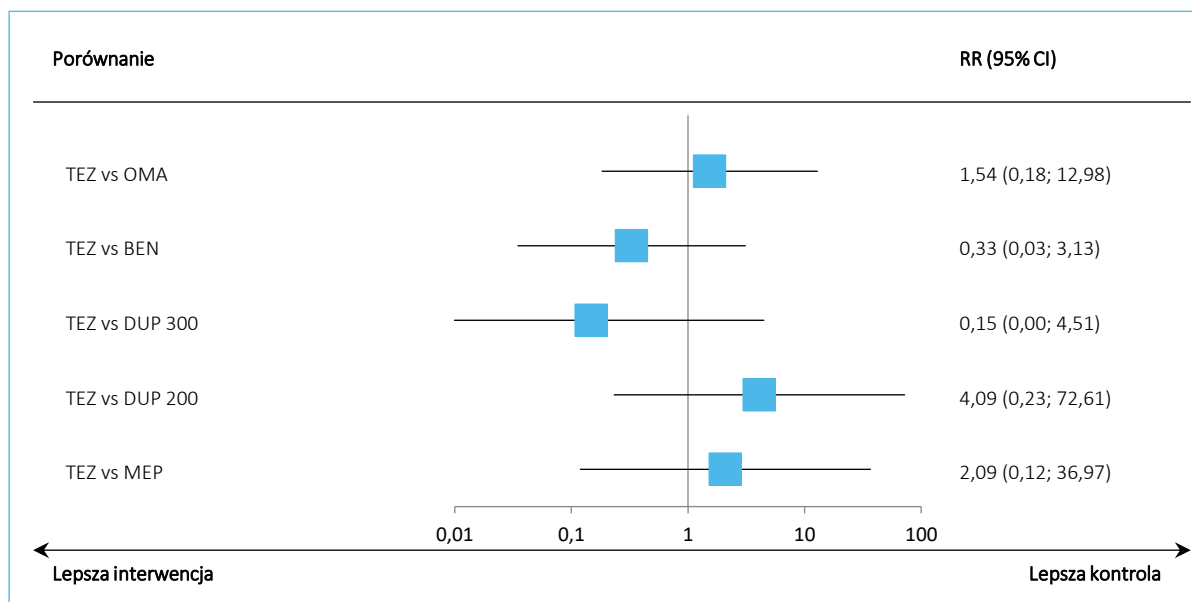
Porównanie	RR (95% CI); p
TEZ vs OMA	
TEZ vs PBO (metaanaliza 2 badań)	0,68 (0,11; 4,01); p = 0,6672
OMA vs PBO (metaanaliza 5 badań)	0,44 (0,14; 1,43); p = 0,1731
TEZ vs OMA (porównanie pośrednie)	1,54 (0,18; 12,98); NS
TEZ vs BEN	
TEZ vs PBO (metaanaliza 2 badań)	0,68 (0,11; 4,01); p = 0,6672
BEN vs PBO (metaanaliza 3 badań)	2,06 (0,52; 8,21); p = 0,3059
TEZ vs BEN (porównanie pośrednie)	0,33 (0,03; 3,13); NS

Porównanie	RR (95% CI); p
TEZ vs DUP 300	
TEZ vs PBO (metaanaliza 2 badań)	0,68 (0,11; 4,01); p = 0,6672
DUP 300 vs PBO (1 badanie)	4,58 (0,25; 84,77); p = 0,3070
TEZ vs DUP 300 (porównanie pośrednie)	0,15 (0,00; 4,51); NS
TEZ vs DUP 200	
TEZ vs PBO (metaanaliza 2 badań)	0,68 (0,11; 4,01); p = 0,6672
DUP 200 vs PBO (1 badanie)	0,17 (0,02; 1,58); p = 0,1184
TEZ vs DUP 200 (porównanie pośrednie)	4,09 (0,23; 72,61); NS
TEZ vs MEP	
TEZ vs PBO (metaanaliza 2 badań)	0,68 (0,11; 4,01); p = 0,6672
MEP vs PBO (metaanaliza 2 badań)	0,32 (0,03; 3,08); p = 0,3267
TEZ vs MEP (porównanie pośrednie)	2,09 (0,12; 36,97); NS

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu pomiędzy tezepelumabem a wszystkimi analizowanymi lekami biologicznymi.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 148. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia zgonu.



7.6.4 Zakończenie leczenia z powodu AEs

Dane dotyczące częstości zakończenia leczenia z powodu AEs odnaleziono w 27 badaniach, 4 dla TEZ, 12 dla OMA, 5 dla BEN, 4 dla DUP i 3 dla MEP. Dane dotyczące tego punktu końcowego ekstrahowano

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

w poszczególnych badaniach z wyników oceny bezpieczeństwa lub z diagramu/opisu przepływu pacjentów w badaniu (w przypadku braku takich danych w rozdziale dotyczącym oceny bezpieczeństwa). Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 275. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: zakończenie leczenia z powodu AEs.

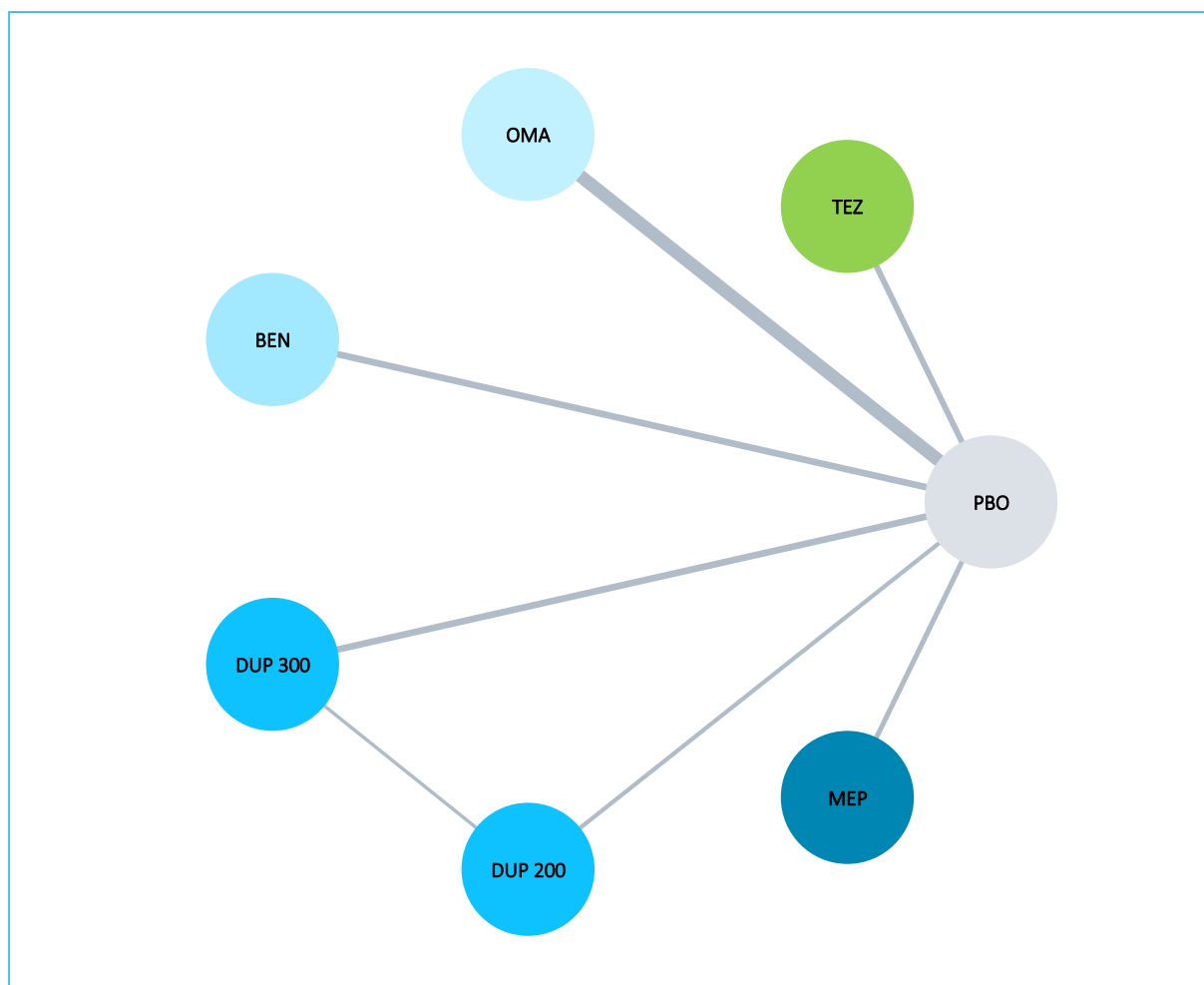
Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)
CASCADE	Diver 2021	TEZ vs PBO	1/59 (1,7%)	0/57 (0,0%)
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO	11/528 (2,1%)	19/531 (3,6%)
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO	2/137 (1,5%)	1/138 (0,7%)
SOURCE	Wechsler 2022	TEZ vs PBO	2/74 (2,7%)	2/76 (2,6%)
Bardelas 2012	Bardelas 2012	OMA vs PBO	3/136 (2,2%)	3/135 (2,2%)
Busse 2013	Busse 2013	OMA vs PBO	3/157 (1,9%)	1/171 (0,6%)
Chanez 2010	Chanez 2010	OMA vs PBO	1/20 (5,0%)	2/11 (18,2%)
ETOPA	Ayres 2004	OMA vs PBO	15/206 (7,3%)	0/106 (0,0%)
EXALT	Bousquet 2011	OMA vs PBO	3/274 (1,1%)	11/128 (8,6%)
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO	16/428 (3,7%)	10/420 (2,4%)
Holgate 2004	Holgate 2004	OMA vs PBO	0/126 (0,0%)	2/120 (1,7%)
INNOVATE	Humbert 2005	OMA vs PBO	11/245 (4,5%)	4/237 (1,7%)
Li 2016	Li 2016	OMA vs PBO	3/308 (1,0%)	3/308 (1,0%)
Ohta 2009	Ohta 2009	OMA vs PBO	6/151 (4,0%)	7/164 (4,3%)
Trischler 2021	Trischler 2021	OMA vs PBO	2/135 (1,5%)	1/97 (1,0%)
QUALITX	Rubin 2012	OMA vs PBO	2/78 (2,6%)	0/38 (0,0%)
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO	6/427 (1,4%)	2/229 (0,9%)
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO	10/428 (2,3%)	4/440 (0,9%)
SIROCCO	Bleeker 2016	BEN vs PBO	8/394 (2,0%)	3/407 (0,7%)
SOLANA	Panettieri 2020	BEN vs PBO	2/118 (1,7%)	0/115 (0,0%)
ZONDA	Nair 2017	BEN vs PBO	3/73 (4,1%)	2/75 (2,7%)
QUEST	Castro 2018	DUP 300 vs PBO	44/632 (7,0%)	10/321 (3,1%)
		DUP 200 vs PBO	19/631 (3,0%)	19/313 (6,1%)
VENTURE	Rabe 2018	DUP 300 vs PBO	1/103 (1,0%)	4/107 (3,7%)
Wenzel 2016	Wenzel 2016	DUP 300 vs PBO	4/156 (2,6%)	5/158 (3,2%)
		DUP 200 vs PBO	6/148 (4,1%)	
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO	1/194 (0,5%)	4/191 (2,1%)
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO	2/273 (0,7%)	3/278 (1,1%)

Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)
SIRIUS	Bel 2014	MEP vs PBO	3/69 (4,3%)	3/66 (4,5%)

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów – od 0,0% do poniżej 9%.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 149. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie zakończenia leczenia z powodu AEs.



Wyniki porównania pośredniego tezepelumabu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów losowych (*random*) jako

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu: 105,582 vs 123,013.

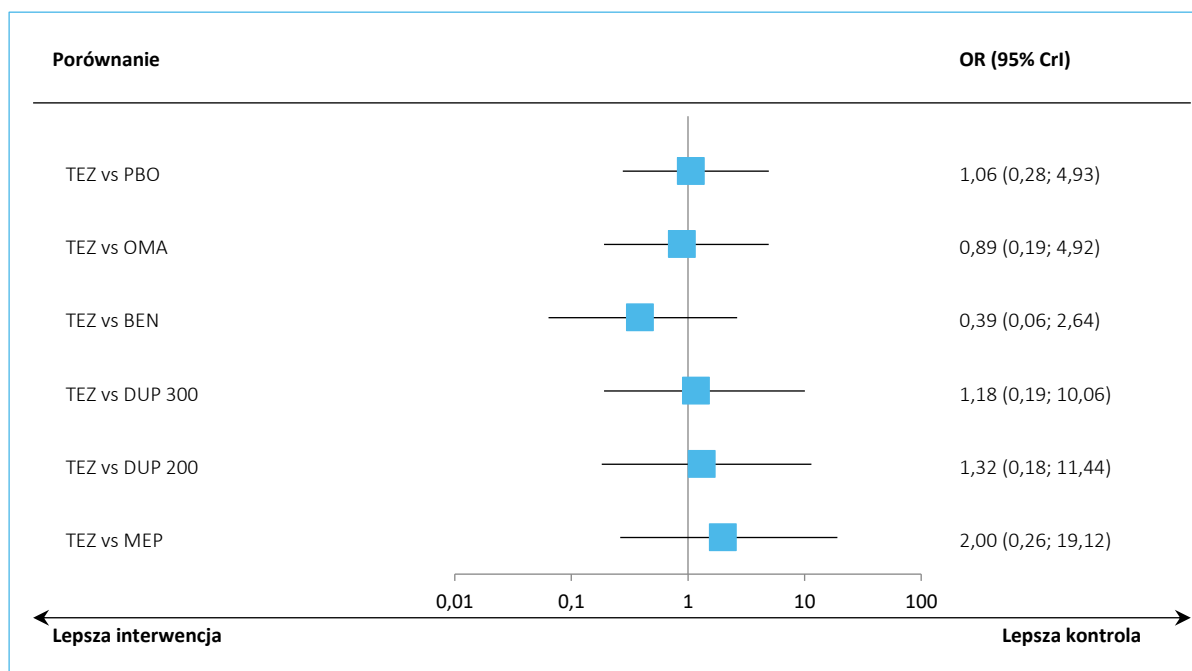
Tabela 276. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory: zakończenie leczenia z powodu AEs.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 123,013	Model random DIC = <u>105,582</u>
TEZ vs PBO	0,72 (0,37; 1,39)	1,06 (0,28; 4,93)
TEZ vs OMA	0,60 (0,27; 1,28)	0,89 (0,19; 4,92)
TEZ vs BEN	0,29 (0,11; 0,74)	0,39 (0,06; 2,64)
TEZ vs DUP 300	0,51 (0,22; 1,18)	1,18 (0,19; 10,06)
TEZ vs DUP 200	1,09 (0,45; 2,64)	1,32 (0,18; 11,44)
TEZ vs MEP	1,27 (0,37; 4,60)	2,00 (0,26; 19,12)

Tezepelumab w porównaniu z analizowanymi komparatorami (OMA, BEN, DUP 300, DUP 200, MEP) charakteryzował się brakiem istotnych statystycznych różnic w ryzyku wystąpienia AEs skutkujących zakończeniem leczenia.

Wyniki uzyskane w modelu *random* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 150. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia zakończenia leczenia z powodu AEs.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczył porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 277. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs.

MEP	DUP 200	DUP 300	PBO	TEZ	OMA	BEN
0,65 (0,07; 5,54)	0,91 (0,17; 5,67)	0,89 (0,22; 3,19)	0,92 (0,20; 3,62)	0,91 (0,19; 4,92)	0,43 (0,10; 1,75)	0,19 (0,02; 1,33)
0,60 (0,08; 4,83)	0,81 (0,18; 3,61)	0,81 (0,10; 5,25)	0,84 (0,39; 1,78)	0,43 (0,10; 1,75)	0,43 (0,10; 1,75)	0,29 (0,04; 1,93)
0,53 (0,11; 2,50)	0,74 (0,09; 5,49)	0,81 (0,10; 5,25)	0,92 (0,20; 3,62)	0,91 (0,19; 4,92)	0,43 (0,10; 1,75)	0,32 (0,05; 1,80)
0,49 (0,05; 3,81)	0,74 (0,09; 5,49)	0,81 (0,10; 5,25)	0,92 (0,20; 3,62)	0,91 (0,19; 4,92)	0,43 (0,10; 1,75)	0,36 (0,10; 1,16)
0,44 (0,07; 2,47)	0,68 (0,13; 3,59)	0,74 (0,15; 3,25)	0,84 (0,39; 1,78)	0,91 (0,19; 4,92)	0,43 (0,10; 1,75)	0,39 (0,06; 2,64)
0,19 (0,02; 1,33)	0,29 (0,04; 1,93)	0,32 (0,05; 1,80)	0,36 (0,10; 1,16)	0,39 (0,06; 2,64)	0,43 (0,10; 1,75)	0,43 (0,10; 1,75)
SUCRA						
78,1%	62,3%	57,2%	53,3%	49,0%	41,2%	9,1%

7.6.5 SAEs związane z leczeniem

Wyniki dotyczące częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) związanych z leczeniem (ang. *treatment-related*) odnaleziono w 7 badaniach, 1 dla TEZ (*PATHWAY*), 2 dla OMA (*INNOVATE*, *Ohta 2009*), 3 dla BEN (*ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*) i 1 dla MEP (*MENSA*). Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) podsumowano w tabeli poniżej. Ze względu na ogólnie bardzo małe liczby zdarzeń lub brak odnotowania zdarzeń w niektórych grupach i bardzo szerokie i nierealistyczne przedziały wiarygodności generowane przez statystyki bayesowskie w NMA porównanie pośrednie wykonano klasyczną metodą Buchera.

Tabela 278. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: SAEs związane z leczeniem.

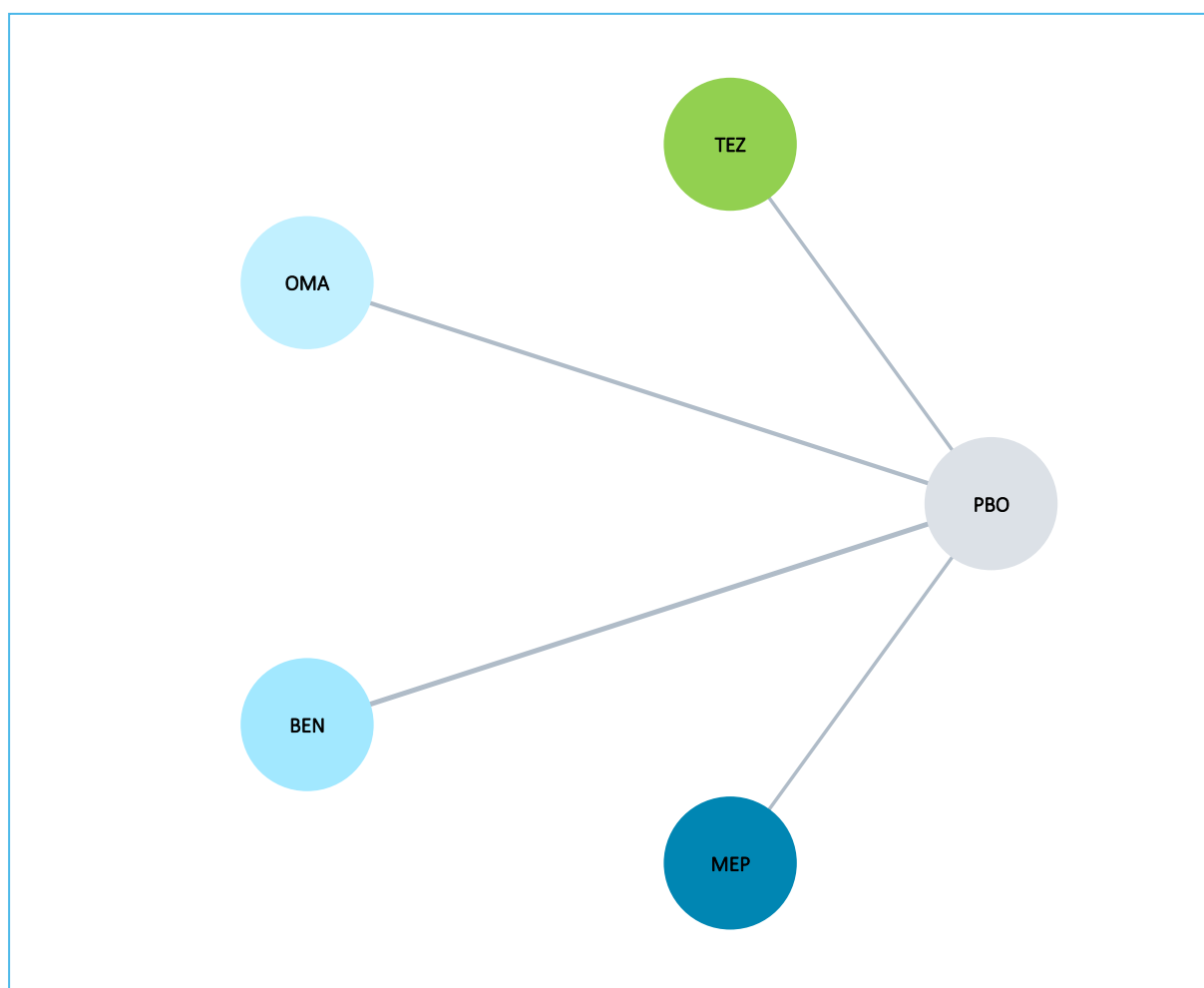
Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI); p
<i>PATHWAY</i>	<i>Corren 2017</i>	TEZ vs PBO	1/137 (0,7%)	0/138 (0,0%)	3,02 (0,12; 73,54); p = 0,4971
<i>INNOVATE</i>	<i>Humbert 2005</i>	OMA vs PBO	1/245 (0,4%)	0/237 (0,0%)	2,90 (0,12; 70,89); p = 0,5134
<i>Ohta 2009</i>	<i>Ohta 2009</i>	OMA vs PBO	1/151 (0,7%)	0/164 (0,0%)	3,26 (0,13; 79,34); p = 0,4686

Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI); p
ANDHI	Harrison 2021	BEN vs PBO	4/427 (0,9%)	0/229 (0,0%)	4,84 (0,26; 89,44); p = 0,2896
CALIMA	FitzGerald 2016	BEN vs PBO	2/428 (0,5%)	1/440 (0,2%)	2,06 (0,19; 22,59); p = 0,5556
SIROCCO	Bleecker 2016	BEN vs PBO	0/394 (0,0%)	1/407 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,43); p = 0,5134
MENSA	Ortega 2014	MEP vs PBO	1/194 (0,5%)	1/191 (0,5%)	0,98 (0,06; 15,63); p = 0,9912

SAEs związane z leczeniem raportowano u pojedynczych pacjentów (< 1%) w badaniach.

Wykres poniżej przedstawia zależności pomiędzy interwencjami w badaniach uwzględnionych w ocenie porównania pośredniego ryzyka wystąpienia SAEs związanych z leczeniem (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 151. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie SAEs związane z leczeniem.



Wyniki porównania pośredniego tezepelumabu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 279. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory (metoda Buchera): SAEs związane z leczeniem.

Porównanie	RR (95% CI); p
TEZ vs OMA	
TEZ vs PBO (1 badanie)	3,02 (0,12; 73,54); p = 0,4971
OMA vs PBO (metaanaliza 2 badań)	3,07 (0,32; 29,40); p = 0,3296
TEZ vs OMA (porównanie pośrednie)	0,98 (0,02; 49,03); NS
TEZ vs BEN	
TEZ vs PBO (1 badanie)	3,02 (0,12; 73,54); p = 0,4971
BEN vs PBO (metaanaliza 3 badań)	1,83 (0,43; 7,69); p = 0,4120

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

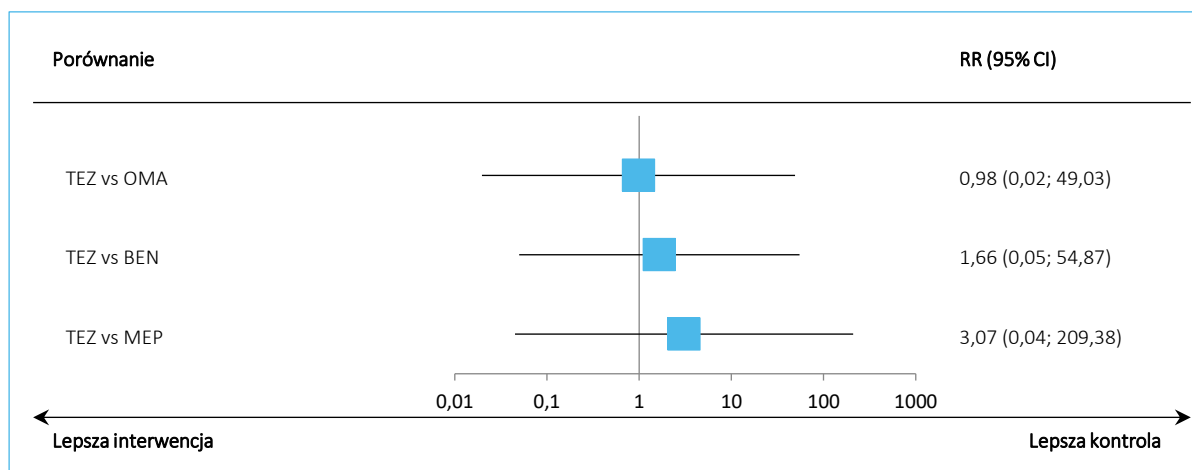
w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Porównanie	RR (95% CI); p
TEZ vs BEN (porównanie pośrednie)	1,66 (0,05; 54,87); NS
TEZ vs MEP	
TEZ vs PBO (1 badanie)	3,02 (0,12; 73,54); p = 0,4971
MEP vs PBO (1 badanie)	0,98 (0,06; 15,63); p = 0,9912
TEZ vs MEP (porównanie pośrednie)	3,07 (0,04; 209,38); NS

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia SAEs związanych z leczeniem nie wykazano istotnych statystycznie różnic między tezepelumabem a analizowanymi komparatorami.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 152. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia SAEs związanych z leczeniem.



7.6.6 Reakcje w miejscu iniekcji

Wyniki dotyczące częstości występowania reakcji w miejscu iniekcji odnaleziono w 18 badaniach, 4 dla TEZ, 4 dla OMA, 4 dla BEN, 3 dla DUP, 3 dla MEP. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek pacjentów) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 280. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: reakcje w miejscu iniekcji.

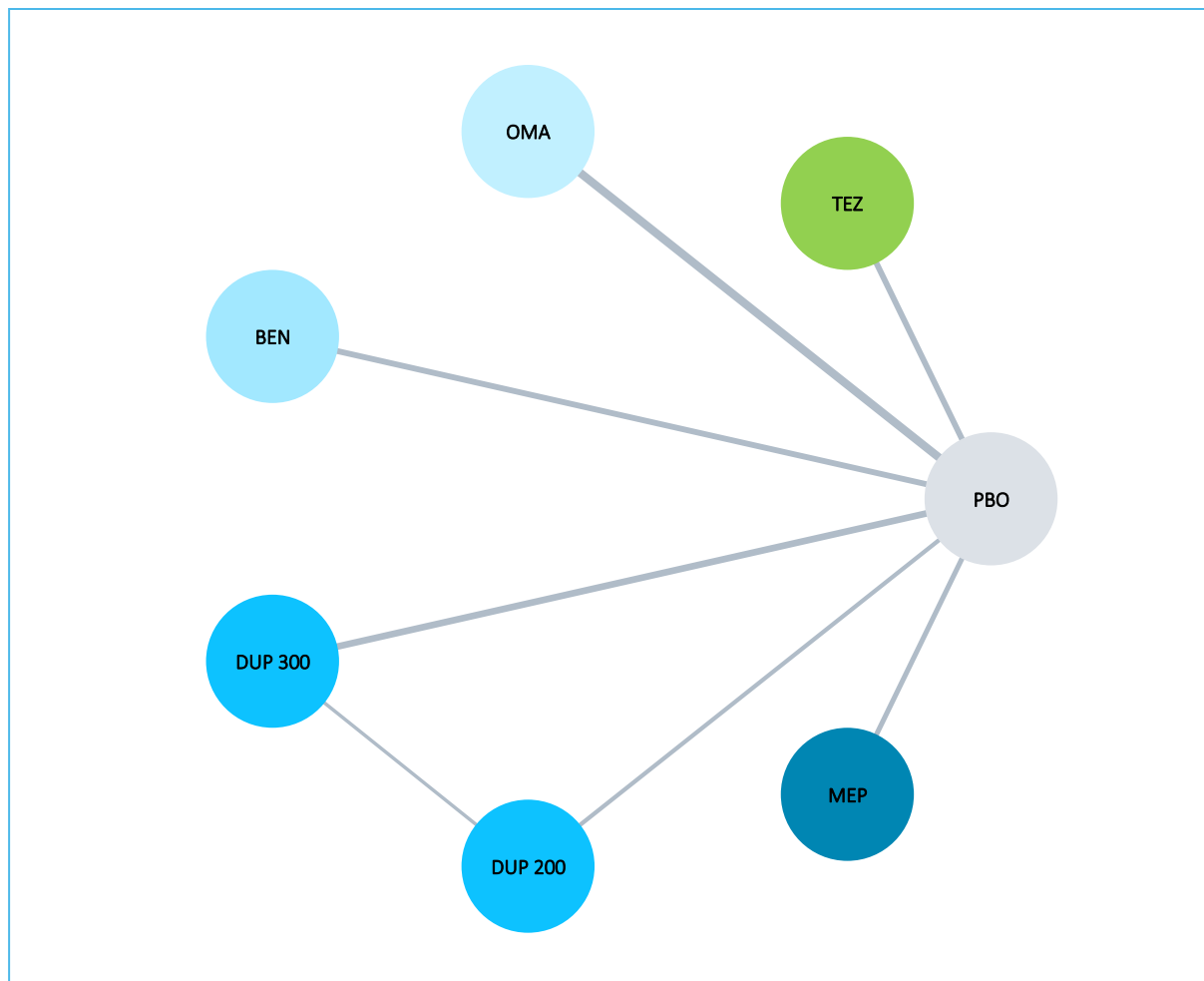
Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)
CASCADE	Diver 2021	TEZ vs PBO	7/59 (11,9%)	2/57 (3,5%)
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO	19/528 (3,6%)	14/531 (2,6%)
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO	8/137 (5,8%)	9/138 (6,5%)
SOURCE	Wechsler 2022	TEZ vs PBO	0/74 (0,0%)	1/76 (1,3%)

Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)
<i>Busse 2013</i>	<i>Busse 2013</i>	OMA vs PBO	2/157 (1,3%)	1/171 (0,6%)
<i>EXTRA</i>	<i>Hanania 2011</i>	OMA vs PBO	5/428 (1,2%)	13/420 (3,1%)
<i>Holgate 2004</i>	<i>Holgate 2004</i>	OMA vs PBO	26/126 (20,6%)	12/120 (10,0%)
<i>INNOVATE</i>	<i>Humbert 2005</i>	OMA vs PBO	13/245 (5,3%)	3/237 (1,3%)
<i>ANDHI</i>	<i>Harrison 2021</i>	BEN vs PBO	4/427 (0,9%)	3/229 (1,3%)
<i>CALIMA</i>	<i>FitzGerald 2016</i>	BEN vs PBO	9/428 (2,1%)	8/440 (1,8%)
<i>SIROCCO</i>	<i>Bleecker 2016</i>	BEN vs PBO	9/394 (2,3%)	8/407 (2,0%)
<i>ZONDA</i>	<i>Nair 2017</i>	BEN vs PBO	0/73 (0,0%)	2/75 (2,7%)
<i>QUEST</i>	<i>Castro 2018</i>	DUP 300 vs PBO	116/632 (18,4%)	33/321 (10,3%)
		DUP 200 vs PBO	96/631 (15,2%)	17/313 (5,4%)
<i>VENTURE</i>	<i>Rabe 2018</i>	DUP 300 vs PBO	9/103 (8,7%)	4/107 (3,7%)
<i>Wenzel 2016</i>	<i>Wenzel 2016</i>	DUP 300 vs PBO	41/156 (26,3%)	21/158 (13,3%)
		DUP 200 vs PBO	29/148 (19,6%)	
<i>MENSA</i>	<i>Ortega 2014</i>	MEP vs PBO	17/194 (8,8%)	6/191 (3,1%)
<i>MUSCA</i>	<i>Chupp 2017</i>	MEP vs PBO	7/273 (2,6%)	6/278 (2,2%)
<i>SIRIUS</i>	<i>Bel 2014</i>	MEP vs PBO	4/69 (5,8%)	2/66 (3,0%)

Reakcje w miejscu iniekcji, w zależności od badania, raportowano u kilku procent pacjentów do poniżej 30%.

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, którą tworzyły analizowane interwencje w ocenianych badaniach dla oceny ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 153. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie reakcji w miejscu iniekcji.



Wyniki porównania pośredniego tezepelumabu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów losowych (*random*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu: 73,115 vs 76,447.

Tabela 281. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory: reakcje w miejscu iniekcji.

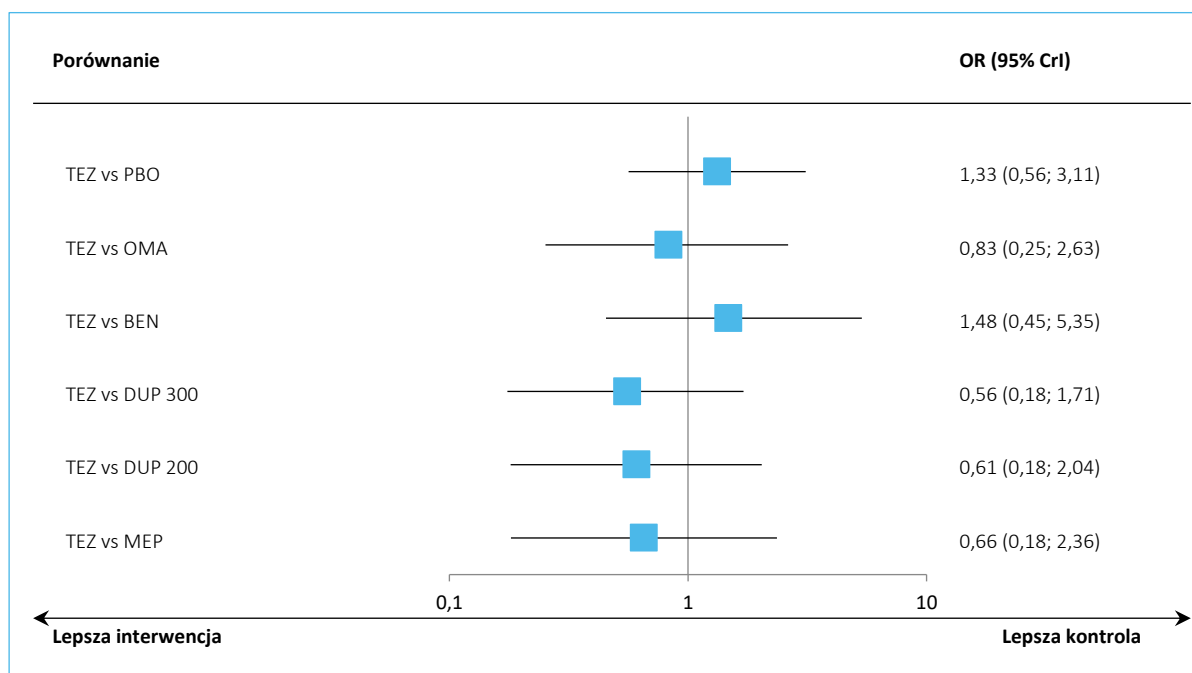
Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 76,447	Model random DIC = <u>73,115</u>
TEZ vs PBO	1,33 (0,79; 2,26)	1,33 (0,56; 3,11)
TEZ vs OMA	0,83 (0,40; 1,69)	0,83 (0,25; 2,63)
TEZ vs BEN	1,37 (0,61; 3,08)	1,48 (0,45; 5,35)
TEZ vs DUP 300	0,57 (0,31; 1,06)	0,56 (0,18; 1,71)

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 76,447	Model random DIC = 73,115
TEZ vs DUP 200	0,60 (0,32; 1,14)	0,61 (0,18; 2,04)
TEZ vs MEP	0,64 (0,27; 1,48)	0,66 (0,18; 2,36)

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy sieciowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tezepelumabem a analizowanymi komparatorami (OMA, BEN, DUP 300, DUP 200, MEP) w ryzyku wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji.

Wyniki uzyskane w modelu *random* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 154. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczył porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 282. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji.

BEN							
0,89 (0,35; 2,09)	PBO						
0,67 (0,19; 2,21)	0,75 (0,32; 1,77)	TEZ					
0,55 (0,16; 1,75)	0,62 (0,28; 1,37)	0,83 (0,25; 2,63)	OMA				
0,44 (0,11; 1,55)	0,49 (0,19; 1,28)	0,65 (0,18; 2,36)	0,79 (0,23; 2,80)	MEP			
0,41 (0,11; 1,34)	0,46 (0,19; 1,09)	0,61 (0,18; 2,04)	0,74 (0,23; 2,42)	0,93 (0,26; 3,38)	DUP 200		
0,37 (0,11; 1,13)	0,42 (0,19; 0,88)	0,55 (0,18; 1,71)	0,67 (0,22; 2,02)	0,85 (0,25; 2,85)	0,91 (0,33; 2,42)	DUP 300	
SUCRA							
83,5%	82,3%	59,4%	46,6%	31,8%	26,5%	19,8%	

7.6.7 SAEs związane z zaostrzeniami astmy

Dane dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zaostrzeniami astmy (ang. *serious asthma exacerbation*) w ramach oceny bezpieczeństwa odnaleziono w 11 badaniach: 4 dla TEZ (*CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*), 2 dla OMA (*EXALT*, *Li 2016*), 3 dla BEN (*ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*) i 2 dla MEP (*MUSCA*, *SIRUS*). W badaniach zdarzenia te kategoryzowano jako „SAEs – asthma” lub „serious asthma exacerbations” lub „”, a w jednym badaniu jako „serious asthma exacerbations requiring hospitalization”. W badaniu *Li 2016* podano dane dla zdarzeń poważnych (ang. *severe asthma exacerbation*), w *SIRIUS* dla zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji (ang. *asthma exacerbations requiring hospitalization*) – uznano więc, że są to zdarzenia ciężkie. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę, odsetek pacjentów oraz obliczone ryzyko względne wystąpienia danego zdarzenia w grupie interwencji względem placebo) podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 283. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: SAEs związane z zaostrzeniami astmy.

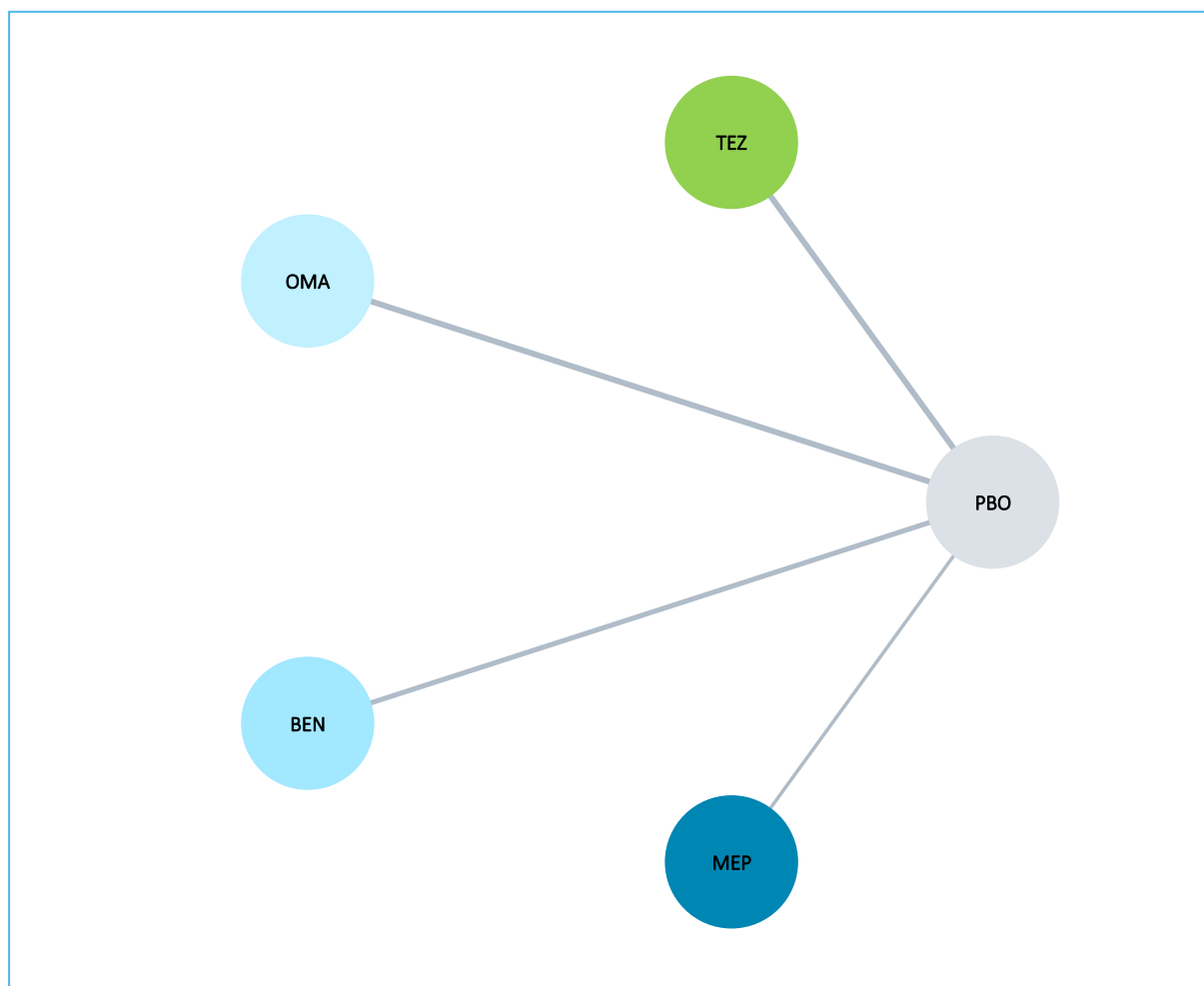
Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)
<i>CASCADE</i>	<i>Diver 2021</i>	TEZ vs PBO	0/59 (0,0%)	1/57 (1,8%)
<i>NAVIGATOR</i>	<i>Menzies-Gow 2021</i>	TEZ vs PBO	14/528 (2,7%)	39/531 (7,3%)
<i>PATHWAY</i>	<i>Corren 2017</i>	TEZ vs PBO	4/137 (2,9%)	10/138 (7,2%)
<i>SOURCE</i>	<i>Wechsler 2022</i>	TEZ vs PBO	4/74 (5,4%)	8/76 (10,5%)
<i>EXALT</i>	<i>Bousquet 2011</i>	OMA vs PBO	15/274 (5,5%)	14/128 (10,9%)
<i>Li 2016</i>	<i>Li 2016</i>	OMA vs PBO	6/299 (2,0%)	6/299 (2,0%)
<i>ANDHI</i>	<i>Harrison 2021</i>	BEN vs PBO	9/427 (2,1%)	9/229 (3,9%)
<i>CALIMA</i>	<i>FitzGerald 2016</i>	BEN vs PBO	18/428 (4,2%)	23/440 (5,2%)

Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)
SIROCCO	Bleecker 2016	BEN vs PBO	24/394 (6,1%)	31/407 (7,6%)
MUSCA	Chupp 2017	MEP vs PBO	3/273 (1,1%)	9/278 (3,2%)
SIRIUS	Bel 2014	MEP vs PBO	0/69 (0,0%)	7/66 (10,6%)

SAEs związane z zaostrzeniami astmy w zależności od badania raportowano u poniżej 1% pacjentów do około 11%.

Wykres poniżej przedstawia zależności pomiędzy interwencjami w badaniach uwzględnionych w ocenie porównania pośredniego SAEs związanych z zaostrzeniami astmy (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 155. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie SAEs związanych z zaostrzeniami astmy.



Wyniki porównania pośredniego tezepelumabu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w tym modelu: 35,537 vs 37,423.

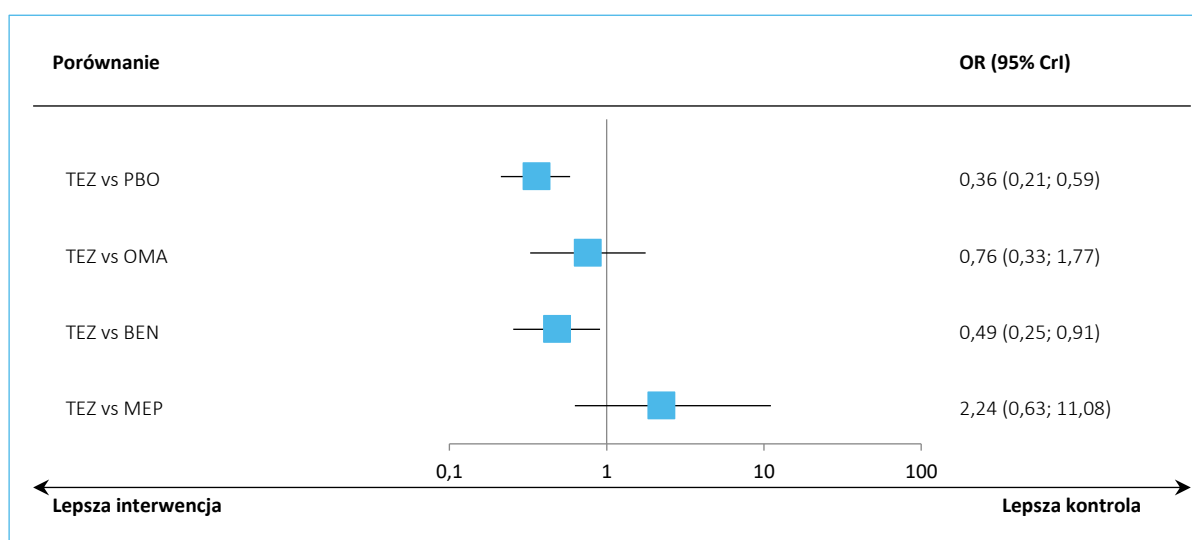
Tabela 284. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory: SAEs związane z zaostrzeniami astmy.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 35,537	Model random DIC = 37,423
TEZ vs PBO	0,36 (0,21; 0,59)	0,36 (0,18; 0,69)
TEZ vs OMA	0,76 (0,33; 1,77)	0,76 (0,25; 2,28)
TEZ vs BEN	0,49 (0,25; 0,91)	0,49 (0,20; 1,20)
TEZ vs MEP	2,24 (0,63; 11,08)	2,30 (0,55; 13,89)

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia SAEs związanych z zaostrzeniami astmy w wyniku leczenia tezepelumabem w porównaniu do benralizumabu: OR = 0,49 (95% CrI: 0,25; 0,91). Z kolei w porównaniu pośrednim tezepelumabu z omalizumabem i mepolizumabem nie uzyskano istotnych statystycznie różnic. Należy mieć jednak na uwadze potencjalne różnice w definicjach SAEs związanych z zaostrzeniami astmy w poszczególnych badaniach.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 156. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia SAEs związanych z zaostrzeniami astmy.



W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczył porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli.

Tabela 285. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka wystąpienia wystąpienia SAEs związanych z zaostrzeniami astmy.

MEP	TEZ	OMA	BEN	PBO
0,43 (0,09; 1,59)				
0,33 (0,07; 1,31)	0,76 (0,33; 1,77)			
0,21 (0,05; 0,74)	0,48 (0,25; 0,91)	0,64 (0,29; 1,38)		
0,15 (0,03; 0,51)	0,36 (0,21; 0,59)	0,47 (0,24; 0,92)	0,74 (0,50; 1,08)	
SUCRA				
95,5%	71,0%	54,6%	27,1%	1,8%

7.6.8 Nowotwory

Dane dotyczące częstości nowotworów odnaleziono w 8 badaniach, 4 dla TEZ (*CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*), 3 dla OMA (*Busse 2013*, *EXTRA*, *Li 2016*) i 1 dla BEN (*ANDHI*). W badaniach podawano dane ogółem dla raka (ang. *cancer*) albo wymieniano rodzaje raportowanych nowotworów lub podawano dane dla całej kategorii „Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)” – jednak w tym wypadku wymieniano również szczegółowo jakie to były nowotwory. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę, odsetek pacjentów oraz obliczone ryzyko względne wystąpienia danego zdarzenia w grupie interwencji względem placebo) podsumowano w tabeli poniżej. Ze względu na ogólnie bardzo małe liczby zdarzeń lub brak odnotowania zdarzeń w niektórych grupach i bardzo szerokie i nierealistyczne przedziały wiarygodności generowane przez statystyki bayesowskie w NMA porównanie pośrednie wykonano klasyczną metodą Buchera.

Tabela 286. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: nowotwory.

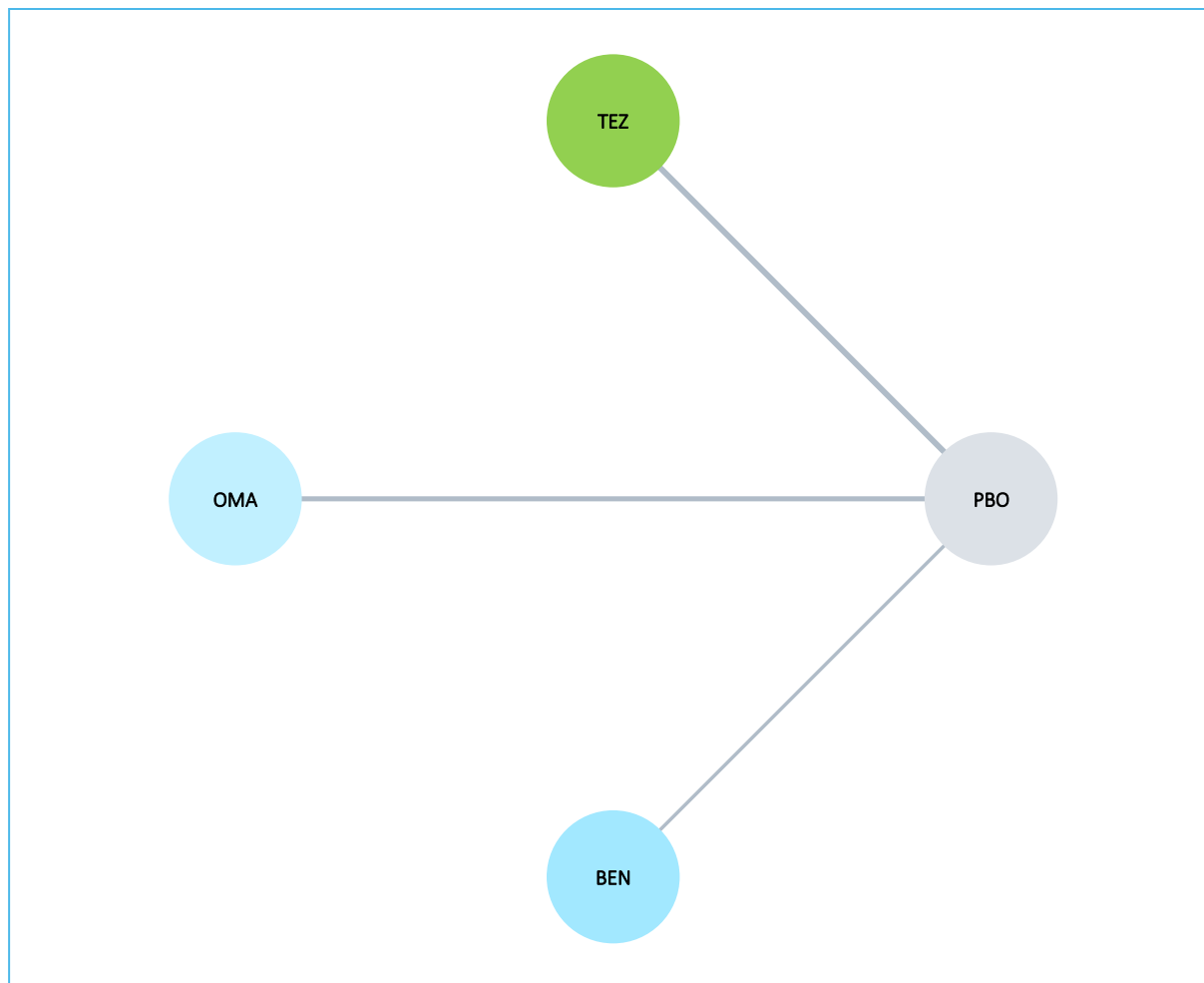
Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)
<i>CASCADE</i>	<i>Diver 2021</i>	TEZ vs PBO	2/59 (3,4%)	0/57 (0,0%)	4,83 (0,24; 98,53); p = 0,3057
<i>NAVIGATOR</i>	<i>Menzies-Gow 2021</i>	TEZ vs PBO	4/528 (0,8%)	4/531 (0,8%)	1,01 (0,25; 4,00); p = 0,9936

Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)
PATHWAY	Corren 2017	TEZ vs PBO	3/137 (2,2%)	1/138 (0,7%)	3,02 (0,32; 28,69); p = 0,3356
SOURCE	Wechsler 2022	TEZ vs PBO	1/74 (1,4%)	0/76 (0,0%)	3,08 (0,13; 74,42); p = 0,4887
Busse 2013	Busse 2013	OMA vs PBO	1/157 (0,6%)	1/171 (0,6%)	1,09 (0,07; 17,27); p = 0,9517
EXTRA	Hanania 2011	OMA vs PBO	1/428 (0,2%)	3/420 (0,7%)	0,33 (0,03; 3,13); p = 0,3323
Li 2016	Li 2016	OMA vs PBO	1/310 (0,3%)	0/299 (0,0%)	2,89 (0,12; 70,76); p = 0,5147
ANDHI	Harrison 2021	OMA vs PBO	2/427 (0,5%)	1/229 (0,4%)	1,07 (0,10; 11,77); p = 0,9543

W poszczególnych badaniach odsetek pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie nowotworu wynosił od 0,0% do 3,4%.

Na wykresie poniżej przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły interwencje uwzględnione w ocenie porównania pośredniego ryzyka wystąpienia nowotworów (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 157. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie nowotworów.



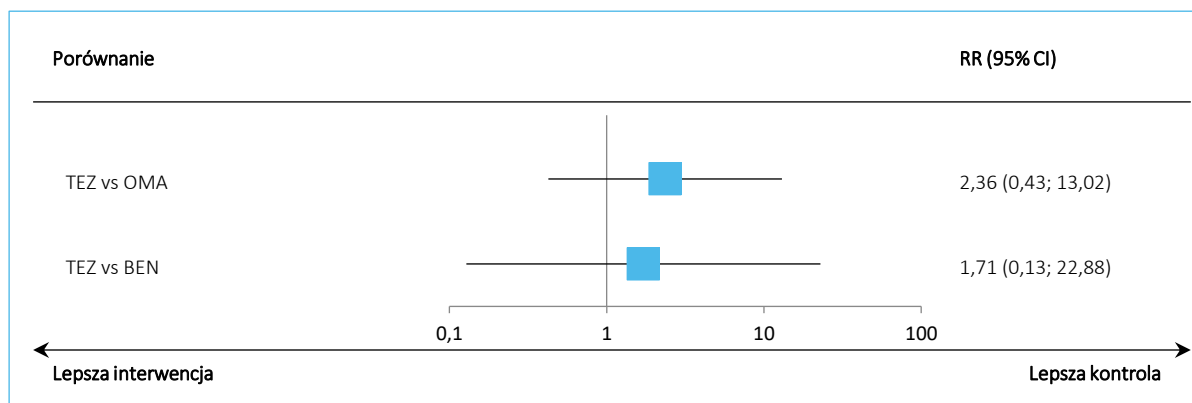
Wyniki porównania pośredniego tezepelumabu z pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 287. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory (metoda Buchera): nowotwory.

Porównanie	RR (95% CI); p
TEZ vs OMA	
TEZ vs PBO (metaanaliza 4 badań)	1,84 (0,68; 4,95); p = 0,2289
OMA vs PBO (metaanaliza 3 badań)	0,78 (0,19; 3,14); p = 0,7268
TEZ vs OMA (porównanie pośrednie)	2,36 (0,43; 13,02); NS
TEZ vs BEN	
TEZ vs PBO (metaanaliza 4 badań)	1,84 (0,68; 4,95); p = 0,2289
BEN vs PBO (1 badanie)	1,07 (0,10; 11,77); p = 0,9543
TEZ vs BEN (porównanie pośrednie)	1,71 (0,13; 22,88); NS

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic między tezepelumabem a komparatorami – omalizumabem i benralizumabem, w ryzyku wystąpienia nowotworów. Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 158. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia nowotworów.



7.6.9 Ciężkie zdarzenia sercowe

Dane dotyczące ciężkich zdarzeń sercowych (ang. *serious cardiac events*) odnaleziono w 4 badaniach, 3 dla TEZ (*NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*) i jednego dla DUP w dawce 300 mg i 200 mg (*QUEST*). W badaniach dla tezepelumabu zdarzenia te były określane jako ciężkie zaburzenia pracy serca (ang. *serious cardiac disorders*), a w badaniu dla dupilumabu jako poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*). Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę, odsetek pacjentów oraz obliczone ryzyko względne wystąpienia danego zdarzenia w grupie interwencji względem placebo) podsumowano w tabeli poniżej. Ze względu na ogólnie bardzo małe liczby zdarzeń lub brak odnotowania zdarzeń w niektórych grupach i bardzo szerokie i nierealistyczne przedziały wiarygodności generowane przez statystyki bayesowskie w NMA porównanie pośrednie wykonano klasyczną metodą Buchera.

Tabela 288. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: ciężkie zdarzenia sercowe.

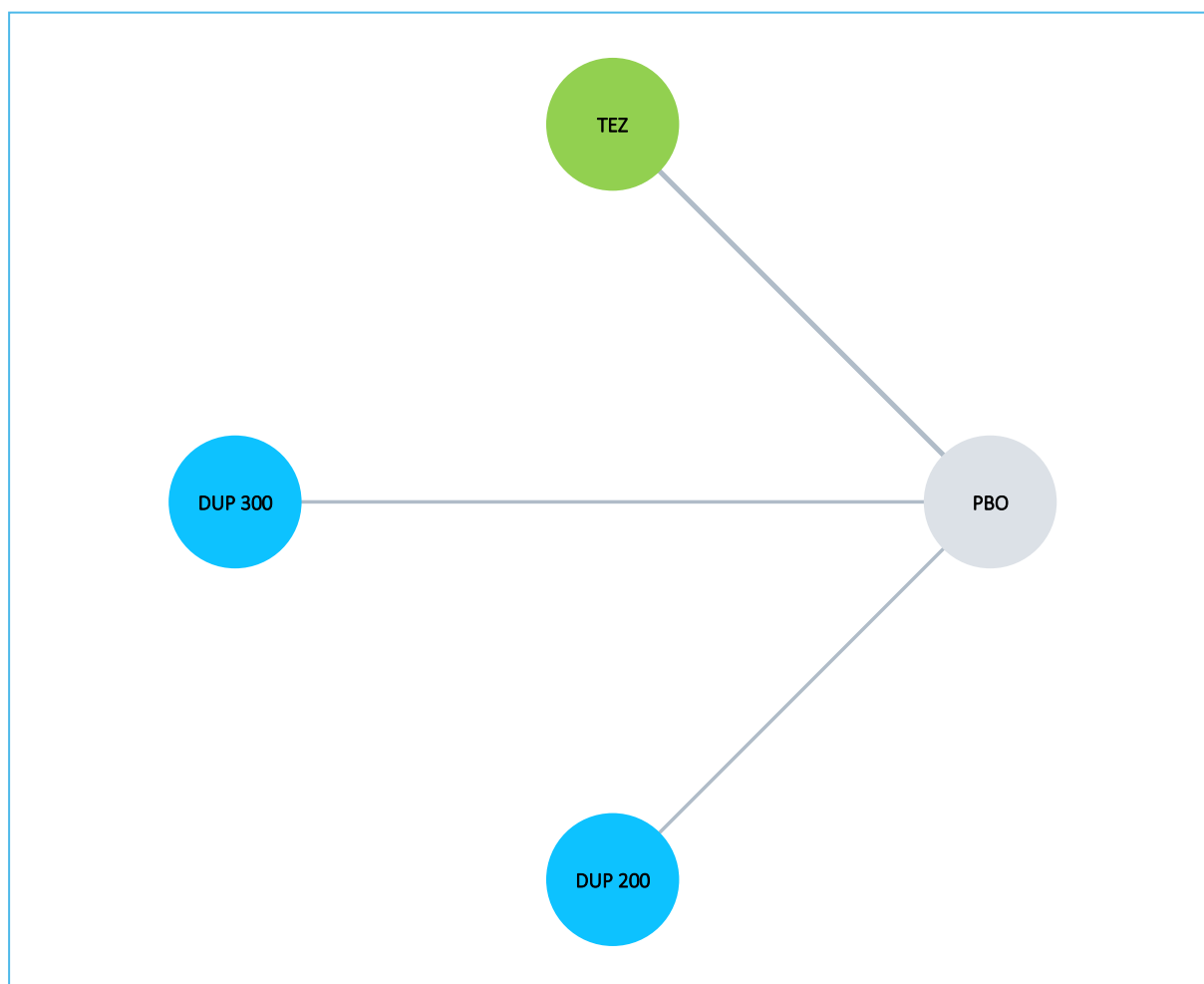
Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI); p
<i>NAVIGATOR</i>	<i>Menzies-Gow 2021</i>	TEZ vs PBO	5/528 (0,9%)	1/531 (0,2%)	5,03 (0,59; 42,89); p = 0,1398
<i>PATHWAY</i>	<i>Corren 2017</i>	TEZ vs PBO	1/137 (0,7%)	2/138 (1,4%)	0,50 (0,05; 5,49); p = 0,5736

Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI); p
SOURCE	Wechsler 2022	TEZ vs PBO	2/74 (2,7%)	1/76 (1,3%)	2,05 (0,19; 22,17); p = 0,5532
QUEST	Castro 2018	DUP 300 vs PBO	4/632 (0,6%)	0/321 (0,0%)	4,58 (0,25; 84,77); p = 0,3070
		DUP 200 vs PBO	1/631 (0,2%)	2/313 (0,6%)	0,25 (0,02; 2,72); p = 0,2542

Częstość ciężkich zdarzeń sercowych w analizowanych badaniach była niewielka – wynosiła nie więcej niż 3%.

Na poniższym wykresie przedstawiono sieć zależności, jaką tworzyły interwencje uwzględnione w ocenie porównania pośredniego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowych (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 159. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie ciężkich zdarzeń sercowych.



Wyniki porównania pośredniego tezepelumabu z dupilumabem (jedyne możliwe porównanie dla danego punktu końcowego) podsumowano w tabeli poniżej.

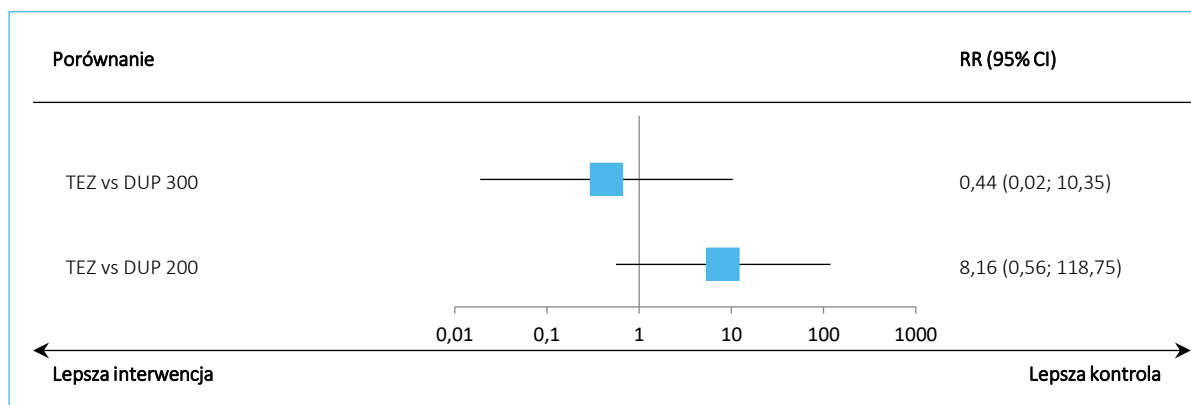
Tabela 289. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory (metoda Buchera): ciężkie zdarzenia sercowe.

Porównanie	RR (95% CI); p
TEZ vs DUP 300	
TEZ vs PBO (metaanaliza 3 badań)	2,02 (0,61; 6,69); p = 0,2480
DUP 300 vs PBO (1 badanie)	4,58 (0,25; 84,77); p = 0,3070
TEZ vs DUP 300 (porównanie pośrednie)	0,44 (0,02; 10,35); NS
TEZ vs DUP 200	
TEZ vs PBO (metaanaliza 3 badań)	2,02 (0,61; 6,69); p = 0,2480
DUP 200 vs PBO (1 badanie)	0,25 (0,02; 2,72); p = 0,2542
TEZ vs DUP 200 (porównanie pośrednie)	8,16 (0,56; 118,75); NS

Porównanie pośrednie tezepelumabu z dupilumabem w dawce 300 mg i 200 mg nie wykazało istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowych.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 160. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowych.



7.6.10 Reakcje anafilaktyczne

Wyniki dotyczące częstości występowania reakcji anafilaktycznych dostępne były w dwóch badaniach, *NAVIGATOR* dla tezepelumabu i *MUSCA* dla mepolizumabu. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę, odsetek pacjentów oraz obliczone ryzyko względne wystąpienia danego zdarzenia w grupie interwencji względem placebo) podsumowano w tabeli poniżej. Ze względu na ogólnie bardzo małe

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

liczby zdarzeń lub brak odnotowania zdarzeń w niektórych grupach i bardzo szerokie i nierealistyczne przedziały wiarygodności generowane przez statystyki bayesowskie w NMA porównanie pośrednie wykonano klasyczną metodą Buchera.

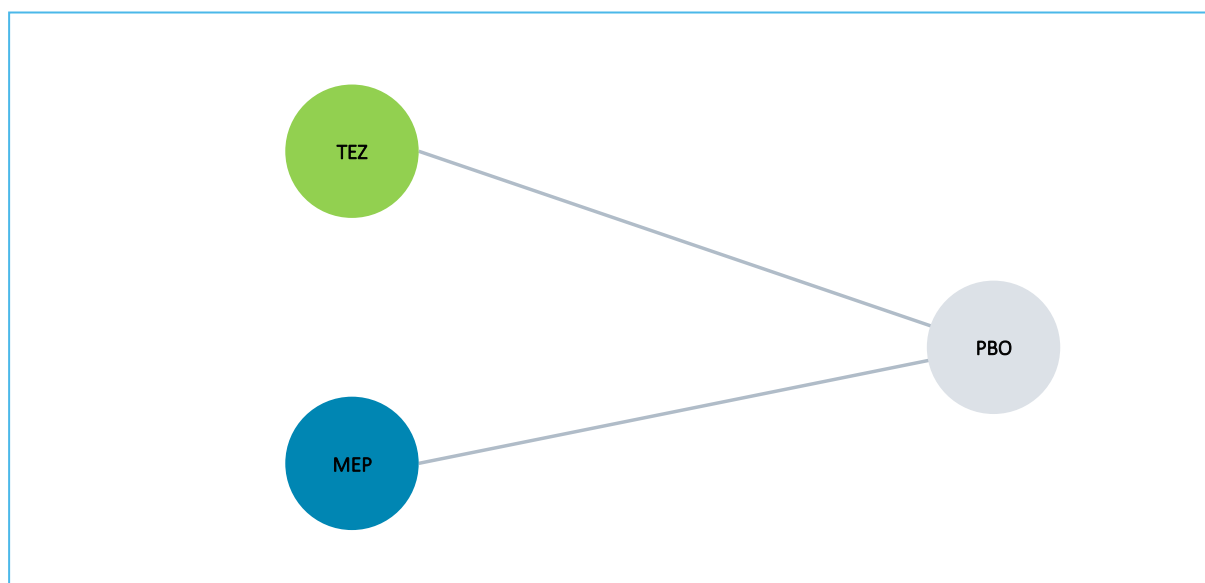
Tabela 290. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: AEs ogółem.

Badanie	Publikacja	Porównanie	n/N (%)	n/N (%)	RR (95% CI)
NAVIGATOR	Menzies-Gow 2021	TEZ vs PBO	0/528 (0,0%)	1/531 (0,2%)	0,34 (0,01; 8,21); p = 0,5030
MUSCA	Chupp 2017	TEZ vs PBO	0/273 (0,0%)	1/278 (0,4%)	0,34 (0,01; 8,30); p = 0,5076

Reakcje anafilaktyczne występowały rzadko – nie odnotowano ich w grupie TEZ ani MEP, a w grupie PBO u mniej niż 0,5% pacjentów.

Na wykresie poniżej zaprezentowano sieć zależności, jaką tworzyły interwencje badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznych (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 161. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie reakcji anafilaktycznych.



Wyniki porównania pośredniego tezepelumabu z mepolizumabem (jedyne możliwe porównanie dla danego punktu końcowego) podsumowano w tabeli poniżej.

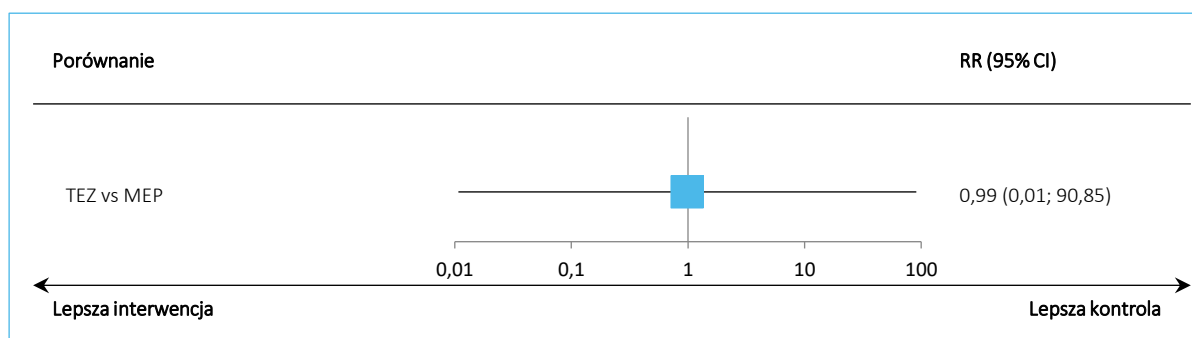
Tabela 291. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory (metoda Buchera): reakcje anafilaktyczne.

Porównanie	RR (95% CI); p
TEZ vs DUP 300	
TEZ vs PBO (1 badanie)	0,34 (0,01; 8,21); p = 0,5030
MEP vs PBO (1 badanie)	0,34 (0,01; 8,30); p = 0,5076
TEZ vs MEP (porównanie pośrednie)	0,99 (0,01; 90,85); NS

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie stwierdzono żadnych statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami, co świadczyło o podobnym profilu bezpieczeństwa w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznych.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 162. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznych.



7.6.11 Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo wyniki przeprowadzonych analiz porównania pośredniego. Kolorem oznaczono istotność wyniku według klucza przedstawionego pod tabelą. Obserwowane istotne różnice należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na odmienne podejście przy wliczaniu zdarzeń zaostrzeń astmy do AEs oraz różne definicje SAEs związanych z zaostrzeniami astmy w poszczególnych badaniach.

Tabela 292. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa TEZ w porównaniu z wybranymi komparatorami na podstawie porównania pośredniego.

Punkt końcowy	TEZ [anty-TLSP] vs				
	anty-IgE	anty-IL5	anty-IL5R	anty-IL4R	
	OMA	MEP	BEN	DUP 300	DUP 200
OR (95% CrI)					
AEs ogółem	0,78 (0,59; 1,03)	1,07 (0,73; 1,55)	0,93 (0,69; 1,24)	0,90 (0,64; 1,27)	0,80 (0,56; 1,16)
SAEs	0,79 (0,53; 1,17)	1,38 (0,81; 2,40)	1,02 (0,68; 1,51)	0,57 (0,35; 0,93)	0,70 (0,41; 1,17)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	0,89 (0,19; 4,92)	2,00 (0,26; 19,12)	0,39 (0,06; 2,64)	1,18 (0,19; 10,06)	1,32 (0,18; 11,44)
Reakcje w miejscu iniekcji	0,83 (0,25; 2,63)	0,66 (0,18; 2,36)	1,48 (0,45; 5,35)	0,56 (0,18; 2,04)	0,61 (0,18; 2,04)
RR (95% CI)					
Zgony	1,54 (0,18; 12,98)	2,09 (0,12; 36,97)	0,33 (0,03; 3,13)	0,15 (0,00; 4,51)	4,09 (0,23; 72,61)
SAEs związane z leczeniem	0,98 (0,02; 49,03)	3,07 (0,04; 209,38)	1,66 (0,05; 54,87)	×	×
SAEs związane z zaostrzeniami astmy	0,76 (0,33; 1,77)	2,24 (0,63; 11,08)	0,49 (0,25; 0,91)	×	×
Nowotwory	2,36 (0,43; 13,02)	×	1,71 (0,13; 22,88)	×	×
Ciężkie zdarzenia sercowe	×	×	×	0,44 (0,02; 10,35)	8,16 (0,56; 118,75)
Reakcje anafilaktyczne	×	0,99 (0,01; 90,85)	×	×	×

Legenda:

TEZ istotnie lepszy	TEZ liczbowo lepszy	TEZ liczbowo gorszy	TEZ istotnie gorszy
---------------------	---------------------	---------------------	---------------------

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Tezspire z dnia 19 kwietnia 2023 roku (*ChPL Tezspire 2023*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z ciężką postacią astmy, które trwały 52 tygodnie, łącznie 665 pacjentów otrzymało co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Tezspire.

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

Tabela 293. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tezepelumabem biorących udział w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu (*ChPL Tezspire 2023*).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie gardła ^a	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^b	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Często

^a Zapalenie gardła zdefiniowano według następujących grup terminów preferowanych: zapalenie gardła, bakteryjne zapalenie gardła, paciorkowcowe zapalenie gardła i wirusowe zapalenie gardła;

^b Wysypkę zdefiniowano według następujących grup terminów preferowanych: wysypka, wysypka ze świądem, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka plamkowa.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

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

Dzieci i młodzież

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

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tezspire (tezepelumab), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji np. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Tezspire (tezepelumab).

W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) dostępnych na stronie EMA odnaleziono komunikat dotyczącego produktu leczniczego Tezspire (*PRAC 2023*) odnośnie dodania ampułkostrzykawki jako nowej, alternatywnej metody podania.

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) podano informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku Tezspire (które mogą dotyczyć do 1 na 10 osób) to artralgia (ból stawów) i zapalenie gardła (*EMA 2023*).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA znalazły się informacje o najczęstszych (występujące u $\geq 3\%$ pacjentów) działaniach niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi u $\geq 3\%$ pacjentów) podczas stosowania produktu leczniczego Tezspire były zapalenie gardła, bóle stawów i bóle pleców (*FDA 2023*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 304 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem tezepelumabu (produkt Tezspire) (stan

na 08.05.2023). Do najczęstszych należały: zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 100; 32,9%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 99; 32,6%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 62; 20,4%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (n = 56; 18,4%) oraz zaburzenia układu nerwowego (n = 54; 17,8%) (*EduraVigilance 2023*).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach. W bazie zgromadzono zgłoszenia o 1472 działaniach niepożądanych u 841 chorych stosujących produkt Tezspire (tezepelumab) (stan na 07.05.2023). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii (5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 289; 20% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (liczba zdarzeń: 226; 15% wszystkich zdarzeń), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (liczba zdarzeń: 181; 12% wszystkich zdarzeń), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (liczba zdarzeń: 159; 11% wszystkich zdarzeń) oraz zaburzenia układu nerwowego (liczba zdarzeń: 106; 7% wszystkich zdarzeń) (*VigiAccess 2023*).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) (stan na 31.03.2023) odnotowano łącznie 807 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 264 przypadków ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 41 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Tezspire (tezepelumab), należały: bóle stawów (n = 91; 11,28%), astma (n = 79; 9,79%), duszności (n = 59; 7,31%), wysypka (n = 54; 6,69%) oraz ból pleców (n = 46; 5,70%) (*FDA 2023a*).

Data ostatniego dostępu: 08.05.2023 r.

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt leczniczy Tezpire (tezepelumab), przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „Tezpire OR tezepelumab” (zastosowano filtry na Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation | Studies Without Results), zaś w bazie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano kwerendę „Tezpire OR tezepelumab”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 08.05.2023 r. i otrzymano 17 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 15 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

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

Ostatecznie uwzględniono 6 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 294. Badania w toku oceniające tezepelumab.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05398263 (SUNRISE)	A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled 28-week Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Reducing Oral Corticosteroid Use in Adults With Oral Corticosteroid Dependent Asthma (SUNRISE)	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem i grupą placebo Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa tezepelumabu w zmniejszaniu dawek doustnych kortykosteroidów (OCS) u dorosłych z astmą zależną od OCS, leczonych podtrzymującymi OCS w połączeniu z wysokodawkowanymi kortykosteroidami wziewnymi (ICS) i długo działającymi β_2 agonistami (LABA), z lub bez innych terapii kontrolujących astmę.	Rozpoczęcie: 9 sierpnia 2022 Zakończenie: 30 czerwca 2025 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 7 kwietnia 2025) Liczba uczestników: 207 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT03927157 (DIRECTION)	A Regional, Multicentre, Randomized, Double-Blind,	Metodyka: wieloośrodkowe, randomizowane badanie III	Rozpoczęcie: 14 czerwca 2019

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Placebo Controlled, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tezepelumab in Adults With Severe Uncontrolled Asthma	fazy z podwójnym zaślepieniem i grupą placebo Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa tezepelumabu w dawce 210 mg Q4W u dorosłych z ciężką, niekontrolowaną astmą przyjmujących średnie lub duże dawki wziewnych kortykosteroidów (ICS) i co najmniej jednym dodatkowym lekiem kontrolującym astmę z lub bez doustnych kortykosteroidów (OCS)	Zakończenie: 19 sierpnia 2024 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 19 sierpnia 2024) Liczba uczestników: 396 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT05651841	REVERsing Airway Remodelling With Tezepelumab : a Protocol for a Double-blind Randomized Controlled Trial for Patients With Asthma	Metodyka: randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem Cel: przeprowadzenie pierwszego randomizowanego badania oceniającego, jak tezepelumab wpływa na morfologię oskrzeli (i zmienne tomografii komputerowej u pacjentów z astmą)	Rozpoczęcie: 27 marca 2023 Zakończenie: 1 marca 2025 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 1 marca 2025) Liczba uczestników: 90 Sponsor: University Hospital, Montpellier Badanie w toku, nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji.
NCT05677139	Asthma Control in Severe Asthma Patients Treated With Tezepelumab: A Prospective, Observational, Real-World Evidence Study (ASCENT)	Metodyka: wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena kontroli objawów astmy, czynności płuc oraz wyników raportowanych przez pacjentów, w tym jakość życia po rozpoczęciu leczenia tezepelumabem u pacjentów z ciężką astmą w Europie i Kanadzie	Rozpoczęcie: 13 grudnia 2022 Zakończenie: 20 grudnia 2024 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 20 grudnia 2024) Liczba uczestników: 200 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT05329194	A Multicenter, Single-arm, Open-label, Post-Authorization, Phase 4 Effectiveness and Safety Study of Tezepelumab in Adult and Adolescent Participants With Severe Asthma Including Several Under-Studied Populations in the United States (PASSAGE)	Metodyka: wieloośrodkowe, jednoramienne, otwarte badanie IV fazy Cel: ocena skuteczności tezepelumabu w Stanach Zjednoczonych wśród populacji dorosłych i młodzieży z astmą wymagającą stosowania kortykosteroidów wziewnych w średnich lub dużych dawkach (ICS), z dodatkowym kontrolerem (lub kontrolerami) przez co najmniej 12 miesięcy z udokumentowanym co najmniej 2 zaostrzeniami astmy w ciągu roku.	Rozpoczęcie: 29 kwietnia 2022 Zakończenie: 8 lipca 2025 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 8 lipca 2025) Liczba uczestników: 400 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT05274815	A Multicentre, Single-arm,	Metodyka: wieloośrodkowe,	Rozpoczęcie: 17 maja 2022

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
(EudraCT: 2021-005457-85)	Phase 3b Efficacy and Safety Study of Tezepelumab 210 mg Administered Subcutaneously to Reduce Oral Corticosteroid Use in Adult Participants With Severe Asthma on High-dose Inhaled Corticosteroid Plus Long-acting β 2 Agonist and Long-term Oral Corticosteroid Therapy (WAYFINDER)	jednoramiennie badanie fazy IIIb Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu w zmniejszaniu zużycia doustnych kortykosteroidów u dorosłych pacjentów z ciężką astmą, którzy otrzymują doustne kortykosteroidy z lub bez dodatkowych leków kontrolujących astmę.	Zakończenie: 12 lipca 2024 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego 12 lipca 2024) Liczba uczestników: 300 Sponsor: AstraZeneca Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.

11 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 14 opracowań wtórnych, w tym 8 przeglądów systematycznych z metaanalizą: *Abdelgalil 2022*, *Ando 2022*, *Edris 2019*, *Chen 2023*, *Menzies-Gow 2022a*, *Nopsopon 2023*, *Pitre 2023* i *Zoumot 2022*, oraz 6 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: *Cheng 2021*, *Feist 2023*, *Gauvreau 2020*, *Pianigiani 2023*, *Ragnoli 2022*, *Roy 2022*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym. Wnioski z przeglądów systematycznych były zgodne z wnioskami niniejszej analizy – w większości przypadków tezepelumab charakteryzowała podobna skuteczność do analizowanych komparatorów, a lek uzyskiwał wysoką pozycję w rankingach skuteczności obliczanych dla leków biologicznych.

TEZ + SoC vs SoC + PBO – badania RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 5 prób klinicznych z randomizacją, porównujących terapię tezepelumabem do placebo, w populacji dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku przynajmniej 12 lat (*NAVIGATOR*, *DESTINATION*), oraz wyłącznie w populacji dorosłych pacjentów, w wieku od 18 lat (*PATHWAY*, *SOURCE*, *CASCADE*) z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania średnich do dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym. Wszystkie odnalezione badania były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, przy czym badanie *DESTINATION* stanowiło randomizowaną, kontrolowaną placebo, długoterminową fazę wydłużoną (LTE), którego populację stanowili pacjenci, którzy ukończyli 52- i 48-tygodniowe badania *NAVIGATOR* i *SOURCE*. W badaniu *CASCADE* w ramach oceny skuteczności klinicznej ocenie poddano klinicznie nieistotne punkty końcowe, dlatego jego wyniki wykorzystano jedynie w poszerzonej ocenie bezpieczeństwa.

Badania *NAVIGATOR* oraz *DESTINATION* były dużymi próbami, uwzględniającymi odpowiednio 1059 i 1209 pacjentów, natomiast w próbach *PATHWAY*, *SOURCE* oraz *CASCADE* włączono kolejno 275, 150 oraz 116 chorych. W każdym z badań założono hipotezę *superiority* – oprócz badania *DESTINATION*, gdzie nie były formalnie testowane żadne hipotezy statystyczne.

Średni wiek pacjentów w analizowanych badaniach był podobny, wynosił około 50 lat, pomimo różnic w kryteriach włączenia. Włączeni pacjenci charakteryzowali się niekontrolowaną astmą, o czym

świadczy uzyskany średni wynik ACQ-6 wynoszący około 2,4 – najwyższy średni wynik był obserwowany w badaniu *NAVIGATOR*.

Wśród analizowanych badań, próby *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY* były dużymi badaniami klinicznymi oceniającymi pacjentów w okresie 52 tygodni leczenia i miały na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu, głównie w kontekście wpływu na częstość zaostrzeń astmy (badanie *NAVIGATOR* było badaniem rejestracyjnym). Badanie *SOURCE* z kolei oceniało mniej liczną grupę pacjentów leczonych 48 tygodni, stosujących przewlekłe OCS, a głównym celem tej próby była ocena wpływu terapii tezepelumabu na możliwość zmniejszenia ich dawki. Biorąc to pod uwagę, w ocenę skuteczności klinicznej oparto głównie o badania *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY*, wykonując w miarę dostępności danych ich metaanalizę, natomiast wyniki próby *SOURCE* były przedstawiane osobno (w ramach analizy wiarygodności, dla istotnych punktów końcowych wykonano metaanalizę uwzględniającą badanie *SOURCE*).

Skuteczność kliniczna

Roczna częstość zaostrzeń astmy. Tezepelumab istotnie zmniejszał roczną częstość zaostrzeń astmy w porównaniu ze standardowym leczeniem (metaanaliza *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*): stosunek częstości wyniósł 0,42 (95% CI: 0,36; 0,50) i był istotny statystycznie ($p < 0,0001$), a także istotny klinicznie z uwagi na wielkość efektu ($\leq 0,8$). W podgrupie docelowej dla programu lekowego pacjentów z ciężką astmą (czyli otrzymujących średnie dawki ICS+LABA + OCS, lub wysokie dawki ICS+LABA ± OCS) połączona analiza badań *PATHWAY/NAVIGATOR* wskazywała również na istotną klinicznie i statystycznie redukcję częstości zaostrzeń astmy: 0,37 (95% CI: 0,30; 0,45). Podobne wyniki odnotowano w podgrupie stosującej wysokie dawki ICS (metaanaliza *PATHWAY/NAVIGATOR*): 0,38 (95% CI: 0,31; 0,47), $p < 0,0001$. Wynik w tej podgrupie zgodnej z kryteriami programu były liczbowo lepsze niż w populacji ITT, co świadczy, że w przypadku punktów końcowych, gdzie nie wyróżniono podgrupy jedynie z astmą ciężką rezultaty należy traktować jako konserwatywne dla tezepelumabu.

Obserwacje te potwierdzono w szeregu analizowanych podgrup, w tym wyróżnionych ze względu na biomarkery fenotypów astmy czy przewlekłe stosowanie OCS, w których obserwowano spójne wyniki jak w całej analizowanej populacji i w większości przypadków obserwowany efekt był istotny statystycznie.

W mniejszym badaniu *SOURCE* stosunek rocznej częstości zaostrzeń wyniósł 0,69 (95% CI: 0,44; 1,09) i choć obserwowano istotną klinicznie redukcję tych zdarzeń, to wyniki nie osiągnęły znamienności

statystycznej. Celem badania nie była jednak ocena redukcji częstości zaostrzeń, a przede wszystkim zaplanowana protokołem ocena redukcji OCS przy zachowanej kontroli astmy.

Roczna częstość ciężkich zaostrzeń astmy. W badaniu *PATHWAY* rozpatrywano zaostrzenia wymagające hospitalizacji >24 godzin, ich częstości w grupie tezepelumabu w porównaniu do standardowego leczenia była klinicznie i statystycznie mniejsza: stosunek częstości = 0,14 (95% CI: 0,03; 0,71); $p = 0,017$).

Roczna częstość zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym. W połączonej analizie badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*, wśród wyróżnionych chorych z astmą ciężką (średnie dawki ICS+LABA + OCS, lub wysokie dawki ICS+LABA ± OCS), czyli zgodnej z programem lekowym, obserwowano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości tych zdarzeń w grupie tezepelumabu: stosunek częstości = 0,19 (95% CI: 0,11; 0,34). W mniejszym badaniu *SOURCE* obserwowano liczbowe zmniejszenie częstości zaostrzeń w grupie tezepelumabu, ale różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej: 0,59 (95% CI: 0,19; 1,82).

Roczna częstość zaostrzeń astmy wymagających hospitalizacji. W wyniku metaanalizy (*PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*) odnotowano istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie częstości zaostrzeń wymagających hospitalizacji po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu do placebo: stosunek częstości wyniósł 0,15 (95% CI: 0,08; 0,30) i był znamieny statystycznie ($p < 0,0001$).

Czas do pierwszego zaostrzenia astmy. W badaniu *PATHWAY* obserwowano istotne wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia astmy po zastosowaniu tezepelumabu: HR = 0,45 (95% CI: 0,26; 0,75), $p = 0,002$. Liczbowo obserwowano również zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiego zaostrzenia astmy (zaostrzenie z hospitalizacją >24 godzin) w danym czasie, ale różnice pomiędzy analizowanymi grupami w tym wypadku nie przekroczyły znamienności statystycznej (odnotowano kilka razy mniej takich zdarzeń): HR = 0,33 (95% CI: 0,09; 1,21), $p = 0,077$.

Zaostrzenia astmy i nagłe pogorszenia – złożony punkt końcowy CompEx. W badaniu *NAVIGATOR* (doniesienie *Brusselle 2022*) analizowano również złożony punkt końcowy – CompEx (ang. *composite of asthma exacerbations and acute worsening events*), obejmujący zaostrzenia astmy i zdarzenia nagłego pogorszenia (na podstawie szczytowego przepływu wydechowego [PEF], stosowania leków doraźnych i objawów astmy). Tezepelumab zmniejszał roczną częstość zdarzeń CompEx w porównaniu do PBO/SoC o 55% (95% CI: 45; 62). Czas do pierwszego zdarzenia CompEx był istotnie statystycznie dłuższy w grupie tezepelumabu względem grupy kontrolnej, HR = 0,60 (95% CI: 0,52; 0,70).

Czynność płuc – zmiana bezwzględnej wartości FEV1 preBD. Metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* wskazywała na istotne zwiększenie wartości FEV1 po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu do placebo – różnica w zmianie od wartości wyjściowej pomiędzy grupami wynosiła 0,13 (95% CI: 0,09; 0,17) litra i była istotna statystycznie ($p < 0,0001$) oraz klinicznie ($\geq 0,1$ l). Wyniki świadczące o istotnej poprawie FEV1 odnotowano również w połączonej populacji badań *PATHWAY/NAVIGATOR*, w zgodnej z programem lekowym podgrupie chorych z ciężką astmą (średnie dawki ICS+LABA + OCS, lub wysokie dawki ICS+LABA ± OCS): MD = 0,16 litra (95% CI: 0,10; 0,21) i była istotna statystycznie i klinicznie. W badaniu *SOURCE* różnica pomiędzy grupami była dwukrotnie wyższa i wyniosła 0,26 litra (95% CI: 0,13; 0,39), co wynik był klinicznie i statystycznie znamienne. Obserwacje te potwierdzono w szeregu analizowanych podgrup wyróżnionych ze względu na biomarkery fenotypów astmy, gdzie obserwowano spójne wyniki, które były w większości także znamienne statystycznie. **Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 postBD** oceniana w badaniu *PATHWAY* wskazywała na istotne (statystycznie i klinicznie) zwiększenie wartości FEV1 mierzonej po podaniu leku rozkurczającego oskrzela w grupie chorych otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo: MD = 0,16 litra (95% CI: 0,06; 0,26), $p = 0,0018$. W badaniu *PATHWAY* różnica **zmian wartości należnej FEV1 preBD** w należnej wartości FEV1 między grupami wyniosła 8,26 punktów procentowych (95% CI: 2,50; 14,03) i była statystycznie istotna ($p = 0,005$). Informacje o **zmianie bezwzględnej wartości FVC preBD** przedstawiono w badaniu *PATHWAY*, była ona większa w grupie tezepelumabu, ale różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: MD = 0,13 litra (95% CI: -0,01; 0,27), $p = 0,0643$. Natomiast różnice w zmianie **bezwzględnej wartości FVC postBD** wskazywały na istotną poprawę po zastosowaniu tezepelumabu: MD = 0,18 litra (95% CI: 0,07; 0,29), $p = 0,0014$ (*PATHWAY*). Informacje o zmianie wartości PEF przedstawiono w badaniu *NAVIGATOR*. Różnica pomiędzy grupami w porannym PEF (zmiana średniej tygodniowej wartości maksymalnego przepływu wydechowego) wyniosła 16,6 litra na minutę (95% CI: 8,1; 25,1) i była statystycznie istotna. Z kolei różnica w PEF mierzonym wieczorem pomiędzy analizowanymi grupami wyniosła 14,9 litra na minutę (95% CI: 6,3; 23,4) i osiągnęła znamienność statystyczną.

Kontrola objawów astmy ACQ-6. Wynik metaanalizy badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* wskazywał na istotną poprawę kontroli objawów astmy (zmniejszenie wyniku ACQ-6) u pacjentów leczonych tezepelumabem, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: MD = -0,32 punktu (95% CI: -0,44; -0,21), $p < 0,0001$. Podobną znamienne poprawę po stronie tezepelumabu obserwowano w połączonej populacji badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*, w zgodnej z programem lekowym podgrupie chorych z ciężką astmą (średnie dawki ICS+LABA + OCS, lub wysokie dawki ICS+LABA ± OCS): MD = -0,35 (95% CI: -0,49; -0,21), a także w badaniu *SOURCE*, gdzie różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,37 punktów (95% CI: -

0,71; -0,02) i była statystycznie istotna. Wyniki analizy w podgrupach były spójne z wynikami analiz w całej badanej populacji, w tym dla podgrup fenotypowych astmy.

Objawy astmy (ASD – *asthma symptoms diary*). W badaniu *NAVIGATOR* różnica pomiędzy grupami w wyniku ASD wyniosła -0,12 punktów (95% CI: -0,19; -0,04) i była statystycznie istotna ($p = 0,002$), co oznaczało istotną statystycznie poprawę objawów astmy po zastosowaniu tezepelumabu. Natomiast w badaniu *SOURCE* obserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej: MD = -0,10 punktów (95% CI: -0,29; 0,09). Przeprowadzone analizy potwierdzały spójny wynik w podgrupach, w tym wyróżnionych ze względu na biomarkery fenotypów astmy.

Objawy astmy (ASMA - *MedImmune Asthma Symptom Score*). Informacje o zmianie wyniku kwestionariusza ASMA przedstawiono w badaniu *PATHWAY*, różnica między grupami wskazywała na korzyść tezepelumabu, ale wynik był na progu istotności statystycznej: MD = -0,15 punktów (95% CI: -0,29; 0,00); $p = 0,052$.

Jakość życia – *Asthma Quality of Life Questionnaire AQLQ(S)+12*. Wynik metaanalizy badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* wskazywał na poprawę jakości życia pacjentów po zastosowaniu tezepelumabu: różnica wobec grupy placebo istotna statystycznie: MD = 0,31 (95% CI: 0,19; 0,44), $p < 0,0001$. W badaniu *SOURCE* różnica pomiędzy grupami wyniosła 0,36 punktów (95% CI: 0,01; 0,70) i również była statystycznie istotna. Wyniki w podgrupach były spójne, w tym wyróżnionych ze względu na biomarkery fenotypów astmy.

W badaniu *PATHWAY* analizowano również prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy wyniku kwestionariusza AQLQ(S)+12 (zmiany o przynajmniej 0,5 punktu): odnotowano istotnie większy odsetek pacjentów uzyskujących ten punkt końcowy w grupie otrzymującej tezepelumab, w porównaniu do grupy kontrolnej: 76,3% vs 63,8%, RB = 1,20 (95% CI: 1,03; 1,40), $p = 0,0209$; NNT = 8 (95% CI: 5; 47).

Jakość życia – *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*. W badaniu *NAVIGATOR* średnia zmiana wyniku tego kwestionariusza dla grupy otrzymującej TEZ wyniosła -21,91 punktów, podczas gdy dla grupy otrzymującej placebo było to -15,86 punktów. Oznacza to, że pacjenci otrzymujący TEZ odnotowali poprawę o 6,05 (95% CI: -8,74; -3,37) punktów większą, co była znamienym statystycznie i klinicznie wynikiem. Wyniki potwierdzono w podgrupach wyróżnionych względem statusu alergii.

Jakość życia –EQ-5D-5L. W badaniu *NAVIGATOR*, u chorych otrzymujących tezepelumab, odnotowano poprawę w ocenie jakości życia na podstawie wyniku skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L. Średnia

zmiana tego wskaźnika wyniosła 14,64 punktu u chorych leczonych tezepelumabem, podczas gdy u chorych otrzymujących placebo zmiana ta wyniosła 11,86 punktu. Różnica między tymi grupami była statystycznie istotna: MD = 2,78 punktów (95% CI: 0,81; 4,75).

Ocena ogólnej poprawy stanu zdrowia. W badaniu *NAVIGATOR* oceniano ogólną poprawę stanu zdrowia pacjenta w opinii lekarza (CGI, ang. *clinician global impression*) oraz pacjenta (PGI, ang. *patient global impression*). W przypadku oceny lekarza, w grupie leczonej interwencją 19,9% pacjentów otrzymało ocenę "bardzo duża poprawa" stanu zdrowia, podczas gdy w grupie placebo odsetek ten wynosił 12,6%. Różnica między grupami była istotna statystycznie: RB = 1,58 (95% CI: 1,17; 2,13), $p = 0,0025$, NNT = 14 (95% CI: 9; 38). Również istotnie częściej pacjenci leczeni tezepelumabem uzyskiwali ocenę „duża poprawa”: 41,2% vs 27,7%, RB = 1,49 (95% CI: 1,24; 1,78), $p < 0,0001$, NNT = 8 (95% CI: 6; 14). Odsetek pacjentów ocenionych jako "minimalna poprawa" lub "brak zmian" był istotnie niższy u pacjentów otrzymujących tezepelumab, natomiast w grupie interwencji odsetek pacjentów ocenionych jako "minimalne pogorszenie" lub "duże pogorszenie" i „bardzo duże pogorszenie” był niższy niż w grupie placebo, jednak różnice te nie były istotne statystycznie.

W przypadku oceny pacjenta, w grupie leczonej interwencją 53,2% pacjentów otrzymało ocenę "bardzo duża poprawa" stanu zdrowia, podczas gdy w grupie standardowego leczenia odsetek ten wynosił 39,1% - różnice te były istotne statystycznie, RB = 1,36 (95% CI: 1,18; 1,57), $p < 0,0001$, NNT = 8 (95% CI: 5; 13). Z kolei istotnie mniej pacjentów z grupy tezepelumabu doświadczało braku zmiany stanu zdrowia (kategoria „brak zmian”), natomiast w pozostałych kategoriach nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Zmniejszenie dawek stosowanych przewlekłe OCS. Ocena zmniejszenia zużycia OCS przeprowadzona została w badaniu *SOURCE*, którego głównym punktem końcowym była ocena skategoryzowanego procentowego zmniejszenia OCS, przy braku utraty kontroli astmy. W badaniu uwzględniono pacjentów, którzy wyjściowo otrzymywali OCS. Ogółem, różnice pomiędzy ocenianymi grupami w skumulowanej szansie uzyskania wyższej kategorii procentowego zmniejszenia dawki OCS nie przekroczyły progu znaczącości statystycznej: OR = 1,28 (95% CI: 0,69; 2,35), $p = 0,43$. Natomiast skumulowana szansa była istotnie większa w grupie tezepelumabu w przypadku podgrupy wyróżnionych na liczbę eozynofili: ≥ 150 komórek/ μl : OR = 2,58 (95% CI: 1,16; 5,75) oraz ≥ 300 komórek/ μl : OR = 3,49 (95% CI: 1,16; 10,49).

Zarówno prawdopodobieństwo 100% zmniejszenia dziennej dawki OCS, jak i 50% zmniejszenia obserwowano częściej w grupie tezepelumabu, ale obserwowane różnice nie przekroczyły progu

znamienności statystycznej. Prawdopodobieństwo zmniejszenia dawki do poziomu ≤ 5 mg było praktycznie równe w obu grupach. Autorzy publikacji zwracają jednak uwagę, że w badaniu *SOURCE* widoczna była duża odpowiedź w grupie placebo; odsetek pacjentów w grupie PBO (+ SoC) uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję dawki OCS był wysoki (69,7%), co powoduje, że mimo iż w grupie TEZ (+ SoC) ten odsetek wyższy (74,3%), różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej. Ten odsetek chorych z redukcją OCS w grupie placebo był znacznie większy niż w pozostałych podobnych badaniach oceniających redukcję dawek OCS. Należy w związku z tym zwrócić uwagę, że okres redukcji dawki OCS w badaniu *SOURCE* wynosił 36 tygodni i był znacznie dłuższy niż w pozostałych podobnych, co umożliwiło większej liczbie chorych redukcję OCS, w tym również w grupie placebo. Ponadto zgodnie z protokołem badania *SOURCE*, badacze byli zachęceni do rozważenia kontynuacji redukcji dziennej dawki OCS także u chorych, u których wystąpiły zaostrzenia lub u których nie osiągnięto pełnej kontroli astmy. Dlatego pacjenci leczeni PBO + SoC mieli możliwość dalszego zmniejszania dawki OCS pomimo wyższego wskaźnika zaostrzeń niż u chorych leczonych TEZ + SoC. Dodatkowo w badaniu *SOURCE* duży odsetek pacjentów (34%) miał wyjściową liczbę eozynofili < 150 komórek/ μl , 65% pacjentów ≤ 300 komórek/ μl , a tylko 35% pacjentów miało wysoką eozynofilię, czyli > 300 komórek/ μl . U pacjentów z astmą „nie-eozynofilową” obserwuje się gorszą odpowiedź na kortykosteroidy i dlatego można łatwiej zmniejszyć dawkę OCS. Oczywiście trudno jednoznacznie ocenić ilu z tych chorych rzeczywiście nie wykazywało fenotypu eozynofilowego (prawdziwa astma nie-eozynofilowa), a u ilu niska eozynofilia była konsekwencją przewlekłego stosowania OCS. Niemniej wykonana dodatkowo analiza w podgrupach wyróżnionych ze względu na eozynofilię wskazuje już na istotny statystycznie wpływ tezepelumabu powyżej progu 150 komórek/ μl : RR = 1,26 (95% CI: 1,03; 1,53), p = 0,0250, NNT = 6 (95% CI: 3,33), który jest jeszcze wyższy w podgrupie ≥ 300 komórek/ μl : 1,36 (95% CI: 1,04; 1,78), p = 0,0233, NNT = 4 (95% CI: 3; 17).

Zużycie leków ratunkowych. W badaniu *NAVIGATOR* średnia liczba użycia leków ratunkowych w grupie otrzymującej ocenianą interwencję (tezepelumab, TEZ) była nieco niższa niż w grupie placebo, ale różnica nie przekroczyła istotności statystycznej: MD = -0,17 (95% CI: -0,55; 0,21). Podobnie w badaniu *NAVIGATOR* przedstawiono również liczbę i odsetek pacjentów, którzy doświadczali wybudzeń nocnych wymagających zastosowania leczenia ratunkowego. W badaniu *NAVIGATOR* stosowanie ocenianej interwencji (tezepelumab, TEZ) wiązało się ze statystycznie nieistotną (-3,29%; 95% CI: -7,13%, 0,54%) redukcją średniego odsetka wybudzeń nocnych wymagających podania leczenia ratunkowego w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Ocena klinicznie istotnej remisji w trakcie leczenia. W doniesieniu konferencyjnym *Castro 2022* do badania *NAVIGATOR* przedstawiono informacje odnośnie liczby oraz odsetka pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotną poprawę danego ocenianego parametru (przez spełnienie określonych kryteriów), a także uzyskanie ogólnie klinicznej remisji (uzyskanie odpowiedniej poprawy każdego z ocenianych parametrów). Szansa uzyskania istotnej klinicznie poprawy była istotnie wyższa u pacjentów otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo w większości ocenianych parametrów, z wyjątkiem oceny stanu zdrowia przez pacjenta. Klinicznie istotną remisję (definiowaną przez uzyskanie klinicznie istotnej poprawy we wszystkich rozpatrywanych parametrach) uzyskiwało istotnie więcej chorych otrzymujących tezepelumab: 12,7% vs 4,4%, OR = 3,31 (95% CI: 1,86; 5,88). Poprawę wyniku danego punktu końcowego wynoszącą dwukrotność minimalnej istotnej klinicznie różnicy obserwowano u istotnie większego odsetka pacjentów otrzymujących tezepelumab, w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (*doniesienie Jackson 2023*). W 52 tygodniu badania iloraz szans uzyskania takiej poprawy ACQ-6 dla porównania TEZ vs PBO wynosił 1,87 (95% CI: 1,43; 2,45), w przypadku oceny AQLQ(S)+12 wynosił 1,74 (95% CI: 1,34; 2,27), oceny ASD – 1,53 (95% CI: 1,07; 2,18) a także 1,81 (95% CI: 1,32; 2,49) w przypadku SGRQ.

Ocena skuteczności w fazie wydłużonej – badanie *DESTINATION*. W badaniu *DESTINATION* oceniano pacjentów uczestniczących w badaniach *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*, których leczono przez dodatkowy rok (łącznie pacjenci byli leczeni i obserwowani przez 104 tygodnie). Analiza główna była wykonana w populacji pacjentów, którzy byli poddani randomizacji i otrzymali przynajmniej jedną dawkę interwencji bez względu na to, czy zostali włączeni do badania *DESTINATION*. Dodatkowa analiza została wykonana w populacji pacjentów włączonych do badania *DESTINATION*.

W przypadku oceny AAER ogółem, obserwowano istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń u pacjentów otrzymujących tezepelumab w porównaniu z grupą kontrolną, zarówno wśród pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu *NAVIGATOR*, stosunek częstości: 0,42 (95% CI: 0,35; 0,51), jak i w badaniu *SOURCE*: 0,61 (95% CI: 0,38; 0,96). W populacji pacjentów uczestniczących wyjściowo w badaniu *NAVIGATOR* czas do pierwszego zaostrzenia astmy był istotnie dłuższy u chorych przydzielonych do leczenia tezepelumabem niż do placebo, HR = 0,64 (95% CI: 0,54; 0,75). W dłuższym okresie obserwacji potwierdzono więc istotną skuteczność tezepelumabu w zmniejszaniu rocznej liczby zaostrzeń, którą obserwowano w badaniach prowadzonych w rocznym okresie obserwacji.

Podobnie, obserwowano zmniejszenie częstości zaostrzeń związanych z hospitalizacją lub wizytą na oddziale ratunkowym po zastosowaniu tezepelumabu, ale stosunek częstości w obu grupach wskazywał

na istotny statystycznie wynik jedynie w grupie pacjentów uczestniczących wcześniej w badaniu *NAVIGATOR*: 0,21 (95% CI: 0,13; 0,36), natomiast u pacjentów uczestniczących w badaniu *SOURCE* wynik nie był znamieny: 0,41 (95% CI: 0,14; 1,22).

Wyniki w podgrupach potwierdzały wynik głównej analizy badania, wskazując na podobny kierunek efektu oraz jego wielkość.

Bezpieczeństwo

Główną analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o dwa badania – *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*. Oprócz głównej analizy, wykonano dodatkową analizę, której celem było sprawdzenie jak uwzględnienie badań *CASCADE* i *SOURCE* (różniące się metodyką oraz populacją od wspomnianych badań) wpłynęło na wynik bezpieczeństwa – wyniki tej dodatkowej analizy podsumowano w załączniku do niniejszego raportu.

Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych. W ramach ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych rozpatrywano ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs, ryzyko wystąpienia ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (SAEs), a także ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs. Metaanalizy danych z badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR* wskazywały na:

- podobne ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (AEs) w porównaniu TEZ z PBO/SoC: RR = 0,96 (95% CI: 0,91; 1,02), p = 0,1958;
- istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia SAEs w porównaniu TEZ z PBO/SoC: RR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,97), p = 0,0306, NNT = 27 (95% CI: 14; 259);
- podobne ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu TEZ z PBO/SoC: RR = 0,65 (95% CI: 0,33; 1,30), p = 0,2271

Poszczególne zdarzenia niepożądane. W ocenie poszczególnych, często występujących zdarzeń niepożądanych obserwowano następujące wyniki dla porównania tezepelumabu ze standardowym leczeniem:

- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia nasilenia objawów astmy: RR = 0,52 (95% CI: 0,37; 0,67), p < 0,0001, NNT = 13 (95% CI: 9; 21) (metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*);

- brak istotnych różnic w ryzyku bakteryjnego zapalenia oskrzeli: 1,42 (95% CI: 0,77; 2,61), $p = 0,2597$ (badanie *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku bólów głowy: RR = 1,05 (95% CI: 0,73; 1,51), $p = 0,8055$, RD = 0,00 (95% CI: -0,03; 0,03), $p = 0,8054$ (metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku wystąpienia nadciśnienia tętniczego: 1,05 (95% CI: 0,59; 1,86), $p = 0,8636$ (badanie *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku objawów grypopodobnych: 0,87 (95% CI: 0,48; 1,59), $p = 0,6463$ (badanie *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku reakcji w miejscu iniekcji: RR = 1,21 (95% CI: 0,70; 2,09), $p = 0,5020$, RD = 0,01 (95% CI: -0,01; 0,03), $p = 0,4926$ (metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*);
- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych: RR = 0,68 (95% CI: 0,50; 0,93), $p = 0,0148$, NNT = 20 (95% CI: 11; 94), $p = 0,0136$ (badanie *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku zapalenia oskrzeli: RR = 0,76 (95% CI: 0,48; 1,20), $p = 0,2348$, RD = -0,01 (95% CI: -0,04; 0,01), $p = 0,2325$ (metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku zapalenia śluzówki nosa i gardła: RR = 1,02 (95% CI: 0,82; 1,26), $p = 0,8896$, RD = 0,00 (95% CI: -0,04; 0,04), $p = 0,8896$ (metaanaliza badań *PATHWAY* oraz *NAVIGATOR*);
- istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia zapalenia zatok: RR = 0,48 (95% CI: 0,28; 0,81), $p = 0,0066$, NNT = 26 (95% CI: 15; 85) (badanie *NAVIGATOR*);
- brak istotnych różnic w ryzyku zgonu: 0,20 (95% CI: 0,01; 4,18), $p = 0,3002$ (badanie *NAVIGATOR* – dwa zgony odnotowano jedynie w grupie kontrolnej i nie były związane z astmą);

Podobne zależności odnotowano w ocenie prowadzonej w podgrupie chorych otrzymujących leczenie astmy ciężkiej.

Ocena bezpieczeństwa w fazie wydłużonej – badanie *DESTINATION*. Ogółem, częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, uwzględniająca czas ekspozycji na leczenie była niższa wśród chorych, którzy w ramach badań podstawowych otrzymywali TEZ, w porównaniu do chorych otrzymujących w badaniach podstawowych placebo. Podobny trend obserwowano w przypadku AEs prowadzących do zakończenia leczenia, natomiast częstość zgonów była nieco wyższa u

chorych otrzymujących TEZ – zaznaczono jednak, że żaden ze zgonów odnotowanych w badaniu nie został uznany za związany ze stosowanym leczeniem przez niezależną, zaślepioną komisję.

Tezepelumab – badania bez randomizacji

NOZOMI (NCT04048343) to otwarte, jednoramienne badanie eksperymentalne III fazy oceniające tezepelumab (TEZ) u 65 japońskich chorych na ciężką astmę, niekontrolowaną mimo leczenia (*Shinkai 2023*). W badaniu analizowano długoterminowe (52 tygodnie) bezpieczeństwo stosowania podskórnego (sc) tezepelumabu (TEZ) 210 mg co 4 tygodnie (Q4W), dodatkowo zbadano wpływ tezepelumabu na zaostrzenia astmy, czynność płuc i kontrolę astmy.

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji tezepelumabu stanowiła w badaniu *NOZOMI* pierwszorzędowy punkt końcowy. Natomiast ocena skuteczności klinicznej – analizę eksploracyjną.

Bezpieczeństwo

Ogółem w trakcie okresu obserwacji u 39 (60,0%) pacjentów raportowano 94 zdarzenia niepożądane, spośród których najczęstszym AEs było zapalenie nosa i gardła u 13 (20,0%) chorych. Najczęściej stwierdzano AEs o łagodnym nasileniu (u 13 pacjentów, 49,2%), a AEs o nasileniu umiarkowanym bądź ciężkim (*severe*) raportowano odpowiednio u 5 (7,7%) i 2 (3,1%) chorych. U 2 pacjentów (3,1%) wystąpiły AEs uznane przez badaczy za związane z leczeniem – były to łagodne reakcje w miejscu wstrzyknięcia, które ustąpiły samoistnie (bez leczenia). SAEs raportowano u 4 (6,2%) pacjentów, u każdego po 1 zdarzeniu. Wszystkie SAEs zostały ocenione przez badaczy za niezwiązane z leczeniem tezepelumabem.

Spośród AESI w trakcie okresu obserwacji ciężkie (*severe*) zakażenia stwierdzono u 9 (13,8%) pacjentów: opryszczka jamy ustnej i półpasiec (każdy u 2 pacjentów, 3,1%), zapalenie migdałków, ropień płuc, opryszczka narządów płciowych, grypa i wirusowe zapalenie żołądka i jelit (każde u 1 pacjenta, 1,5%). Żadne z tych AESI nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem tezepelumabem.

W trakcie badania raportowano czasowe wstrzymanie podawania tezepelumabu z powodu AEs u 6 (9,2%) pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Oszacowana roczna częstość zaostrzeń astmy (**AAER**) wyniosła 0,11 zdarzeń na pacjento-rok. Spośród 65 pacjentów leczonych tezepelumabem w trakcie zaplanowanego okresu leczenia jedno zaostrzenie astmy stwierdzono u 3 (4,6%) pacjentów, a dwa zaostrzenia – u 2 (3,1%) pacjentów. Wszystkie przypadki zaostrzeń leczono kortykosteroidami ogólnoustrojowymi, a jeden pacjent wymagał wizyty w SOR. Żadne z zaostrzeń nie skutkowało hospitalizacją pacjenta.

W trakcie leczenia tezepelumabem odnotowano wzrost **preBD FEV1** od początkowej średniej wartości 2,257 litrów do 2,329 litrów w 52 tygodniu. Średnia zmiana od wartości początkowej wyniosła 0,075 litrów (SD: 0,226).

Spośród 63 pacjentów uwzględnionych w analizie oceny **kontroli astmy** za pomocą kwestionariusza **ACQ-6**, większość pacjentów wykazała odpowiedź na leczenie – 45 (71,4%) pacjentów uzyskało zmniejszenie wyniku ACQ-6 o $\geq 0,5$ punktu.

Tezepelumab vs leki biologiczne – porównanie pośrednie (metaanaliza sieciowa NMA)

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących tezepelumab z lekami biologicznymi finansowanymi w programie lekowym (omalizumabem, mepolizumabem, benralizumabem oraz dupilumabem), przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator, którym była standardowa terapia stosowana w leczeniu astmy (SoC) – w uwzględnionych badaniach każda z rozpatrywanych terapii była dodawana do standardowego leczenia i porównywana z tym standardowym leczeniem. W przeważającej większości badań zastosowano zaślepienie i w grupie kontrolnej celem zaślepienia interwencji podawano także placebo (PBO/SoC), dodawane do standardowej terapii. Ze względu na dużą liczbę badań oraz stosunkowo dużą liczbę ocenianych interwencji, porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę metaanalizy sieciowej (NMA, z ang. *network meta analysis*) – metoda ta pozwala na jednoczesne szacowanie bezpośrednich i pośrednich efektów pomiędzy ocenianymi interwencjami na podstawie sieci zależności, które tworzą dzięki porównaniom prowadzonym w konkretnych badaniach, metaanalizując jednocześnie wyniki badań oceniających takie samo porównanie.

Do porównania pośredniego włączono badania zawierających wyniki oceny poszukiwanej interwencji: tezepelumabu podawanego w dawkowaniu zarejestrowanym w dawce 210 mg co cztery tygodnie (TEZ

210 mg Q4W) z komparatorami podawanymi w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego tj.: omalizumab (OMA), mepolizumab (MEP), benralizumab (BEN) i dupilumab (DUP).

Włączono 29 badań, oceniających następujące porównania:

- TEZ 210 mg Q4W vs PBO – CASCADE [publikacje *Diver 2021, Emson 2020*]; NAVIGATOR [publikacje *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023b*]; PATHWAY [publikacje *Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023b*], SOURCE [publikacje *Wechsler 2020, Wechsler 2022*];
- OMA vs PBO – badania *Bardelas 2012; Busse 2013; Chanez 2010; ETOPA* [publikacje *Ayres 2004, Niven 2008*]; EXALT [publikacje *Bousquet 2011, Siergiejkowski 2011*]; EXTRA [publikacje *Hanania 2011, Hanania 2013*]; *Holgate 2004; Hoshino 2012*; INNOVATE [publikacje *Humbert 2005, Humbert 2008*]; *Li 2016* [publikacje *Li 2016, Li 2020*]; *Ohta 2009; Trischler 2021*; QUALITX [publikacja *Rubin 2012*];
- MEP vs PBO – badania *MENSA* [publikacje *Ortega 2014, Ortega 2016, Prazma 2021*]; *MUSCA* [publikacja *Chupp 2017*]; *SIRIUS* [publikacja *Bel 2014*];
- BEN vs PBO – badania *ALIZE* [publikacja *Zeitlin 2018*]; *ANDHI* [publikacja *Harrison 2021*]; *CALIMA* [publikacje *FitzGerald 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017*]; *SIROCCO* [publikacje *Bleecker 2016, Chipps 2018, Chupp 2019, FitzGerald 2018, Goldman 2017*]; *SOLANA* [publikacja *Panettieri 2020*]; *ZONDA* [publikacje *Nair 2017, Chupp 2019*];
- DUP vs PBO – badania: *QUEST* [publikacje *Bourdin 2021, Busse 2018, Busse 2020, Busse 2021, Castro 2018, Castro 2020, Corren 2020a, Corren 2021b, Rabe 2022*]; *VENTURE* [publikacje *Rabe 2018, Rabe 2020*]; *Wenzel 2016* [publikacje *Wenzel 2016, Corren 2019, Corren 2019a*].

Wszystkie badania wchodzące w sieć porównania pośredniego były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, z wyjątkiem badań *ETOPA, EXALT, Hoshino 2012, QUALITX*, w których nie zastosowano zaślepienia. Dla większości badań dostępne były szczegółowe informacje dotyczące przebiegu procedury randomizacji oraz opis sposobu utrzymywania zaślepienia. Z tego względu uznano, że w większości charakteryzowały się one bardzo dobrą jakością, z przypisaną wg klasyfikacji AOTMIIT oceną IIA, a w skali Jadad 5 punktów. O obniżeniu oceny zdecydowano dla prób: *Bardelas 2012, Li 2016* (do 4 punktów), *EXALT, Holgate 2004, Ohta 2009* (do 3 punktów) – z powodu braku szczegółowego opisu procesu randomizacji, *Hoshino 2012, QUALITX* (do 2 punktów) i *ETOPA* (1 punkt) – z powodu braku zaślepienia.

Ogółem, prawie w każdej z włączonych prób zaplanowano analizę skuteczności w populacji ITT/mITT, wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Analiza bezpieczeństwa we wszystkich próbach prowadzona była wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

Do uwzględnionych prób włączano chorych dorosłych (*CASCADE, PATHWAY, SOURCE, Chanez 2010, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, ANDHI, CALIMA, SOLANA, ZONDA, Wenzel 2016*) oraz młodzież i dorosłych (*NAVIGATOR, Bardelas 2012, Busse 2013, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, SIROCCO, QUEST, VENTURE*) chorych na astmę umiarkowaną lub ciężką, u których nie osiągnięto kontroli choroby pomimo leczenia. Leczenie to obejmowało podawanie ICS w średnich/wysokich dawkach (*CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Busse 2013, ETOPA, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, ALIZE, CALIMA, SIROCCO, QUEST, Wenzel 2016*) lub ICS w co najmniej średnich dawkach (*Bardelas 2012*) lub ICS w wysokich dawkach (*Chanez 2010, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, NATAIR, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ANDHI, SOLANA, ZONDA, VENTURE*) stosowane w połączeniu z ≥ 1 dodatkowym lekiem kontrolującym astmę. Szczególna sytuacja zachodziła w przypadku badania *ETOPA* (średnie do wysokich dawki ICS, ale nie zawsze z dodatkowym leczeniem), ale odnaleziono wyniki w docelowej podgrupie chorych (wysokie ICS+LABA). Najczęściej wskazywano, że lekami tymi mogły być LABA, a w dalszej kolejności LTRA, LAMA, teofilina, kromony, OCS. Ponadto w części prób jako warunek konieczny podczas kwalifikacji wskazano przewlekłe leczenie podtrzymujące OCS, w okresie ≥ 6 miesięcy przed włączeniem (*SOURCE, SIRIUS, ZONDA, VENTURE*). Celem tych badań była ocena wpływu badanych leków na zużycie kortykosteroidów systemowych.

W ramach prowadzonego porównania pośredniego zaplanowano ocenę skuteczności klinicznej w następujących istotnych klinicznie punktach końcowych:

- Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER, ang. *annualized asthma exacerbation rate*), w tym osobno analizowano częstość zaostrzeń skutkujących hospitalizacją;
- Czynność płuc wyrażona przez ocenę zmian wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1), mierzonej przed podaniem leków rozkurczających oskrzela;
- Kontrola objawów astmy wyrażona przez zmianę wyniku kwestionariusza ACQ;
- Ocena jakości życia pacjentów z astmą, wyrażona przez zmianę wyniku kwestionariuszy AQLQ oraz SGRQ;

- Ocena zmian dodatkowej terapii OCS w populacji pacjentów, u których stosowanie przewlekłe OCS było wymagane; rozpatrywano zmniejszenie dawek stosowanych OCS o przynajmniej 50% oraz możliwość całkowitego zakończenia stosowania OCS
- Ocena bezpieczeństwa

Porównanie pośrednie miało głównie na celu porównawczą ocenę tezepelumabu i wybranych komparatorów w populacjach jak najbardziej zbliżonych do proponowanego programu lekowego w przypadku tezepelumabu, oraz do aktualnego programu dla omalizumabu, benralizumabu, dupilumabu oraz mepolizumabu. Ze względu na dostępność wyników, nie wszystkie punkty końcowe mogły być w takiej populacji ocenione, ponadto często populacje uwzględnionych badań nie w pełni odpowiadały populacji zdefiniowanej w programach lekowych – w związku z tym, przeprowadzono również szereg dodatkowych analiz, mających na celu weryfikację wyników obserwowanych w głównym wariancie analizy. Ostatecznie, przeprowadzono porównanie pośrednie w następujących wariantach (wyróżnionych głównie ze względu na fenotypy choroby, przy kryteriach jak najbardziej zbliżonych do zapisów obecnego programu lekowego dla komparatorów uwzględniając próg eozynofilii):

- **Tezepelumab w pełnej populacji:** w ramach tego wariantu, po stronie tezepelumabu wykorzystano dane w pełnej populacji ocenianej w uwzględnionych badaniach (ciężka, niekontrolowana astma, bez wyróżniania fenotypów astmy zgodnie z proponowanym programem lekowym), natomiast po stronie komparatorów przedstawiono dane dla dedykowanego dla danego leku fenotypu astmy, zgodnie z kryteriami obecnego programu lekowego, tzn. ciężkiej, niekontrolowanej astmy eozynofilowej w przypadku benralizumabu, mepolizumabu, astmy Th2-zależnej dla dupilumabu oraz astmy alergicznej dla omalizumabu. Z uwagi na fakt, że astma eozynofilowa jest definiowana przy różnych progach liczby eozynofili we krwi (≥ 150 lub bardziej restrykcyjnie definiowanej ≥ 300 komórek/ μl) – były to kryteria najbardziej zbliżone do zapisów programu lekowego, oraz na fakt, że niektóre punkty końcowe nie były raportowane w podgrupach eozynofilii, opisywany wariant podzielono dodatkowo na trzy podwarianty:
 - tezepelumab w pełnej populacji vs benralizumab, mepolizumab i dupilumab w populacji z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl oraz omalizumab w populacji z astmą alergiczną
 - tezepelumab w pełnej populacji vs benralizumab, mepolizumab i dupilumab w populacji z eozynofilią ≥ 300 komórek/ μl oraz omalizumab w populacji z astmą alergiczną

- tezepelumab w pełnej populacji vs benralizumab w populacji ogólnej oraz omalizumab w populacji z astmą alergiczną: wariant ten dotyczył jedynie oceny odsetka z klinicznie istotnymi zmianami wyniku kwestionariuszy ACQ oraz AQLQ;
- **Tezepelumab w podgrupach fenotypowych astmy:** w tym wariantcie przeprowadzono porównanie tezepelumabu w podgrupie chorych prezentujących fenotyp zgodny z fenotypem dedykowanym ocenianemu komparatorowi, zgodnie z kryteriami programu lekowego (w przypadku eozynofilii przy różnych progach możliwie zbliżonych do zapisów programu lekowego):
 - astma eozynofilowa (≥ 150 komórek/ μl) – tezepelumab vs mepolizumab, benralizumab oraz dupilumab;
 - astma eozynofilowa (≥ 300 komórek/ μl) – tezepelumab vs mepolizumab, benralizumab oraz dupilumab;
 - astma alergiczna (alergia na całoroczne alergeny wziewne, alternatywny wariant uwzględniający populację kwalifikującą się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ) – tezepelumab vs omalizumab oraz dupilumab (w tym przypadku w populacji z astmą alergiczną i eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl zgodnie z zapisami programu; dodatkowo wykonano warianty obliczeń dla porównania TEZ vs DUP, w których po stronie tezepelumabu również wykorzystano analogiczną populację).
- **Populacja chorych wyjściowo stosujących OCS:** w ramach tego wariantu uwzględniono badania prowadzone w specyficznej populacji, odbiegającej od populacji uwzględnionych w pozostałych badaniach, do których włączano wyłącznie chorych wymagających wyjściowo przewlekłego stosowania OCS; w ramach tego wariantu oceniono punkty końcowe będące głównym przedmiotem oceny w tych badaniach, czyli możliwość zmniejszenia dawki stosowanych OCS lub zakończenia takiego leczenia. Dodatkowo ze względu na różnice w odpowiedzi na OCS w zależności od eozynofilii wykonano dodatkowe obliczenia w podgrupach z eozynofilią ≥ 150 oraz ≥ 300 komórek/ μl ;
- **Ogólne populacje badań:** w tym dodatkowym wariantcie tym zarówno po stronie tezepelumabu, jak i komparatorów uwzględniono dane raportowane dla pełnych populacji ocenianych badań, czyli pacjentów ogólnie z ciężką, niekontrolowaną astmą, bez względu na kryteria astmy eozynofilowej w przypadku BEN, MEP i DUP.

Wybrane do analizy porównania pośredniego dane analizowano w powyższych wariantach analizy według dostępności danego punktu w uwzględnionych badaniach, stąd nie wszystkie punkty końcowe były obecne w poszczególnych wariantach analizy. W przypadku danych dla tezepelumabu, w pierwszej

kolejności w obliczeniach wykorzystywano dostępne dane z badań *NAVIGATOR* oraz *PATHWAY* – gdy dane dla danego punktu końcowego nie były dostępne w obu tych badaniach, w obliczeniach wykorzystywano wynik oceny w połączonej populacji obu tych badań (dane w publikacji *Corren 2023b*). Ogółem, starano się ekstrahować dane w populacji jak najbardziej zbliżonych do populacji docelowych analizowanych leków (w szczególności, dane dla pacjentów z ciężką, niekontrolowaną astmą pomimo stosowania wysokich dawek ICS wraz z dodatkowym leczeniem), co nie zawsze było możliwe – gdy dane dla poszukiwanej populacji nie były dostępne, wykorzystywano dane z bardziej ogólnej populacji.

Skuteczność kliniczna

Tezepelumab w pełnej populacji

W ocenie porównującej **pełną populację TEZ z BEN, MEP, DUP w populacji z astmą eozynofilową (próg 150 komórek/ μ l) oraz z OMA w populacji za astmą alergiczną**, dla zaostrzeń astmy w porównaniu z każdym z komparatorów obserwowano liczbową redukcję częstości tych zdarzeń w przypadku tezepelumabu, ale w większości wariantów różnice nie przekroczyły ani istotności statystycznej ani klinicznej. W analizie rocznej częstości zaostrzeń odnotowano jej istotne zmniejszenie w porównaniu z omalizumabem: 0,63 (95% CrI: 0,39; 0,93), ponadto wynik osiągnął próg minimalnej istotnej klinicznie różnicy (redukcja częstości zaostrzeń o przynajmniej 20%, czyli stosunek częstości $\leq 80\%$). Należy mieć jednak na uwadze pewne różnice w definicjach tego punktu końcowego w przypadku omalizumabu, gdzie w przeciwieństwie do pozostałych badań w definicji nie zastosowano kryterium hospitalizacji lub wizyty na SOR. Próg minimalnej, istotnej klinicznie różnicy osiągnięto również w porównaniu z benralizumabem, ale wynik nie był znamienny statystycznie: 0,70 (95% CrI: 0,42; 1,06). W analizie uwzględniającej jedynie wysokie dawki ICS również w porównaniu z każdym z komparatorów obserwowano liczbową redukcję częstości tych zdarzeń w przypadku tezepelumabu. Tezepelumab istotnie zmniejszył roczną częstość zaostrzeń w porównaniu z omalizumabem 0,58 (95% CrI: 0,34; 0,92) i był znamienny statystycznie i klinicznie. Podobnie, w porównaniu z benralizumabem wynik był istotny statystycznie i klinicznie, ale znajdował się na granicy progu znamienności: 0,634 (95% CrI: 0,360; 0,996). Także roczna częstość zaostrzeń astmy skutkujących koniecznością hospitalizacji była liczbowo niższa w przypadku tezepelumabu w porównaniu do omalizumabu oraz mepolizumabu, ale istotny statystycznie efekt obserwowano jedynie w porównaniu z omalizumabem: stosunek częstości zaostrzeń pomiędzy tymi grupami wynosił 0,34 (95% CrI: 0,13; 0,84).

Gdy po stronie BEN, MEP oraz DUP wykorzystano wyniki dla populacji z astmą eozynofilową zdefiniowaną przez próg ≥ 300 komórek/ μl , w żadnym z porównań (w tym z OMA) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic, choć w przypadku porównania z omalizumabem oraz benralizumabem obserwowano klinicznie istotną wielkość efektu ($\leq 0,8$).

Tezepelumab oraz oceniane komparatory podobnie wpływały na czynność płuc (zmiany FEV1), kontrolę astmy (zmiany kwestionariusza ACQ), oraz jakość życia pacjentów (zmiany wyników kwestionariuszy AQLQ, SGRQ), niezależnie od ocenianego progu eozynofilii.

Podobnie, nie odnotowano znamienych różnic w odsetkach chorych z klinicznie istotną poprawą ACQ i AQLQ – dodatkowy wariant analizy TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA.

Tezepelumab w podgrupach fenotypowych astmy

Tezepelumab w porównaniu z każdym z leków biologicznych zmniejszał roczną częstość zaostrzeń astmy, ale jedyne istotne wyniki odnotowano dla porównania z benralizumabem, w analizie, gdzie uwzględniano dane dla pacjentów z **astmą eozynofilową definiowaną progiem ≥ 150 komórek/ μl** : 0,64 (95% CrI: 0,50; 0,83), co było jednocześnie klinicznie istotnym wynikiem. W obliczeniach zakładających taki próg eozynofilii obserwowano również istotną statystycznie (ale nie klinicznie) poprawę jakości życia chorych (zmiana AQLQ), w porównaniu z benralizumabem: MD = 0,22 punktu (95% CrI: 0,01; 0,42). Nie odnotowano natomiast istotnych różnic w czynności płuc (FEV1) oraz kontroli astmy (ACQ) pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Gdy w obliczeniach uwzględniono wyniki przy bardziej restrykcyjnym progu eozynofilii (**≥ 300 komórek/ μl**), obserwowano podobną skuteczność analizowanych interwencji w zakresie rocznej częstości zaostrzeń, a także pozostałych ocenianych punktów końcowych (ACQ, AQLQ). Odnotowano jedynie istotną statystycznie (oraz klinicznie) poprawę czynności płuc w porównaniu z benralizumabem: 0,10 litra (95% CrI: 0,01; 0,19).

W porównaniu z omalizumabem i dupilumabem, w populacji chorych z **astmą alergiczną** obserwowano podobną skuteczność ocenianych interwencji we wszystkich ocenianych punktach końcowych (AAER, FEV1, ACQ, AQLQ), z wyjątkiem wariantu analizy AAER gdzie po stronie tezepelumabu wykorzystano dane w populacji chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem według kryteriów europejskich – w wariancie tym stosunek rocznej częstości zaostrzeń w grupie TEZ vs OMA wyniósł 0,47 (95% CrI: 0,21; 0,96) i był istotny statystycznie i klinicznie. Istotny statystycznie oraz klinicznie wynik obserwowano

również w dodatkowym porównaniu tezepelumabu z dupilumabem, gdzie po obu stronach porównania wykorzystano dane dla populacji chorych z eozynofilią ≥ 150 komórek/ μl i astmą alergiczną: RR = 0,56 (95% CrI: 0,39; 0,81).

Populacja chorych stosujących przewlekłe OCS

Niektóre z badań prowadzone były w populacji chorych, którzy wyjściowo musieli stosować przewlekłe OCS i w badaniach tych założono w protokole próbę redukcji dawek tych leków – dotyczyło to prawdopodobieństwa zmniejszenia dawki stosowanych OCS o przynajmniej 50% oraz prawdopodobieństwo zakończenia stosowania OCS. Taka populacja była oceniana w badaniach *SOURCE*, *ZONDA*, *VENTURE* oraz *SIRIUS*, które z uwagi na ten fakt były oceniane oddzielnie i nie łączono ich wyników z pozostałymi badaniami w sieciach porównań pośrednich. Informacje dotyczące możliwości zakończenia stosowania OCS przedstawiono również w badaniu *EXALT* (podgrupa chorych z ogólnej populacji, wymagająca dodatkowo wyjściowo stosowania OCS).

W większości porównań nie stwierdzano różnic w prawdopodobieństwie zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50% pomiędzy tezepelumabem a komparatorami, z wyjątkiem porównania z dupilumabem w dawce 300 mg, gdzie stwierdzono istotnie niższą szansę uzyskania takiego zmniejszenia po zastosowaniu tezepelumabu: OR = 0,36 (95% CrI: 0,14; 0,94). Analogicznie, prawdopodobieństwo zakończenia stosowania OCS było podobne u chorych otrzymujących tezepelumab w porównaniu z omalizumabem, mepolizumabem oraz dupilumabem, natomiast dla porównania z benralizumabem obserwowano istotne zmniejszenie szansy zakończenia stosowania OCS po stronie tezepelumabu: OR = 0,28 (95% CrI: 0,08; 0,91).

Należy przy tym mieć na uwadze ograniczenia przedstawionej analizy związane z ograniczeniami badania *SOURCE*. W badaniu *SOURCE* widoczna była duża odpowiedź w grupie placebo; odsetek pacjentów w grupie PBO (+ SoC) uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję dawki OCS był wysoki (69,7%), co powoduje, że efekt względny jest mniejszy liczbowo, mimo iż w grupie TEZ (+ SOC) odsetek pacjentów był jeszcze wyższy (74,3%). Obserwowany odsetek chorych z redukcją OCS w grupie placebo badania *SOURCE* był znacznie większy niż w pozostałych badaniach oceniających redukcję dawki OCS – *SIRIUS* dla mepolizumabu, *ZONDA* dla benralizumabu, *VENTURE* dla dupilumabu, w których odsetki pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję dawki OCS w grupach placebo wyniosły odpowiednio 33,3%, 37,3% i 53,3%. Należy jednak zwrócić uwagę, że okres redukcji dawki OCS w badaniu *SOURCE* wynosił 36 tygodni i był znacznie dłuższy niż w pozostałych badaniach – 16 tygodni w *VENTURE* i *SIRIUS*, 20 tygodni w *ZONDA*. Dłuższy okres w

badaniu *SOURCE* umożliwił wszystkim pacjentom, również tym leczonym PBO + SOC, większą redukcję ich dziennych dawek OCS w porównaniu z pozostałymi badaniami. Ponadto zgodnie z protokołem badania *SOURCE*, badacze byli zachęceni do rozważenia kontynuacji redukcji dziennej dawki OCS także u chorych, u których wystąpiły zaostrzenia lub u których nie osiągnięto pełnej kontroli astmy. Dlatego pacjenci leczeni PBO + SoC mieli możliwość dalszego zmniejszania dawki OCS pomimo wyższego wskaźnika zaostrzeń niż u chorych leczonych TEZ + SoC. W pozostałych podobnych badaniach dla komparatorów dalsza redukcja dawki OCS nie była możliwa po wystąpieniu jednego lub dwóch zaostrzeń astmy lub przy niespełnieniu kryteriów kontroli astmy. Dodatkowo w badaniu *SOURCE* duży odsetek pacjentów (34%) miał wyjściową liczbę eozynofili <150 komórek/ μl , 65% pacjentów ≤ 300 komórek/ μl , a tylko 35% pacjentów miało wysoką eozynofilię, czyli >300 komórek/ μl . U pacjentów z astmą „nie-eozynofilową” obserwuje się gorszą odpowiedź na kortykosteroidy i dlatego można łatwiej zmniejszyć dawkę OCS. Oczywiście trudno jednoznacznie ocenić ilu z tych chorych rzeczywiście nie wykazywało fenotypu eozynofilowego (prawdziwa astma nie-eozynofilowa), a u ilu niska eozynofilia była konsekwencją przewlekłego stosowania OCS. Niemniej w badaniach *ZONDA* i *SIRIUS* nie włączano pacjentów z eozynofilią poniżej 150 komórek/ μl , a w badaniu *VENTURE* około 29% chorych miało taką eozynofilię i co ciekawe w grupie otrzymującej placebo także obserwowano wysoką częstość redukcji dawek OCS ($\geq 50\%$ redukcję dawki u 54%).

Mając na uwadze powyższe przeprowadzono dodatkową analizę w podgrupach chorych z eozynofilią powyżej progu 150 komórek/ μl , w tym wariantcie w żadnym porównaniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic, a dodatkowo zmienił się kierunek efektu w przypadku porównania z MEP i BEN (tezepelumab zwiększał liczbowo szansę zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%). Podobnie w przypadku progu 300 komórek/ μl zmienił się kierunek efektu w porównaniu z DUP, gdzie w wariantcie podstawowym obserwowano istotne różnice na niekorzyść tezepelumabu.

Populacje ogólne badań

W tym dodatkowym wariantcie analizy, w którym uwzględniono dane dla ogólnej populacji badań (bez uwzględniania różnic w definicjach fenotypów astmy), podobnie jak w wariantcie podstawowym analizy obserwowano istotne klinicznie i statystycznie zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń w porównaniu z omalizumabem: stosunek częstości = 0,61 (95% CI: 0,37; 0,98), a w przypadku wykorzystania danych dla populacji otrzymujących wysokie dawki ICS – z omalizumabem: 0,58 (95% CI: 0,33; 0,95) i benralizumabem: 0,59 (95% CI: 0,33; 0,93). Dla pozostałych punktów końcowych rozpatrywanych w tym wariantcie (FEV₁, ACQ, AQLQ) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami biologicznymi.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpieczeństwa terapii tezepelumabem (TEZ) z lekami biologicznymi wykonano dla wybranych zdarzeń niepożądanych za pomocą porównania pośredniego (NMA lub klasyczna metoda Buchera w przypadku punktów końcowych o bardzo małej liczbie zdarzeń). Dla większości przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic między TEZ a komparatorami: AEs ogółem, zakończenie leczenia z powodu AEs, reakcje w miejscu iniekcji, zgony, SAEs związane z leczeniem, nowotwory, ciężkie zdarzenia sercowe i reakcje anafilaktyczne. Jedyne istotne statystycznie wyniki uzyskano dla:

- SAEs – wykazano, że TEZ istotnie statystycznie zmniejsza szansę ich wystąpienia w porównaniu do DUP 300, OR = 0,57 (95% CrI: 0,35; 0,93) – obserwowane istotne różnice należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na odmienne podejście przy wliczaniu zdarzeń zaostreń astmy do AEs w poszczególnych badaniach; porównanie z pozostałymi komparatorami (OMA, MEP, BEN, DUP 200) nie wykazało znamienych statystycznie różnic;
- SAEs związanych z zaostrezeniami astmy – wykazano, że TEZ istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko ich wystąpienia w porównaniu do BEN, RR = 0,49 (95% CI: 0,25; 0,91) – ograniczeniem są różne definicje tego punktu końcowego w poszczególnych badaniach; porównanie z pozostałymi komparatorami (OMA, MEP) nie wykazało znamienych statystycznie różnic.

12 Dyskusja

Astma oskrzelowa jest schorzeniem złożonym o skomplikowanej patofizjologii. Typową cechą astmy jest przewlekły odczyn zapalny w obrębie drzewa oskrzelowego. W Polsce objawy astmy oskrzelowej ma około 4 milionów osób, z czego około 50% jest świadomych choroby (*Kupryś-Lipińska 2015*). Z uwagi na brak kontroli objawów oraz nawracające kliniczne zaostrzenia pacjenci w docelowej grupie wnioskowanego programu lekowego są obciążeni pogorszeniem jakości życia. Postępująca utrata funkcji płuc również może być przyczyną przedwczesnej śmierci i wpływać na przeżycie całkowite. Spektrum kliniczne objawów astmy jest bardzo różnorodne i uzależnione od komórek zapalnych odpowiedzialnych za rozwój choroby. Wśród najczęściej spotykanych objawów wyróżnia się duszność, świsty oddechowe, kaszel oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej. Z uwagi na tak duże zróżnicowanie objawów oraz różne podłoże etiologiczne wyróżnia się endotypy i fenotypy astmy. Ze względu na rodzaj zapalenia w drogach oddechowych (oceniający na podstawie dominującego typu komórek zapalnych w plwocinie indukowanej) wyróżnia się: astmę eozynofilową, astmę neutrofilową i astmę ubogokomórkową. Z kolei z uwagi na podłoże molekularne można wyróżnić astmę związaną z odpowiedzią immunologiczną T2 (*T2 high*; astmę z zapaleniem typu 2) i bez takiej odpowiedzi (*T2 low*).

Ciężka astma, która stanowi jednostkę chorobową analizowaną w niniejszym raporcie to postać astmy oskrzelowej niekontrolowanej pomimo stosowania wysokich dawek glikokortykosteroidów wziewnych (ICS, z ang. *inhaled corticosteroids*) w skojarzeniu z długodziałającymi β -agonistami (LABA) lub wymagająca zastosowania takiego leczenia w celu osiągnięcia kontroli choroby (*GINA 2022*). Leczenie ma charakter objawowy i nie doprowadza do całkowitego wyleczenia. Wobec powyższego schorzenie towarzyszy chorym przez całe życie wpływając negatywnie na codzienne funkcjonowanie. Pacjenci z ciężką postacią astmy oskrzelowej są szczególnie obciążeni z uwagi na częste występowanie uciążliwych objawów, zaostrzeń oraz konsekwencje stosowanych leków (*GINA 2022*). Pogorszenie jakości życia jest tym gorsze im więcej obserwuje się zaostrzeń w ciągu roku. Ponadto, chorzy z tą jednostką chorobową skarżą się na dokuczliwe objawy, które uniemożliwiają im normalne funkcjonowanie. Najczęstszymi objawami odpowiadającymi za obniżoną jakość życia chorych są: duszność, lęk i depresja (*Dafauce 2021, Ong 2021*).

Wyróżnienie fenotypów astmy i identyfikacja cząsteczek prozapalnych pozwoliła na opracowanie leków biologicznych, które w leczeniu chorych z astmą ciężką niekontrolowaną rekomenduje się już od wielu lat. W leczeniu uzupełniającym jako terapię dodaną do standardowego postępowania przeciwastmacyjnego stosuje się ukierunkowane leki biologiczne anty-IgE, anty-IL5/IL5R i anty-IL4R. Również w

Polsce leczenie biologiczne jest finansowane, w ramach dedykowanego programu lekowego B.44 – *Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)*, co pozwala na podanie benralizumabu, dupilumabu, mepolizumabu i omalizumabu. Wskazane powyżej leki biologiczne skuteczne są jednak w ściśle zdefiniowanych subpopulacjach pacjentów, wyróżnianych na podstawie fenotypów choroby i obecności odpowiednich biomarkerów: astmie alergicznej (omalizumab), eozynofilowej (benralizumab, mepolizumab) czy z zapaleniem typu 2 (dupilumab).

Należy jednak mieć na uwadze, że wśród chorych na astmę ciężką niekontrolowaną wciąż dosyć liczna pozostaje grupa pacjentów, dla której dostępne leczenie biologiczne nie pozwala osiągnąć optymalnego poziomu kontroli choroby, a u pewnego odsetka występuje nawet konieczność zmiany leku biologicznego. Przyczynami takiego stanu może być np. proces zapalny w przebiegu astmy związany z inną ścieżką zapalną niż ten, przeciw któremu ukierunkowany jest stosowany lek biologiczny, nakładanie się różnych fenotypów astmy (ścieżka alergiczna i eozynofilowa) czy ich „zmiennosc” w przebiegu choroby (np. będące wynikiem SCS zmniejszenie liczby eozynofili we krwi). Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi leczenie z zastosowaniem dostępnych obecnie leków biologicznych może być nieskuteczne u części chorych z wysokim poziomem limfocytów Th2 i praktycznie nie przynosić korzyści pacjentom z niskim poziomem Th2 (*Pelaia 2021*).

Obecnie brak jest również dostępnego leczenia biologicznego dla chorych na astmę bez wyraźnego fenotypu i obecności odpowiednich biomarkerów, np. z niską eozynofilią <150 komórek/ μ l lub bez cech alergii (*Menzies-Gow 2020*). Dodatkowe, wprowadzone kryteriami kwalifikacji do programu lekowego, liczne ograniczenia dla wspomnianych leków biologicznych zawężają populację chorych na astmę ciężką, którzy mogą skorzystać z finansowania. Wciąż liczna pozostaje więc grupa chorych nieobjętych finansowaniem leczenia biologicznego, rekomendowanego wytycznymi klinicznymi, co może dotyczyć powyżej 10% chorych z astmą ciężką. Brak dostępu do optymalnego dla tych grup pacjentów leczenia biologicznego sprawia, że pacjenci pozostają przy standardowej terapii przeciwastmatycznej, co skutkuje występowaniem u nich nasilonych objawów choroby i częstych zaostrzeń, wpływających na ich codzienną aktywność oraz upośledzających jakość życia. Ponadto wystąpienie zaostrzenia związanego z potrzebą zastosowania SCS lub niejednokrotnie konieczność stosowania OCS w leczeniu podtrzymującym powoduje występowanie u chorych licznych zdarzeń niepożądanych i mających długoterminowe konsekwencje powikłań (zaćma, jaskra, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca). Zwiększona częstość zaostrzeń oraz związana z nimi konieczność wizyt na oddziałach ratunkowych czy hospitalizacji generują znaczne koszty dla systemu zdrowia.

W obu tych wspomnianych grupach chorych wciąż pozostaje więc niezaspokojona potrzeba kliniczna dostępu do efektywnego i bezpiecznego leczenia biologicznego w przebiegu ciężkiej astmy alergicznej. Tezepelumab jest przeciwciałem blokującym aktywność nabłonkowej cytokiny TSLP, poprzez związanie się z nią i uniemożliwienie jej przyłączenia się do receptora. W przebiegu astmy, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Z uwagi na fakt, że TSLP znajduje się na szczycie kaskady zapalnej w astmie zahamowanie jej działania poprzez podanie tezepelumabu powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych, w tym tych biomarkerów charakterystycznych dla fenotypu alergicznego oraz eozynofilowego/Th2-zależnego astmy – eozynofilii i IgE. Umożliwia to efektywne działanie leku niezależnie od fenotypu astmy ciężkiej. Proponowane kryteria umożliwiają pacjentom dostępu do leczenia tezepelumabem w ramach programu lekowego, bez wskazywania parametrów wymagających identyfikacji fenotypu astmy oraz pozwolą na objęcie leczeniem biologicznym pacjentów obecnie pozbawionych dostępu do jakiegokolwiek z terapii biologicznych, u których w chwili obecnej nierzadko stosuje się obciążające dla organizmu GKS systemowe. Z drugiej strony, w przypadku pacjentów spełniających kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, zwiększy spektrum dostępnych leków biologicznych.

Wykonana analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tezepelumabu w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. W Polsce w ramach programu lekowego *B.44 – Leczenie chorych z ciężką postacią astmy (ICD-10: J45, J82)* możliwe jest leczenie benralizumabem, dupilumabem, mepolizumabem i omalizumabem, w związku z tym leki te stanowią właściwe komparatory dla leczenia tezepelumabem. Przegląd systematyczny przeprowadzono w trzech bazach informacji medycznych (PubMed, Embase oraz Cochrane), wykorzystując strategię dostosowaną do analizowanego pytania klinicznego. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących terapię tezepelumabem i wybranymi komparatorami, dlatego konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator, czyli placebo + SoC.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono pięć badań klinicznych (*PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE* i *DESTINATION*) z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii tezepelumabem (TEZ) w odniesieniu do placebo (PBO) w populacji dorosłych pacjentów (z wyjątkiem badania *NAVIGATOR* i *DESTINATION*, gdzie rekrutowano pacjentów w wieku ≥ 12 do ≤ 80 lat) z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo

stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. Wszystkie badania oprócz tezepelumabu lub placebo otrzymywały również standardowe leczenie (SOC) – więc w badaniach obecne były grupy TEZ + SOC vs PBO + SOC, jednak celem uproszczenia nazewnictwa przyjęto formułę TEZ vs PBO. Zalecana w ChPL Tezspire dawka tezepelumabu wynosi 210 mg raz na cztery tygodnie (Q4W) – wszystkie odnalezione badania RCT uwzględniały tezepelumab w takim dawkowaniu (w badaniu *PATHWAY* obecne były również grupy z innym dawkowaniem leku, ale nie zostały one uwzględnione w raporcie).

Badania *PATHWAY* oraz *CASCADE* były próbami klinicznymi II fazy, natomiast badania *NAVIGATOR*, *SOURCE* i *DESTINATION* – próbami klinicznymi III fazy. Badanie *DESTINATION* stanowiło randomizowaną, kontrolowaną placebo, długoterminową fazę wydłużoną (LTE), w której uczestniczyli pacjenci, którzy ukończyli badania *NAVIGATOR* i *SOURCE*. Do fazy randomizowanej tego badania włączano pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów przerwania leczenia tezepelumabem i uczestniczyli w wizycie kończącej leczenie w badaniach *NAVIGATOR* lub *SOURCE*. Pacjenci dotychczas stosujący tezepelumab mogli kontynuować to leczenie, natomiast ci z grupy placebo podlegali randomizacji. Ze względu na brak oceny istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniu *CASCADE* jego wyniki zostały wykorzystane jedynie w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

Na podstawie wyników badań można było stwierdzić znamienne wyższą skuteczność (statystyczną i kliniczną) tezepelumabu względem placebo w znacznej większości ocenianych punktów końcowych. Odnotowano istotne zmniejszenie częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy, zdefiniowanych jako pogorszenie astmy wymagające zastosowania lub zwiększenia dawki OCS lub konieczności zastosowania GKS ogólnoustrojowego albo o przedłużonym uwalnianiu i/lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym, podczas której konieczne było użycie takich leków i/lub hospitalizacji. W trakcie 52-tygodniowego leczenia tezepelumabem obserwowano znaczne, klinicznie i statystycznie istotne zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń (AAER) względem placebo. Wynik ten potwierdziły analizy w rozpatrywanych podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na fenotypy astmy, a u chorych bardziej obciążonych – z wysoką eozynofilią (liczba eozynofili we krwi ≥ 300 komórek/ μ l), obecną alergią, stosujących wyjściowo OCS obserwowane efekty leczenia tezepelumabem były nawet większe niż w populacji ITT. Ograniczeniem może być, że większość wyników podano u chorych na średnich i wysokich dawkach ICS, ale w podgrupie najbardziej zbliżonej do programu lekowego, czyli chorych stosujących tylko wysokie dawki ICS skuteczność tezepelumabu vs placebo była wyższa, co sugeruje, że w przypadku pozostałych punktów końcowych wyniki mogą mieć charakter konserwatywny dla ocenianego leku. Podobnie, w przypadku

oceny ciężkich zaostrzeń astmy oraz AAER wymagających hospitalizacji lub wizyty na SOR, różnice względem placebo były jeszcze większe. Leczenie tezepelumabem istotnie wydłużało czas do pierwszego zaostrzenia astmy i zmniejszało ryzyko jego wystąpienia. Tezepelumab korzystnie wpływał na poprawę czynności płuc, co obserwowano poprzez istotne statystycznie zwiększenie nasilonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV1) przed podaniem leków rozszerzających oskrzela (preBD) w stosunku do placebo (wynik obserwowany również w analizowanych podgrupach). W badaniu *PATHWAY* przedstawiono szerszą ocenę czynności płuc, w której również potwierdzono skuteczność tezepelumabu względem placebo w poprawie bezwzględnej wartości FEV1 po podaniu rozkurczającego oskrzela (postBD), wartości należnej FEV1 preBD, bezwzględnej wartości FVC preBD i postBD oraz porannego i wieczornego PEF. Leczenie tezepelumabem korzystnie wpływało również na jakość życia pacjentów. Obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę wyników kwestionariuszy oceny jakości życia w grupach leczonych tezepelumabem względem placebo (ACQ-6, AQLQ(S)+12, ASD, SGRQ, EQ-5D). Po zastosowaniu tezepelumabu obserwowano istotne zwiększenie kontroli astmy, zmniejszenie nasilenia objawów choroby oraz ogólną poprawę stanu zdrowia pacjenta w porównaniu do placebo.

W badaniu *DESTINATION*, fazie wydłużonej badań *NAVIGATOR* i *SOURCE*, potwierdzono długoterminowe korzyści (104 tygodnie łącznej obserwacji) ze stosowania tezepelumabu w redukcji częstości zaostrzeń i poprawie czynności płuc, kontroli astmy i jakości życia zależnej od zdrowia.

Głównym celem badania *SOURCE* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tezepelumabu w zmniejszaniu stosowanej dawki OCS u dorosłych chorych na astmę OCS-zależną. Wśród pacjentów leczonych tezepelumabem u 54% uzyskano zmniejszenie OCS o $\geq 90\%$, co jest liczbowo wyższe niż u pacjentów otrzymujących placebo (46%). Jednak wynik nie był istotny statystycznie. Odpowiedź w grupie placebo była większa niż obserwowana w podobnych opublikowanych badaniach leków biologicznych, co można przypisać unikalnej metodyce badania *SOURCE*, która obejmowała długą fazę redukcji dawki OCS i zezwolenie na wielokrotne próby zmniejszania dawki, także po wystąpieniu zaostrzenia choroby, co w badaniach dla innych leków biologicznych nie było dozwolone. W badaniu *SOURCE* leczenie tezepelumabem zmniejszyło liczbę zaostrzeń i poprawiło czynność płuc, kontrolę astmy i HRQoL, potwierdzając korzystną skuteczność tezepelumabu obserwowaną w badaniach *NAVIGATOR* i *PATHWAY*.

Tezepelumab w dawce 210 mg Q4W posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Częstości AEs były porównywalne pomiędzy grupami leczonymi tezepelumabem i placebo – najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz ból głowy. Ciężkie zdarzenia

niepożądane (SAEs) były rzadkie i występowały z podobną częstością w obu ramionach leczenia. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach dla tezepelumabu w częstość SAEs wliczono również zaostrzenia astmy, które były istotnie częstsze w grupach placebo, przez co znacznie zwiększały ogólną częstość SAEs w grupach PBO. W dłuższym okresie obserwacji (104 tygodnie) – w badaniu *DESTINATION* stanowiącym fazę wydłużoną, kontrolowaną placebo, dla badań *NAVIGATOR* i *SOURCE* – częstość SAEs, kategoryzowanych wg MedDRA jako zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia była niższa istotnie w grupie leczonej tezepelumabem niż placebo. Różnica ta w dużej mierze wynikała z mniejszej częstości zaostrzeń astmy związanych z koniecznością hospitalizacji lub wizyty na SOR u chorych otrzymujących tezepelumab niż w grupie otrzymującej placebo przez cały okres 104 tygodni. W badaniu *DESTINATION* szczególną uwagę zwrócono na SAEs kategoryzowane jako zaburzenia serca – stanowiące jedno ze zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania dla leku tezepelumab. Częstość takich zdarzeń była wyższa w grupie tezepelumabu niż placebo. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami serca była podobna u pacjentów przyjmujących tezepelumab i placebo, przy czym zaobserwowano bardzo niewiele zdarzeń niezależnie uznanych za poważne (*major*) zdarzenia sercowo-naczyniowe lub zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jednak nie zidentyfikowano wzorca dla przyczyny wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowych ani czasu ich wystąpienia. Wszyscy pacjenci, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia sercowe mieli wyjściowo co najmniej dwa czynniki ryzyka, a u prawie połowy z tych pacjentów raportowane zdarzenia sercowe mogły wynikać właśnie z zaburzeń serca obecnych już wyjściowo. Nie wykazano (badacze oraz niezależna zaślepią komisja) związku przyczynowego między stosowaniem tezepelumabu a częstością występowania tych zdarzeń, ani nie zidentyfikowano populacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem ich występowania. Nie jest znany mechanizm biologiczny, dzięki któremu zablokowanie TSLP tezepelumabem prowadziłoby do patofizjologii serca, a bardzo niska ekspresja mRNA TSLP i receptora TSLP w tkance serca sugeruje, że przekazywanie sygnału przez szlak receptora TSLP w tych tkankach jest mało prawdopodobne. Innym z rozpatrywanych AESI były ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze, ponieważ zablokowanie TSLP (limfopoetyny zrębu grasicy) może teoretycznie zwiększać ryzyko ciężkich zakażeń oraz TSLP może brać udział w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi (*ChPL Tezspire 2023*), jednak w badaniach kontrolowanych placebo nie zaobserwowano zwiększenia liczby ciężkich zakażeń po zastosowaniu tezepelumabu. Również w długoterminowym badaniu *DESTINATION* częstość takich zdarzeń była niewielka i porównywalna pomiędzy grupami tezepelumabu i placebo. Również reakcje w miejscu iniekcji oraz nowotwory raportowano z podobną, niewielką częstością w grupach tezepelumabu i placebo. Grupa chorych otrzymująca tezepelumab nie miała wyższego wskaźnika zakażeń lub zgonów związanych

z COVID-19 niż otrzymujący placebo. Co ważne, nie odnotowano żadnych przypadków anafilaksji u chorych leczonych tezepelumabem, zarówno w badaniu *DESTINATION*, jak i wcześniejszych analizowanych w raporcie badaniach dla tezepelumabu. Ogółem, na podstawie dostępnych dowodów – terapia tezepelumabem chorych z ciężką, niekontrolowaną astmą jest dobrze tolerowana, a raportowane zdarzenia niepożądane są zgodne z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa leku.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio TEZ z wybranymi komparatorami (benralizumab – BEN, mepolizumab – MEP, omalizumab – OMA, dupilumab – DUP). W związku z brakiem takich badań przeprowadzono szeroką metaanalizę sieciową, w ramach której udało się porównać tezepelumab z pozostałymi lekami biologicznymi refundowanymi obecnie w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej, niekontrolowanej astmy, wybranymi jako komparatory niniejszej analizy. Wszystkie leki, podobnie jak tezepelumab, stosowane były jako terapia dodana do aktualnie stosowanej standardowej terapii (SOC). W metaanalizie sieciowej wykazano porównywalną skuteczność tezepelumabu z obecnie zatwierdzonymi lekami biologicznymi.

Porównanie pośrednie miało głównie na celu porównawczą ocenę tezepelumabu i wybranych komparatorów w populacjach jak najbardziej zbliżonych do proponowanego programu lekowego w przypadku tezepelumabu, oraz do prowadzonych obecnie programów dla omalizumabu, benralizumabu oraz mepolizumabu. Ze względu na dostępność wyników, nie wszystkie punkty końcowe mogły być w takiej populacji ocenione, ponadto często populacje uwzględnionych badań nie w pełni odpowiadały fenotypom populacji zdefiniowanej w programie lekowym – w związku z tym, przeprowadzono również szereg dodatkowych analiz, mających na celu weryfikację wyników obserwowanych w głównym wariancie analizy. Ostatecznie, przeprowadzono porównanie pośrednie w następujących wariantach: **1)** Tezepelumab w pełnej populacji (po stronie TEZ wykorzystano dane w pełnej populacji ocenianej w uwzględnionych badaniach, natomiast po stronie komparatorów – dane dla odpowiadającej im populacji, tzn. ciężkiej, niekontrolowanej astmy eozynofilowej w przypadku BEN, MEP oraz DUP [zarówno dla eozynofilii ≥ 150 jak i ≥ 300 komórek/ μ l], oraz astmy alergicznej dla OMA); **2)** Populacja chorych wyjściowo stosujących OCS (w ramach tej analizy uwzględniono badania prowadzone w specyficznej populacji, odbiegającej od populacji uwzględnionych w pozostałych badaniach – wyłącznie chorych wymagających wyjściowo stosowania OCS; w ramach tego wariantu oceniono punkty końcowe będące głównym przedmiotem oceny w tych badaniach, czyli oceny możliwości zmniejszenia dawki stosowanych OCS lub zakończenia takiego leczenia); **3)** Tezepelumab w podgrupach fenotypowych astmy (porównanie TEZ z komparatorami w podgrupach fenotypów astmy, które stanowiły populację zbliżoną do programowej dla ocenianych

komparatorów; po stronie TEZ wykorzystano dane dopasowane do populacji eozynofilowej dla BEN, MEP oraz DUP, oraz astmy alergicznej dla OMA i częściowo DUP); oraz **4)** Pełne populacje analizowanych badań, bez względu na fenotyp (uwzględniono dane raportowane dla pełnych populacji ocenianych badań, bez względu na fenotyp, czyli pacjentów ogólnie z ciężką, niekontrolowaną astmą). Wybrane do analizy punkty końcowe w miarę dostępności analizowano w powyższych wariantach analizy. Wariant analizy uwzględniający docelowe populacje programowe każdego z analizowanych leków (tezepelumab w pełnej populacji) był traktowany jako główna analiza, najlepiej odzwierciedlająca wzajemną efektywność leków stosowanych w ramach prowadzonych bądź proponowanego programów lekowych.

Ogółem, w głównej analizie (wariant analizy uwzględniający docelowe populacje programowe każdego z analizowanych leków – tezepelumab w pełnej populacji), obserwowano podobną efektywność tezepelumabu w porównaniu z pozostałymi lekami biologicznymi uwzględnionymi w analizie w zakresie większości ocenianych punktów końcowych. W przypadku oceny zaostrzeń astmy w porównaniu z każdym z komparatorów obserwowano liczbową redukcję częstości tych zdarzeń w przypadku tezepelumabu, ale w większości wariantów różnice nie przekroczyły ani istotności statystycznej ani klinicznej. W analizie rocznej częstości zaostrzeń odnotowano jej istotne zmniejszenie po zastosowaniu tezepelumabu w porównaniu z omalizumabem, ponadto osiągnął próg minimalnej istotnej klinicznie różnicy (redukcja częstości zaostrzeń o przynajmniej 20%, czyli stosunek częstości $\leq 80\%$). Należy mieć jednak na uwadze pewne różnice w definicjach tego punktu końcowego w przypadku omalizumabu, gdzie w przeciwieństwie do pozostałych badań w definicji nie zastosowano kryterium hospitalizacji lub wizyty na SOR. Próg minimalnej, istotnej klinicznie różnicy osiągnięto również w porównaniu z benralizumabem, ale wynik nie był znamieny statystycznie. W analizie uwzględniającej jedynie wysokie dawki ICS również w porównaniu z każdym z komparatorów obserwowano liczbową redukcję częstości tych zdarzeń w przypadku tezepelumabu, w porównaniu z omalizumabem wynik był znamieny statystycznie i klinicznie. Podobnie, w porównaniu z benralizumabem wynik był istotny statystycznie i klinicznie, ale znajdował się na granicy progu istotności.

W przypadku pozostałych porównań (FEV1, ACQ, AQLQ, SGRQ), jak i pozostałych wariantów głównej analizy (uwzględnienie eozynofilii ≥ 300 komórek/ μl dla BEN, MEP, DUP) nie zaobserwowano wyraźnych różnic klinicznych między lekami biologicznymi – w przeprowadzonych analizach nie uzyskano istotnych statystycznie i istotnych klinicznie wyników.

W analizach dodatkowych uzyskano podobne wyniki i potwierdzono podobną skuteczność tezepelumabu z pozostałymi analizowanymi lekami biologicznymi. W wariacie analizy uwzględniającym

populację tezepelumabu dopasowaną do populacji programowej badań dla MEP, BEN oraz DUP przy progu eozynofilii 150 oraz 300 komórek/ μ l oraz dla tezepelumabu w populacji z astmą alergiczną, czyli dopasowanej do populacji programowej badań dla OMA i DUP, dla większości porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic, jedyne istotne statystycznie wyniki uzyskano na korzyść TEZ względem BEN dla pojedynczych punktów końcowych (AAER i AQLQ dla analizy przy eozynofilii 150 komórek/ μ l oraz FEV1 dla eozynofilii 300 komórek/ μ l). Również w analizie dodatkowej uwzględniającej populację ogólne analizowanych badań uzyskane wyniki wskazywały na podobną skuteczność tezepelumabu i analizowanych komparatorów (jedynie wynik oceny AAER dla porównania TEZ vs OMA był istotny statystycznie, ale górny przedział ufności był bliski jedności, podobnie w przypadku porównania z OMA i BEN odnotowano różnice wśród chorych na wysokich dawkach ICS).

Niektóre z ocenianych punktów końcowych były oceniane w populacji chorych, którzy wyjściowo musieli stosować OCS – dotyczyło to prawdopodobieństwa zmniejszenia dawki stosowanych OCS o $\geq 50\%$ oraz prawdopodobieństwo zakończenia stosowania OCS. Taka populacja była oceniana w badaniach *SOURCE*, *ZONDA*, *VENTURE* oraz *SIRIUS*, które z uwagi na ten fakt były oceniane oddzielnie i nie łączono ich wyników z pozostałymi badaniami w sieciach porównań pośrednich. Dodatkowo, również w badaniu *EXALT* oceniono możliwość zakończenia stosowania OCS w podgrupie chorych wyjściowo otrzymujących to leczenie. W większości porównań nie stwierdzono różnic między ocenianymi lekami, z wyjątkiem porównania z dupilumabem w dawce 300 mg, gdzie stwierdzono istotnie niższą szansę uzyskania takiego zmniejszenia po zastosowaniu tezepelumabu. Analogicznie, prawdopodobieństwo zakończenia stosowania OCS było podobne u chorych otrzymujących tezepelumab w porównaniu z omalizumabem, mepolizumabem oraz dupilumabem, natomiast dla porównania z benralizumabem obserwowano istotne zmniejszenie szansy zakończenia stosowania OCS po stronie tezepelumabu.

Porównanie bezpieczeństwa terapii tezepelumabem z lekami biologicznymi zaplanowano dla wybranych zdarzeń niepożądanych – AEs ogółem, ciężkich AEs (SAEs), AEs o nasileniu 3-5 stopnia (*severe*), zgonów, AEs skutkujących zakończeniem leczenia, ciężkich AEs związanych z leczeniem, a także zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) oraz AEs wymienionych w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego Tezspire w *ChPL Tezspire 2023*. Jednak z powodu braku danych, nie dla wszystkich zaplanowanych zdarzeń możliwe było wykonanie porównania pośredniego. Ogółem wykazano, że tezepelumab jest równie bezpieczny jak analizowane komparatory, dla większości przeprowadzonych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic: AEs ogółem, zakończenie leczenia z powodu AEs, reakcje w miejscu iniekcji, zgony, SAEs

związane z leczeniem, nowotwory, ciężkie zdarzenia sercowe i reakcje anafilaktyczne. Jedynie porównanie szansy wystąpienia SAEs oraz SAEs związanych z zaostrzeniami astmy wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść tezepelumabu odpowiednio względem dupilumabu 300 mg i benralizumabu. Obserwowane istotne różnice należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na odmienne podejście przy wliczaniu zdarzeń zaostrzeń astmy do AEs w poszczególnych badaniach (w badaniach dla tezepelumabu zaostrzenia wliczano w liczbę SAEs) oraz różne definicje oceny SAEs związanych z zaostrzeniami astmy.

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej można konserwatywnie wnioskować o co najmniej podobnej skuteczności i bezpieczeństwie tezepelumabu z lekami biologicznymi aktualnie refundowanymi w programie lekowym.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano również opracowania wtórne, będące przeglądami systematycznymi skuteczności oraz bezpieczeństwa tezepelumabu w docelowej populacji chorych na ciężką astmę, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym. W ramach analizy uwzględniono jedynie te przeglądy, które porównywały tezepelumab z wybranymi komparatorami rozpatrywanymi w niniejszej analizie. Odnaleziono 14 opracowań wtórnych, w tym 8 przeglądów systematycznych z metaanalizą: *Abdelgalil 2022*, *Ando 2022*, *Chen 2023*, *Edris 2019*, *Menzies-Gow 2022a*, *Nopsopon 2023*, *Pitre 2023* i *Zoumot 2022*, oraz 6 przeglądów systematycznych bez metaanalizy: *Cheng 2021*, *Feist 2023*, *Pianigiani 2023*, *Gauvreau 2020*, *Ragnoli 2022*, *Roy 2022*. Ogółem wnioski z przeglądów systematycznych były zgodne z wnioskami niniejszej analizy – w większości przypadków tezepelumab charakteryzowała podobna skuteczność do analizowanych komparatorów, przy czym lek uzyskiwał wysoką pozycję w rankingach skuteczności obliczanych dla analizowanych interwencji.

Tezepelumab to nowy lek biologiczny, który umożliwia nowe strategie leczenia. W świetle dostępnych dowodów, tezepelumab wykazuje klinicznie obiecujące efekty poprzez zmniejszenie rocznych zaostrzeń astmy, poprawę czynności płuc i HRQoL oraz zmniejszenie ogólnego obciążenia opieki zdrowotnej. TEZ zmniejsza produkcję różnych cytokin, które są odpowiedzialne za różne wyniszczające patofizjologie astmy. Poprawia również wartości FEV1 mierzonej przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela i zmniejsza liczbę eozynofili we krwi oraz FeNO. Ponadto podczas leczenia TEZ nie raportuje się częściej żadnych istotnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu ze standardowym leczeniem, z wyjątkiem większej częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia, co ze względu na sposób podawania leku w postaci iniekcji podskórnych jest oczekiwanym zdarzeniem niepożądanym. Tezepelumab wydaje się być skutecznym i bezpiecznym lekiem, a jego efektywność kształtuje się co najmniej na podobnym poziomie,

co innych leków biologicznych, refundowanych obecnie w warunkach polskich. Umożliwienie pacjentom dostępu do leczenia tezepelumabem pozwoli na objęcie leczeniem biologicznym pacjentów obecnie pozbawionych dostępu do jakiegokolwiek terapii biologicznej, u których w chwili obecnej nierzadko stosuje się obciążające dla organizmu GKS systemowe. Z drugiej strony, w przypadku pacjentów spełniających już kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, zwiększy spektrum dostępnych leków biologicznych. Wszystkie klinicznie i statystycznie istotne wyniki wskazują na zasadność dalszych badań nad tezepelumabem i podkreślają jego skuteczność w leczeniu ciężkiej niekontrolowanej astmy.

13 Ograniczenia

Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Głównym celem leczenia astmy oskrzelowej jest osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń w przyszłości, w szczególności napadów astmy o ciężkim przebiegu, zagrażających życiu i prowadzących do niewydolności oddechowej oraz utrwalonej obturacji. Z uwagi na brak kontroli objawów oraz nawracające kliniczne zaostrzenia pacjenci w docelowej grupie wnioskowanego programu lekowego są obciążeni zwiększonym ryzykiem zgonu. Postępująca utrata funkcji płuc również może być przyczyną przedwczesnej śmierci i wpływać na przeżycie całkowite. Niemniej, ze względu na przewlekły charakter choroby, bezpośrednia ocena wpływu nowych terapii na przeżycie całkowite nie jest realistycznym celem badania klinicznego, z uwagi na wymaganą bardzo dużą liczebność próby, przy stosunkowo niewielkiej liczbie oczekiwanych zdarzeń oraz wieloletnim okresie obserwacji. Możliwe jest jednak dokonanie oceny innych punktów końcowych – istotnych klinicznie lub „zastępczych” (surogatowych) o znanym, wykazanym związku z przeżywalnością w docelowej populacji pacjentów, takich jak: ocena zaostrzeń, ocena wpływu leczenia na czynność płuc, czas do wystąpienia zaostrzenia; ocena zmiany stopnia zużycia leków przeciwastmatycznych, zwłaszcza konieczności przewlekłego stosowania OCS (w wytycznych EMA punkt końcowy istotny klinicznie); ocena kontroli objawów astmy w skalach punktowych („akceptowalny parametr kliniczny” wg EMA) oraz kompleksowe narzędzia kwestionariuszowe, dostarczające informacji w zakresie objawów klinicznych i ograniczeń codziennego funkcjonowania z perspektywy pacjenta; ocena postępu choroby i kontroli astmy w codziennej praktyce na podstawie wyników badań spirometrycznych, obejmujących przede wszystkim pomiar FEV1, (przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela) oraz PEF (pomiar samodzielnie wykonywany przez pacjenta); ocena wpływu terapii na jakość życia pacjentów (punkt końcowy istotny klinicznie); oraz ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii (EMA 2015).
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tezepelumab ze zidentyfikowanymi jako komparatory lekami biologicznymi w docelowej populacji chorych, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego, należy mieć zatem na uwadze ograniczenia metodologiczne takiego podejścia i ostrożnie podchodzić do uzyskanych wyników.

- Wspólny komparator w porównaniu pośrednim stanowiła standardowa terapia stosowana w leczeniu astmy (SoC) – w uwzględnionych badaniach każda z rozpatrywanych terapii była dodawana do standardowego leczenia i porównywana z tym standardowym leczeniem. W przypadku badań, gdzie stosowano zaślepienie, w grupie kontrolnej podawano także placebo (PBO) dodawane do standardowej terapii. Celem uproszczenia stosowanych skrótów porównań zamiast używać oznaczeń „lek biologiczny + SOC vs PBO + SOC”, przyjęto uproszczonych schemat pisowni „lek biologiczny vs PBO” (choć w pojedynczych badaniach w porównaniu pośrednim nie wprowadzano placebo – *ETOPA, EXALT, Hoshino 2012, QULITX*).
- Badania włączone do analizy różniły się okresem obserwacji, dla którego podawano wyniki – od 12 tygodni do 64 tygodni. Do analizy brano główny wynik przedstawiony w badaniu dla najdłuższego okresu obserwacji, co skutkowało tym, że w analizie wykorzystano dane z różnych okresów. Jednak główny punkt końcowy, jakim jest roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER), jest odporny na różnice w okresie obserwacji, ponieważ częstość jest przeliczana z proporcji na okres jednego roku.
- Niektóre dane wykorzystane w analizie odczytane zostały z wykresów zamieszczonych w publikacjach, co zmniejsza ich wiarygodność. Jednak dane te dotyczyły analiz dodatkowych przeprowadzonych w porównaniu pośrednim, np. w obliczeniach dla oceny ACQ, AAER, FEV1 (tylko dla analizy w populacji z astmą alergiczną) w analizie dodatkowej w populacji tezepelumabu dopasowanej do populacji programowej badań dla MEP, BEN oraz DUP przy progu eozynofilii 150 oraz 300 komórek/ μl , a także w analizie dodatkowej w populacji tezepelumabu dopasowanej do populacji programu lekowego badań dla OMA i DUP u pacjentów z astmą alergiczną, dane wejściowe z badania *QUEST* (DUP) odczytano z wykresu (dla ACQ odczytano średnie zmiany wyniku w grupie a następnie obliczono różnicę średnich), a w badaniu *Li 2016* z wykresu odczytano dane dla wyniku średniej zmiany ACQ i AQLQ u chorych z astmą alergiczną, oraz w populacji ogólnej analizowanych badań – odczytano z wykresu średnią zmianę wyniku ACQ (dla badania *ALIZE*) oraz AQLQ (dla badania *Li 2016*).
- Poszczególne badania różniły się pod względem podejścia do analizy zaostrzeń – w niektórych liczbę chorych, u których wystąpiły zaostrzenia astmy uwzględniano także w analizie bezpieczeństwa i doliczano do liczby chorych raportujących SAEs, a w innych w częstości SAEs nie uwzględniano zaostrzeń astmy. Takie podejście powoduje, że w niektórych badaniach częstość

SAEs jest większa w grupach placebo niż w grupie leku biologicznego (co jest związane z tym, że u chorych otrzymujących placebo częstość zaostżeń jest dużo większa niż u chorych z aktywnym leczeniem biologicznym). Takie różnorodne podejście mogło wpłynąć na obserwowane istotne różnice w wynikach metaanalizy sieciowej pomiędzy TEZ a DUP 300 dla oceny częstości SAEs, ponieważ w badaniach dla tezepelumabu zaostżenia były wliczane do częstości SAEs (co skutkowało istotnym statystycznie zmniejszeniem szansy wystąpienia SAEs w grupie TEZ względem PBO), a w badaniach dla dupilumabu zdarzenia zaostżeń astmy nie były wliczane w częstość SAEs (lub nie można było określić jak badacze postępowali).

- W porównaniu pośrednim dla analizy bezpieczeństwa zaplanowano porównanie m.in. dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wymienianych w badaniach dla tezepelumabu oraz zdarzeń niepożądanych wymienionych w rozdziale dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego Tezspire w Charakterystyce Produktu Leczniczego (*ChPL Tezspire 2023*): reakcje anafilaktyczne, choroba kompleksów immunologicznych, nowotwory, zakażenie robakami pasożytniczymi, poważne i ciężkie zakażenia, reakcje w miejscu iniekcji, zakażenia oportunistyczne, zespół Guillain-Barre, ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe. Jednak dla większości zaplanowanych analiz brak było danych w badaniach lub sposób ich prezentacji umożliwiającymi wykonanie takich porównań. Dane dotyczące AEs o nasileniu 3-5 stopnia odnaleziono w 1 badaniu dla TEZ (*PATHWAY*), w którym podano dane dla AEs o nasileniu 3 do 5 stopnia, wraz z wyjaśnieniem, że: nasilenie 3 stopnia oznacza ciężkie AEs (ang. *severe*), nasilenie 4 stopnia – zagrażające życiu AEs (ang. *life-threatening*), a 5 stopnia – zgony spowodowane AEs (ang. *fatal event*). Natomiast w innych badaniach (2 dla OMA [*Holgate 2004, Li 2016*], 1 dla BEN [*ALIZE*]) podano dane dla poważnych AEs o ciężkim nasileniu (ang. *severe AEs*), jednak w żadnym z nich nie przedstawiono definicji takich zdarzeń, nie wiadomo więc czy były to AEs o nasileniu 3 stopnia, czy AEs o nasileniu ≥ 3 stopnia, czy też AEs o jeszcze innej definicji. W związku z powyższym odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego dla tego punktu końcowego.
- W ramach porównania pośredniego uwzględniano w pierwszej kolejności dane dla populacji najbardziej odpowiadającej poszukiwanej populacji docelowej – dane te najczęściej pochodziły z analiz w podgrupach lub dodatkowych analiz *post-hoc*, co mogło ograniczać moc statystyczną porównania w takich podgrupach. Niemniej jednak, uwzględnienie kilku badań raportujących

dany punkt końcowy mogło wzmocnić wiarygodność takiego oszacowania, zwiększając efektywną wielkość ocenianej populacji.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Wyniki uzyskane w badaniu *SOURCE* wskazują na większą korzyść ze stosowania tezepelumabu 210 mg (+ SoC) względem placebo (+ SoC) odnośnie zaostrzeń astmy i czynności płuc, jednak dla głównego punktu końcowego – $\geq 50\%$ redukcja dziennej dawki OCS bez utraty kontroli astmy w 48 tygodniu – pomimo obserwowanego trendu, różnice między grupami nie osiągnęły progu istotności statystycznej, może to wynikać z kilku przyczyn i stanowi ograniczenie interpretacji wyników porównania z placebo jak również porównania pośredniego z lekami biologicznymi:
 - W badaniu *SOURCE* widoczna była duża odpowiedź w grupie placebo; odsetek pacjentów w grupie PBO (+ SoC) uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję dawki OCS był wysoki (69,7%), co powoduje, że efekt względny jest mniejszy liczbowo, mimo iż w grupie TEZ (+ SoC) odsetek pacjentów był jeszcze wyższy (74,3%). Obserwowany odsetek chorych z redukcją OCS w grupie placebo badania *SOURCE* był znacznie większy niż w pozostałych badaniach oceniających redukcję dawki OCS – *SIRIUS* dla mepolizumabu, *ZONDA* dla benralizumabu, *VENTURE* dla dupilumabu, w których odsetki pacjentów uzyskujących $\geq 50\%$ redukcję dawki OCS w grupach placebo wyniosły odpowiednio 33,3%, 37,3% i 53,3%. Należy jednak zwrócić uwagę, że okres redukcji dawki OCS w badaniu *SOURCE* wynosił 36 tygodni i był znacznie dłuższy niż w pozostałych badaniach – 16 tygodni w *VENTURE* i *SIRIUS*, 20 tygodni w *ZONDA*. Dłuższy okres w badaniu *SOURCE* umożliwił wszystkim pacjentom, również tym leczonym PBO + SoC, większą redukcję ich dziennych dawek OCS w porównaniu z pozostałymi badaniami.
 - Zgodnie z protokołem badania *SOURCE*, badacze byli zachęceni do rozważenia kontynuacji redukcji dziennej dawki OCS także u chorych, u których wystąpiły zaostrzenia lub u których nie osiągnięto pełnej kontroli astmy. Dlatego pacjenci leczeni PBO + SoC mieli możliwość dalszego zmniejszania dawki OCS pomimo wyższego wskaźnika zaostrzeń niż u chorych leczonych TEZ + SoC. W pozostałych podobnych badaniach dla komparatorów dalsza redukcja dawki OCS nie była możliwa po wystąpieniu jednego lub dwóch zaostrzeń astmy lub przy niespełnieniu kryteriów kontroli astmy.

- W badaniu *SOURCE* duży odsetek pacjentów (34%) miał wyjściową liczbę eozynofili <150 komórek/ μ l, 65% pacjentów \leq 300 komórek/ μ l, a tylko 35% pacjentów miało wysoką eozynofilię, czyli >300 komórek/ μ l. U pacjentów z astmą „nie-eozynofilową” obserwuje się gorszą odpowiedź na kortykosteroidy i dlatego można łatwiej zmniejszyć dawkę OCS. Oczywiście trudno jednoznacznie ocenić ilu z tych chorych rzeczywiście nie wykazywało fenotypu eozynofilowego (prawdziwa astma nie-eozynofilowa), a u ilu niska eozynofilia była konsekwencją przewlekłego stosowania OCS. Niemniej w badaniach *ZONDA* i *SIRIUS* nie włączano pacjentów z eozynofilią poniżej 150 komórek/ μ l, a w badaniu *VENTURE* około 29% chorych miało taką eozynofilię i co ciekawe w grupie otrzymującej placebo także obserwowano wysoką częstość redukcji dawek OCS (\geq 50% redukcję dawki u 54%). Z tego względu wykonana dodatkowo analiza w spójnych podgrupach wyróżnionych ze względu na eozynofilię wskazuje już na istotny statystycznie wpływ tezepelumabu powyżej progu eozynofilii 150 komórek/ μ l: RR = 1,26 (95% CI: 1,03; 1,53), p = 0,0250, NNT = 6 (95% CI: 3,33), który jest jeszcze wyższy w podgrupie \geq 300 komórek/ μ l: 1,36 (95% CI: 1,04; 1,78), p = 0,0233, NNT = 4 (95% CI: 3; 17). Podobnie, dodatkowa analiza w ramach NMA wskazuje na zmianę wnioskowania przy uwzględnieniu wyników w zakresie spójnych grup odnośnie liczby eozynofili pomiędzy tezepelumabem, a komparatorami – znikają wtedy obserwowane istotnie statystycznie różnice, a co więcej następuje odwrócenie efektu na korzyść tezepelumabu.
- W badaniu *NAVIGATOR* czas, w którym pacjent jest narażony na zaostrzenie został zdefiniowany jako całkowity czas, w którym nie doświadcza on zaostrzenia zdefiniowanego w protokole. Różni się to od definicji stosowanej w badaniu *PATHWAY* oraz w badaniach innych produktów w ciężkiej astmie. Z tego powodu wykonano ponowną analizę pierwszorzędowego punktu końcowego, w której czas, w którym u pacjenta może wystąpić zaostrzenie to całkowita długość obserwacji w badaniu, tj. pomijając czas spędzony w stanie zaostrzenia. Powtórzono również analizy wrażliwości z zastosowaniem zaktualizowanej definicji czasu, w którym może wystąpić zaostrzenie u chorego. Przedstawione wyniki były zgodne z analizą pierwotną.
- W związku z pandemią wirusa COVID-19 wprowadzono poprawkę do protokołu badania *NAVIGATOR*. Zmiana ta była konieczna, aby rozwiązać problem dystansu społecznego i możliwości ograniczenia wizyt w miejscu badania, niemniej jednak wpływ pandemii COVID-19 na badanie nie był znaczący.

- W części badań, w tym dotyczących tezepelumabu włączano chorych stosujących średnie do wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów, zgodnie z kryteriami programu lekowego, gdzie było to możliwe wyróżniano wyniki w podgrupie pacjentów stosujących tylko wysokie dawki ICS (w przypadku tezepelumabu było to możliwe dla głównego punktu – zaostrzeń astmy, a także czynności płuc i kontroli choroby). Co ważne, efekt tezepelumabu (w szczególności odnośnie zaostrzeń astmy) był wyższy w populacji w wysokimi dawkami ICS (odpowiadającej populacji programu lekowego) co sugeruje, że wyniki prezentowane dla innych punktów końcowych w populacji średnich i wysokich ICS mają charakter konserwatywny dla ocenianego leku.
- Ograniczeniem badania *SOURCE* była trudność w rekrutacji pacjentów, którzy byli uzależnieni od stosowania doustnych kortykosteroidów i nie otrzymywali wcześniej leków biologicznych. 66 (44%) ze 150 pacjentów losowo przydzielonych do leczenia w *SOURCE* otrzymywało wcześniej leczenie biologiczne lub uczestniczyło w badaniu klinicznym leku biologicznego.
- W badaniu *CASCADE* wymagano wykonania bronchoskopii (procedury inwazyjnej), która może być związana z innym profilem działań niepożądanych, a czas trwania leczenia był znacznie krótszy niż w pozostałych badaniach dla tezepelumabu (28 tygodni vs 52 tygodnie), podobnie w badaniu *SOURCE* obejmowało planowane zmniejszenie dawki doustnych kortykosteroidów, co mogło potencjalnie zakłócić interpretację wyników dotyczących bezpieczeństwa.
- Zalecane dawkowanie dupilumabu (DUP) według *ChPL Dupixent 2023* u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszej) jest zależne od populacji i dzieli pacjentów na dwie grupy (1) w zależności od obecności ciężkiej astmy, wymagającej stosowania kortykosteroidów doustnych, lub ciężkiej astmy ze współistniejącym, umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, lub współistniejącym ciężkim przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa i zatok przynosowych z polipami nosa oraz (2) wszystkich innych pacjentów. W przypadku pierwszej grupy pacjentów (1) dawka początkowa dupilumabu wynosi 600 mg (dwa wstrzyknięcia po 300 mg), a następnie dawka 300 mg co 2 tygodnie (Q2W), podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Dla wszystkich innych pacjentów (2), dawka początkowa dupilumabu to 400 mg (dwa wstrzyknięcia po 200 mg), a następnie dawka 200 mg co 2 tygodnie (Q2W), podawane we wstrzyknięciach podskórnych. Natomiast we włączonych do raportu badaniach dla dupilumabu, w których obecne były obydwa opisane w ChPL dawkowania leku, pacjenci nie otrzymywali dawkowania zależnego od charakterystyki jednostki chorobowej (zgodnie z zaleceniami ChPL), tylko byli

przydzielani do grup z różnymi dawkami w sposób losowy. W badaniu *Wenzel 2016* chorzy byli randomizowani do otrzymywania jednej z 4 różnych dawek dupilumabu: 200 mg Q4W, 300 mg Q4W, 200 mg Q2W i 300 mg Q2W. W badaniu *QUEST* przydział do 2 różnych dawek DUP również był losowy: 200 mg Q2W (dawka początkowa 400 mg) oraz 300 mg Q2W (dawka początkowa 600 mg). W wyniku czego w badaniach, część pacjentów, która zgodnie z ChPL powinna otrzymać DUP w dawce 300 mg Q2W otrzymała dawkowanie niezgodne z zalecanym, dlatego należy mieć na uwadze ograniczenia wynikające z takiego przydziału pacjentów do grup dawkowania w badaniach przedstawiających wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dupilumabu.

- W niektórych badaniach dotyczących omalizumabu nie wprowadzono zaślepienia stosowanych interwencji (4 badania) – pacjenci i badacze byli świadomi stosowanej interwencji, co obniża wiarygodność badania. Posiadanie informacji o stosowanej interwencji może wpływać na wyniki, zwłaszcza dla subiektywnych punktów końcowych, takich jak ocena jakości życia (punkty raportowane przez pacjentów – kwestionariusze oceniające występowanie i nasilenie objawów związanych z chorobą, jak np. uczucie duszności) czy ocena bezpieczeństwa terapii (zdarzenia niepożądane zgłaszane przez pacjentów, jak np. ból głowy). W badaniach dla tezepelumabu oraz pozostałych analizowanych komparatorów (benralizumab, dupilumab, mepolizumab) utrzymywano podwójne zaślepienie, co dodatkowo odróżnia badania dotyczące omalizumabu. W badaniach bez zaślepienia nie wprowadzono placebo, więc właściwie obecne tam było porównanie OMA + SOC vs SOC, ale na potrzeby uproszczenia stosowanych skrótów używano przyjętych w całym raporcie sformułowań OMA vs PBO.
- Włączone próby były zróżnicowane pod względem liczebności – najliczniejsze były badania *QUEST* (łącznie 1902 chorych) i *NAVIGATOR* (łącznie 1059 pacjentów), a najmniejsze próby *Hoshino 2012* (łącznie 30 chorych) i *ALIZE* (łącznie 103 chorych).

14 Wnioski końcowe

Tezepelumab, to nowy lek biologiczny, który jest przeciwciałem blokującym aktywność nabłonkowej cytokiny – limfopoetyny zrębu grasicy (TSLP), poprzez związanie się z nią i uniemożliwienie jej przyłączenia się do receptora. W przebiegu astmy, czynniki wyzwalające, zarówno alergiczne jak i niealergiczne, wywołują wytwarzanie TSLP. Z uwagi na fakt, że TSLP znajduje się na szczycie kaskady zapalnej w astmie, zahamowanie jej działania poprzez podanie tezepelumabu powoduje zmniejszenie stężenia wielu biomarkerów i cytokin związanych ze stanem zapalnym dróg oddechowych, w tym tych biomarkerów charakterystycznych dla fenotypu alergicznego oraz eozynofilowego/Th2-zależnego astmy – eozynofilii i IgE. Umożliwia to efektywne działanie leku niezależnie od fenotypu astmy ciężkiej oraz obecności biomarkerów.

Na podstawie wiarygodnych badań klinicznych z randomizacją i zaślepieniem wykazano, że tezepelumab w porównaniu ze standardowym leczeniem wykazuje istotną statystycznie korzyść poprzez zmniejszenie rocznej częstości zaostrzeń astmy, poprawę czynności płuc, poprawę kontroli astmy i jakości życia pacjentów. Ponadto podczas leczenia TEZ nie raportuje się częściej żadnych istotnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu ze standardowym leczeniem, z wyjątkiem większej częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Szeroka metaanaliza sieciowa wskazuje, że efektywność kliniczna tezepelumabu kształtuje się co najmniej na podobnym poziomie, jak innych leków biologicznych, refundowanych obecnie w warunkach polskich.

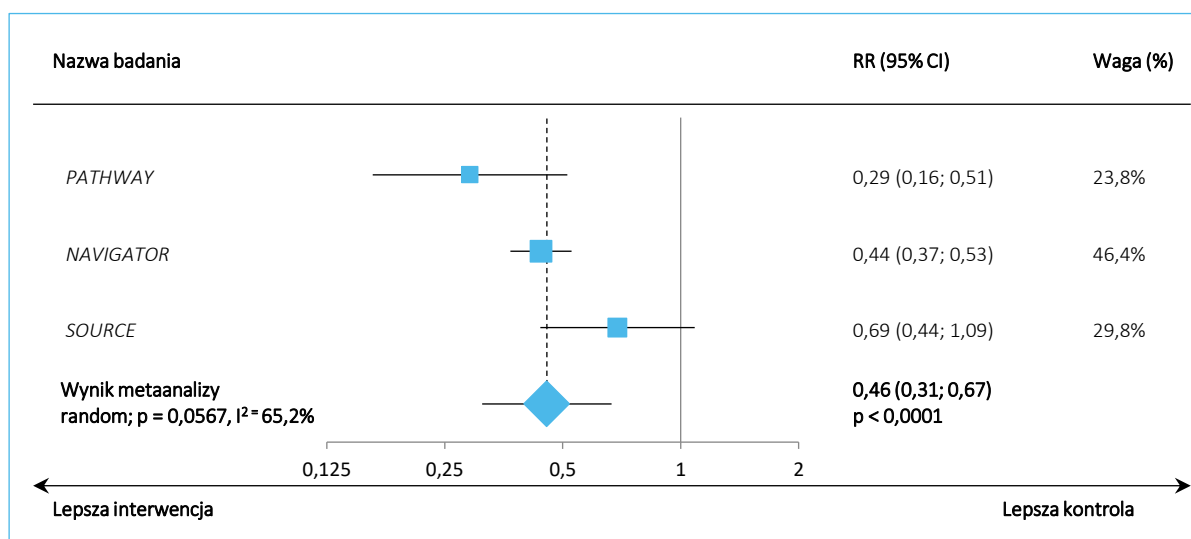
Refundacja leczenia tezepelumabem w ramach programu lekowego pozwoli na objęcie leczeniem biologicznym pacjentów bez obecności odpowiednich biomarkerów fenotypu astmy, obecnie pozbawionych dostępu do jakiegokolwiek terapii biologicznej, u których w chwili obecnej nierzadko stosuje się obciążające dla organizmu GKS systemowe. Z drugiej strony, w przypadku pacjentów spełniających kryteria włączenia do obecnego programu lekowego, zwiększy spektrum dostępnych leków biologicznych.

15 Załączniki

15.1 Analiza wrażliwości – wyniki metaanaliz skuteczności klinicznej wszystkich ocenianych badań TEZ vs placebo

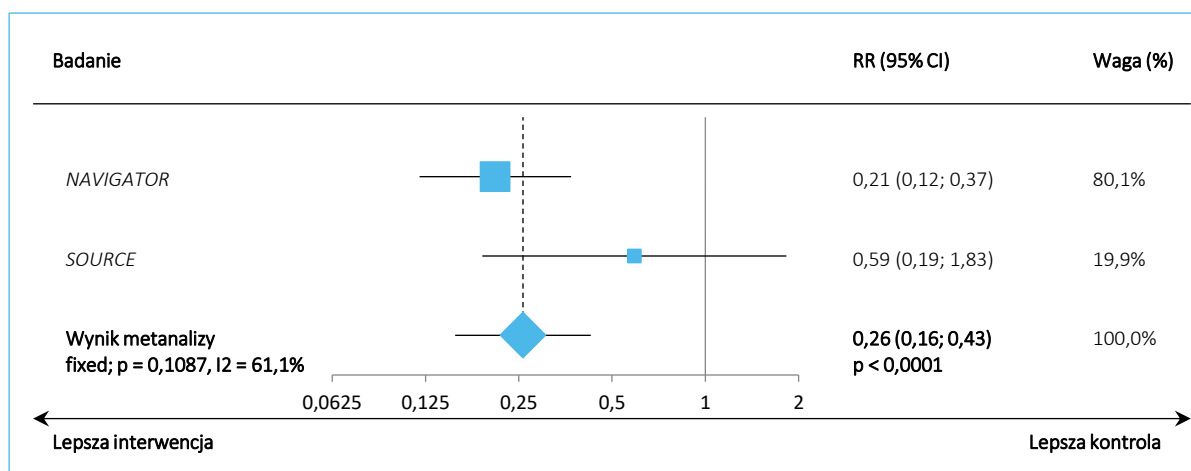
15.1.1 Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER)

Wykres 163. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.



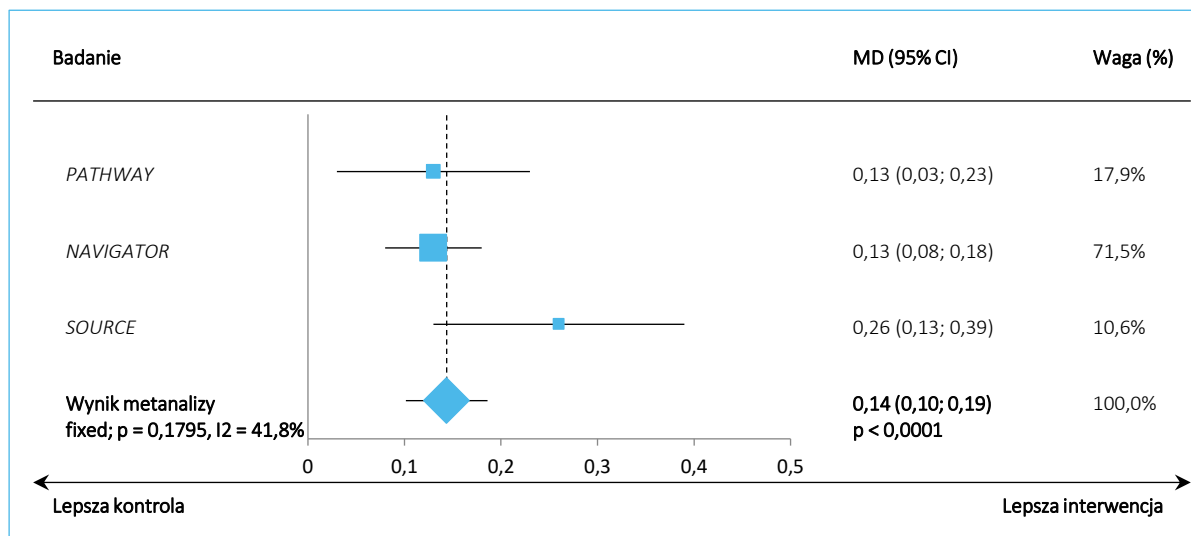
15.1.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym

Wykres 164. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badania *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.



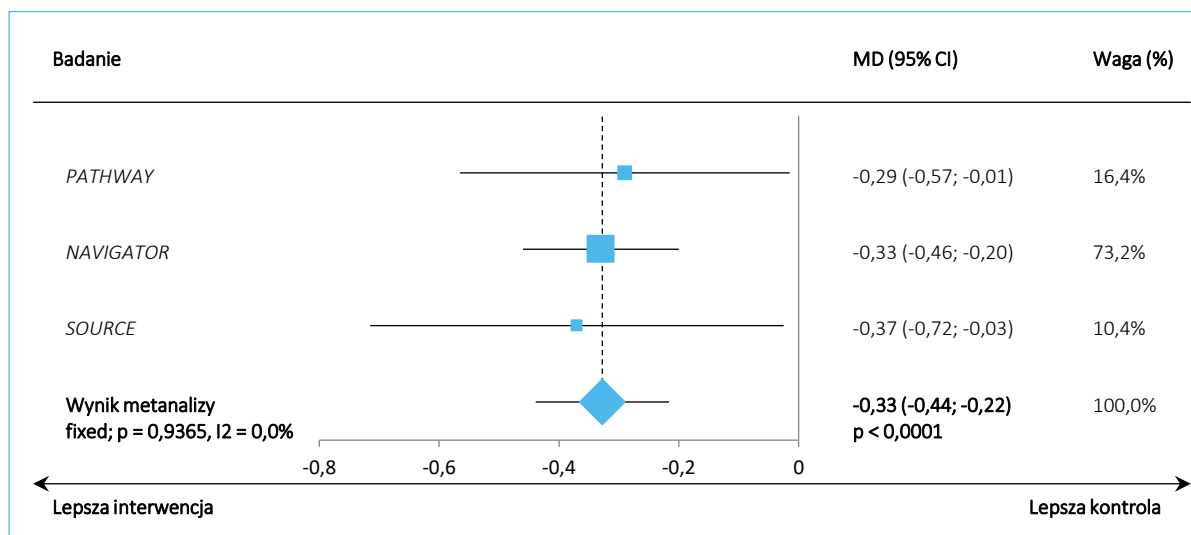
15.1.3 Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD

Wykres 165. Metaanaliza zmiany wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.



15.1.4 Zmiany średniego wyniku ACQ-6

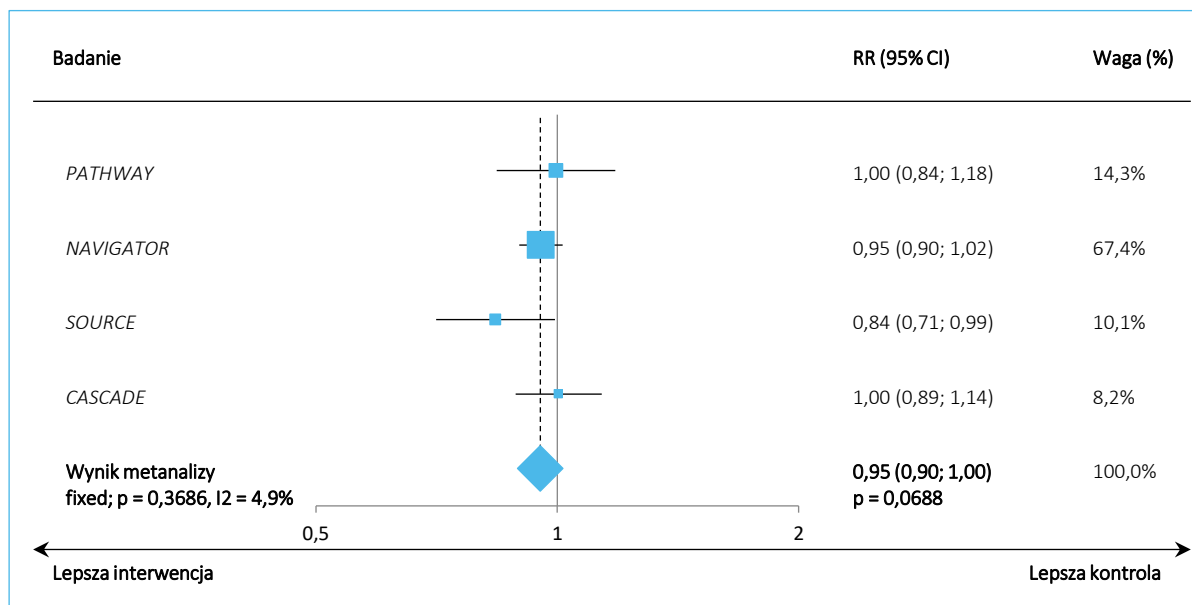
Wykres 166. Zmiana średniego wyniku ACQ-6, TEZ vs PBO/SoC; populacja ITT, badania *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.



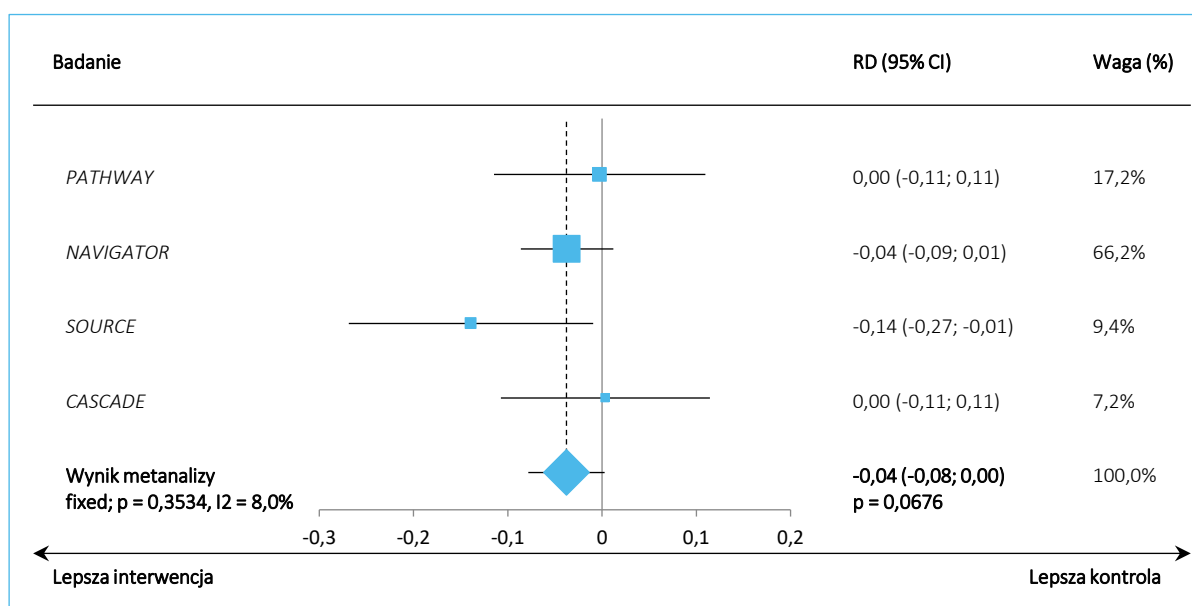
15.1 Analiza wrażliwości – wyniki metaanaliz oceny bezpieczeństwa wszystkich ocenianych badań TEZ vs placebo

15.1.1 Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AEs)

Wykres 169. Ryzyko względne (RR) pojawienia się jakiegokolwiek AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*.

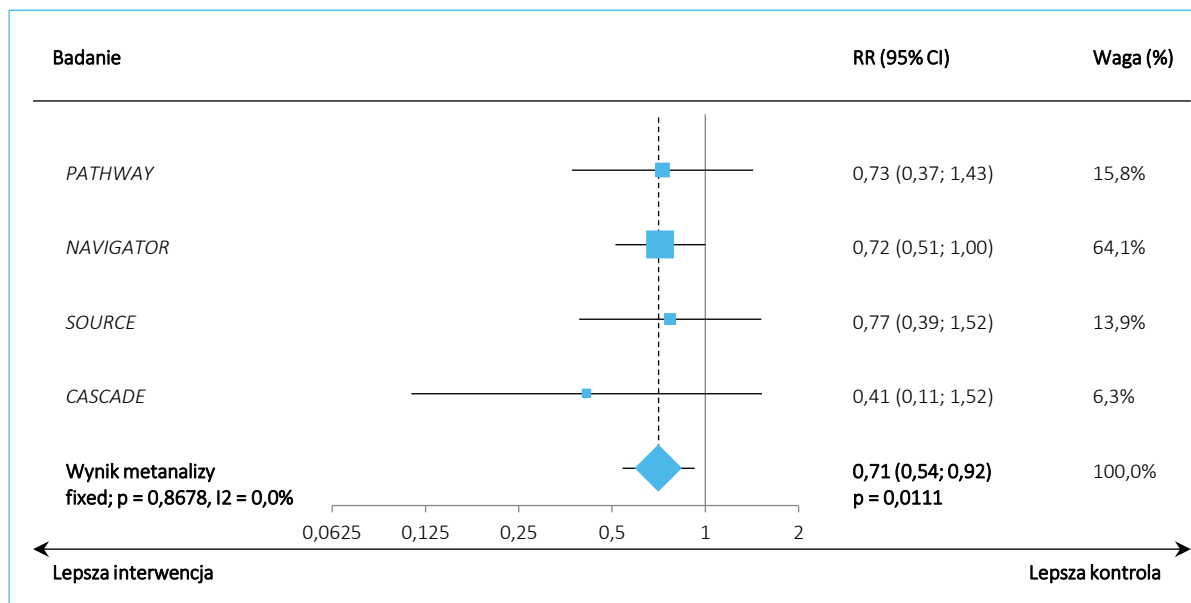


Wykres 170. Różnica ryzyka (RD) pojawienia się jakiegokolwiek AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE*, *CASCADE*.

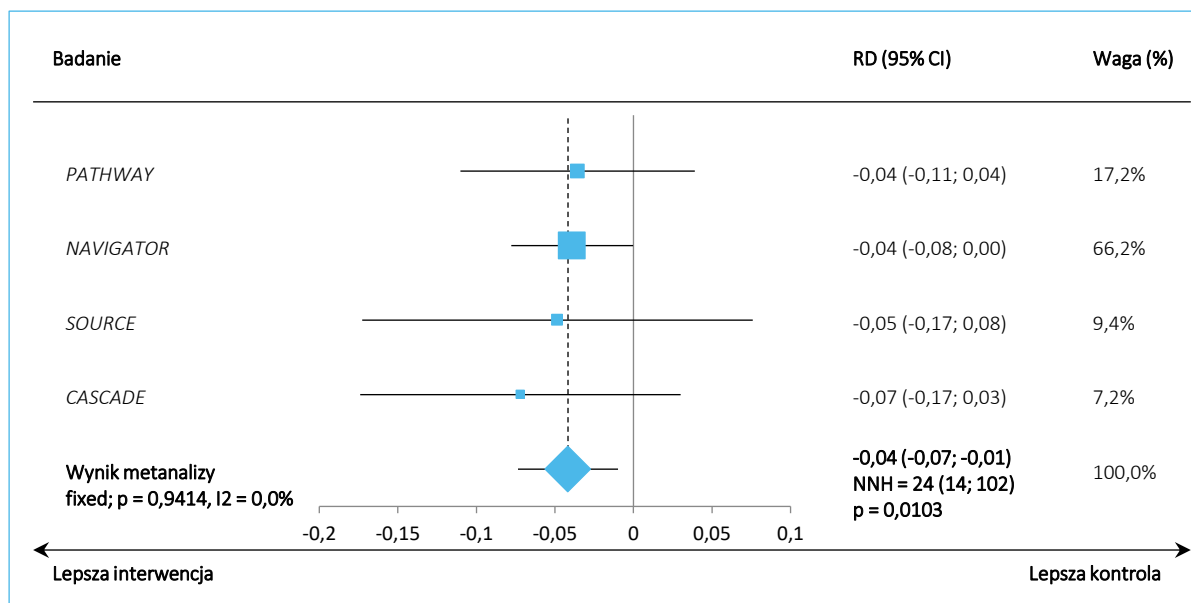


15.1.2 Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs)

Wykres 171. Ryzyko względne (RR) pojawienia się SAEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

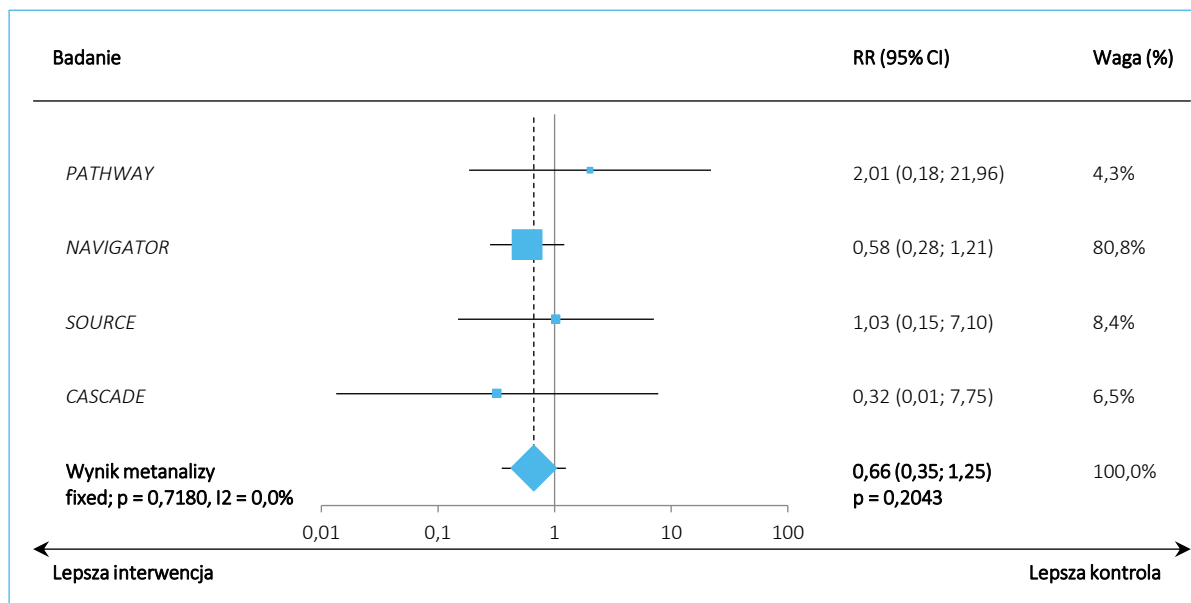


Wykres 172. Różnica ryzyka (RD) pojawienia się SAEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

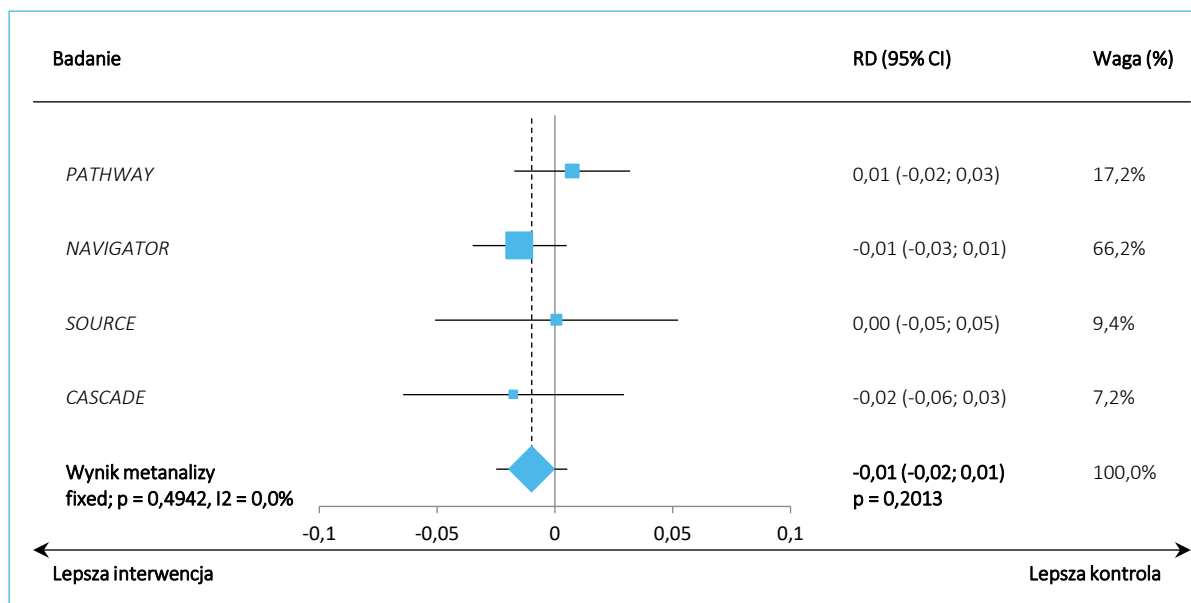


15.1.3 Zakończenie leczenia z powodu AEs

Wykres 173. Ryzyko względne (RR) zakończenia leczenia z powodu AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

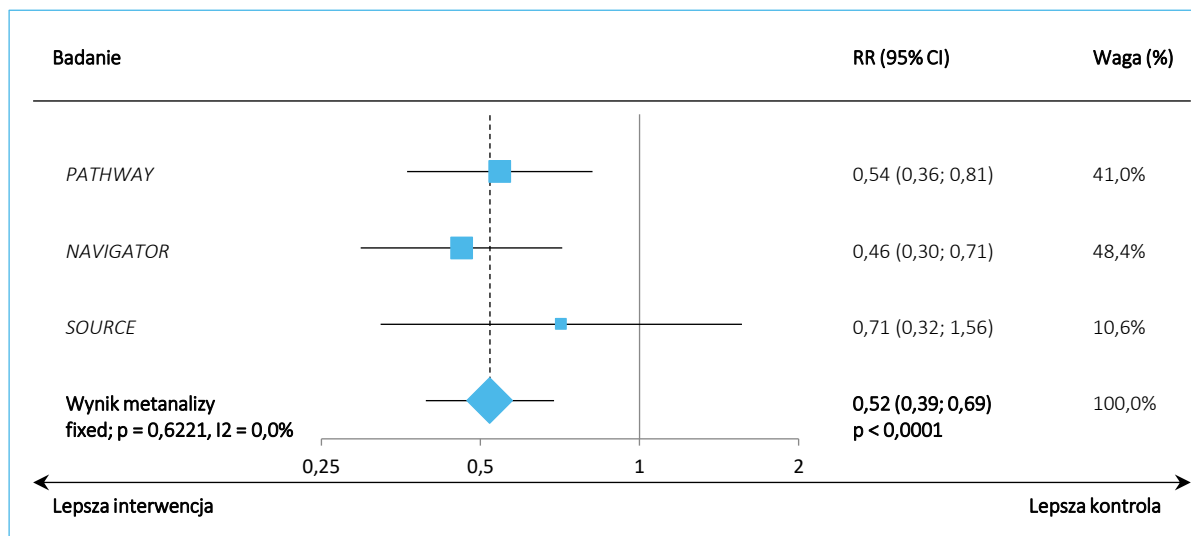


Wykres 174. Różnica ryzyka (RD) zakończenia leczenia z powodu AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

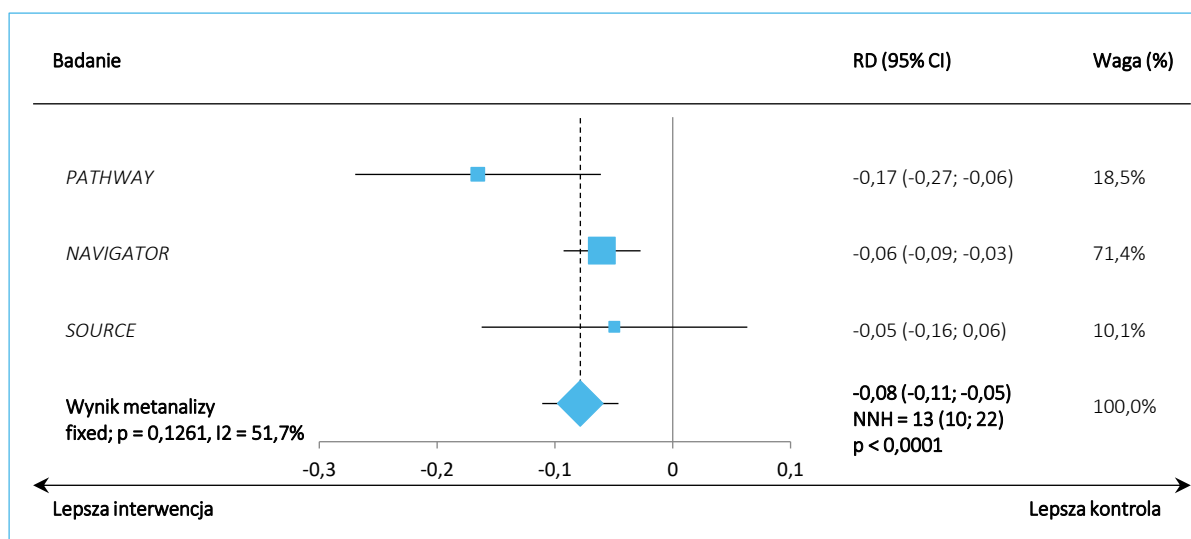


15.1.4 Nasilenie objawów astmy

Wykres 175. Ryzyko względne (RR) nasilenia objawów astmy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

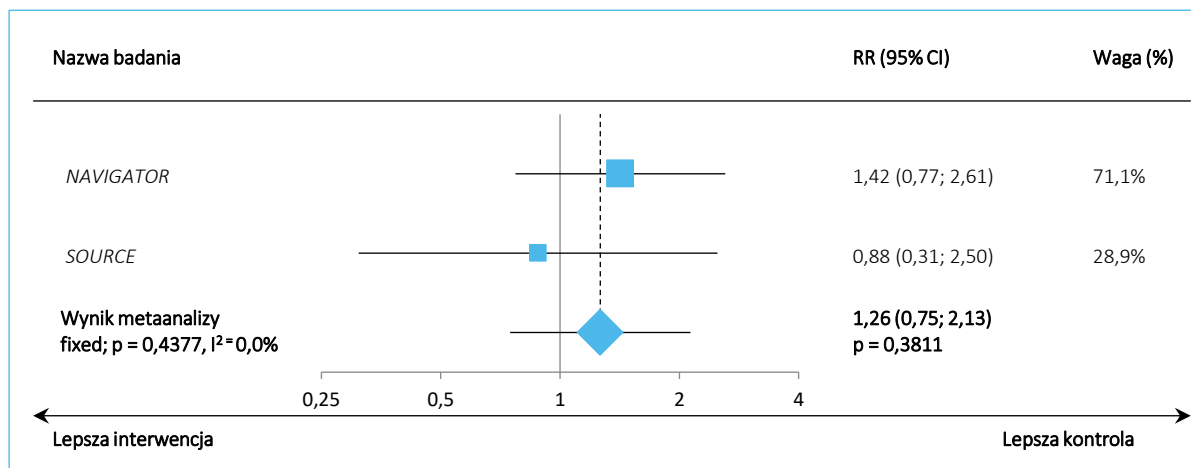


Wykres 176. Różnica ryzyka (RD) nasilenia objawów astmy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

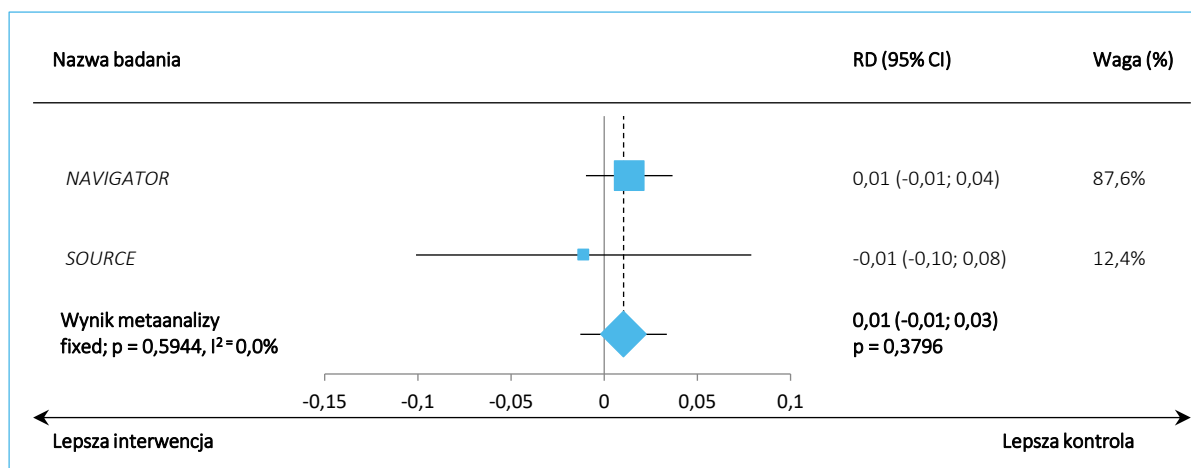


15.1.5 Bakteryjne zapalenie oskrzeli

Wykres 177. Ryzyko względne (RR) wystąpienia bakteryjnego zapalenia oskrzeli; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

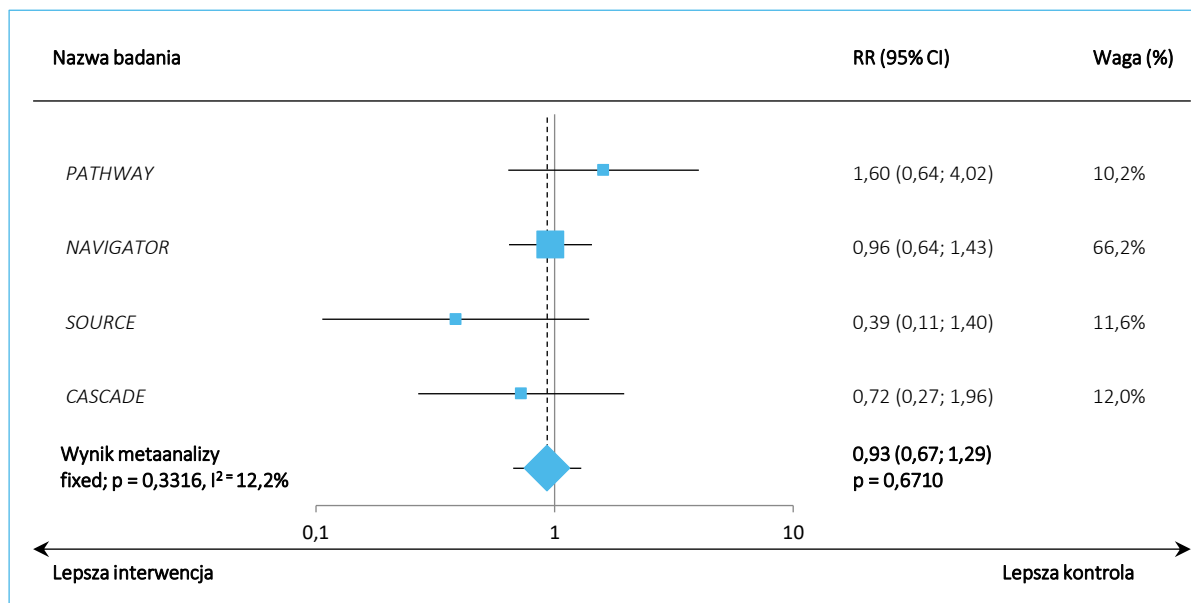


Wykres 178. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia bakteryjnego zapalenia oskrzeli; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

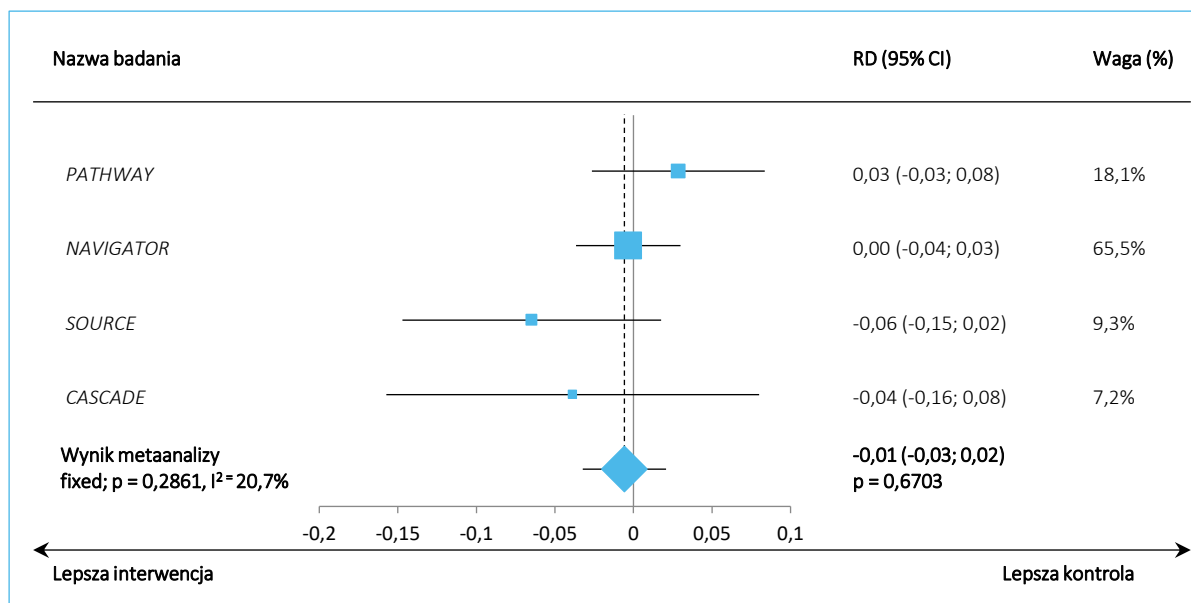


15.1.6 Ból głowy

Wykres 179. Ryzyko względne (RR) wystąpienia bólu głowy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

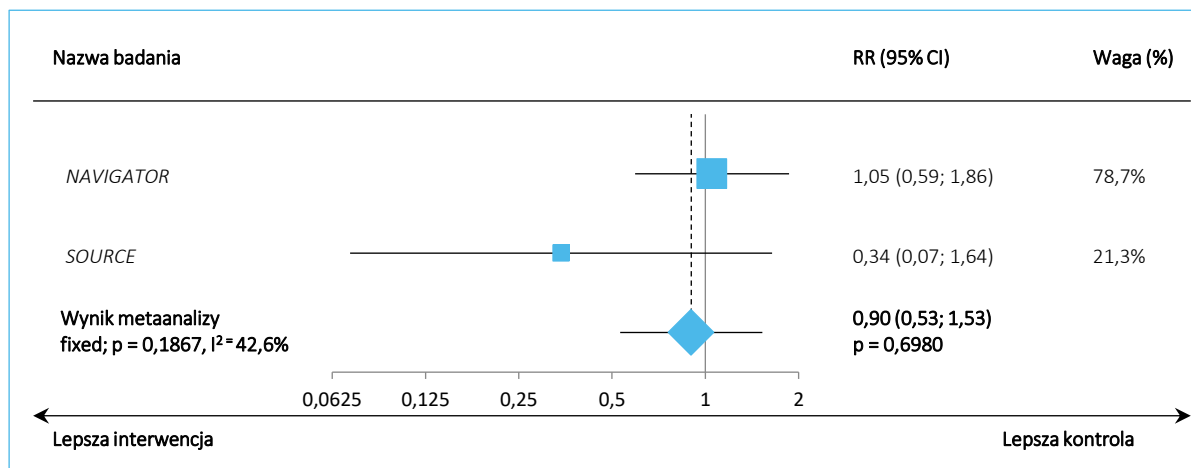


Wykres 180. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia bólu głowy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

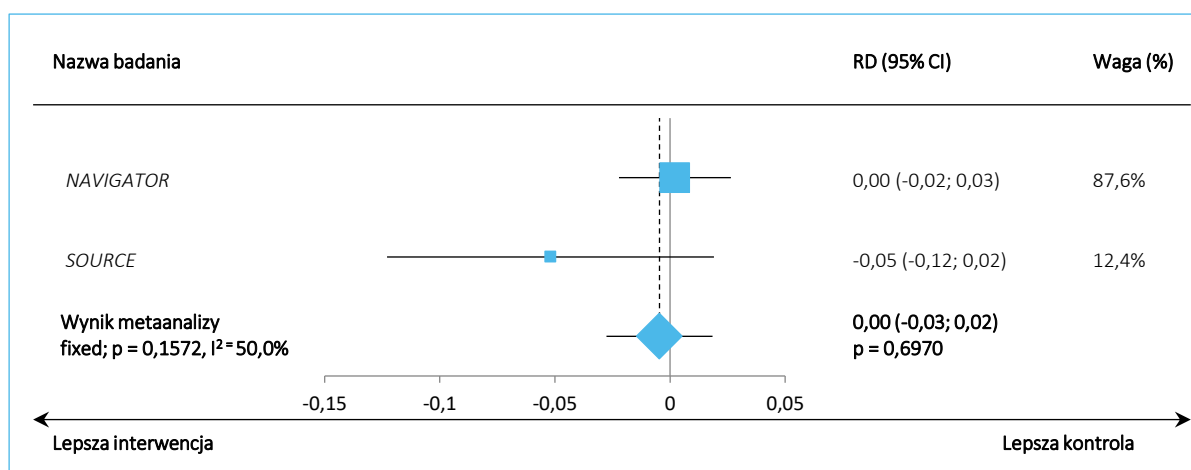


15.1.7 Naciski tężnicze

Wykres 181. Ryzyko względne (RR) występowania naciski tężniczego; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań NAVIGATOR oraz SOURCE.

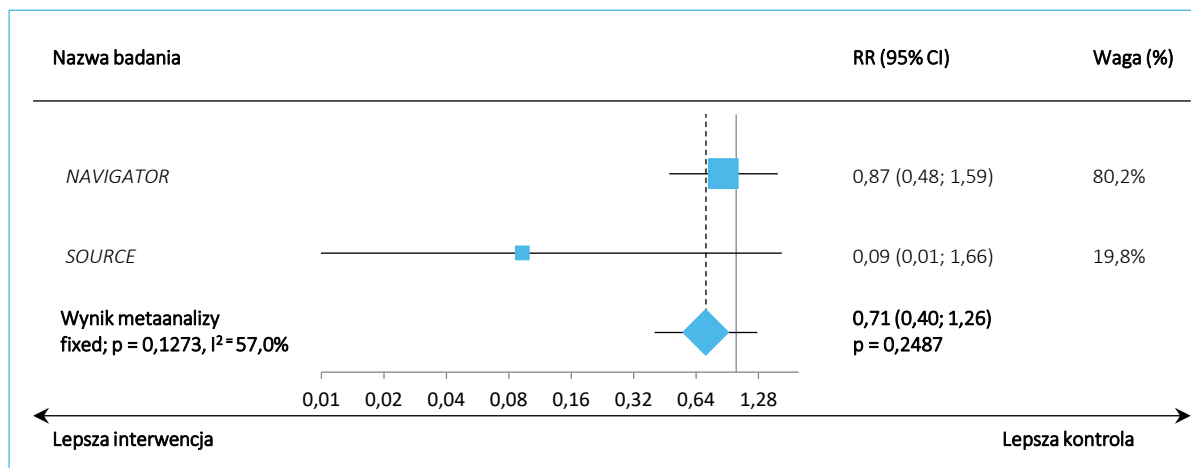


Wykres 182. Różnica ryzyka (RD) występowania naciski tężniczego; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań NAVIGATOR oraz SOURCE.

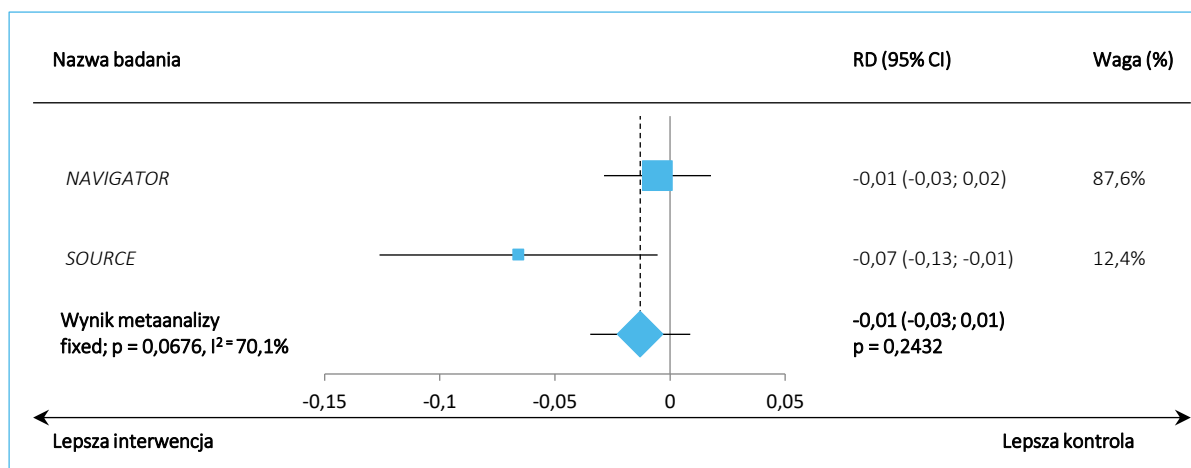


15.1.8 Objawy grypopodobne

Wykres 183. Ryzyko względne (RR) wystąpienia objawów grypopodobnych; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań NAVIGATOR oraz SOURCE.

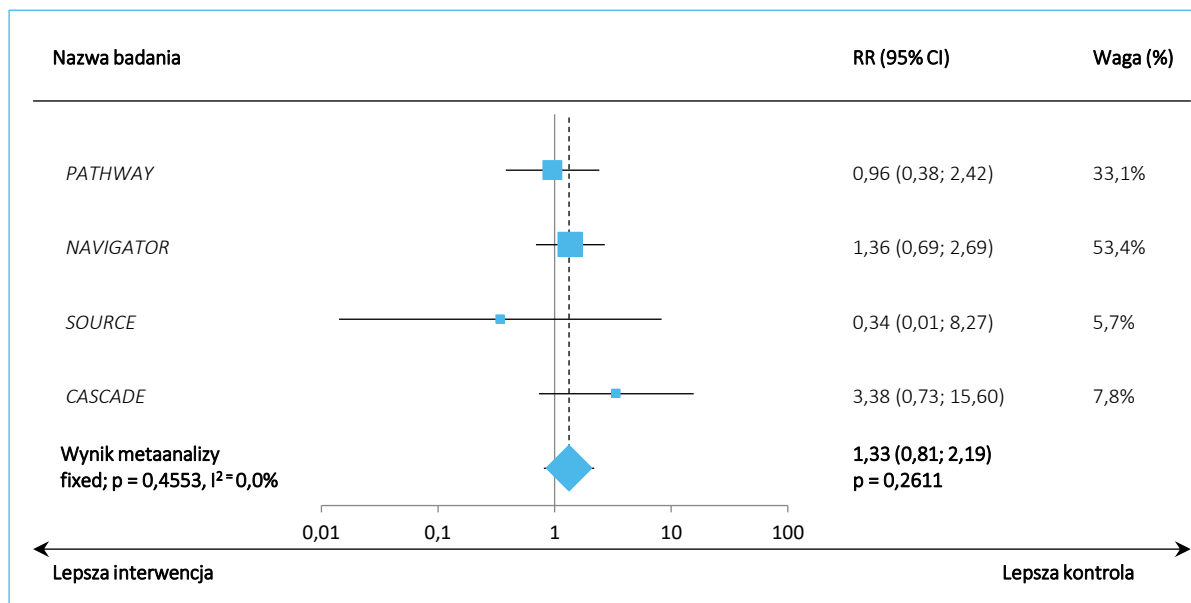


Wykres 184. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia objawów grypopodobnych; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań NAVIGATOR oraz SOURCE.

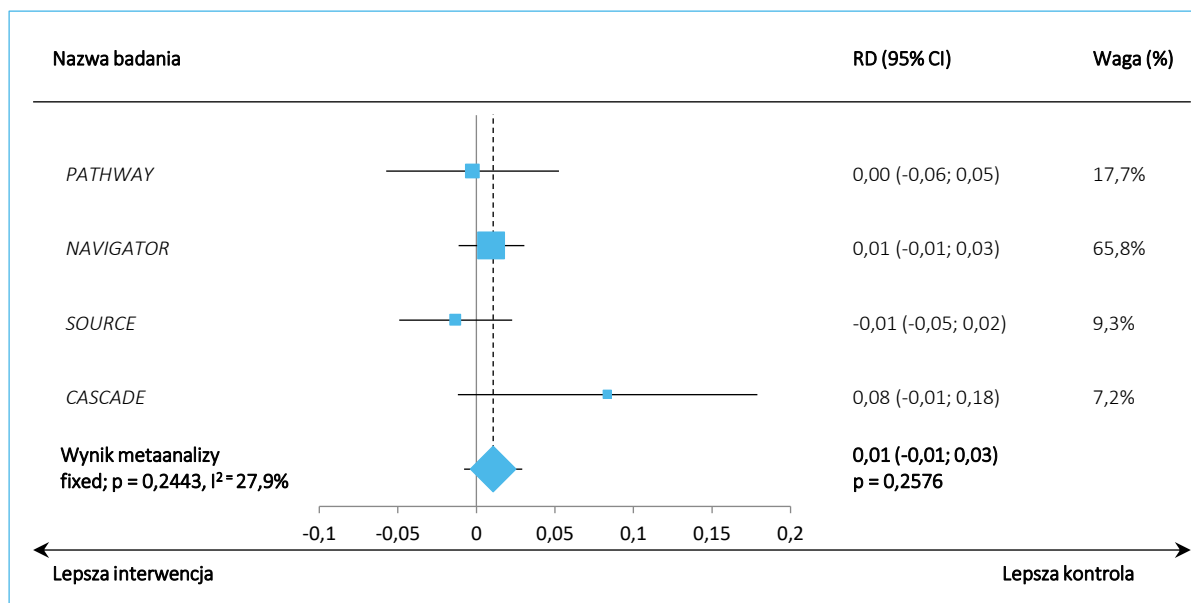


15.1.9 Reakcje w miejscu iniekcji

Wykres 185. Ryzyko względne (RR) wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

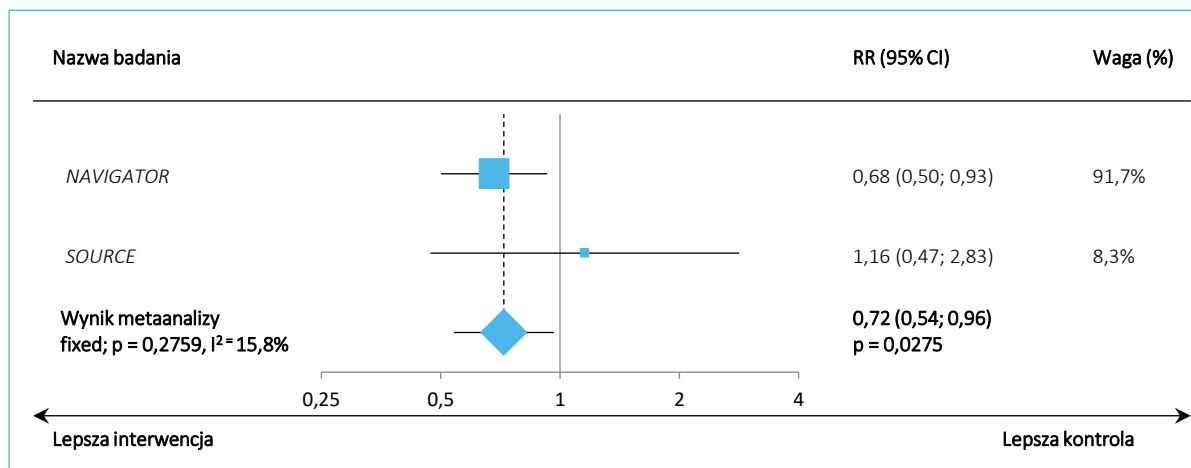


Wykres 186. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

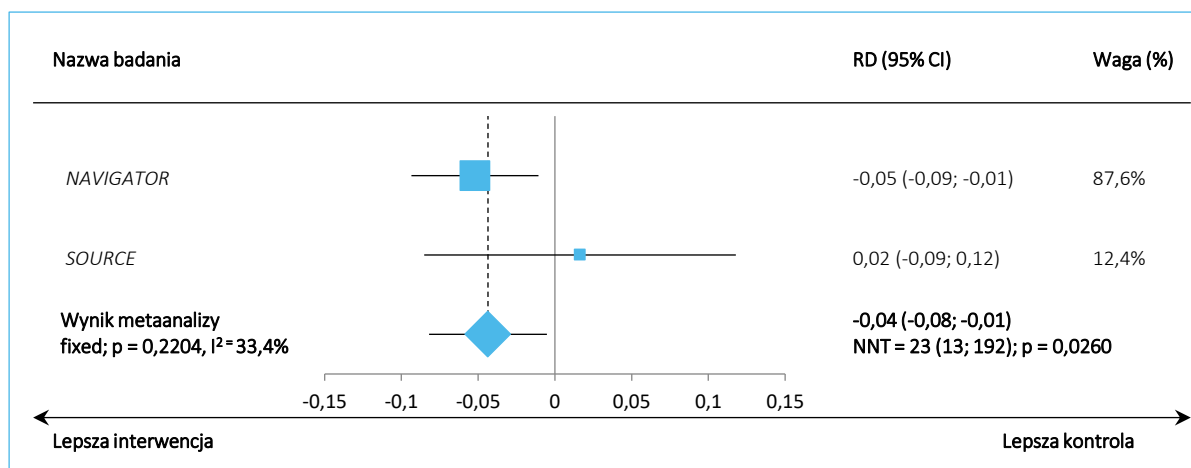


15.1.10 Zakażenia górnych dróg oddechowych

Wykres 187. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań NAVIGATOR oraz SOURCE.

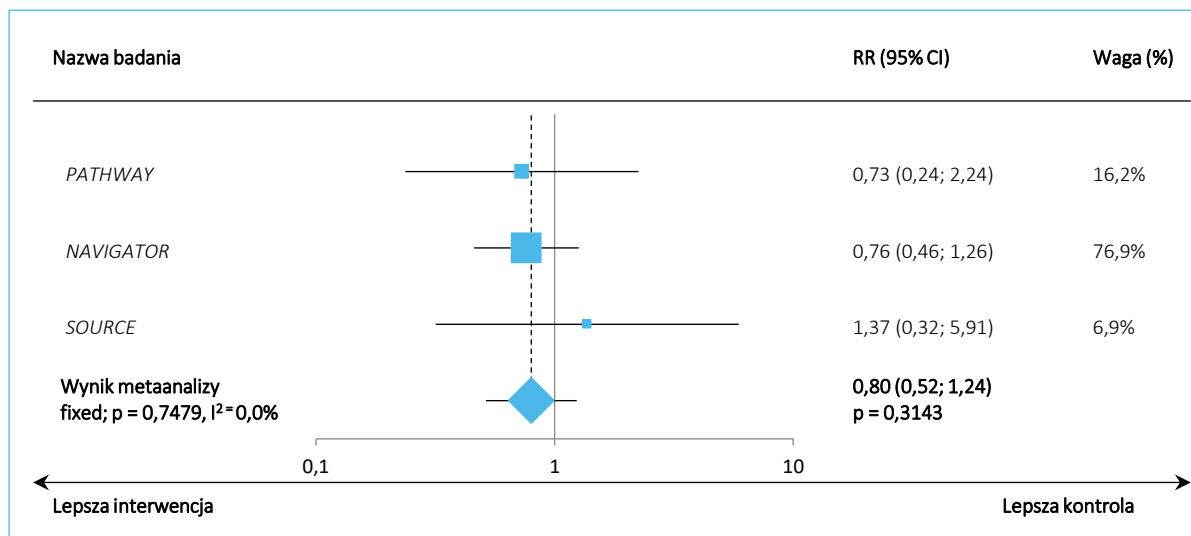


Wykres 188. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań NAVIGATOR oraz SOURCE.

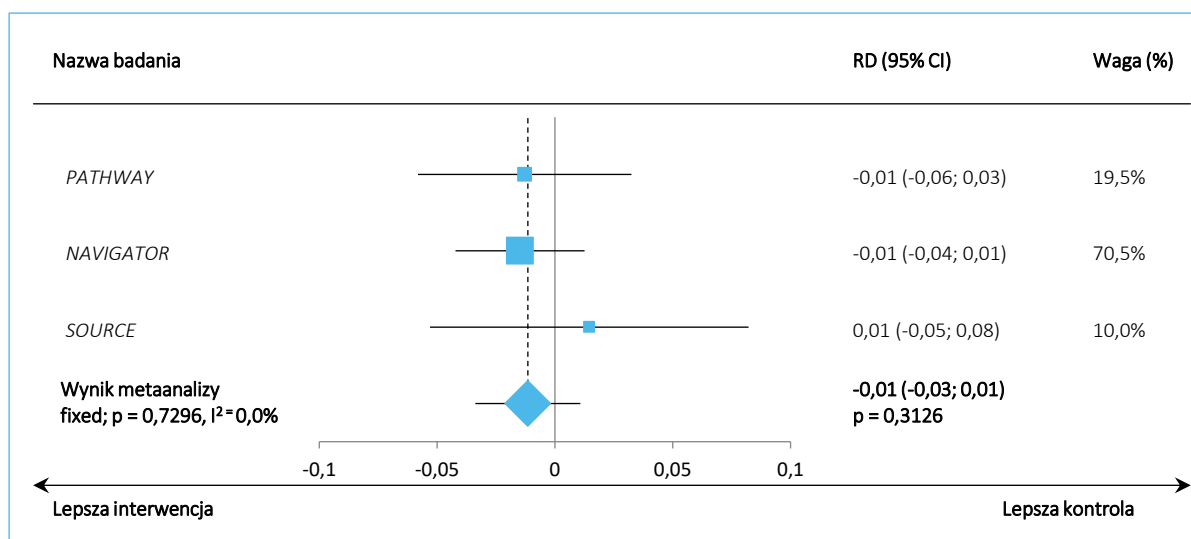


15.1.11 Zapalenie oskrzeli

Wykres 189. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zapalenia oskrzeli; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE*.

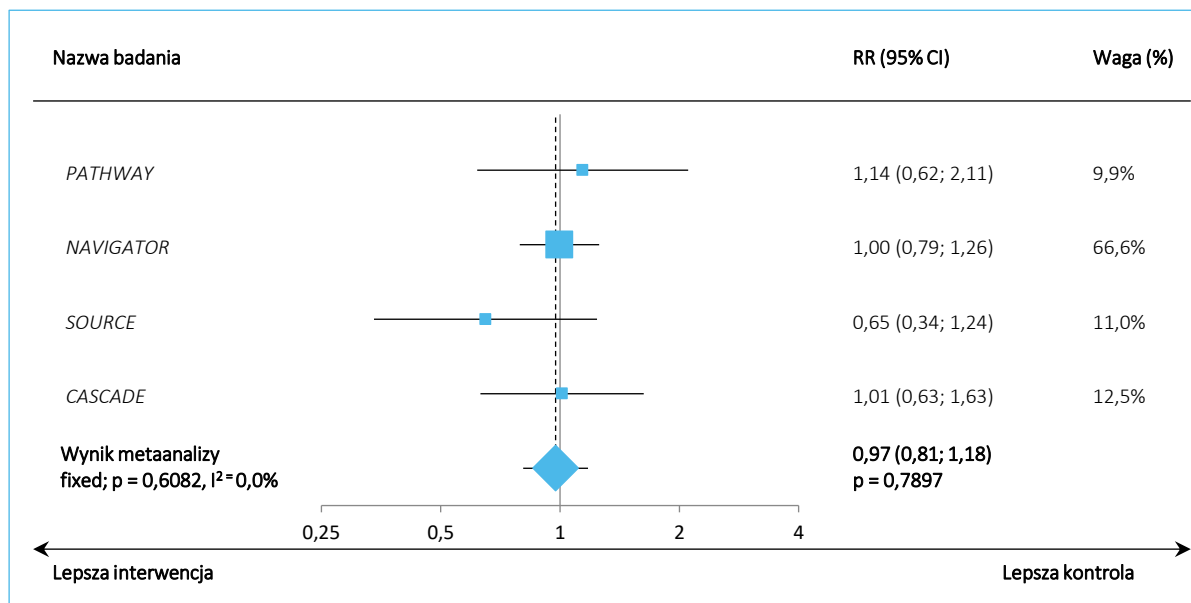


Wykres 190. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zapalenia oskrzeli; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE*.

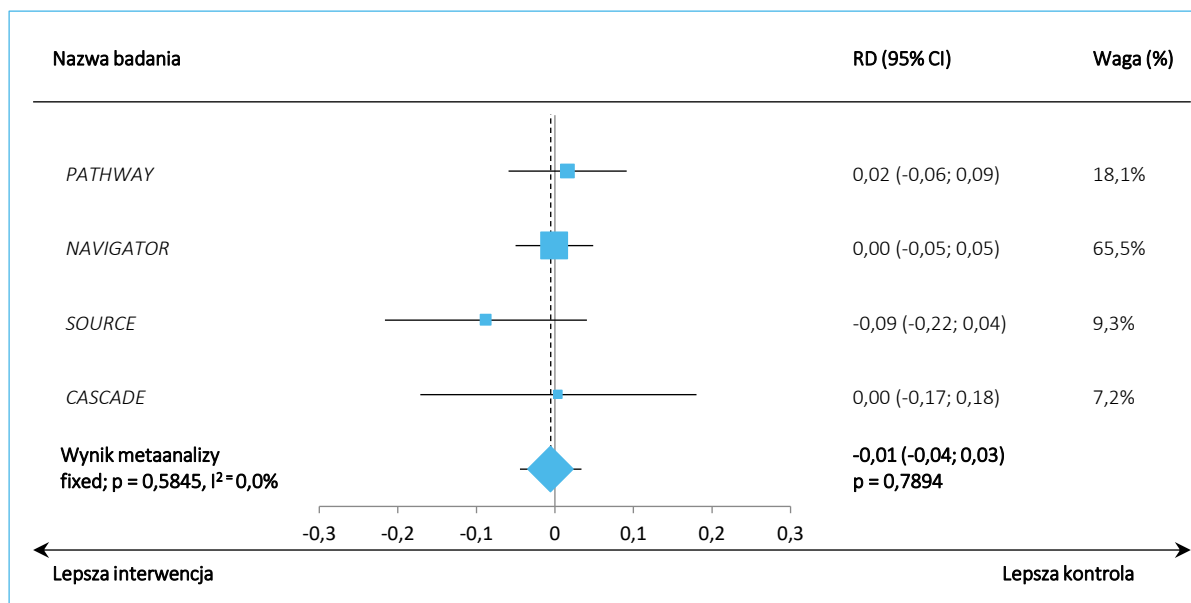


15.1.12 Zapalenie śluzówki nosa i gardła

Wykres 191. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

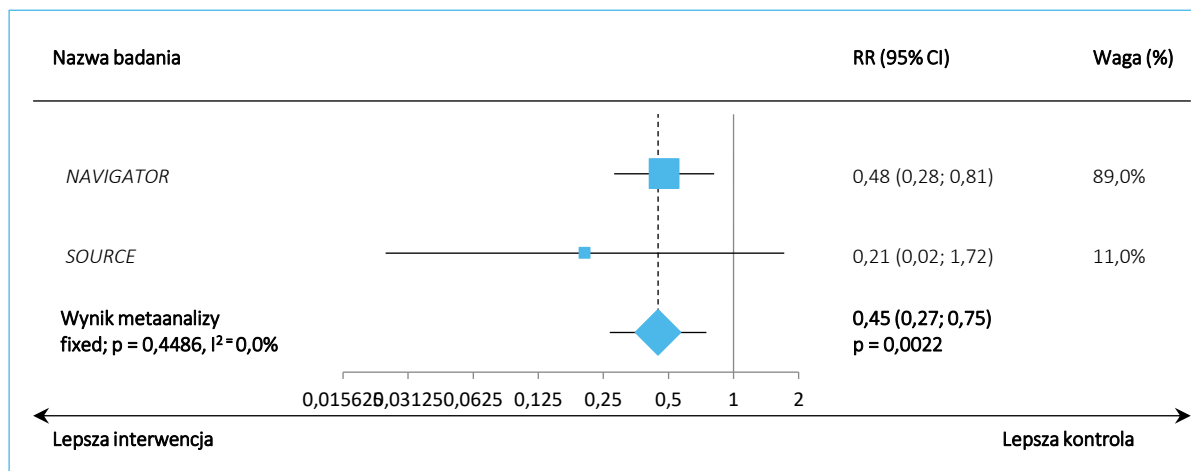


Wykres 192. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *PATHWAY*, *NAVIGATOR*, *SOURCE* oraz *CASCADE*.

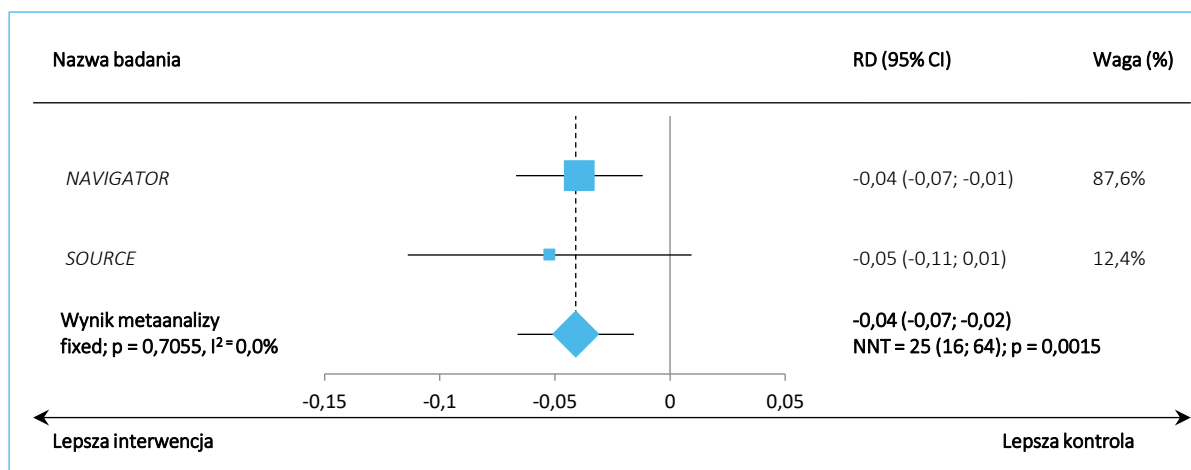


15.1.13 Zapalenie zatok

Wykres 193. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zapalenia zatok; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

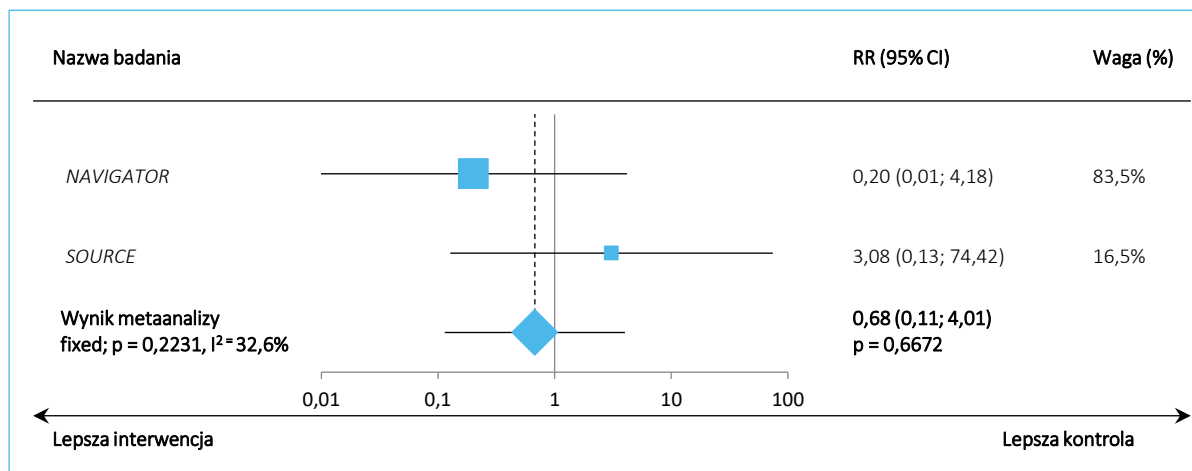


Wykres 194. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zapalenia zatok; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.

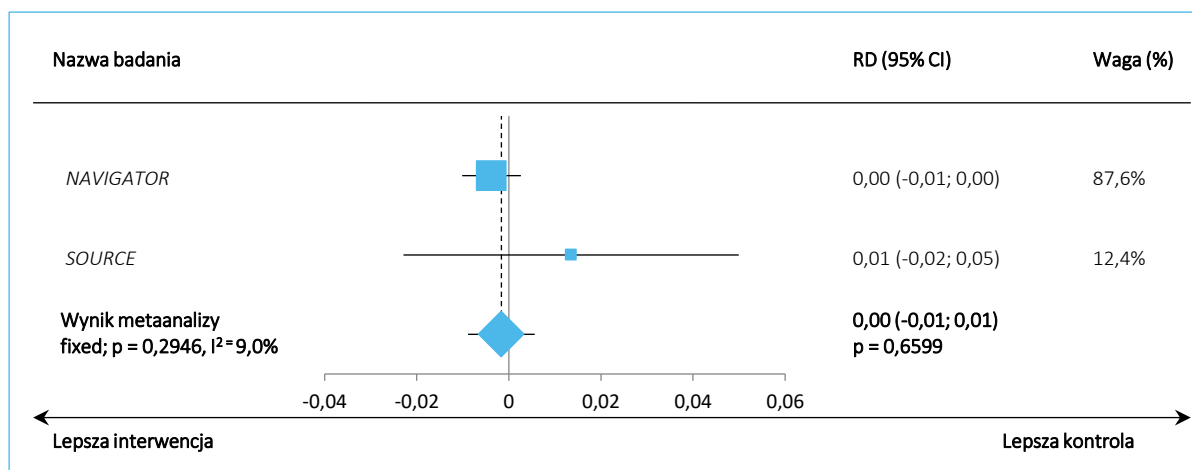


15.1.14 Zgon

Wykres 195. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zgonu; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.



Wykres 196. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zgonu; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań *NAVIGATOR* oraz *SOURCE*.



15.2 Szczegółowe zestawienie wszystkich kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Tabela 295. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – jednostka chorobowa oraz choroby towarzyszące; badania *CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.*

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
anty-TLSP	TEZ	CASCADE	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 do ≤ 75 lat masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą odwracalność obturacji: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml w okresie poprz. 12 mies. poranna wartość należytnej FEV1 preBD $> 50\%$ i > 1 l (podczas 1 lub 2 wizyty) 	<ul style="list-style-type: none"> wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ podczas 1 lub 2 wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana chor. towarzysząca w wywiadzie, która w opinii badacza/monitora medycznego może zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub zakłócać ocenę badanego produktu lub zmniejszać zdolność uczestnika do udziału w badaniu (np. zaburzenia sercowo-naczyniowe, żółdkowo-jelitowe, wątrobowe, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, zakaźne, endokrynologiczne, metaboliczne, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne zaburzenia fizyczne) jakakolwiek klinicznie istotna chor. płuc, inna niż astma (np. czynne zakażenie płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuc, niedobór alfa 1 antytrypsyny lub pierwotna dyskineza rzęsek) lub chor. płucne lub ogólnoustrojowe, inne niż astma związane z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej (np. alergiczna aspergiloza/mykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churga Straussa, zespół hipereozynofilowy) istotnie klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (z 1 i 3 wizyty), badania fizykalnego, parametrów życiowych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na niebezpieczeństwo lub mogą wpłynąć na wyniki badania lub zdolność uczestnika do udziału w badaniu

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywna choroba wątroby, w tym żółtaczką lub AST, ALT lub ALP >2×GGN (wyniki laboratoryjne z 1 wizyty) ▪ nowotwór w wywiadzie, z wyj. wyleczonego raka podstawonokomórkowego lub raka in situ szyjki macicy ≥12 mies. przed 1 wizytą lub innych nowotworów złośliwych wyleczonych ≥5 lat przed 1 wizytą ▪ zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające stos. antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu <2 tyg. przed 1 wizytą ▪ klinicznie istotne zakażenie lub leczenie antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi w okresie <2 tyg. przed 1 wizytą ▪ zakażenie pasożytnicze, nieleczone lub nieodpowiadające na standardowe leczenie ≤6 mies. od 1 wizyty ▪ gruźlica wymagająca leczenia w ≤12 mies. przed 1 wizytą ▪ zakażenie HBV lub HCV; dopuszczano do badania os. zaszczepione przeciw HBV bez przebytego zakażenia w wywiadzie oraz wyleczone osoby zakażone HCV ▪ udokumentowane zakażenie HIV lub przyjmowanie leków antyretrowirusowych ▪ nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego preparatu w wywiadzie lub alergia na leki lub inne substancje, które w opinii badacza lub monitora medycznego stanowią przeciwwskazanie do ich udziału ▪ reakcja anafilaktyczna na jakąkolwiek terapię biologiczną w wywiadzie ▪ udokumentowana chor. kompleksu immunologicznego [antygen-przeciwciało] (reakcje nadwrażliwości typu III) na terapię biologiczną ▪ stwierdzone lub podejrzewane w wywiadzie: immunosupresja, dysfunkcja immunologiczna lub dysregulacja immunologiczna, które mogą obejmować m.in: zespół Guillain-Barré, inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. histoplazmoza, listerioza, kokcydioidomykoza, pneumocystoza, aspergiloza) lub niezwykle częste, nawracające lub długotrwałych zakażenia, według oceny badacza

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble-stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
					<ul style="list-style-type: none"> allogeniczny przeszczep szpiku kostnego zaostrzenie skutkujące hospitalizacją lub wymagające stos. OCS ≤6 tyg. od włączenia do badania >3 zaostrzenia astmy wymagające stos. OCS lub hospitalizacji w okresie ≤12 mies. przed 1 wizytą zaostrzenie wymagające intubacji lub przyjęcia na SOR w poprzednim roku
	NAVIGATOR	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥12 do ≤80 lat masa ciała ≥40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥12 mies. przed 1 wizytą odwracalność obturacji postBD: FEV1 ≥12% i ≥200 ml podczas skryningu lub w okresie poprz. 12 mies. poranna wartość należącej FEV1 preBD <80%, (<90% u os. 12-17 lat) 	<ul style="list-style-type: none"> wynik ACQ-6 ≥1,5 podczas skryningu ≥1 z nast. w czasie poprz. ≤7 dni: <ul style="list-style-type: none"> wynik ≥1 dla objawów dziennych lub nocnych >2 dni ≥1 przebudzenie z pow. astmy – stos. SABA >2 dni ≥2 udokumentowane zaostrzenia astmy ¹ ≤12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> niekontrolowana chor. towarzysząca w wywiadzie, która w opinii badacza/monitora medycznego może zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub zakłócać ocenę badanego produktu lub zmniejszać zdolność uczestnika do udziału w badaniu (np. zaburzenia sercowo-naczyniowe, żółdkowo-jelitowe, wątrobowe, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, zakaźne, endokrynologiczne, metaboliczne, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne zaburzenia fizyczne) jakakolwiek klinicznie istotna chor. płuc, inna niż astma (np. czynne zakażenie płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuc, niedobór alfa 1 antytrypsyny lub pierwotna dyskineza rzęsek) lub chor. płucne lub ogólnoustrojowe, inne niż astma związane z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej (np. alergiczna aspergiloza/mykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churga Strauss, zespół hipereozynofilowy) istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, badania fizykalnego, parametrów życiowych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na niebezpieczeństwo lub mogą wpłynąć na wyniki badania lub zdolność uczestnika do udziału w badaniu aktywna choroba wątroby, w tym żółtaczkę lub AST, ALT lub ALP >2×GGN nowotwór w wywiadzie, z wyj. wyleczonego raka podstawonokomórkowego lub raka in situ szyjki macicy ≥12

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
					<p>mies. przed 1 wizytą lub innych nowotworów złośliwych wyleczonych ≥ 5 lat przed 1 wizytą</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające stos. antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu <2 tyg. przed 1 wizytą lub w okresie run-in ▪ klinicznie istotne zakażenie w okresie <2 tyg. przed 1 wizytą lub w okresie run-in ▪ zakażenie pasożytnicze, nieleczone lub nieodpowiadające na standardowe leczenie ≤ 6 mies. od 1 wizyty ▪ gruźlica wymagająca leczenia w ≤ 12 mies. przed 1 wizytą ▪ zakażenie HBV lub HCV; dopuszczano do badania os. zaszczone przeciw HBV ▪ udokumentowane zakażenie HIV lub przyjmowanie leków antyretrowirusowych ▪ nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego preparatu w wywiadzie lub alergia na leki lub inne substancje, które w opinii badacza lub monitora medycznego stanowią przeciwwskazanie do ich udziału ▪ reakcja anafilaktyczna na jakąkolwiek terapię biologiczną w wywiadzie ▪ udokumentowana chor. kompleksu immunologicznego [antygen-przeciwciało] (reakcje nadwrażliwości typu III) na terapię biologiczną ▪ allogeniczny przeszczep szpiku kostnego
	<i>PATHWAY</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 do ≤ 75 lat ▪ BMI 18-40 kg/m² ▪ masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą ▪ odwracalność obturacji postBD: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml podczas skryningu (ewent. w okresie poprz. 12 mies.) ▪ os. ≥ 65 lat: RTG klatki piersiowej podczas skryningu lub RTG/TK klatki 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ 2krotnie podczas skryningu (1. pomiar podczas 1 wizyty, 2. pomiar w 2 tyg. z domowego zapisu ePRO lub podczas 3 wizyty) ▪ ≥ 1 z nast. w czasie poprz. ≤ 7 dni (4 wizyta, odczyt ePRO): <ul style="list-style-type: none"> – wynik ≥ 1 dla objawów dziennych lub nocnych > 2 dni 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie dysfunkcji strun głosowych, zespołu reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych, hiperwentylacji i napadów paniki lub innych naśladujących astmę ▪ rozpoznanie astmy zawodowej ▪ niekontrolowana chor. towarzysząca w wywiadzie, która w opinii badacza/monitora medycznego może zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub zakłócać ocenę badanego produktu lub zmniejszać zdolność uczestnika do udziału w badaniu; ▪ uczestnicy z dobrze kontrolowaną chor. towarzyszącą (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, choroba

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<p>piersiowej w okresie poprzedz. 12 mies., prawidłowe w opinii badacza dla osoby z astmą (wykluczenie alternatywnej chor. ukł. oddechowego)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ poranna wartość należytą FEV1 preBD $\geq 40\%$ i $\leq 80\%$, podczas 2 wizyt. (1. pomiar podczas 1 lub 2 wizyty, a 2. – 3 wizyty) 	<ul style="list-style-type: none"> – ≥ 1 przebudzenie z pow. astmy wymagające użycia leków ratunkowych – stos. ratującego / doraźnego SABA > 2 dni ▪ ≥ 2 udokumentowane zaostrzenia astmy² lub ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy skutkujące hospitalizacją (≥ 24 h) ≤ 12 mies. przed 1 wizytą 	<p>refluksowa przełyku) na stabilnym schemacie leczenia przez 15 dni przed 1 wizytą kwalifikują się do badania</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jakiegokolwiek współistniejąca chor. ukł. oddechowego, która w opinii badacza / monitora medycznego będzie zakłócać ocenę badanego produktu lub interpretację wyników bezpieczeństwa lub wyników badania (np. POChP, mukowiscydoza, zwłóknienie płuc, bronchiectaza, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zespół Churg-Strausa) ▪ istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (z 1 i 3 wizyty), badania fizykalnego, parametrów życiowych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na niebezpieczeństwo lub mogą wpłynąć na wyniki badania lub zdolność uczestnika do udziału w badaniu ▪ aktywna choroba wątroby, w tym żółtaczką lub AST, ALT lub ALP $> 2 \times$ GGN (wyniki laboratoryjne z 1 i 3 wizyty) ▪ nowotwór w wywiadzie, z wyj. wyleczonego raka podstawonokomórkowego lub raka in situ szyjki macicy ≥ 12 mies. przed 1 wizytą lub innych nowotworów złośliwych wyleczonych ≥ 5 lat przed 1 wizytą ▪ ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające stos. antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 15 dni przed 1 wizytą, w czasie skryningu lub podczas 4 wizyty ▪ klinicznie istotne zakażenie lub leczenie antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi podczas 4 wizyty ▪ zakażenie pasożytnicze, nieleczone lub nieodpowiadające na standardowe leczenie ≤ 24 tyg. od 1 wizyty ▪ aktywna gruźlica lub dodatni wynik testu na jej obecność; osoby z dodatnim / nieokreślonym wynikiem testu QFT-G mogą być włączone warunkowo³ ▪ zakażenie HBV lub HCV; dopuszczano do badania os. zaszczepione przeciw HBV ▪ udokumentowane zakażenie HIV lub przyjmowanie leków antyretrowirusowych

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
		<i>SOURCE</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-80 la masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed 1 wizytą odwracalność obturacji postBD: FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml podczas skryningu lub w okresie poprzedzającym 12 mies. poranna wartość należącej FEV1 preBD $< 80\%$ (podczas 1 lub 2 wizyty) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 udokumentowane zaostrzenie astmy ² ≤ 12 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego preparatu w wywiadzie lub alergia na leki lub inne substancje, które w opinii badacza lub monitora medycznego stanowią przeciwwskazanie do ich udziału reakcja anafilaktyczna na jakąkolwiek terapię biologiczną w wywiadzie udokumentowana chor. kompleksu immunologicznego [antygen-przeciwciało] (reakcje nadwrażliwości typu III) na podanie mAb jakiegokolwiek pierwotne zaburzenia odporności, z wyjątkiem bezobjawowego selektywnego niedoboru IgA lub IgG niekontrolowana chor. towarzysząca w wywiadzie, która w opinii badacza/monitora medycznego może zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub zakłócać ocenę badanego produktu lub zmniejszać zdolność uczestnika do udziału w badaniu (np. zaburzenia sercowo-naczyniowe, żółtkowo-jelitowe, wątrobowe, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, zakaźne, endokrynologiczne, metaboliczne, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne zaburzenia fizyczne) jakakolwiek klinicznie istotna chor. płuc, inna niż astma (np. czynne zakażenie płuc, POChP, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuc, niedobór alfa 1 antytrypsyny lub pierwotna dyskineza rzęsek) lub chor. płucne lub ogólnoustrojowe, inne niż astma związane z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej (np. alergiczna aspergiloza/mykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churga Strauss, zespół hipereozynofilowy) istotnie klinicznie nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, badania fizykalnego, parametrów życiowych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na niebezpieczeństwo lub mogą wpłynąć na wyniki badania lub zdolność uczestnika do udziału w badaniu

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
OMA	<i>Bardelas 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 12 lat ▪ masa ciała ≤ 150 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ całkowity wynik ACT (<i>Asthma Control Test</i>) ≥ 19 oraz spełnienie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nowotwór w wywiadzie, z wyj. wyleczonego raka podstawonokomórkowego lub raka in situ szyjki macicy ≥ 12 mies. przed 1 wizytą lub innych nowotworów złośliwych wyleczonych ≥ 5 lat przed 1 wizytą ▪ zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające stos. antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu < 2 tyg. przed 1 wizytą lub w okresie run-in ▪ klinicznie istotne zakażenie lub leczenie antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi w okresie < 2 tyg. przed 1 wizytą ▪ zakażenie pasożytnicze, nieleczone lub nieodpowiadające na standardowe leczenie ≤ 6 mies. od 1 wizyty ▪ gruźlica wymagająca leczenia w ≤ 12 mies. przed 1 wizytą ▪ zakażenie HBV lub HCV; dopuszczano do badania os. zaszczone przeciw HBV bez przebytego zakażenia w wywiadzie oraz wyleczone osoby zakażone HCV ▪ udokumentowane zakażenie HIV lub przyjmowanie leków antyretrowirusowych ▪ nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego preparatu w wywiadzie lub alergia na leki lub inne substancje, które w opinii badacza lub monitora medycznego stanowią przeciwwskazanie do ich udziału ▪ reakcja anafilaktyczna na jakąkolwiek terapię biologiczną w wywiadzie ▪ udokumentowana chor. kompleksu immunologicznego [antygen-przeciwciało] (reakcje nadwrażliwości typu III) na terapię biologiczną ▪ jakiegokolwiek zaburzenia odporności ▪ allogeniczny przeszczep szpiku kostnego ▪ klinicznie istotne zaostrzenie astmy (w opinii badacza) w tym wymagające użycia kortykosteroidów ogólnoustrojowych lub zwiększenia dawki podtrzymujących OCS w okresie ≤ 30 dni
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ konieczność intubacji z powodu astmy lub wstrząs anafilaktyczny

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble-stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
anty-IgE			<p>alergiczną, leczoną w warunkach ambulatoryjnych</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ astma udokumentowana, diagnoza lekarza ≥ 12 mies. przed skryningiem lub objawy odpowiadające astmie w okresie lekarza ≥ 12 mies. w przypadku gdy diagnoza została postawiona w okresie ostatnich 12 miesięcy przed skryningiem ▪ dodatni wynik testu skórniego lub testu RAST dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu w okresie poprzednich 12 msc. ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<p>≥ 1 kryterium w okresie 4 tyg. poprzedzających skryning:</p> <ul style="list-style-type: none"> – objawy ≥ 2 dni w tyg.; – wybudzenia nocne $\geq 1 \times$ tydzień; – konieczność stosowania SABA doraźnie > 2 dni/tydzień; – FEV1 $\leq 80\%$ w.n. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inna niż astma alergiczna aktywna choroba płuc ▪ podwyższone stężenie całkowitego IgE z powodów innych niż alergia (np. zakażenia pasożytnicze, zespół hiperimmunoglobuliny E) lub połączenie stężenia IgE i masy ciała, które wymagały dawki omalizumabu ≥ 750 mg na 4 tygodnie
	Busse 2013	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 12 lat i < 75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna ▪ stężenie IgE w surowicy ≥ 30- ≤ 1 300 IU/ml ▪ %FEV1 $\geq 80\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ spełnienie kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – ocena objawów dziennych ≥ 1 w ciągu ostatnich 20 dni i średnia ocena objawów $\geq 1,5$ lub – wybudzenia nocne $\geq 4 \times$ w 4-tygodniowym okresie wstępnym (<i>run-in</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ istotne schorzenia/aktywna choroba płuc inna niż astma
	Chanez 2010	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ odpowiedni poziom IgE w surowicy i masa ciała wg tabel dawkowania omalizumabu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna ▪ dodatni wynik testu skórniego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ częste dzienne objawy astmy (≥ 4 dni/tydz.) lub wybudzenia nocne (średnio ≥ 1/tydz.) ▪ częste ciężkie zaostrzenia astmy (≥ 2) ▪ ciężkie zaostrzenia astmy wymagające OCS lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym w okresie ostatniego roku 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niekontrolowane choroby przewlekłe (w tym rak) ▪ podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia ▪ reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ %FEV1 < 80% 		
	<i>ETOPA</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała odpowiednia dla optymalnego stosowania omalizumabu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła (>2 lata), umiarkowana do ciężkiej⁴, alergiczna astma (wg wytycznych NHLBI) ▪ dodatni wynik testu skór- nego dla ≥2 klinicznie istotnych alergenów ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml ▪ odwracalność obturacji- FEV1 ≥12% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ słaba kontrola choroby (≥1 nagła wizyta na oddziale ratunko- wym/hospitalizacja, oraz ≥1 przy- padek konieczności użycia dodat- kowych OCS w okresie ostatniego roku) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywne choroby płuc inne niż astma alergiczna lub po- ważne schorzenia ogólnoustrojowe ▪ upośledzenie odporności, podwyższony poziom IgE w su- rowicy z powodów innych niż atopia
	<i>EXALT</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła, ciężka, nie- kontrolowana astma aler- giczna ▪ dodatni wynik testu skór- nego dla ≥1 całorocznego wziewnego alergenu ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml ▪ %FEV1 40-80% ▪ odwracalność obturacji# 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niewystarczająca kontrola astmy wg wytycznych GINA z 2004 r. ▪ ≥2 zaostrzenia astmy wymagające OCS, pomimo wysokich dawek ICS i LABA w okresie 3 lat przed skryningiem ▪ ≥1 ciężkie zaostrzenie w okresie ostatniego roku 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ astma wywołana aspiryną lub NLPZ ▪ aktywna choroba płuc inna niż astma alergiczna (np. przewlekłe zapalenie oskrzeli, POChP) ▪ istotne choroby towarzyszące ▪ podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia ▪ nieprawidłowe EKG lub wartości parametrów laboratoryj- nych
	<i>EXTRA</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała 30-150 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła (≥1 rok), ciężka, niekontrolowana astma alergiczna (wg wy- tycznych NAEPP) ▪ dodatni wynik testu skór- nego dla ≥1 istotnego cał- orocznego wziewnego alergenu (psa, kota, kara- lucha lub roztocza kurzu) w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ trwałe objawy astmy (użycie le- ków ratunkowych ≥2 dni/tydz. i ≥1 wybudzenie nocne/tydz. w okresie 4 tygodni przed skrynin- giem i 2-4 tygodni przed randomi- zacją) ▪ ≥1 udokumentowane zaostrzenie astmy wymagające OCS w okresie ostatniego roku 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywna choroba płuc inna niż astma ▪ podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble-stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ %FEV₁ 40-80% 		
	Holgate 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężka, niekontrolowana astma alergiczna ▪ dodatni wynik testu skór- nego na alergeny wziewne ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ utrzymujące się objawy astmy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niedawne zaostrzenie astmy zagrażające życiu (<i>recent near-fatal asthma</i>) ▪ podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia ▪ zakażenia pasożytnicze ▪ zakażenia dróg oddechowych w okresie 4 tyg. przed włą- czeniem ▪ reakcje anafilaktyczne
	Hoshino 2012	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężka przewlekła niekon- trolowana astma aler- giczna ▪ całkowity poziom prze- ciwiał w surowicy 30- 700 IU/ml ▪ odwracalność FEV1 ≥12% ▪ 20% spadek FEV1 spowo- dowany metacholiną w stężeniu <8 mg/ml (próba prowokacyjna z metacho- liną) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ utrzymujące się objawy astmy po- mimo leczenia: <ul style="list-style-type: none"> – ≥1 wybudzenie nocne/tydzień – objawy dzienne wymagające podania leków ratunkowych przez ≥2 dni/tydzień 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie zaostrzeń choroby w ciągu 4 tygodni przed ran- domizacją
	INNOVATE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężka, niekontrolowana astma alergiczna ▪ dodatni wynik testu skór- nego dla ≥1 całorocznego wziewnego alergenu (na który ekspozycja możliwa była w trakcie badania) ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml ▪ FEV₁ 40-80% ▪ odwracalność FEV1 ≥12% 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ utrzymujące się objawy astmy ▪ ≥2 zaostrzenia astmy wymagające OCS, pomimo wysokich dawek ICS i LABA, lub 1 ciężkie zaostrze- nie astmy (PEF/FEV₁ <60% naj- wyższej wartości wymagający OCS) prowadzące do hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunko- wym w okresie ostatniego roku 	
	Li 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18-75 lat ▪ masa ciała >20 i ≤150 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ umiarkowana lub ciężka przewlekła niekontrolo- wana astma alergiczna 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ utrzymujące się objawy astmy ▪ ≥2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy lub ≥3 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywne choroby płuc inne niż astma ▪ klinicznie istotne nieprawidłowości RTG klatki piersiowej lub EKG

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble-stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ czas trwania astmy ≥ 1 roku ▪ dodatni wynik testu ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml ▪ %FEV₁ 40-80% ▪ odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ 	zaostření astmy w okresie ostatnich 24 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nowotwór w wywiadzie ▪ ciężkie reakcje anafilaktyczne na pokarm lub leki w wywiadzie ▪ podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia
	Ohta 2009	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 20-75 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ umiarkowana lub ciężka przewlekła niekontrolowana astma wg kryteriów <i>Japanese Guidelines on the Prevention and Management of Asthma</i>, odpowiadających kryteriom GINA ▪ dodatni wynik testu skórniego na obecność alergenów wziewnych ▪ stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ utrzymujące się objawy astmy pomimo leczenia – spełnienie ≥ 1 kryterium: <ul style="list-style-type: none"> – ≥ 1 dni z objawami nocnymi/tydzień – objawy dzienne ograniczające codzienną aktywność – konieczność podania leków ratunkowych (SABA) przez ≥ 1 dzień/tydzień – zmienność dobową PEF $\geq 20\%$ w ciągu ≥ 1 dnia/tydzień – FEV1 lub PEF w zakresie 40-80% w.n. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ powikłana choroba płuc, która w ocenie badacza zaburzy ocenę wyników ▪ reakcje anafilaktyczne w wywiadzie ▪ dodatni wyników skórnych testów alergicznych na omalizumab ▪ FEV1 <40%
	Trischler 2021	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 i ≤ 75 lat ▪ BMI 18-40 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężka astma alergiczna ▪ dodatni wynik testu skórniego i/lub testu <i>in vitro</i> IgE na alergeny wziewne ▪ czas trwania astmy ≥ 24 miesięcy ▪ FEV1 $\geq 40\%$- $\leq 80\%$ ▪ odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 udokumentowane zaostření astmy w wywiadzie, które wymagało podania SCS przez ≥ 3 dni lub dawki kortykosteroidów we wstrzyknięciu typu depot lub hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym ▪ ACQ $\geq 1,5$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ infekcje dróg oddechowych lub pogorszenia astmy w ciągu 4 tyg. przed 1 wizytą
	QUALITX	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała 20-150 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak kontroli choroby pomimo terapii przeciwaastmatycznej 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie ▪ ciężkie reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
anty-IL5 MEP	MENSA	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 12 lat masa ciała ≥ 45 kg 	<ul style="list-style-type: none"> dodatni wynik testu skór- nego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu stężenie IgE w surowicy 30-700 IU/ml kliniczna diagnoza astmy potwierdzona badaniami czynnościowymi płuc astma eozynofilowa (definiowana według kryteriów wymaganych do randomizacji) – liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu\text{l}$ w okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub $\geq 150/\mu\text{l}$ w fazie wstępnej⁶ utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość FEV1 $< 80\%$ przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (dorośli), $< 90\%$ lub współczynnik FEV1/FVC $< 0,8$ (chorzy w wieku < 18 lat) potwierdzenie rozpoznania⁶ – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml, wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania doustnych lub systemowych kortykosteroidów (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie u chorych otrzymujących przewlekłe kortykosteroidy), pomimo stosowania wysokich dawek ICS i dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby 	<ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na omalizumab schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofili (np. zespół Churg-Straussa) niekontrolowana znacząca choroba współwystępująca (w tym choroby nowotworowe, inne istotne choroby układu oddechowego, upośledzenie układu odpornościowego nie wynikające ze stosowania OCS), lub niewyrównane upośledzenie funkcji istotnych narządów zakażenie pasożytnicze w okresie 6 miesięcy alergia na przeciwciała monoklonalne lub leki biologiczne

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble-stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<ul style="list-style-type: none"> – dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV1 o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) lub histaminy ($< 7,8$ μmol), lub mannitolu (zmniejszenie FEV1 w zakresie wskazanym przez producenta testu), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją – zmienność FEV1 $> 20\%$ pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy 		
	MUSCA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 12 lat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dobowa zmienność PEF $> 20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej ▪ ciężka astma eozynofilowa ▪ FEV1 $< 80\%$ w.n. u pacjentów w wieku ≥ 18 lat i $< 90\%$ u pacjentów w wieku 12-17 lat ▪ liczba eozynofili w krwi obwodowej $\geq 300/\mu$l okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub $\geq 150/\mu$l w momencie skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy, wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów (lub zwiększenia ich dawki przynajmniej dwukrotnie u chorych otrzymujących przewlekłe kortykosteroidy), pomimo stosowania wysokich dawek ICS w okresie ostatnich 12 miesięcy i dodatkowych leków 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ inne niż astma klinicznie istotne choroby układu oddechowego (np. trwająca infekcja, rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, aspergiloza oskrzelowo-płucna lub rozpoznanie rozedmy płuc lub przewlekłego zapalenia oskrzeli [przewlekła obturacyjna choroba płuc inna niż astma lub rak płuca w wywiadzie]) ▪ nowotwór lub nowotwór w wywiadzie w remisji < 12 miesięcy przed skryningiem (z wyj. usuniętych zlokalizowanych nowotworów skóry) ▪ znana, trwająca, niestabilna choroba wątroby (def. jako: obecność wodobrzusza, encefalopatii, koagulopatii,

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble-stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ FEV1/FVC < 0,8 (chorzy w wieku < 18 lat) ▪ potwierdzenie rozpoznania – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> – próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml, w trakcie wizyty 1. lub wykazana podczas wizyt przed randomizacją (2. wizyta) – próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml, wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją (2. wizyta) – dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV1 o 20%) po podaniu metacholiny (≤ 8 mg/ml) lub histaminy ($< 7,8$ μmol), lub manitolu (zmniejszenie FEV1 w zakresie wskazanym przez producenta testu), udokumentowana 	kontrolujących przebieg choroby w okresie ostatnich ≥ 3 miesięcy	<p>hipoalbuminemii, żylaków przełyku lub żołądka lub uporczywej żółtaczkii), marskość wątroby i znane zaburzenia dróg żółciowych (z wyjątkiem zespołu Gilberta lub bezobjawowych kamieni żółciowych)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ diagnoza HBV, dodatni wynik Ag HBV w trakcie 1. wizyty ▪ poważne lub klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe, które nie są kontrolowane leczeniem standardowym ▪ inna znane, trwające, klinicznie istotne choroby endokrynologiczne, autoimmunologiczne, metaboliczne, neurologiczne, nerkowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, hematologiczne lub jakiegokolwiek inne nieprawidłowości systemowe, które nie są kontrolowane standardowym leczeniem ▪ inne schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofili (np. zespoły hipereozynofilowe, w tym zespół Churga-Straussa [ziarniniakowatość eozynofilowa z zapaleniem naczyń]) lub eozynofilowe zapalenie przełyku; znana, istniejąca wcześniej inwazją choroba pasożytnicza w ciągu 6 miesięcy przed 1. wizytą ▪ QTc(F) ≥ 450 ms lub QTc(F) ≥ 480 ms u pacjentów z blokiem odnogi pęczka Hisa w trakcie 1. wizyty ▪ znane niedobory odporności (np. HIV) inne niż wytłumaczone stosowaniem kortykosteroidów w leczeniu astmy ▪ nieprawidłowe wyniki paramentów laboratoryjnych (hematologicznych, biochemicznych, badań moczu) w trakcie 1. wizyty ▪ nieprawidłowe wyniki w trakcie 1. wizyty: <ul style="list-style-type: none"> – ALT $< 1 \times$ GGN – AST $< 2 \times$ GGN – fosfataza alkaliczna $\leq 2,0$ GGN – bilirubina $\leq 1,5$ GGN

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble-stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<p>w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją (2. wizytą)</p> <ul style="list-style-type: none"> – zmienność FEV1 \geq 20% pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostrzenia astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy – dzienna zmienność FEV1 $>$20% obserwowana w ciągu $>$3 dni w trakcie fazy wstępnej (<i>run-in</i>) 		
	SIRIUS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek \geq12 lat ⁷ ▪ masa ciała \geq45 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ diagnoza astmy potwierdzona badaniami czynnościowymi płuc ▪ astma eozynofilowa (definiowana według kryteriów wymaganych do randomizacji) – liczba eozynofili w krwi obwodowej \geq300/μl w okresie 12 miesięcy przed skryningiem lub \geq150/μl w fazie wstępnej ⁶ ▪ utrwalona obturacja oskrzeli – należna wartość FEV1 $<$80% przed podaniem leku rozkurczającego oskrzela (dorośli), $<$90% lub współczynnik 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie sprecyzowano 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zakażenie pasożytnicze w okresie 6 miesięcy przed włączeniem lub schorzenia mogące powodować zwiększenie liczby eozynofili (np. zespół Churg-Straussa) ▪ niekontrolowana znacząca choroba współwystępująca (w tym choroby nowotworowe, inne istotne choroby układu oddechowego, upośledzenie układu odpornościowego nie wynikające ze stosowania OCS), lub niewyrównane upośledzenie funkcji istotnych narządów ▪ czynne palenie tytoniu lub historia palenia \geq10 paczko-lat w wywiadzie ▪ alergia na przeciwciała monoklonalne lub leki biologiczne

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<p>FEV1/FVC <0,8 (chorzy w wieku <18 lat) wykazana podczas wizyt przed randomizacją⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ potwierdzenie rozpoznania⁶ – spełnienie ≥1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> – próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 ≥12% i 200 ml, wykazana podczas wizyt przed randomizacją lub udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją – dodatni wynik próby prowokacyjnej (zmniejszenie FEV1 o 20%) po podaniu metacholiny (≤8 mg/ml) lub histaminy (<7,8 μmol), lub mannitolu (zmniejszenie FEV1 w zakresie wskazanym przez producenta testu), udokumentowana w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją – zmienność FEV1 >20% pomiędzy dwiema kolejnymi wizytami ambulatoryjnymi (z wyjątkiem wizyt z powodu zaostżenia 		

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble-stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
anty-IL5R	ALIZE	<ul style="list-style-type: none"> wiek 12-21 lat masa ciała ≥ 40 kg 	astmy) w okresie ostatnich 12 miesięcy – dobowa zmienność PEF $>20\%$ w okresie ≥ 3 dni w trakcie fazy wstępnej <ul style="list-style-type: none"> udokumentowana umiarkowana lub ciężka astma niekontrolowana FEV1 $>50\%$ w.n. 	<ul style="list-style-type: none"> brak kontroli choroby pomimo terapii przeciwastmatycznej – spełnienie ≥ 1 kryterium: <ul style="list-style-type: none"> ACQ-6 $\geq 1,5$ PEF 60%-80% w.n. ≥ 1 zaostrzenie wymagające zastosowania OCS w poprzednim roku objawy utrzymujące się w ostatnich 2-4 tygodniach 	<ul style="list-style-type: none"> inne niż astma istotne choroby płuc poważne choroby współistniejące zespół Guillain-Barré zaburzenia odporności w wywiadzie nowotwór w wywiadzie alergia na jaja kurze zaostrzenie astmy lub inne choroby w momencie randomizacji
	ANDHI ⁸	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowana umiarkowana lub ciężka astma niekontrolowana pomimo zastosowania leczenia umiarkowanymi lub wysokimi dawkami ICS + ≥ 1 innym lekiem kontrolującym (LABa, LAMA, LTRA, teofilina, OCS w dawce do 20 mg/dzień prednizonu) ≥ 12 miesięcy preBD FEV1 $<80\%$ w.n. w trakcie 2 wizyty potwierdzenie rozpoznania – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ w czasie 2 lub 3 wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 zaostrzenie wymagające zastosowania SCS (im, iv, OCS) w poprzednim roku lub w przypadku pacjentów stosujących OCS w ramach leczenia podtrzymującego krótkotrwałego zwiększenia ich dawek ACQ-6 $\geq 1,5$ 	<ul style="list-style-type: none"> klinicznie istotne choroby płuc inne niż astma (np. aktywne infekcje płuc, POChP, rozstrzenie, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza) lub bycie poddawanym diagnostyce w kierunku chorób płuc lub chorób układowych, innych niż astma, które są związane ze zwiększonym poziomem eozynofili (alergiczna aspergiloza/mykormykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churg-Strauss, zespół hipereozynofilowy) ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych w okresie 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub w trakcie fazy wstępnej jakiegokolwiek zaburzenia, np. sercowo-naczyniowe, układu pokarmowego, wątroby, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne zmniejszenie wydolności fizycznej, które w opinii badacza może wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub zaburzać zdolność pacjenta do ukończenia badania alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<ul style="list-style-type: none"> - próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ w okresie 12 miesięcy przed 1 wizytą - próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml, - dobowa zmienność PEF $> 10\%$ w okresie > 7 dni w trakcie fazy wstępnej - próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml po podaniu kortykosteroidów (np. OCS) poza okresem zaostrzeń astmy, udokumentowana w okresie 12 miesięcy przed 1 wizytą - nadreaktywność w próbie prowokacyjnej z metacholiną (PC20 < 8 mg/ml) lub histaminą (PD20 $< 7,8$ μmol) lub mannitolem (zgodnie z tabelą) w okresie 24 miesięcy przed randomizacją 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ zarażenie robakami pasożytniczymi zdiagnozowane w okresie 24 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub nieodpowiadające na leczenie standardowe ▪ jakiegokolwiek nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, oznakach życiowych, parametrach hematologicznych lub biochemicznych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub zaburzać zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości zapisu EKG, które w opinii badacza mogą wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania lub wpłynąć ocenę w trakcie badania ▪ zaburzenia odporności w wywiadzie (w tym dodatni wynik w kierunku HIV) ▪ nowotwór lub nowotwór w wywiadzie z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry lub raka <i>in situ</i> macicy w remisji, których leczenie zakończyło się ≥ 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; innych nowotworów w remisji, których leczenie zakończyło się ≥ 5 lat przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ ALT lub AST $> 3 \times$ GGN w okresie skryningu

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<p>czasie 1 lub 2 wizyty z jednoczesnym spełnieniem wszystkich kryteriów: stosowanie OCS w leczeniu podtrzymującym, polipy nosa w wywiadzie, wiek wystąpienia astmy ≥ 18 lat, ≥ 3 zaostrzenia wymagające podania SCS w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem, preBD FVC $< 65\%$ w.n. w trakcie 2 wizyty</p>		
	CALIMA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18-75 lat ▪ masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ udokumentowana umiarkowana lub ciężka astma niekontrolowana pomimo zastosowania leczenia umiarkowanymi lub wysokimi dawkami ICS (≥ 250 μg flutykazonu/dzień) + LABA ≥ 12 miesięcy przez 1 wizytę ▪ preBD FEV1 $< 80\%$ w.n. ($< 90\%$ w przypadku chorych w wieku 12-17 lat) w trakcie 2 wizyty ▪ odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml w okresie 12 miesięcy przed 1 wizytą (w przypadku, gdy niedostępne były dokumenty poświadczające pomiary wymagano wyniku na 2. wizycie) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 zaostrzenia wymagające zastosowania SCS w poprzednim roku lub w przypadku pacjentów stosujących OCS w ramach leczenia podtrzymującego krótkotrwałego zwiększenia ich dawek ▪ ACQ-6 $\geq 1,5$ w trakcie 1 wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klinicznie istotne choroby płuc inne niż astma (np. aktywne infekcje płuc, POChP, rozstrzenie, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuca, wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny, pierwotna dyskineza rzęsek) lub bycie poddawany diagnostyce w kierunku chorób płuc lub chorób układowych, innych niż astma, które są związane ze zwiększonym poziomem eozynofili (alergiczna aspergiloza/mykomykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churg-Strauss, zespół hipereozynofilowy) ▪ jakiegokolwiek zaburzenia, np. sercowo-naczyniowe, układu pokarmowego, wątroby, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne zmniejszenie wydolności fizycznej, które w opinii badacza może wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub zaburzać zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku ▪ reakcja anafilaktyczna po podaniu leku biologicznego w wywiadzie ▪ zarażenie robakami pasożytniczymi zdiagnozowane w okresie 24 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub nieodpowiadające na leczenie standardowe

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble-stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych w okresie 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub w trakcie fazy wstępnej ▪ jakiegokolwiek nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, oznakach życiowych, parametrach hematologicznych lub biochemicznych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub zaburzać zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości zapisu EKG, które w opinii badacza mogą wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania lub wpłynąć ocenę w trakcie badania ▪ dodatni wynik na obecność antygeny powierzchniowego HBV lub przeciwciał HCV lub dodatni wywiad w kierunku HBV lub HCV ▪ zaburzenia odporności w wywiadzie (w tym dodatni wynik w kierunku HIV) ▪ nowotwór lub nowotwór w wywiadzie z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry lub raka <i>in situ</i> macicy w remisji, których leczenie zakończyło się ≥ 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; innych nowotworów w remisji, których leczenie zakończyło się ≥ 5 lat przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ ALT lub AST $\geq 2,5 \times$ GGN w okresie skryningu
	<i>SIROCCO</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 12-75 lat ▪ masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ udokumentowana umiarkowana lub ciężka astma niekontrolowana pomimo zastosowania leczenia umiarkowanymi lub wysokimi dawkami ICS (≥ 250 μg flutykazonu/dzień) + LABA ≥ 12 miesięcy przez 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 zaostrzenie wymagające zastosowania SCS w poprzednim roku lub w przypadku pacjentów stosujących OCS w ramach leczenia podtrzymującego krótkotrwałego zwiększenia ich dawek ▪ ACQ-6 $\geq 1,5$ w trakcie 1 wizyty 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klinicznie istotne choroby płuc inne niż astma (np. aktywne infekcje płuc, POChP, rozstrzenie, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuca, wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny, pierwotna dyskineza rzęsek) lub bycie poddawany diagnostyce w kierunku chorób płuc lub chorób układowych, innych niż astma, które są związane ze zwiększonym poziomem eozynofili (alergiczna aspergiloza/mykorykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churg-Strauss, zespół hipereozynofilowy)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ preBD FEV1 <80% w.n. (<90% w przypadku chorych w wieku 12-17 lat) w trakcie 2 wizyty ▪ odwracalność FEV1 \geq12% i \geq200 ml w okresie 12 miesięcy przed 1 wizytą (w przypadku, gdy niedostępne były dokumenty poświadczające pomiary wymagano wyniku na 2. wizycie) 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ jakiegokolwiek zaburzenia, np. sercowo-naczyniowe, układu pokarmowego, wątroby, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne zmniejszenie wydolności fizycznej, które w opinii badacza może wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub zaburzać zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku ▪ reakcja anafilaktyczna po podaniu leku biologicznego w wywiadzie ▪ zarażenie robakami pasożytniczymi zdiagnozowane w okresie 24 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub nieodpowiadające na leczenie standardowe ▪ ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych w okresie 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub w trakcie fazy wstępnej ▪ jakiegokolwiek nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, oznakach życiowych, parametrach hematologicznych lub biochemicznych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub zaburzać zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości zapisu EKG, które w opinii badacza mogą wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania lub wpłynąć ocenę w trakcie badania ▪ dodatni wynik na obecność antygeny powierzchniowego HBV lub przeciwciał HCV lub dodatni wywiad w kierunku HBV lub HCV ▪ zaburzenia odporności w wywiadzie (w tym dodatni wynik w kierunku HIV) ▪ nowotwór lub nowotwór w wywiadzie z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry lub raka <i>in situ</i> macicy w remisji, których leczenie zakończyło się \geq12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; innych

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble-stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
					<p>nowotworów w remisji, których leczenie zakończyło się ≥ 5 lat przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> ALT lub AST $\geq 2,5 \times$ GGN w okresie skryningu
	SOLANA	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> udokumentowana ciężka astma niekontrolowana pomimo zastosowania leczenia wysokimi dawkami ICS (≥ 500 μg flutykazonu/dzień)+ LABA ≥ 30 dni przed włączeniem \pm innym lekiem kontrolującym (np. OCS, LAMA, LTRA, teofilina) stosowanymi ≥ 30 dni przed 1. wizytą preBD FEV1 $< 80\%$ w.n. w trakcie 2. lub 3. wizyty odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml na 1., 2. lub 3. wizycie lub w przypadku chorych uczestniczących w podbadaniu pletyzmoigrafii jedynie na 1. lub 2. wizycie liczba eozynofili ≥ 300 komórek/μl w ocenie laboratorium centralnego lub na 1. wizycie 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 zaostrzenie wymagające zastosowania SCS (im, iv, OCS) w poprzednim roku lub w przypadku pacjentów stosujących OCS w ramach leczenia podtrzymującego krótkotrwałego zwiększenia ich dawek ACQ-6 $\geq 1,5$ w trakcie 1 wizyty 	<p>nowotworów w remisji, których leczenie zakończyło się ≥ 5 lat przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> ALT lub AST $\geq 2,5 \times$ GGN w okresie skryningu klinicznie istotne choroby płuc inne niż astma (np. aktywne infekcje płuc, POChP, rozstrzenie, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuca, wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny, pierwotna dyskineza rzęsek) lub bycie poddawany diagnostyce w kierunku chorób płuc lub chorób układowych, innych niż astma, które są związana ze zwiększonym poziomem eozynofili (alergiczna aspergiloza/mykomykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churg-Strauss, zespół hipereozynofilowy) astma zagrażająca życiu zdefiniowana jako epizody wymagające intubacji związane z hiperkapnią, zatrzymaniem oddechu, napadami niedotlenienia lub epizodami omdlenia związanymi z astmą w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed datą uzyskania zgody na udział w badaniu lub w okresie wstępnym zakażenie górnych dróg oddechowych lub zaostrzenie astmy, które wymagało leczenia SCS lub zwiększenia regularnej dawki podtrzymującej OCS w lub w okresie wstępnym przed randomizacją na 4. wizycie jakiegokolwiek zaburzenia, np. sercowo-naczyniowe, układu pokarmowego, wątroby, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne zmniejszenie wydolności fizycznej, które w opinii badacza może wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub zaburzać zdolność pacjenta do ukończenia badania alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ reakcja anafilaktyczna po podaniu leku biologicznego w wywiadzie ▪ zarażenie robakami pasożytniczymi zdiagnozowane w okresie 24 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub nieodpowiadające na leczenie standardowe ▪ jakiegokolwiek nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, oznakach życiowych, parametrach hematologicznych lub biochemicznych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub zaburzać zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości zapisu EKG, które w opinii badacza mogą wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania lub wpłynąć ocenę w trakcie badania ▪ dodatni wynik na obecność antygeny powierzchniowego HBV lub przeciwciał HCV lub dodatni wywiad w kierunku HBV lub HCV ▪ zaburzenia odporności w wywiadzie (w tym dodatni wynik w kierunku HIV) ▪ nowotwór lub nowotwór w wywiadzie z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry lub raka <i>in situ</i> macicy w remisji, których leczenie zakończyło się ≥ 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; innych nowotworów w remisji, których leczenie zakończyło się ≥ 5 lat przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ ALT lub AST $\geq 1,5 \times$ GGN w okresie skryningu
	ZONDA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18-75 lat ▪ masa ciała ≥ 40 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ udokumentowana umiarkowana lub ciężka astma niekontrolowana pomimo zastosowania leczenia umiarkowanymi lub wysokimi dawkami ICS (≥ 250 μg flutykazonu/dzień) + LABA ≥ 12 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ udokumentowane niepowodzenie próby zmniejszenia dawek OCS w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem, prowadzące do udokumentowanego spadku lub zmniejszenia funkcjonalności płuc związanego z astmą, zdefiniowanego jako: 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ klinicznie istotne choroby płuc inne niż astma (np. aktywne infekcje płuc, POChP, rozstrzenie, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuca, wrodzony niedobór alfa1-antytrypsyny, pierwotna dyskineza rzęsek) lub bycie poddawanym diagnostyce w kierunku chorób płuc lub chorób układowych, innych niż astma, które są związane ze zwiększonym poziomem eozynofili (alergiczna

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<p>miesiące przed włączeniem</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ liczba eozynofili ≥ 150 komórek/μl w ocenie laboratorium lokalnego w momencie włączenia ▪ preBD FEV1 <80% w.n. w trakcie 2. wizyty ▪ potwierdzenie rozpoznania – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> – próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml w czasie 1., 2. lub 3. wizyty – próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ w okresie 24 miesięcy przed włączeniem – nadreaktywność w próbie prowokacyjnej z metacholiną (PC20 ≤ 8 mg/ml) w okresie 12 miesięcy przed randomizacją – zmienność FEV1 $\geq 20\%$ pomiędzy dwoma następującymi po sobie wizytami w okresie 12 miesięcy przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> – FEV1% <80% osobniczej wartości wyjściowej – poranne PEF <80% osobniczej wartości wyjściowej – zwiększenie liczby nocnych przebudzeni o >50% średniej osobniczej wartości wyjściowej – zwiększenie konieczności stosowania leków ratunkowych, albuterolu lub salbutamol, o >4 wziętych/dzień powyżej średniej osobniczej wartości wyjściowej – konieczność krótkotrwałego zwiększenia dawki (<i>burst</i>) prednizonu lub prednizolonu w celu leczenia zaostrzenia astmy wywołanego zmniejszeniem dawek kortykosteroidów 	<p>aspergiloza/mykomykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churg-Strauss, zespół hipereozynofilowy)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jakiegokolwiek zaburzenia, np. sercowo-naczyniowe, układu pokarmowego, wątroby, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne zmniejszenie wydolności fizycznej, które w opinii badacza może wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub zaburzać zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ alergia lub nadwrażliwość na którykolwiek składnik leku ▪ reakcja anafilaktyczna po podaniu leku biologicznego w wywiadzie ▪ zarażenie robakami pasożytniczymi zdiagnozowane w okresie 24 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu lub nieodpowiadające na leczenie standardowe ▪ ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 30 dni przed datą uzyskania zgody na udział w badaniu lub w okresie wstępnym ▪ jakiegokolwiek nieprawidłowości w badaniu fizykalnym, oznakach życiowych, parametrach hematologicznych lub biochemicznych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub zaburzać zdolność pacjenta do ukończenia badania ▪ klinicznie istotne choroby sercowo-naczyniowe lub nieprawidłowości zapisu EKG, które w opinii badacza mogą wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika badania lub wpłynąć ocenę w trakcie badania ▪ dodatni wynik na obecność antygeny powierzchniowego HBV lub przeciwciał HCV lub dodatni wywiad w kierunku HBV lub HCV ▪ zaburzenia odporności w wywiadzie (w tym dodatni wynik w kierunku HIV) ▪ nowotwór lub nowotwór w wywiadzie z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry lub raka <i>in situ</i> macicy

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble-stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
anty-IL4R	DUP	QUEST	<ul style="list-style-type: none"> ▪ astma umiarkowana lub ciężka utrzymująca się pomimo leczenia ICS w średnich lub wysokich dawkach ($\geq 250 \mu\text{g} / 2 \times$ dzień flutykazonu lub równoważnika⁹, do maksymalnej dawki dobowej $2\ 000 \mu\text{g} / \text{dzień}$ flutykazonu lub równoważnika) + ≥ 1 inny lek kontrolujący (np. LTRA, LABA) w okresie ≥ 3 miesięcy z stabilnym dawkowaniem ≥ 1 miesiąca przed 1. wizytą ▪ czas trwania astmy zdiagnozowanej ≥ 12 miesięcy ▪ preBD FEV1 $< 80\%$ w.n. u osób dorosłych i $< 90\%$ w.n. u młodzieży w trakcie wizyty 1. i 2. przed randomizacją ▪ próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ spełnienie ≥ 1 kryterium w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> – konieczność ≥ 1 zastosowanie SCS (OCS lub dojelitowych) z powodu pogorszenia objawów astmy – hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu pogorszenia objawów astmy ▪ ACQ-6 $\geq 1,5$ w trakcie wizyty 1. i 2. przed randomizacją 	<p>w remisji, których leczenie zakończyło się ≥ 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu; innych nowotworów w remisji, których leczenie zakończyło się ≥ 5 lat przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ astma zagrażająca życiu w wywiadzie ▪ klinicznie istotne zaostrzenie astmy, w opinii badacza, w tym wymagające stosowania SCS lub zwiększenia dawek OCS w okresie 2 tyg. przed włączeniem <ul style="list-style-type: none"> ▪ POChP lub inne choroby płuc (np. idiopatyczne zwłóknienie płuc, zespół Churg-Struss), które mogą zaburzać czynność płuc ▪ ciężkie zaostrzenia astmy (def. jako pogorszenie astmy skutkujące wizytą na oddziale ratunkowym, hospitalizacją z powodu astmy lub koniecznością leczenia SCS w dowolnym okresie w ciągu 1 miesiąca przed skryningiem, włączając wizytę wyjściową) ▪ inne niż astma choroby płuc, zdiagnozowane na podstawie objawów klinicznych lub badań obrazowych (RTG płuc, TKI, MRI) w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą lub skryningiem ▪ zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych w okresie 4 tygodni przed 1. wizytą lub w okresie skryningu ▪ choroby współistniejące, które mogą wpływać na ocenę badanego leczenia ▪ klinicznie istotne zaburzenia lub choroby nerek, wątroby, sercowo-naczyniowe, metaboliczne, hematologiczne, okulistyczne, oddechowe, ze strony układu pokarmowego, mózgowo-naczyniowe lub inne poważne zaburzenia lub choroby w wywiadzie, które mogą wpłynąć na udział w badaniu ▪ zdiagnozowane aktywne zarażenie robakami pasożytniczymi, zarażenie podejrzewane lub osoby z grup wysokiego ryzyka zarażenia, do momentu, gdy zarażenie nie zostało klinicznie (lub jeśli to konieczne laboratoryjnie) wykluczone przed rozpoczęciem randomizacji

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
					<ul style="list-style-type: none"> ▪ zakażenie HIV lub dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV na 1. wizycie ▪ istotne zakażenia wirusowe w ciągu 4 tyg. przed 1. wizytą lub w okresie skryningu, które nie może być leczone przeciwwirusowo (np. grypa leczona jedynie objawowo) ▪ obniżenie odporności lub obniżenie odporności w wywiadzie, w tym inwazyjne zakażenia oportunistyczne w wywiadzie (np. histoplazmoza, kokcydomykoza, zapalenie płuc, aspergiloza), pomimo ustąpienia zakażenia lub niecodziennie częste, nawracające lub przedłużające się zakażenia, w ocenie badacza ▪ pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi (np. RZS, zapalna choroba jelit, choroby zapalnej jelit, pierwotnej marskości żółciowej, tocznia rumieniowatego układu, stwardnienia rozsianego itp.) lub pacjenci z wysokim mianem autoprzeciwciał w okresie skryningu podejrzewani o wysokie ryzyko rozwoju chorób autoimmunizacyjnych, w ocenie badacza lub sponsora ▪ nowotwór w wywiadzie w ciągu 5 lat przed skryningiem, z wyjątkiem całkowicie wyleczonego raka <i>in situ</i> macicy, kompletnie wyleczonego nieprzerzutowego raka płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego skóry ▪ reakcje ogólnoustrojowej nadwrażliwości lub miejscowe reakcje w miejscu podania na jakikolwiek lek biologiczny w wywiadzie ▪ dodatnie HBs Ag lub IgM HBc Ab lub całkowite HBc Ab potwierdzone dodatnim wynikiem HBV DNA lub dodatnie wyniki HCV Ab potwierdzone dodatnim wynikiem HVC RNA w momencie skryningu ▪ spełnienie kryteriów uszkodzenia wątroby: klinicznie istotna/aktywna choroba dróg żółciowych lub ALT >3 × GGN ▪ nieprawidłowe parametry laboratoryjne w momencie skryningu: fosfokinaza keratynowa >10 × GGN lub PLT <100 000 komórek/mm³ lub poziom eozynofili >1 500 komórek/mm³

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble-stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
	VENTURE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 12 lat ▪ masa ciała ≥ 30 kg 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ astma ciężka niekontrolowana pomimo leczenia OCS w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą i w stabilnym dawkowaniu w ciągu 4 tyg. przed 1. wizytą (5-35 mg prednizonu/prednizolonu w momencie 1. wizyty i randomizacji) ▪ czas trwania astmy zdiagnozowanej ≥ 12 miesięcy ▪ FEV1 $\leq 80\%$ w.n. ($\leq 90\%$ w przypadku młodzieży) ▪ potwierdzenie rozpoznania – spełnienie ≥ 1 kryterium spośród: <ul style="list-style-type: none"> – próba rozkurczowa – odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml przed randomizacją lub udokumentowana w okresie 12 miesięcy przed 1. wizytą – nadreaktywność w próbie prowokacyjnej z metacholiną (PC20 ≤ 8 mg/ml) w okresie 12 miesięcy przed randomizacją 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ POChP lub inne choroby płuc (np. idiopatyczne zwłóknienie płuc, zespół Churg-Struss, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, mukowiscydoza), które mogą zaburzać ocenę czynności płuc ▪ inne niż astma choroby płuc, zdiagnozowane na podstawie objawów klinicznych lub badań obrazowych (RTG płuc, TKI, MRI) w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą lub skryningiem ▪ pogorszenie astmy skutkujące wizytą na oddziale ratunkowym, hospitalizacją z powodu astmy w okresie 4 tyg. przed 1. wizytą w ramach skryningu ▪ zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych w okresie 4 tyg. przed skryningiem ▪ choroby współistniejące, które mogą wpływać na ocenę badanego leku (np. choroby mięśniowo-nerwowe) ▪ klinicznie istotne zaburzenia lub choroby nerek, wątroby, sercowo-naczyniowe, metaboliczne, hematologiczne, okulistyczne, oddechowe, ze strony układu pokarmowego, mózgowo-naczyniowe lub inne poważne zaburzenia lub choroby w wywiadzie, które mogą wpłynąć na udział w badaniu ▪ zdiagnozowane aktywne zarażenie robakami pasożytniczymi, zarażenie podejrzewane lub osoby z grup wysokiego ryzyka zarażenia, do momentu, gdy zarażenie to nie zostało klinicznie (lub jeśli to konieczne laboratoryjnie) wykluczone przed rozpoczęciem randomizacji ▪ zakażenie HIV lub dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV na 1. wizycie ▪ obniżenie odporności lub obniżenie odporności w wywiadzie, w tym inwazyjne zakażenia oportunistyczne w wywiadzie (np. histoplazmoza, kokcydomykoza, zapalenie płuc, aspergiloza), pomimo ustąpienia zakażenia lub niecodziennie częste, nawracające lub przedłużające się zakażenia, w ocenie badacza ▪ pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi (np. RZS, zapalna choroba jelit, choroby zapalne jelit, pierwotnej

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
	Wenzel 2016	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 	<ul style="list-style-type: none"> astma utrzymująca się pomimo zastosowania leczenia umiarkowanymi lub wysokimi dawkami ICS + LABA ze stabilnym dawkowaniem przez ≥ 1 miesiąc przed skryningiem diagnoza astmy ≥ 12 miesięcy przed włączeniem FEV1 40-80% w.n. w trakcie skryningu i wyjściowo 	<ul style="list-style-type: none"> spełnienie ≥ 1 kryterium w ciągu roku przed 1. wizytą: <ul style="list-style-type: none"> – konieczność ≥ 1 zwiększenia dawki SCS (OCS lub dojelitowych) z powodu pogorszenia objawów astmy – hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu pogorszenia objawów astmy wymagająca zastosowania SCS 	<p>marskości żółciowej, tocznia rumieniowatego układuowego, stwardnienia rozsianego itp.) lub pacjenci z wysokim mianem autoprzeciwciał w okresie skryningu podejrzewani o wysokie ryzyko rozwoju chorób autoimmunizacyjnych, w ocenie badacza lub sponsora</p> <ul style="list-style-type: none"> nowotwór w wywiadzie w ciągu 5 lat przed skryningiem, z wyjątkiem całkowicie wyleczonego raka <i>in situ</i> szyjki macicy, całkowicie wyleczonego nieprzerzutowego raka płaskonabłonkowego lub podstawnkomórkowego skóry reakcje ogólnoustrojowej nadwrażliwości, poza miejscowymi reakcjami w miejscu podania na jakikolwiek lek biologiczny w wywiadzie dotądnie (lub nieoznaczone) HBs Ag lub IgM HBc Ab całkowite HBc Ab potwierdzone dodatnim wynikiem HBV DNA lub dodatnie wyniki HCV Ab potwierdzone dodatnim wynikiem HVC RNA spełnienie kryteriów uszkodzenia wątroby: klinicznie istotna/aktywna choroba dróg żółciowych lub ALT $> 3 \times$ GGN nieprawidłowe parametry laboratoryjne w momencie skryningu: fosfokinaza keratynowa $> 10 \times$ GGN lub PLT $< 100\ 000$ komórek/mm^3 lub poziom eozynofili $> 1\ 500$ komórek/mm^3 <ul style="list-style-type: none"> POChP lub inne choroby płuc (np. rozedma płuc, idiopatyczne włóknienie płuc, zespół Churga-Straussa, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna), które upośledzają czynność płuc choroby współistniejące, które mogą wpływać na ocenę badanego leku poważne choroby współistniejące lub choroby, w przebiegu których zastosowanie ICS lub LABA jest przeciwskazane w ocenie badacza zdiagnozowane aktywne zarażenie robakami pasożytniczymi, zarażenie podejrzewane lub osoby z grup wysokiego ryzyka zarażenia, do momentu, gdy zarażenie to nie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa Suble- stancja ków czynna	Badanie	Ogólne kryteria włączenia	Jednostka chorobowa – kryteria włączenia	Brak kontroli astmy – kryteria włączenia	Choroby towarzyszące- kryteria wykluczenia
			<ul style="list-style-type: none"> odwrotność FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml w trakcie skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> ACQ-5 $\geq 1,5$ w trakcie skryningu i wyjściowo 	<p>zostało klinicznie (lub jeśli to konieczne laboratoryjnie) wykluczone przed rozpoczęciem randomizacji</p> <ul style="list-style-type: none"> zakażenie HIV lub dodatni wynik badania serologicznego w kierunku HIV w trakcie skryningu pacjenci z chorobami autoimmunizacyjnymi (np. choroba Hashimoto, choroba Gravesa-Basedowa, nieswoiste zapalenia jelit, pierwotna marskość żółciowa wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, stwardnienie rozsiane, łuszczyca zwyczajna) dodatnie lub nieoznaczone HBs Ag lub całkowite HBc Ab lub HCV Ab w momencie skryningu

ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire 5 Questions; **ACQ-6** – Asthma Control Questionnaire 6 Questions; **ALT** – aminotransferaza alaninowa; **AST** – aminotransferaza asparaginowa; **AQLQ** – Asthma Quality of Life Questionnaire; **BTS** – British Thoracic Society; **ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego; **DPI** – suchy inhalator proszkowy (z ang. *Dry Powder Inhaler*); **ePRO** – urządzenie do elektronicznego raportowania wyników przez pacjenta w domu (z ang. *electronic Patient-Reported Outcome device*); **EOD** – co drugi dzień (z ang. *Every Other Day*); **FEV1** – nasiloną pierwszosekundowa objętość wydechu (z ang. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*); **GGN** – górna granica normy; **GINA** – Global Initiative for Asthma; **HBV** – wirus HBV (z ang. *Hepatitis B Virus*); **HCV** – wirus HCV (z ang. *Hepatitis C Virus*); **HIV** – ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. *Human Immunodeficiency Virus*); **ICS** – glikokortykosteroidy wziewne (z ang. *Inhaled Corticosteroids*); **LABA** – długodziałający β -agoniści (z ang. *Long-Acting β -Agonists*); **LAMA** – długodziałający lek przeciwcholinergiczny (z ang. *Long Acting Antimuscarinic*); **LTRA** – długodziałający β -agoniści (z ang. *Long-Acting β -Agonists*); **MDI** – inhalator ciśnieniowy (z ang. *Metered Dose Inhaler*); **OCS** – doustne glikokortykosteroidy (z ang. *Oral Corticosteroids*); **PC20** – stężenie leku wywołujące spadek FEV1 o 20% w stosunku do wartości wyjściowej w próbie prowokacyjnej; **PEF** – szczytowy przepływ wydechu (z ang. *Peak Expiratory Flow*); **P/L** – paczko-lata = liczba papierosów dziennie/20 \times liczba lat palenia; **PLT** – płytki krwi; **POChP** – przewlekła obturacyjna choroba płuc; **RQLQ** – Rhinitis Quality of Life Questionnaire; **SABA** – krótkodziałający działający b2-mimetyków (z ang. *Short-Acting B2-Agonist*); **SCS** – glikokortykosteroidy systemowe (z ang. *Systemic Corticosteroids*); **tdd** całkowita dawka dobowo (z ang. *total daily dose*); równoważne dawki ICS oparte na wytycznych GINA 2012;

- 1 zaostrożenie astmy zdefiniowano jako: pogorszenie astmy wymagające leczenia kortykosteroidami systemowymi przez ≥ 3 kolejne dni (pojedyncza dawka kortykosteroidów w iniekcji będzie uważana za równoważną 3-dniowemu stosowaniu kortykosteroidów systemowych), lub wizyta w izbie przyjęć (zdefiniowana jako badanie i leczenie przez < 24 h na oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć), która wymagała zastosowania kortykosteroidów systemowych, lub hospitalizacja z powodu astmy (zdefiniowana jako przyjęcie do szpitala i/lub badanie i leczenie w placówce opieki zdrowotnej przez ≥ 24 h);
- 2 aby zakwalifikować zdarzenie jako związane z zaostrożeniem astmy, w leczeniu wymagane było podanie kortykosteroidów systemowych przez ≥ 3 kolejne dni lub zaostrożenie astmy skutkowało wizytą na SOR wymagającą podania kortykosteroidów systemowych przez ≥ 3 kolejne dni lub hospitalizacji; w przypadku pacjentów otrzymujących doustne kortykosteroidy w leczeniu podtrzymującym jako zaostrożenie astmy kwalifikuje się czasowe podwojenie dotychczasowej stałej dawki podtrzymującej przez ≥ 3 dni;
- 3 osoby z dodatnim lub nieokreślonym wynikiem testu QFT-G (QuantIFERON® TB Gold) mogą zostać włączone do badania, jeśli mają wszystkie z następujących warunków: 1. brak objawów gruźlicy: produktywny, przedłużający się kaszel (> 3 tygodni); odkrztuszanie krwi; gorączka; nocne poty; niewyjaśniona utrata apetytu; niezamierzona utrata masy ciała; 2. brak znanego narażenia na przypadek aktywnej gruźlicy po ostatniej profilaktyce (profilaktyka wymagana tylko w przypadku dodatniego wyniku); 3. brak dowodów aktywnej gruźlicy na radiogramie klatki piersiowej w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu. Osoby z nieokreślonym wynikiem testu QFT-G będą miały powtórzone test QFT-G w trakcie trwania badania;
- 4 w niniejszym raporcie uwzględniono podgrupę chorych z ciężką postacią astmy (Niven 2008);
- 5 wykorzystano informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01113437>;
- 6 w badaniach *MENSA* i *SIRIUS* wyróżniono kryteria ogólne (włączenie do fazy wstępnej) oraz kryteria do randomizacji, które powinny zostać spełnione w trakcie fazy wstępnej, aby umożliwić randomizację pacjenta;
- 7 lub > 18 lat w krajach dopuszczających włączenie wyłącznie pełnoletnich chorych;
- 8 wykorzystano informacje zawarte na portalu <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03170271>;

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

- 9 w przypadku pacjentów z Japonii: dla osób w wieku 18 lat i starszych dawka ICS musiała wynosić $\geq 200 \mu\text{g}$ 2 × dzień flutykazonu lub równoważnika, a dla osób w wieku od 12 do 17 lat $\geq 100 \mu\text{g}$ 2 × dzień flutykazonu lub równoważnika.

Tabela 296. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wcześniejsze leczenie towarzyszące, do którego dodawany jest badany lek lub placebo; badania *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SOURCE*, *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ALIZE*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SI-ROCCO*, *SOLANA*, *ZONDA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*.

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
anty-TLSP	TEZ	<i>CASCADE</i>	<ul style="list-style-type: none"> stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy: średnie ¹ lub wysokie ² dawki ICS ≥ 12 mies. przed 1 wizytą, dawka stabilna ≥ 3 mies. przed 1 wizytą stos. ≥ 1 dodatkowego leku kontrolującego astmę (LABA, LTRA, teofilina, LAMA) ≥ 3 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> stos. ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych/ immunomodulujących (np. metotreksat, cyklosporyna) ≤ 12 tyg. przed randomizacją; z wyj. doustnych kortykosteroidów w leczeniu astmy lub zaostrzeń astmy stos. w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) jakiegokolwiek środka niebiologicznego będącego w fazie badań stos. dostępnego na rynku lub będącego w fazie badań leku biologicznego w ciągu 4 mies. lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) inhibitor cytokin T2 tosylan suplatastu ≤ 15 dni przed 1 wizytą żywa atenuowana szczepionka ≤ 30 dni przed randomizacją termoplastyka oskrzelowa ≤ 24 mies. przed 1 wizytą przetoczenie pełnej krwi pozbawionej leukocytów ≤ 120 dni od pobrania materiału genetycznego
		<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy: średnie ¹ lub wysokie ² dawki ICS ≥ 12 mies. przed 1 wizytą, dawka stabilna ≥ 3 mies. przed 1 wizytą stos. ≥ 1 dodatkowego leku kontrolującego astmę (LABA, LTRA, teofilina, LAMA, kromony) ≥ 3 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> stos. ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych/ immunomodulujących (np. metotreksat, cyklosporyna) ≤ 12 tyg. przed 1 wizytą; z wyj. doustnych kortykosteroidów w leczeniu astmy lub zaostrzeń astmy stos. w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy): immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych, lub jakiegokolwiek środka niebiologicznego będącego w fazie badań stos. dostępnego na rynku lub będącego w fazie badań leku biologicznego w ciągu 4 mies. lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) inhibitor cytokin T2 tosylan suplatastu ≤ 15 dni przed 1 wizytą żywa atenuowana szczepionka ≤ 30 dni przed 1 wizytą termoplastyka oskrzelowa ≤ 12 mies. przed 1 wizytą przetoczenie pełnej krwi pozbawionej leukocytów ≤ 120 dni od pobrania materiału genetycznego

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		PATHWAY	<ul style="list-style-type: none"> stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy: średnie ¹ lub wysokie ² dawki ICS i LABA ≥ 6 mies. przed 1 wizytą, dawka stabilna ≥ 15 dni przed 1 wizytą i podczas skryningu stabilna dawka innych leków kontrolujących przebieg astmy ≥ 15 dni przed 1 wizytą (inhibitory receptora leukotrienowego, teofilina, dodatkowe ICS, LAMA, kromony lub podtrzymujący doustny prednizon lub jego odpowiednik w dawce ≤ 10 mg/d lub ≤ 20 mg EOD w leczeniu podtrzymującym astmy) w przyp. stos. swoistej immunoterapii alergenowej: dawka podtrzymująca i schemat leczenia stos. przez ≥ 2 mies. przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> zwiększenie dawkowania kortykosteroidów systemowych (<i>burst</i>), mimo późniejszego zmniejszenie ich dawki, w ciągu 15 dni przed 1 wizytą lub w czasie skryningu stos. inhibitorów 5-lipooksygenazy (np. zileuton) w ciągu 15 dni przed 1 wizytą stos. leków immunosupresyjnych (np. metotreksatu, troleandomycyny, doustnego złota, cyklosporyny, azatiopryny, domięśniowego długo działającego kortykosteroidu lub jakiegokolwiek eksperymentalnej terapii przeciwzapalnej) ≤ 3 mies. przed 1 wizytą; z wyj. przewlekłego stos. doustnego prednizonu lub jego odpowiednika w dawce ≤ 10 mg/d lub ≤ 20 mg EOD w leczeniu podtrzymującym astmy stos. w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy): immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych, lub jakiegokolwiek środka niebiologicznego będącego w fazie badań stos. dostępnego na rynku (w tym OMA) lub będącego w fazie badań leku biologicznego w ciągu 4 mies. lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) stos. jakichkolwiek doustnych lub podawanych do oka antagonistów β-adrenergicznych (np. propranololu) ≤ 15 dni przed 1 wizytą inhibitor cytokin Th2 ≤ 15 dni przed 1 wizytą żywa lub atenuowana szczepionka ≤ 15 dni przed 1 wizytą
		SOURCE	<ul style="list-style-type: none"> stos. leczenie w celu uzyskania kontroli astmy: średnie ¹ lub wysokie ² dawki ICS ≥ 12 mies. przed 1 wizytą, LABA i wysoka dawka ICS ≥ 3 mies. przed 1 wizytą dod. leki kontrolujące astmę (LAMA, LTRA, teofilina, inne ICS i kromony) dozwolone jeśli stos. ≥ 3 mies. przed 1 wizytą stos. OCS w leczeniu astmy ≥ 6 mies. przed 1 wizytą i stabilnej dawki prednizonu lub odpowiednika w dawce 7,5-30 mg/d przez ≥ 1 mies. przed 1 wizytą stos. optymalnej dawki OCS ≥ 2 tyg. przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> stos. leków immunosupresyjnych ≤ 12 tyg. przed 1 wizytą stos. w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) jakiegokolwiek środka niebiologicznego będącego w fazie badań stos. dostępnego na rynku lub będącego w fazie badań leku biologicznego w ciągu 4 mies. lub 5 okresów półtrwania przed 1 wizytą (w zależności który dłuższy) inhibitor cytokin T2 tosylan suplatastu ≤ 15 dni przed 1 wizytą żywa atenuowana szczepionka ≤ 30 dni przed 1 wizytą termoplastyka oskrzelowa ≤ 12 mies. przed 1 wizytą w okresie optymalizacji ≥ 1 z poniższych: konieczność zast. dawki OCS $< 7,5$ mg lub > 30 mg celem uzyskania kontroli astmy utrzymana kontrola astmy mimo 3-krotnej redukcji dawki OCS

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
anty-IgE	OMA	<i>Bardelas 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie ≥ 1 raz średnich dawek ICS + LABA lub średnich dawek ICS + LTRA/teofilina/zileutonu ≥ 3 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie OCS w stabilnym leczeniu podtrzymującym < 3 miesięcy lub stabilnej podtrzymującej immunoterapii odczulającej obecne lub przewidywane stosowanie β-adrenolityków lub metotreksatu, soli złota, cyklosporyny lub troleandomycyny w ciągu 3 miesięcy od włączenia
		<i>Busse 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie ICS \pm inny lek kontrolujący przebieg choroby 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe stosowanie kortykosteroidów systemowych (po lub iv) w ciągu ostatnich 3 miesięcy zwiększenie dawkowania (<i>burst</i>) OCS w ciągu 2 tyg. przed skryningiem leczenie omalizumabem w dowolnym okresie w ciągu 12 mies. przed skryningiem leczenie immunosupresyjne lub przyjmowanie produktów podlegających ocenie w badaniach klinicznych w ciągu 30 dni przed skryningiem
		<i>Chanaz 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> wysokie dawki ICS (BDP > 1000 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ lub dawka równoważna) i LABA 	<ul style="list-style-type: none"> regularne przyjmowanie β-adrenolityków terapia zaostrzeń astmy w okresie 4 tyg. przed randomizacją leczenie omalizumabem
		<i>ETOPA</i>	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie BDP (lub odpowiednika) w dawce ≥ 400 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ (wiek < 18 lat) lub ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ (wiek ≥ 18 lat), z lub bez LABA ³ 	<ul style="list-style-type: none"> terapia odczulająca
		<i>EXALT</i>	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie BDP w dawce ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ (> 1000 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ w fazie wstępnej badania) i LABA dodatkowe leki (w tym OCS, teofilina, kromony, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania > 4 tygodnie przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie OCS z powodów innych niż astma stosowanie antagonistów β-adrenergicznych, immunosupresantów, leków przeciwocholinergicznnych lub terapia odczulająca w stabilnej podtrzymującej dawce przez < 3 miesiące przed pierwszą wizytą leczenie omalizumabem
		<i>EXTRA</i>	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie wysokich dawek ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 500 $\mu\text{g}/2 \times \text{dzień}$) i LABA (salmeterol 50 $\mu\text{g}/2 \times \text{dzień}$ lub formoterol 12 $\mu\text{g}/2 \times \text{dzień}$) i/lub inne leki kontrolujące przebieg choroby (w tym OCS) 	<ul style="list-style-type: none"> zaostrzenia astmy wymagające intubacji w okresie 12 mies. przed randomizacją lub zaostrzenia wymagające zastosowania OCS (lub zwiększenia dawki wyjściowych OCS) w okresie 30 dni przed skryningiem leczenie omalizumabem w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem
		<i>Holgate 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie wysokich dawek ICS (≥ 1000 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ flutykazonu) \pm LABA dopuszczano stosowanie doustnych OCS, jednak pacjenci ci nie zostali uwzględnieni w analizach opisanych w publikacji <i>Holgate 2004</i> 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie antyleukotrienów lub teofiliny
		<i>Hoshino 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie wysokich dawek ICS i LABA leczenie ≥ 400 μg flutykazonu lub jego równoważnikiem ICS i LABA przez 8 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie omalizumabem konieczność zastosowania omalizumabu w dawce > 750 mg co 4 tyg. dopasowana pod względem stężenia IgE i m.c.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<i>INNOVATE</i>	<ul style="list-style-type: none"> konieczność regularnego stosowania BDP w dawce >1000 µg/dzień i LABA (4. stopień leczenia wg GINA) dodatkowe leki (teofilina, doustne β2-mimetyki, antyleukotrieny) dozwolone pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania >4 tygodnie przed randomizacją dopuszczano przewlekłą terapię OCS (w dawce ≤20 mg/dzień), pod warunkiem wystąpienia ≥1 zaostrzenia w okresie 12 miesięcy jej stosowania 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie zaostrzeń astmy w okresie 4 tygodni przed randomizacją leczenie omalizumabem, metotreksatem, solami złota, troleandomycyną, cyklosporyną w trakcie ostatnich 3 miesięcy
		<i>Li 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania średnich lub wysokich dawek ICS + LABA (4. stopień wg GINA) 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie produktami w trakcie badań w okresie ostatnich 30 dni/5 okresów półtrwania
		<i>Ohta 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie średnich lub wysokich dawek ICS (≥800 µg/dzień dipropionianu beklometazonu lub równoważnika w inhalatorze z odmierzaną dawką) + ≥1 inny lek kontrolujący astmę stosowany na 3 i 4 stopniu leczenia wg GINA (LABA, teofilina, LTRA, OCS) 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe stosowanie OCS (>10 mg/dzień prednizolonu) leczenie immunosupresyjne w okresie 3 miesięcy przed 1 wizytą
		<i>Trischler 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie średnich lub wysokich dawek ICS + LABA przez ≥3 miesiące przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie ataku/zaostrzenia astmy wymagające krótkotrwałego zwiększenia dawki (<i>short burst</i>) SCS przez ≥3 dni w okresie 6 tyg. przed 1 wizytą
		<i>QUALITX</i>	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie ICS w dawce ≥500 µg/dzień flutykazonu + LABA 	<ul style="list-style-type: none"> terapia OCS z przyczyn innych niż astma leczenie metotreksatem, solami złota, cyklosporyną lub innymi immunosupresantami, β2-agonistami w okresie ostatnich 3 miesięcy
anty-IL5	MEP	<i>MENSA</i>	<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania wysokich dawek ICS (≥880 µg/dzień ekwiwalentu flutykazonu [dawka dostarczona] – chorzy w wieku >18 lat, Japończycy: 800 lub ≥440 µg/dzień – chorzy w wieku 12-17 lat, Japończycy: 400, w przypadku preparatów skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS) z innymi lekami kontrolującymi przebieg choroby (LABA, antyleukotrieny, teofilina) przez ≥3 miesiące, lub udokumentowane niepowodzenie 3-miesięcznej terapii lekiem kontrolującym objawy astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie omalizumabu w ciągu 130 dni od randomizacji otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem lub na 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe), lub leku biologicznego w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym na 5 okresów połowicznej eliminacji leku
		<i>MUSCA</i>	<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania wysokich dawek ICS przez ≥12 miesięcy przed skryningiem + ≥1 inny lek kontrolujący astmę przez ≥3 miesiące przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie omalizumabu w ciągu 130 dni przed skryningiem stosowanie innych przeciwciał monoklonalnych w celu leczenia chorób zapalnych w czasie 5 okresów połowicznej eliminacji leku do 1. wizyty otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed 1. wizytą lub na 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe), lub leku biologicznego w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym na 5 okresów połowicznej eliminacji leku alergia/nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne lub leki biologiczne

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
anty-IL5R	BEN	SIRIUS	<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania wysokich dawek ICS (≥ 880 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ ekwiwalentu flutykazonu [dawka dostarczona] – chorzy w wieku >18 lat lub ≥ 440 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ – chorzy w wieku 12-17 lat, w przypadku preparatów skojarzonych ICS/LABA najwyższa dopuszczona dawka ICS) i dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby (LABA, antyleukotrieny, teofilina) przez ≥ 3 miesiące, lub udokumentowane niepowodzenie 3-miesięcznej terapii lekiem kontrolującym objawy astmy w okresie ostatnich 12 miesięcy przewlekłe stosowanie OCS (5-35 mg prednizonu lub innego OCS w równoważnej dawce) w okresie ostatnich 6 miesięcy; ustabilizowana dawka OCS w okresie 4 miesięcy przed skryningiem uzyskanie stabilnej dawki OCS w fazie optymalizacji, na 2 tygodnie przed randomizacją; ustabilizowana dawka powinna mieścić się w zakresie 5-35 mg/dzień (prednizonu lub równoważnego leku) ⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie omalizumabu w ciągu 130 dni od randomizacji otrzymanie leku eksperymentalnego na 30 dni przed badaniem lub na 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe), lub leku biologicznego w leczeniu chorób związanych ze stanem zapalnym na 5 okresów połowicznej eliminacji leku
		ALIZE	<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania umiarkowanych lub wysokich dawek ICS (≥ 500 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ ekwiwalentu flutykazonu) + LABA 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie benralizumabu leczenie innymi lekami biologicznymi w okresie poprzednich 4 miesięcy lub 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe) leczenie niebiologicznymi lekami eksperymentalnymi w okresie 30 dni przed badaniem lub 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe) przyjęcie szczepionki żywej, atenuowanej w okresie 30 dni przed randomizacją przyjęcie jakiegokolwiek szczepionki przeciwko grypie w okresie 90 dni przed randomizacją stosowanie leków immunosupresyjnych
		ANDHI	<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania wysokich dawek ICS + ≥ 1 innego leku kontrolującego (LABA, LAMA, LTRA, teofilina, OCS jako leczenie podtrzymujące w dawce ≤ 20 mg/dzień prednizonu) w okresie ≥ 3 miesięcy przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> leki immunosupresyjne stosowane zgodnie z ChPL lub <i>off-label</i> w okresie 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu (np. metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, biologiczne leki immunosupresyjne/immunomodulujące tj. TNFi lub OCS stosowane w leczeniu innych schorzeń niż astma) jednoczesne stosowanie innych leków biologicznych w leczeniu astmy z wyjątkiem immunoterapii alergenowej (w stałej dawce w okresie 1 wizyty); akceptowano następujące okresy wymywania: inne leki zmniejszające poziom eozynofili stosowane w leczeniu astmy (w tym mepolizumab lub reslizumab) – ≥ 4 miesięcy; omalizumab – ≥ 1 miesiąca stosowanie benralizumabu stosowanie leków eksperymentalnych w okresie 5 okresów połowicznej eliminacji leku przed randomizacją

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<i>CALIMA</i>	<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania średnich lub wysokich dawek ICS + LABA w okresie ≥ 3 miesięcy przed 1 wizytą \pm OCS i inny lek kontrolujący (tiotropium, LTRA, kromony, teofilina) ≥ 30 dni przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w okresie 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu zaplanowane w okresie trwania badania zabiegi chirurgiczne leki immunosupresyjne (np. metotreksat, cyklosporyna, troleandomycyna, azatiopryna, kortykosteroidy w formie podania depot, inne eksperymentalne leki przeciwzapalne) stosowane w okresie 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu stosowanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w okresie 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu stosowanie innych zarejestrowanych (np. omalizumab) lub eksperymentalnych leków biologicznych w okresie 4 miesięcy lub 5 okresów połowicznej eliminacji leku przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu przyjęcie szczepionki żywej, atenuowanej w okresie 30 dni przed randomizacją leczenie niebiologicznymi lekami eksperymentalnymi w okresie 30 dni przed badaniem lub 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe) rozpoczęcie nowej immunoterapii alergenowej w okresie 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu aktualne stosowanie dowolnego doustnego lub ocznego nioselektywnego antagonisty receptora β-adrenergicznego (np. propranolol) zaplanowane w okresie trwania badania zabiegi chirurgiczne
		<i>SIROCCO</i>	<ul style="list-style-type: none"> konieczność stosowania średnich lub wysokich dawek ICS + LABA w okresie ≥ 3 miesięcy przed 1 wizytą \pm OCS i inny lek kontrolujący (tiotropium, LTRA, kromony, teofilina) ≥ 30 dni przed 1 wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> leki immunosupresyjne (np. metotreksat, cyklosporyna, troleandomycyna, azatiopryna, kortykosteroidy w formie podania depot, inne eksperymentalne leki przeciwzapalne) stosowane w okresie 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu stosowanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w okresie 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu stosowanie innych zarejestrowanych (np. omalizumab) lub eksperymentalnych leków biologicznych w okresie 4 miesięcy lub 5 okresów połowicznej eliminacji leku przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu przyjęcie szczepionki żywej, atenuowanej w okresie 30 dni przed randomizacją leczenie niebiologicznymi lekami eksperymentalnymi w okresie 30 dni przed badaniem lub 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoczęcie nowej immunoterapii alergenowej w okresie 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ aktualne stosowanie dowolnego doustnego lub ocznego nieselektywnego antagonisty receptora β-adrenergicznego (np. propranolol) ▪ zaplanowane w okresie trwania badania zabiegi chirurgiczne
		SOLANA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie leczenia wysokimi dawkami ICS (≥ 500 μg flutykazonu/dzień)+ LABA ≥ 30 dni przed włączeniem \pm innym lekiem kontrolującym (np. OCS, LAMA, LTRA, teofilina) stosowanymi ≥ 30 dni przed 1. wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leki immunosupresyjne (np. OCS stosowane ze wskazań innych niż astma, metotreksat, cyklosporyna, troleandomycyna, azatiopryna, domięśniowe długodziałające kortykosteroidy w formie podania depot, inne eksperymentalne leki przeciwzapalne) stosowane w okresie 3 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ stosowanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w okresie 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ stosowanie innych zarejestrowanych (np. omalizumab lub mepolizumab) lub eksperymentalnych leków biologicznych w okresie 4 miesięcy lub 5 okresów połowicznej eliminacji leku przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu ▪ przyjęcie szczepionki żywej, atenuowanej w okresie 30 dni przed randomizacją ▪ leczenie lekami eksperymentalnymi w okresie 30 dni przed badaniem lub 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe) ▪ wcześniejsze zastosowanie benralizumabu ▪ zaplanowane w okresie trwania badania zabiegi chirurgiczne
		ZONDA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie leczenia wysokimi dawkami ICS (≥ 500 μg flutykazonu/dzień)+ LABA ≥ 6 miesięcy przed włączeniem \pm inny lek kontrolujący (np. LTRA, tiotropium, kromony, teofilina) ▪ stosowanie leczenia OCS przez ≥ 6 kolejnych miesięcy bezpośrednio przed włączeniem – wymagano stosowania dawek odpowiadających 7,5-40 mg/dzień predyzolonu/prednizonu w momencie 1. wizyty i stabilnych dawek w okresie ≥ 2 tyg. przed randomizacją; pacjent musiał wyrazić zgodę na zmianę leczenia na prednizon/prednizolon na okres badania 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leki immunosupresyjne (np. metotreksat, cyklosporyna, troleandomycyna, azatiopryna, domięśniowe długodziałające kortykosteroidy w formie podania depot, inne eksperymentalne leki przeciwzapalne) stosowane w okresie 3 miesięcy przed włączeniem ▪ stosowanie OCS w dawkach ≤ 5 mg/dzień w okresie wstępnym/fazie optymalizacji dawkowania OCS pozwalające na osiągnięcie kontroli astmy ▪ wykluczano pacjentów, u których spełnione były kryteria trzech kolejnych zmian dawkowania OCS na wizytach 2-4 i którzy wciąż spełniali kryteria zmniejszenia dawek OCS na 5. wizycie ▪ stosowanie immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych w okresie 30 dni przed włączeniem ▪ stosowanie innych zarejestrowanych (np. omalizumab) lub eksperymentalnych leków biologicznych w okresie 4 miesięcy lub 5 okresów połowicznej eliminacji leku przed włączeniem

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
anty-IL4R	DUP	QUEST	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie leczenia ICS w średnich lub wysokich dawkach ($\geq 250 \mu\text{g} / 2 \times$ dzień flutykazonu lub równoważnika⁵, do maksymalnej dawki dobowej 2 000 $\mu\text{g} /$dzień flutykazonu lub równoważnika) + ≥ 1 inny lek kontrolujący (np. LTRA, LABA) w okresie ≥ 3 miesięcy z stabilnym dawkowaniem ≥ 1 miesiąca przed 1. wizytą 	<ul style="list-style-type: none"> przyjęcie szczepionki żywej, atenuowanej w okresie 30 dni przed włączeniem leczenie niebiologicznymi lekami eksperymentalnymi w okresie 30 dni przed badaniem lub 5 okresów połowicznej eliminacji leku (jeśli dłuższe) wcześniejsza randomizacja i leczenie benralizumabem rozpoczęcie nowej immunoterapii alergenowej w okresie 30 dni przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu aktualne stosowanie dowolnego doustnego lub ocznego nioselektywnego antagonisty receptora β-adrenergicznego (np. propranolol) zaplanowane w okresie trwania badania zabiegi chirurgiczne konieczność stosowania leczenia nioselektywnymi blokerami receptora $\beta 1$-adrenergicznego z dowolnej przyczyny lub rozpoczęcie lub zmiana dawek selektywnych blokerów receptora $\beta 1$-adrenergicznego w ciągu 1 miesiąca przed 1. wizytą lub planowane rozpoczęcie lub zmiana dawek selektywnych blokerów receptora $\beta 1$-adrenergicznego w trakcie skryningu lub okresu leczenia z randomizacją leczenie anty-IgE (omalizumab) w okresie 130 dni przed 1. wizytą lub inne leczenie biologiczne/immunosupresyjne w celu leczenia chorób zapalnych lub autoimmunizacyjnych (np. RZS, choroby zapalnej jelit, pierwotnej marskości żółciowej, toczenia rumieniowatego układowego, stwardnienia rozsianego itp.), jak również innych chorób w ciągu 2 miesięcy lub 5 okresów połowicznej eliminacji leku przed 1. wizytą (jeśli dłuższe) rozpoczęcie immunoterapii alergenowej w ciągu 3 miesięcy przed 1. wizytą lub zmiana dawkowania w okresie 1 miesiąca przed 1. wizytą lub planowane rozpoczęcie immunoterapii alergenowej lub zmiana dawkowania w okresie skryningu lub okresu leczenia z randomizacją pacjenci po lub w trakcie termoplastyki oskrzelowej w ciągu 3 lat przed 1. wizytą lub planowane jej rozpoczęcie w okresie skryningu lub okresu leczenia z randomizacją ekspozycja na inne przeciwciała eksperymentalne w okresie przed 1. wizytą mniejszym niż 5 okresów połowicznej eliminacji przeciwciała lub minimum 6 miesięcy w przypadku, gdy okres ten nie jest znany oraz ≥ 30 dni przed 1. wizytą w przypadku ekspozycji na inne leki eksperymentalne leczenie lekami zabronionymi jako leki dodatkowe w badaniu leczenie w ramach jakiegokolwiek badania oceniającego dupilumabu

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<p data-bbox="383 975 479 1002">VENTURE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="521 858 1249 991">▪ stosowanie leczenia ICS w wysokich dawkach (≥ 500 μg/dzień flutykazonu lub równoważnika) + ≥ 1 inny lek kontrolujący (np. LABA, LTRA) w okresie ≥ 3 miesięcy z stabilnym dawkowaniem ICS ≥ 1 miesiąca przed 1. wizytą (w przypadku stosowania 3. leku kontrolującego również wymagano jego stabilnego dawkowania ≥ 1 miesiąca przed 1. wizytą) <li data-bbox="521 995 1249 1128">▪ stosowanie leczenia OCS w okresie ≥ 6 miesięcy bezpośrednio przed 1. wizytą, w stabilnym dawkowaniu w okresie 4 tyg. przed 1. wizytą – wymagano stosowania dawek odpowiadających 5-35 mg/dzień predyzolonu/prednizonu w momencie 1. wizyty i w momencie randomizacji; pacjent musiał wyrazić zgodę na zmianę leczenia na prednizon/prednizolon na okres badania 	<ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="1249 325 1975 432">▪ nieprzestrzeganie zaleceń (<i>non-compliance</i>) dotyczącego obowiązkowego leczenia SoC (np. ICS/LABA) w okresie skryningu def. przyjęcie $< 80\%$ całkowitej liczby przepisanych dawek leków w okresie skryningu na podstawie zapisów w elektronicznym dzienniku pacjenta <li data-bbox="1249 437 1975 517">▪ leczenie ogólnoustrojowe przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, przeciwrobacze lub przeciwpierwotniakowe przewlekłych zakażeń w ciągu 4 tyg. przed 1. wizytą lub w okresie skryningu <li data-bbox="1249 521 1975 569">▪ przyjęcie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tyg. przed 1. wizytą lub planowane jej przyjęcie w trakcie badania <li data-bbox="1249 574 1975 654">▪ pacjenci leczeni immunosupresyjnie z powodu chorób autoimmunizacyjnych (np. RZS, zapalna choroba jelit, choroby zapalnej jelit, pierwotnej marskości żółciowej, tocznia rumieniowatego układowego, stwardnienia rozsianego itp.) <li data-bbox="1249 670 1975 834">▪ konieczność stosowanie leczenia nioselektywnymi blokerami receptora $\beta 1$-adrenergicznego z dowolnej przyczyny lub rozpoczęcie lub zmiana dawek selektywnych blokerów receptora $\beta 1$-adrenergicznego w ciągu 1 miesiąca przed 1. wizytą lub planowane rozpoczęcie lub zmiana dawek selektywnych blokerów receptora $\beta 1$-adrenergicznego w trakcie skryningu lub okresu leczenia z randomizacją <li data-bbox="1249 839 1975 863">▪ leczenie anty-IgE (omalizumab) w okresie 130 dni przed 1. wizytą <li data-bbox="1249 868 1975 968">▪ rozpoczęcie immunoterapii alergenowej w ciągu 3 miesięcy przed 1. wizytą lub zmiana dawkowania w okresie 1 miesiąca przed 1. wizytą lub planowane rozpoczęcie immunoterapii alergenowej lub zmiana dawkowania w okresie skryningu lub okresu leczenia z randomizacją <li data-bbox="1249 973 1975 1053">▪ pacjenci po lub w trakcie termoplastyki oskrzelowej w ciągu 3 lat przed 1. wizytą lub planowane jej rozpoczęcie w okresie skryningu lub okresu leczenia z randomizacją <li data-bbox="1249 1058 1975 1165">▪ ekspozycja na inne przeciwciała eksperymentalne w okresie przed 1. wizytą mniejszym niż 5 okresów połowicznej eliminacji przeciwciała lub minimum 3 miesięcy w przypadku, gdy okres ten nie jest znany oraz ≥ 30 dni przed 1. wizytą w przypadku ekspozycji na inne leki eksperymentalne <li data-bbox="1249 1169 1975 1193">▪ leczenie lekami zabronionymi jako leki dodatkowe w badaniu <li data-bbox="1249 1198 1975 1222">▪ leczenie w ramach jakiegokolwiek badania oceniającego dupilumabu <li data-bbox="1249 1227 1975 1307">▪ leczenie ogólnoustrojowe przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, przeciwrobacze lub przeciwpierwotniakowe przewlekłych zakażeń w ciągu 4 tyg. przed 1. wizytą lub w okresie skryningu

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		Wenzel 2016	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie leczenia umiarkowanymi lub wysokimi dawkami ICS + LABA ze stabilnym dawkowaniem przez ≥ 1 miesiąc przed skryningiem 	<ul style="list-style-type: none"> przyjęcie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 4 tyg. przed 1. wizytą lub planowane jej przyjęcie w trakcie badania nieprzestrzeganie zaleceń (<i>non-compliance</i>) dotyczącego obowiązkowego leczenia SoC (np. OCS, ICS/LABA) w okresie skryningu def. przyjęcie $< 80\%$ całkowitej liczby przepisanych dawek leków w okresie skryningu na podstawie zapisów w elektronicznym dzienniku pacjenta stosowanie blokerów receptora beta-adrenergicznego z dowolnej przyczyny stosowanie SCS (OCS lub w postaci iniekcji) w okresie 28 dni przed skryningiem lub w jego trakcie leczenie metyloksantynami (np. teofiliną, aminofiliną) w okresie 14 dni przed skryningiem lub w jego trakcie stosowanie leków wydłużających odcinek QTc lub wywołujących częstoskurcz komorowy <i>Torsades de Pointes</i> leczenie anty-IgE (omalizumab) w okresie 130 dni przed skryningiem lub inne leczenie biologiczne w okresie 6 miesięcy przed skryningiem rozpoczęcie immunoterapii alergenowej w okresie 3 miesięcy przed skryningiem lub planowane jej rozpoczęcie w okresie skryningu lub leczenia z randomizacją ekspozycja na inne przeciwciała eksperymentalne w okresie przed skryningiem mniejszym niż 5 okresów połowicznej eliminacji przeciwciała lub minimum 6 miesięcy w przypadku, gdy okres ten nie jest znany oraz ≥ 30 dni przed skryningiem w przypadku ekspozycji na inne leki eksperymentalne stosowanie leków zabronionych protokołem badania leczenie ogólnoustrojowe przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, przeciwrobacze lub przeciwpierwotniakowe przewlekłych zakażeń w ciągu 4 tyg. przed skryningiem przyjęcie żywej atenuowanej szczepionki w ciągu 12 tyg. przed skryningiem lub planowane jej przyjęcie w trakcie badania stosowanie leczenia immunosupresyjnego z powodu chorób autoimmunologicznych nieprzestrzeganie zaleceń (<i>non-compliance</i>) dotyczącego obowiązkowego leczenia SoC (ICS + LABA) w okresie skryningu def. przyjęcie $< 80\%$ całkowitej liczby przepisanych dawek leków w okresie skryningu na podstawie zapisów w elektronicznym dzienniku pacjenta

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

ACQ-5 – Asthma Control Questionnaire 5 Questions; **ACQ-6** – Asthma Control Questionnaire 6 Questions; **ALT** – aminotransferaza alaninowa; **AST** – aminotransferaza asparaginowa; **AQLQ** – Asthma Quality of Life Questionnaire; **BTS** – British Thoracic Society; **ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego; **DPI** – suchy inhalator proszkowy (z ang. *Dry Powder Inhaler*); **ePRO** – urządzenie do elektronicznego raportowania wyników przez pacjenta w domu (z ang. *electronic Patient-Reported Outcome device*); **EOD** – co drugi dzień (z ang. *Every Other Day*); **FEV1** – nasiloną pierwszosekundową objętość wydechow (z ang. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*); **GGN** – górna granica normy; **GINA** – Global Initiative for Asthma; **HBV** – wirus HBV (z ang. *Hepatitis B Virus*); **HCV** – wirus HCV (z ang. *Hepatitis C Virus*); **HIV** – ludzki wirus niedoboru odporności, ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. *Human Immunodeficiency Virus*); **ICS** – glikokortykosteroidy wziewne (z ang. *Inhaled Corticosteroids*); **LABA** – długodziałający β-agoniści (z ang. *Long-Acting β-Agonists*); **LAMA** – długodziałający lek przeciwcholinergiczny (z ang. *Long Acting Antimuscarinic*); **LTRA** – długodziałający β-agoniści (z ang. *Long-Acting β-Agonists*); **MDI** – inhalator ciśnieniowy (z ang. *Metered Dose Inhaler*); **OCS** – doustne glikokortykosteroidy (z ang. *Oral Corticosteroids*); **PC20** – stężenie leku wywołujące spadek FEV1 o 20% w stosunku do wartości wyjściowej w próbie prowokacyjnej; **PEF** – szczytowy przepływ wydechow (z ang. *Peak Expiratory Flow*); **PLT** – płytki krwi; **POChP** – przewlekła obturacyjna choroba płuc; **RQLQ** – Rhinitis Quality of Life Questionnaire; **SABA** – krótkodziałający działający b2-mimetyków (z ang. *Short-Acting B2-Agonist*); **SCS** – glikokortykosteroidy systemowe (z ang. *Systemic Corticosteroids*); **tdt** – całkowita dawka dobow (z ang. *total daily dose*); równoważne dawki ICS oparte na wytycznych GINA 2012;

1

Tabela 297. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – pozostałe kryteria; badania *CASCADE*, *NAVIGATOR*, *PATHWAY*, *SO-URCE*, *Bardelas 2012*, *Busse 2013*, *Chanez 2010*, *ETOPA*, *EXALT*, *EXTRA*, *Holgate 2004*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *Li 2016*, *Ohta 2009*, *Trischler 2021*, *QUALITX*, *MENSA*, *MUSCA*, *SIRIUS*, *ALIZE*, *ANDHI*, *CALIMA*, *SIROCCO*, *SOLANA*, *ZONDA*, *QUEST*, *VENTURE*, *Wenzel 2016*.

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
anty-TLSP	TEZ	<i>CASCADE</i>	<ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu przestrzeganie (compliance) wytycznych odnośnie korzystania z dziennika (<i>diary</i>) na poziomie $\geq 70\%$ w okresie run-in z ≥ 4 dniami wypełnionymi w czasie ostatnich 7 dni tego okresu stos. wysoce skutecznych metod antykoncepcji ujemny wynik testu ciążowego 	<ul style="list-style-type: none"> obecni palacze lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat; dopuszczano włączenie byłych palaczy z liczbą lat palenia < 10 paczko-lat oraz zakończeniem palenia ≥ 6 mies. wcześniej ciąża lub laktacja lub karmienie piersią przewlekłe nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu 12 mies. przed 1 wizytą duży zabieg chirurgiczny ≤ 8 tyg. przed 1 wizytą, planowane zabiegi chirurgiczne wymagające znieczulenia ogólnego lub wymagającego hospitalizacji pacjenta przez > 1 dzień w trakcie badania równoczesny udział w innym badaniu klinicznym obejmującym badane leczenie wcześniejsza randomizacja do innego badania klinicznego oceniającego tezepelumab os. zaangażowane w planowanie / prowadzenie badania lub zatrudnione przez pracowników ośrodka lub sponsora i ich krewni
		<i>NAVIGATOR</i>	<ul style="list-style-type: none"> pisemna zgoda na udział w badaniu spełnienie wszystkich war.: <ul style="list-style-type: none"> akceptowalne umiejętności technik inhalacji, pomiaru przepływu szczytowego i spirometrii podczas skryningu 	<ul style="list-style-type: none"> obecni palacze lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat; dopuszczano włączenie byłych palaczy z liczbą lat palenia < 10 paczko-lat oraz zakończeniem palenia ≥ 6 mies. wcześniej ciąża lub laktacja

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			<ul style="list-style-type: none"> – przestrzeganie (<i>compliance</i>) zalecanego leczenia astmy (od 2 do 4 wizyty) na podst. Dziennika Astmy – określone przestrzeganie (<i>compliance</i>) wytycznych odnośnie korzystania z <i>eDiary</i>; w pełni uzupełnione ≥ 18 dni Dziennika Astmy (wieczorem i następnego dnia) w ciągu 21 dni przed randomizacją ▪ stos. wysoce skutecznych metod antykoncepcji ▪ ujemny wynik testu ciążowego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przewlekłe nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu 12 mies. przed 1 wizytą ▪ duży zabieg chirurgiczny ≤ 8 tyg. przed 1 wizytą, planowane zabiegi chirurgiczne wymagające znieczulenia ogólnego lub wymagającego hospitalizacji pacjenta przez > 1 dzień w trakcie badania ▪ niechęć lub niezdolność do przestrzegania procedur przedstawionych w protokole ▪ równoczesny udział w innym badaniu klinicznym obejmującym badane leczenie ▪ os. zaangażowane w planowanie / prowadzenie badania lub zatrudnione przez pracowników ośrodka lub sponsora i ich krewni ▪ opinia badacza, że dana osoba nie powinna wziąć udziału w badaniu
		PATHWAY	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu ▪ spełnienie wszystkich war. w trakcie 4. wizyty przed randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> – akceptowalne umiejętności technik inhalacji, pomiaru przepływu szczytowego i spirometrii podczas skryningu – przestrzeganie (<i>compliance</i>) zalecanego leczenia ICS/LABA w trakcie skryningu (wizyty 2 do 4) na poziomie $\geq 70\%$, na podst. Dziennika Astmy – przestrzeganie (<i>compliance</i>) wytycznych odnośnie korzystania z urządzenia ePRO na poziomie $\geq 80\%$; – 80% zgodności zdef. jako wypełnienie Dziennika Astmy przez 8 dowolnych poranków i 8 dowolnych wieczorów w ciągu ostatnich 10 dni okresu skryningu ▪ stos. wysoce skutecznych metod antykoncepcji 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecni palacze lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat; dopuszczano włączenie byłych palaczy z liczbą lat palenia < 10 paczko-lat oraz zakończeniem palenia ≥ 6 mies. wcześniej ▪ ciąża lub laktacja ▪ przewlekłe nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu 12 mies. przed 1 wizytą ▪ planowane zabiegi chirurgiczne wymagające znieczulenia ogólnego lub wymagającego hospitalizacji pacjenta przez > 1 dzień w trakcie badania ▪ niechęć lub niezdolność do przestrzegania procedur przedstawionych w protokole, do 64 tygodnia ▪ równoczesny udział w innym badaniu klinicznym obejmującym badane leczenie
		SOURCE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pisemna zgoda na udział w badaniu ▪ określone przestrzeganie (<i>compliance</i>) wytycznych odnośnie korzystania z <i>eDiary</i>; ≥ 10 dni z uzupełnionym Dziennikiem Astmy <i>eDiary</i> wieczorem i rano w okresie 14 dni przed randomizacją ▪ określone przestrzeganie (<i>compliance</i>) wytycznych odnośnie zalecanego w <i>eDiary</i> leczenia OCS, ICS, LABA lub innymi lekami kontrolującymi astmę w okresie 14 dni przed randomizacją ▪ prawidłowa technika inhalacji, pomiaru przepływu szczytowego i spirometrii w ocenie badacza ▪ stos. wysoce skutecznych metod antykoncepcji ▪ ujemny wynik testu ciążowego 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ obecni palacze lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat; dopuszczano włączenie byłych palaczy z liczbą lat palenia < 10 paczko-lat oraz zakończeniem palenia ≥ 6 mies. wcześniej ▪ ciąża lub laktacja lub karmienie piersią ▪ przewlekłe nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w ciągu 12 mies. przed 1 wizytą ▪ duży zabieg chirurgiczny ≤ 8 tyg. przed 1 wizytą, planowane zabiegi chirurgiczne wymagające znieczulenia ogólnego lub wymagającego hospitalizacji pacjenta przez > 1 dzień w trakcie badania ▪ niechęć lub niezdolność do przestrzegania procedur przedstawionych w protokole

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
anty-IgE	OMA			<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza randomizacja do innego badania klinicznego oceniającego Tezepelumab
		<i>Bardelas 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> niepalący ≥ 1 roku (w tym byli palacze ≤ 10 paczko-lat) 	
		<i>Busse 2013</i>		<ul style="list-style-type: none"> ciąża lub laktacja
		<i>Chanez 2010</i>		<ul style="list-style-type: none"> historia palenia > 20 paczko-lat
		<i>ETOPA</i>		<ul style="list-style-type: none"> historia palenia ≥ 10 paczko-lat ciąża lub karmienie piersią brak stosowania powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych (kobiety w wieku rozrodczym)
		<i>EXALT</i>		<ul style="list-style-type: none"> historia palenia > 10 paczko-lat reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki (w tym antybiotyki) masa ciała 20-150 kg ciąża, podejrzenie ciąży lub karmienie piersią
		<i>EXTRA</i>		<ul style="list-style-type: none"> historia palenia ≥ 10 paczko-lat
		<i>Holgate 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu 	
		<i>Hoshino 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> niepalący wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none">
		<i>INNOVATE</i>		<ul style="list-style-type: none"> aktywne palenie lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat
		<i>Li 2016</i>	<ul style="list-style-type: none"> zdolność do wypełnienia pomiarów PEF/dziennika elektronicznego (<i>eDiary</i>) w okresie wstępnym (<i>run-in</i>) 	
		<i>Ohta 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu 	
		<i>Trischler 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> aktywne palenie w okresie 6 miesięcy przed 1 wizytą lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat
			<i>QUALITX</i>	<ul style="list-style-type: none"> zdolność do wypełnienia kwestionariusza AQLQ
anty-IL5	MEP	<i>MENSA</i>	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości zajścia w ciążę w przypadku kobiet) lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji współpraca w zakresie prowadzenia elektronicznego dzienniczka* 	<ul style="list-style-type: none"> czynne palenie tytoniu lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym mepolizumabu (również, jeśli był to udział w grupie placebo)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
anty-IL5R	BEN		<ul style="list-style-type: none"> prawidłowy wynik badań laboratoryjnych, EKG, brak zakażenia HBV, prawidłowe wyniki badań czynności wątroby* stałe dawki i schematy wyjściowego leczenia SoC* (ICS + dodatkowe leczenie kontrolujące), z wyjątkiem leczenia zaostrzeń, w czasie fazy wstępnej badania 	<ul style="list-style-type: none"> choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania brak możliwości przestrzegania wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia elektronicznego dziennika choroby)
		MUSCA	<ul style="list-style-type: none"> wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu wyrażenie zgody na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji 	<ul style="list-style-type: none"> czynne palenie tytoniu lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich (<i>adherence</i>) udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym mepolizumabu lub innego leku eksperymentalnego (również, jeśli był to udział w grupie placebo)
		SIRIUS	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości zajścia w ciążę (w przypadku kobiet) lub stosowanie uznanych metod antykoncepcji współpraca w zakresie prowadzenia elektronicznego dzienniczka prawidłowy wynik badań laboratoryjnych, EKG, brak infekcji HBV, prawidłowe wyniki testów wątroby przestrzeganie stosowania przepisanej dawki OCS, ustalonej w fazie optymalizacji dawki przez przynajmniej 10 z 14 ostatnich dni 	<ul style="list-style-type: none"> udział we wcześniejszym badaniu dotyczącym mepolizumabu (również, jeśli był to udział w grupie placebo) choroba alkoholowa lub narkomania w ciągu 2 lat przed rozpoczęciem badania brak możliwości przestrzegania wymaganych procedur badania (w tym brak możliwości prowadzenia elektronicznego dziennika choroby)
		ALIZE	<ul style="list-style-type: none"> wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> palenie ciąża
		ANDHI	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie ≥ 1 akceptowalnej i skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety z potencjałem rozrodczym wyrażenie zgody przez aktywnych seksualnie mężczyzn na stosowanie podwójnych metod antykoncepcji barierowej w okresie od przyjęcia pierwszej dawki leku do 16 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza randomizacja do innego badania klinicznego uczestnictwo w innym badaniu interwencyjnym lub po autoryzacyjnej ocenie bezpieczeństwa karmienie piersią lub laktacja pracownicy AstraZeneca zaangażowani w planowanie i/lub przeprowadzenie badania osoby zatrudnione w ośrodkach badawczych lub wszystkie inne osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania lub najbliżsi członkowie ich rodzin uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w okresie 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu czynne palenie lub palenie ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie w przypadku osób, które rzuciły palenie ≥ 6 miesięcy przed 1 wizytą
		CALIMA	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie ≥ 1 akceptowalnej i skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety z potencjałem rozrodczym 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza randomizacja do innego badania klinicznego nad benralizumabem karmienie piersią lub laktacja

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
			<ul style="list-style-type: none"> wyrażenie zgody przez aktywnych seksualnie mężczyzn na stosowanie podwójnych metod antykoncepcji barierowej w okresie od przyjęcia pierwszej dawki leku do 16 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki 	<ul style="list-style-type: none"> pracownicy AstraZeneca zaangażowani w planowanie i/lub przeprowadzenie badania osoby zatrudnione w ośrodkach badawczych lub wszystkie inne osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania lub najbliżsi członkowie ich rodzin uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w okresie 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu czynne palenie lub palenie ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie
		<i>SIROCCO</i>	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie ≥ 1 akceptowalnej i skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety z potencjałem rozrodczym wyrażenie zgody przez aktywnych seksualnie mężczyzn na stosowanie podwójnych metod antykoncepcji barierowej w okresie od przyjęcia pierwszej dawki leku do 16 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza randomizacja do innego badania klinicznego nad benralizumabem karmienie piersią lub laktacja pracownicy AstraZeneca zaangażowani w planowanie i/lub przeprowadzenie badania osoby zatrudnione w ośrodkach badawczych lub wszystkie inne osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania lub najbliżsi członkowie ich rodzin uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w okresie 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu czynne palenie lub palenie ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie
		<i>SOLANA</i>	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie ≥ 1 akceptowalnej i skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety z potencjałem rozrodczym wyrażenie zgody przez aktywnych seksualnie mężczyzn na stosowanie podwójnych metod antykoncepcji barierowej w okresie od przyjęcia pierwszej dawki leku do 16 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza randomizacja do innego badania klinicznego nad benralizumabem karmienie piersią lub laktacja pracownicy AstraZeneca zaangażowani w planowanie i/lub przeprowadzenie badania osoby zatrudnione w ośrodkach badawczych lub wszystkie inne osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania lub najbliżsi członkowie ich rodzin uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w okresie 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu czynne palenie lub palenie ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie
		<i>ZONDA</i>	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie ≥ 1 akceptowalnej i skutecznej metody antykoncepcji przez kobiety z potencjałem rozrodczym wyrażenie zgody przez aktywnych seksualnie mężczyzn na stosowanie podwójnych metod antykoncepcji barierowej w okresie od przyjęcia pierwszej dawki leku do 16 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza randomizacja do innego badania klinicznego nad benralizumabem karmienie piersią lub laktacja pracownicy AstraZeneca zaangażowani w planowanie i/lub przeprowadzenie badania osoby zatrudnione w ośrodkach badawczych lub wszystkie inne osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania lub najbliżsi członkowie ich rodzin

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		QUEST		<ul style="list-style-type: none"> uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w okresie 12 miesięcy przed wyrażeniem zgody na udział w badaniu czynne palenie lub palenie ≥ 10 paczko-lat w wywiadzie
		VENTURE		<ul style="list-style-type: none"> czynne palenie lub zaprzestanie palenia w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą lub palenie > 10 paczko-lat w wywiadzie niezdolność do wykonywania procedur zaplanowanych badaniem (np. z uwagi na problemy językowe lub zaburzenia psychologiczne) badacze, asystenci badaczy, farmaceuci, koordynatorzy badania lub wszystkie inne osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania lub najbliżsi członkowie ich rodzin karmienie piersią lub laktacja pacjentki w wieku rozrodczym, u których nie uzyskano ujemnego wyniku na obecność beta-hCG w surowicy w trakcie 1. wizyty lub które nie stosują akceptowalnej metody antykoncepcji lub nie są w wieku pomenopauzalnym (≥ 12 kolejnych miesięcy bez miesiączki)
anty-IL4R	DUP	Wenzel 2016	<ul style="list-style-type: none"> wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> czynne palenie lub zaprzestanie palenia w okresie 6 miesięcy przed 1. wizytą lub palenie > 10 paczko-lat w wywiadzie znane lub podejrzewane nieprzestrzeganie zaleceń (<i>non-compliance</i>), uzależnienie od alkoholu lub narkotyków niezdolność do wykonywania procedur zaplanowanych badaniem (np. z uwagi na problemy językowe lub zaburzenia psychologiczne) odwrócenie wzorca snu (np. pracownicy nocnej zmiany)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Klasa leków	Substancja czynna	Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
				<ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsze włączenie do obecnego badania lub do innego badania oceniającego dupilumab ▪ badacze, asystenci badaczy, farmaceuci, koordynatorzy badania lub wszystkie inne osoby zaangażowane w przeprowadzenie badania lub najbliżsi członkowie ich rodzin ▪ pacjentki w wieku rozrodczym, u których nie uzyskano ujemnego wyniku na obecność beta-hCG w surowicy w trakcie skryningu lub które nie stosują akceptowalnej metody antykoncepcji lub nie są w wieku pomenopauzalnym ▪ ciąża, karmienie piersią

ICS – glikokortykosteroidy wziewne (z ang. *Inhaled Corticosteroids*); **LABA** – długodziałający β -agoniści (z ang. *Long-Acting β -Agonists*); **LAMA** – długodziałający lek przeciwcholinergiczny (z ang. *Long Acting Antimuscarinic*); **LTRA** – długodziałający β -agoniści (z ang. *Long-Acting β -Agonists*); **OCS** – doustne glikokortykosteroidy (z ang. *Oral Corticosteroids*); **SABA** – krótkodziałający działający b2-mimetyków (z ang. *Short-Acting B2-Agonist*); **SCS** – glikokortykosteroidy systemowe (z ang. *Systemic Corticosteroids*).

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

15.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2022).

Tabela 298. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.) 2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	<u>nie dotyczy/tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.) 2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	<u>nie dotyczy/tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 299. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 300. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 301. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 302. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 303. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 304. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

15.3.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 305. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

15.3.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *Quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 306. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

15.3.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 307. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).**Dobór pacjentów**

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
 - w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
 - wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
 - dobrani w inny sposób
 - brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - ustrukturyzowany wywiad*
 - spontaniczne raportowanie
 - brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - tak*
 - nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
 - łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
 - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
 - nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - tak*
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano

Tabela 308. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów
<p>1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)* ▪ tak, np. łączenie rekordów (<i>rekord linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów ▪ brak opisu <p>2. Reprezentatywność grupy klinicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków* ▪ możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona ▪ Dobór pacjentów do grupy kontrolnej ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej* ▪ pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej ▪ brak opisu <p>3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak choroby w wywiadzie* ▪ brak opisu
Czynniki zakłócające
<p>1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)* ▪ grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ekspozycja
<p>1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)* ▪ ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy* ▪ ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia ▪ spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna ▪ brak opisu <p>2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tak* ▪ nie <p>3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ten sam odsetek pacjentów w obu grupach* ▪ opis pacjentów z brakiem odpowiedzi ▪ różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

15.3.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w

następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/domenami poddawany ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),
- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 309. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO?	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>		<ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) <p>Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.</p>
2.	<p>Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu?</p> <p><i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i></p>	<p>Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe:</p> <p>pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć</p> <p>strategia wyszukiwania</p> <p>kryteria włączenia i wykluczenia</p> <p>ocena ryzyka błędu systematycznego</p>	<p>Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana</p> <p>plan badania przyczyn heterogeniczności</p> <p>uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu</p>
3.	<p>Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu?</p> <p><i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i></p>	–	<p>W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych:</p> <p>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT</p> <p>uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT</p> <p>uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT</p>
4.	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania?</p> <p><i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i></p>	<p>Spełnione wszystkie z poniższych:</p> <p>przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego)</p> <p>podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</p> <p>w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania</p>	<p>Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych:</p> <p>przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań</p> <p>przeszukano rejestry badań klinicznych</p> <p>konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny</p> <p>gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę†</p> <p>wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu</p>
5.	<p>Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby?</p> <p><i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i></p>	–	<p>Spełniona jedna z poniższych:</p> <p>≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone</p> <p>2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\%$†), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę</p>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa ≥ 0,80%‡
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
11.		–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performer quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność ;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane* – *ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej terapii (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.3.6 Asthma Control Questionnaire (ACQ)

Skala ACQ (z ang. *Asthma Control Questionnaire*) to narzędzie numeryczne służące do oceny stopnia kontroli objawów astmy. Zakres punktów w skali ACQ zawiera się pomiędzy 0-6, a wyższe wartości wskazują na gorszą kontrolę choroby. Brak kontroli objawów astmy stwierdza się przy punktacji ACQ > 1,5 (PTA 2019, GINA 2022). Uzyskanie 0,0 – 0,75 punktów klasyfikuje się jako astma dobrze kontrolowana, z kolei punktacja w zakresie 0,75-1,5 to tzw. „szara strefa”. Minimalna zmiana istotna klinicznie wynosi 0,5 (GINA 2022).

15.3.7 Asthma Control Test (ACT)

Skala ACT (z ang. *Asthma Control Test*) to narzędzie numeryczne, którego zakres zawiera się pomiędzy 5-25, a wartości wyższe wskazują na lepszą kontrolę choroby. Brak kontroli objawów astmy stwierdza się przy punktacji ACT < 20 (PTA 2019, GINA 2022). Uzyskanie 20-25 punktów świadczy o dobrej, 16-19 częściowej, a 5-15 złej kontroli objawów choroby. Skala zawiera pytania oceniające występowanie 4

objawów lub zużycie leków rozszerzających oskrzela oraz subiektywną ocenę pacjenta dotyczącą kontroli objawów astmy. Minimalna zmiana istotna klinicznie wynosi 3 punkty (*GINA 2022*).

15.3.8 Global Effectiveness Treatment Evaluation (GETE)

Skala GETE (z ang. *Global Effectiveness Treatment Evaluation*) służy do oceny skuteczności terapii: bardzo dobra odpowiedź na leczenie (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy), umiarkowana (zauważalna, ale ograniczona poprawa), słaba (brak znaczącej zmiany) oraz pogorszenie przebiegu choroby (*Rogala 2020*).

15.3.9 MedImmune Asthma Symptome Score (ASMA)

Kwestionariusz *MedImmune Asthma Symptome Score* (ASMA) służy do oceny objawów choroby. Oceniane są trzy elementy: częstość występowania objawów astmy w ciągu dnia, nasilenie objawów astmy w ciągu dnia oraz ciężkość nocnych objawów astmy. Wynik oblicza się jako sumę średniego wyniku wszystkich trzech elementów w okresie 14 dni i mieści się on w zakresie 0-4, gdzie 0 oznacza brak objawów a 4 najgorsze możliwe objawy/nasilenie. Nie określono minimalnej istotnej klinicznie zmiany wyniku (*Corren 2017*).

15.3.10 Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

Kwestionariusz AQLQ składa się z zestawu 32 pytań pogrupowanych w domeny oceniające różne aspekty astmy: ograniczenia aktywności, objawy, funkcjonowanie emocjonalne oraz ekspozycję na czynniki środowiskowe. Pacjenci ustosunkowują się do zadanego pytania, wybierając jedną z 7 możliwych odpowiedzi, odzwierciedlających stopień natężenia analizowanego aspektu astmy, a każdej z nich przypisana jest wartość punktowa – od 7 (brak upośledzenia, najlepszy wynik) do 1 (największe upośledzenie, najgorszy wynik). Ogólny wynik jest średnią punktacji ze wszystkich pytań (*Juniper 1992*).

15.3.11 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Kwestionariusz SGRQ służy do pomiarów jakości życia zależnej od zdrowia u pacjentów z astmą. Zawiera on 76 pytań przedstawionych w 3 skalach: objawy, aktywność i wpływ na życie, z których oblicza się pojedynczy wynik (niezależny od pacjenta i badania). Poszczególnym odpowiedziom na pytania jest przypisana otrzymana doświadczalnie liczba punktów, których suma stanowi podstawę do obliczenia wyniku oceny jakości życia. Otrzymane wyniki mieszczą się w zakresie 0-100, gdzie wyższe wartości oznaczają

większe upośledzenie jakości (*Jones 1991, Kuźniar 2000*), a klinicznie istotna zmiana wynosi 4 jednostki (*Jones 2005*).

15.3.12 EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1 (*Brooks 1996*).

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (*Brooks 1996*).

15.4 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

Tabela 310. Opis badania *PATHWAY* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>PATHWAY</i>	
Oceniane porównanie	TEZ vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12	
Analiza bezpieczeństwa		
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do grup w stosunku 1:1:1:1 za pomocą interaktywnego systemu internetowego (<i>interactive voice-web response system</i>); stratyfikacja względem: regionu (Japonia vs reszta świata), liczby eozynofili we krwi (≥ 250 vs < 250 komórek/ μ l) ocenianej przez lokalne laboratorium oraz poziomu dawki glikokortykoidów wziewnych (średnia vs wysoka).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Tezepelumab i placebo zostały przygotowane przez personel, który był nie był zaślepiony, jednak nie brał on udziału w ocenie interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności w grupie TEZ 70 mg Q4W, 210 Q4W, 280 mg Q2W i PBO.

Analiza w populacji bezpieczeństwa - chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia.		
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzono w grupie TEZ 70 mg Q4W, 210 Q4W, 280 mg Q2W i PBO. Z obserwacji utracono tylko 3 chorych: jeden w grupie TEZ 210 mg Q4W i dwóch w grupie TEZ 280 mg Q2W, co stanowi niewielki odsetek ocenianej populacji. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (<i>as treated</i>), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 311. Opis badania *NAVIGATOR* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>NAVIGATOR</i>
Oceniane porównanie		TEZ vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)
		Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
		Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6
		Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12
		Zmiana wyniku dziennika objawów astmy (ASD, z ang. <i>Asthma Symptom Diary</i>)
		Zmiana poziomu tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO)
		Zmiana liczby eozynofili we krwi
		Zmiana całkowitej ilości IgE w surowicy
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą kodu, który zostanie przypisany z listy randomizacyjnej przygotowanej przez system komputerowy; stratyfikacja względem: regionu (Azja-Pacyfik, Europa Środkowa i Wschodnia, Europa Zachodnia i Australia, Ameryka Północna, Ameryka Południowa vs reszta świata) i wieku (dorośli vs młodzież).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zrównoważona pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Tezepelumab i placebo nie różnią się od siebie wizualnie. Wszystkie opakowania i oznakowania będą wykonane w taki sposób, aby zapewnić zaślepienie dla wszystkich pracowników sponsora i ośrodka badawczego. Ani uczestnik, ani żaden z badaczy lub pracowników sponsora, którzy są zaangażowani w leczenie lub ocenę kliniczną i monitorowanie uczestników, nie będzie wiedział o otrzymanym leczeniu.

2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT składającej się z pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo. Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji w populacji AS (z ang. <i>as treated</i>), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza w populacji ITT składającej się z pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo. Z obserwacji utracono (<i>lost to follow-up</i>) tylko 5 chorych w grupie TEZ. Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji w populacji AS (z ang. <i>as treated</i>), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.

5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 312. Opis badania *SOURCE* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>SOURCE</i>	
Oceniane porównanie	TEZ vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Zmniejszenie dziennej dawki doustnego kortykosteroidu w 48. tygodniu	
	Zmniejszenie dziennej dawki OCS według wyjściowej liczby eozynofili we krwi w 48 tygodniu	
	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12	
	Analiza bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą wygenerowanej komputerowo listy randomizacyjnej; stratyfikacja względem: regionu (Europa Środkowa i Wschodnia vs Europa Zachodnia i Ameryka Północna vs reszta świata)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zrównoważona pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.

2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Tezepelumab i placebo nie różniły się od siebie wizualnie. Leczenie przydzielano za pomocą listy materiałowej, która łączyła każdy kod randomizacyjny z zestawem leczniczym zawierającym tezepelumab lub placebo, w sposób zaślepiiony. Personel biorący udział w badaniu był zaślepiiony.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji składającej się z pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji składającej się z pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji składającej się z pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo. Z obserwacji utracono (<i>lost to follow-up</i>) tylko 1 chory w grupie PBO. Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji składającej się z pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepiionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skał, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 313. Opis badania *CASCADE* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	CASCADE	
Oceniane porównanie	TEZ vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Zmiana grubości błony podstawnej	
	Zmiana integralności nabłonka dróg oddechowych	
	Zmiana w liczbie komórek zapalnych podśluzówki dróg oddechowych	
	Zmiana w zakresie nadreaktywności dróg oddechowych na manitol	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		Analiza bezpieczeństwa ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja do grup w stosunku 1:1 przez badacza zgodnie z komputerowo wygenerowaną sekwencją randomizacyjną (computer-generated randomisation sequence); stratyfikacja względem: liczby eozynofili we krwi podczas skryningu (<150 komórek/ μ l, 150 do <300 komórek/ μ l i \geq 300 komórek/ μ l).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		

2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Tezepelumab i placebo miały identyczny wygląd, a uczestnicy, personel ośrodka i zespół badawczy nie mieli informacji dotyczących przydzielonego leczenia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności zostanie przeprowadzona zgodnie z randomizowaną grupą leczenia wśród pacjentów, którzy ukończyli ≥ 20 tygodni leczenia w ramach badania. Analiza bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza skuteczności zostanie przeprowadzona zgodnie z randomizowaną grupą leczenia wśród pacjentów, którzy ukończyli ≥ 20 tygodni leczenia w ramach badania. Analiza bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.

udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 314. Opis badania *DESTINATION* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>DESTINATION</i>	
Oceniane porównanie	TEZ vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza bezpieczeństwa Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Pacjenci otrzymujący tezepelumab w którymkolwiek z poprzednich badań będą kontynuować terapię. Pacjenci, którzy byli wcześniej randomizowani do otrzymywania placebo, przejdą ponownie randomizację (1:1) do otrzymywania tezepelumabu w dawce 210 mg Q4W lub placebo.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Tezepelumab i placebo miały identyczny wygląd, a uczestnicy, personel ośrodka i zespół badawczy nie mieli informacji dotyczących przydzielonego leczenia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak

2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo w jednym z badań macierzystych. Analiza skuteczności zostanie przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo w jednym z badań macierzystych.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo w jednym z badań macierzystych. Analiza skuteczności zostanie przeprowadzona wśród wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo w jednym z badań macierzystych.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.

5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 315. Opis badania *Bardelas 2012* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>Bardelas 2012</i>
Oceniane porównanie		OMA vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Analiza bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup OMA:PBO, nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo składało się z tych samych nieaktywnych substancji pomocniczych (po względem ilości i jakości), jak zawarte w aktywnym badanym leku.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak

2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO - żaden pacjent nie zakończył przedwcześnie udziału w badaniu. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.

punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

brak

Ogółem

Niskie

Tabela 316. Opis badania *Busse 2013* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>Busse 2013</i>
Oceniane porównanie		OMA vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)
		Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
		Analiza bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup OMA:PBO, z wykorzystaniem bloków permutacyjnych, czynniki stratyfikacji: ośrodek, schemat dawkowania (co 2 vs co 4 tyg.)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badacza i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu. Z uwagi na różnice w przejrzystości roztworu leku i placebo były przygotowywane i/lub podawane przez zaślepionych farmaceutów, którzy nie byli zaangażowani w inne etapy badania.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.

2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badacza i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO. Badanie nie ukończyło odpowiednio pacjentów 15,1% i 11,5% z grup OMA i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 317. Opis badania *Chanez 2010* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>Chanez 2010</i>
Oceniane porównanie		OMA vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		0
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna, w stosunku 2:1, odpowiednio do OMA:PBO; czynniki stratyfikacji: ośrodek.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo (sól fizjologiczna) dopasowane do omalizumabu pod względem objętości i częstości podawania
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.

2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie - Placebo (sól fizjologiczna) dopasowane do omalizumabu pod względem objętości i częstości podawania.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO. Badania nie ukończyło odpowiednio 15% i 27% pacjentów w grupach OMA i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Wysokie		

Tabela 318. Opis badania *ETOPA* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>ETOPA</i>
Oceniane porównanie		OMA vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER) Analiza bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 2:1, odpowiednio do grup OMA:PBO, nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Nie	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.

2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Brak danych	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO. W publikacji nie przedstawiono danych dotyczących utraty chorych z badania. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (<i>as treated</i>), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Wysokie		

Tabela 319. Opis badania EXALT przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EXALT	
Oceniane porównanie	OMA vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6	
	Całkowite odstawienie OCS	
	Analiza bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przy użyciu losowo generowanych liczb (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacji: stosowanie terapii pod-trzymującej OCS (tak vs nie).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Nie	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.

1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO. Badanie przedwcześnie zakończyło odpowiednio 8% i 19% pacjentów w grupach OMA i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak

4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Wysokie		

Tabela 320. Opis badania *EXTRA* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>EXTRA</i>
Oceniane porównanie		OMA vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)
		Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12
		Analiza bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja hierarchiczna, dynamiczna, za pomocą interaktywnego systemu głosowego; czynnik stratyfikacji: ośrodek kliniczny, wyjściowe charakterystyki chorych (overall balance), schematy dawkowania interwencji, leki stosowane w terapii astmy (grupa M1: ICS + LABA, bez dodatkowych leków przeciwastmatycznych; grupa M2: ICS + LABA + ≥ 1 dodatkowy lek przeciwastmatyczny; grupa M3: ICS + LABA + OCS).

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badacza i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu, a także sponsora i jego przedstawicieli (nie zastosowano zaślepienia odnośnie podmiotu dostarczającego interaktywny system głosowy i statystyka wykonującego analizy; żaden z nich nie uczestniczył jednak w interpretacji wyników).
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO. Przedwcześnie udziału w badaniu zakończyło odpowiednio 19% i 22% pacjentów z grup OMA i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 321. Opis badania *Holgate 2004* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>Holgate 2004</i>
Oceniane porównanie		OMA vs PBO
Oceniany punkt końcowy	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12	Analiza bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup OMA:PBO, nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO. Przedwcześnie udziału w badaniu zakończyło odpowiednio 7,1% i 9,2% pacjentów z grup OMA i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		

5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odstępionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 322. Opis badania *Hoshino 2012* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>Hoshino 2012</i>
Oceniane porównanie		OMA vs PBO
Oceniany punkt końcowy	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup OMA:PBO; nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Nie	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO - żaden z pacjentów nie zakończył przedwcześnie udziału w badaniu. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (<i>as treated</i>), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Wysokie		

Tabela 323. Opis badania *INNOVATE* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>INNOVATE</i>	
Oceniane porównanie	OMA vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
Analiza bezpieczeństwa		
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1; odpowiednio do grup OMA:PBO, przeprowadzona w obrębie grup krajów (czynnik stratyfikacji), ze stratyfikacją ze względu na leki przeciwastmatyczne stanowiące terapię dodatkową do ICS i LABA: (I) brak teofiliny, doustnych β 2-mimetyków, antyleukotrienów lub stałych doustnych steroidów; (II) stosowanie ≥ 1 leku, spośród: teofilina, doustne β 2-mimetyki, antyleukotrieny i brak stałych doustnych steroidów; (III) stałe doustne steroidy.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO. Przedwcześnie udziału w badaniu zakończyło odpowiednio 12% i 10% pacjentów z grup OMA i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w

populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.		
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 324. Opis badania *Li 2016* przy użyciu narzędzia ROB 2

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Li 2016</i>	
Oceniane porównanie	OMA vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12	

Analiza bezpieczeństwa		
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup OMA:PBO, z wykorzystaniem interaktywnego systemu telefonicznego.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO. Przedwcześnie udziału w badaniu zakończyło odpowiednio 3,6% i 5,2% pacjentów z grup OMA i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 325. Opis badania *Ohta 2009* przy użyciu narzędzia ROB 2

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>Ohta 2009</i>
Oceniane porównanie		OMA vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela Analiza bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup OMA:PBO; nie przedstawiono szczegółowego opisu metody randomizacji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		

2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO. Przedwcześnie udziału w badaniu zakończyło odpowiednio 8,2% i 16,6% pacjentów z grup OMA i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.

punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 326. Opis badania *Trischler 2021* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Trischler 2021</i>	
Oceniane porównanie	OMA vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Analiza bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1:1, odpowiednio do grup LIG:OMA:PBO, z wykorzystaniem interaktywnego systemu telefonicznego; czynnik stratyfikacji: liczba zaostrzeń w okresie 24 miesięcy przed skryningiem (>2/rok; tak/nie) i wyjściowe stężenie IgE w surowicy (≤700 IU/ml vs >700 IU/ml).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do ocenianych leków pod względem objętości i częstości podawania. Zaślepienie utrzymano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak

2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO. Przedwczesnie udziału w badaniu zakończyło odpowiednio 10,4% i 8,2% pacjentów z grup OMA i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 327. Opis badania *QUALITX* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>QUALITX</i>	
Oceniane porównanie	OMA vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1)	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12	
		Analiza bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 2:1, odpowiednio do grup OMA:PBO, nie przedstawiono szczegółowego opisu sposobu randomizacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Nie	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Analiza przeprowadzono w grupie OMA i PBO. Udział w badaniu przedwcześnie ukończyło 10% i 11% pacjentów z grup OMA i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Brak danych	brak

3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Brak danych	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między różnymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	W badaniu nie zastosowano zaślepienia
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w treści publikacji, ale nie był dostępny protokół badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Wysokie		

Tabela 328. Opis badania *MENSA* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>MENSA</i>	
Oceniane porównanie	MEP vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1)	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza SGRQ	
Analiza bezpieczeństwa		

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna, w stosunku 1:1:1 do grup MEP.:MEP iv:PBO, blokowa (po 4 chorych), na podstawie komputerowo generowanej listy.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane pod względem wyglądu do mepolizumabu (w iniekcji podskórnej lub dożylniej); w celu utrzymania podwójnego zaślepienia w stosunku do sposobu podawania mepolizumabu w obu grupach tego leku stosowano placebo dopasowane odpowiednio do formy podskórnej i dożylniej leku (podwójne maskowanie, z ang. <i>double-dummy</i>); placebo – podawane przez personel medyczny, który nie wiedział o tym jaka interwencja jest stosowana, nie zastosowano zaślepienia odnośnie personelu przygotowującego roztwór do iniekcji, który nie brał udziału w wykonywaniu pomiarów.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzono w grupie MEP i PBO. Przedwcześnie udziału w badaniu zakończyło odpowiednio 5% i 6% pacjentów z grup MEP i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (<i>as treated</i>), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak

3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w protokole badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w protokole badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 329. Opis badania MUSCA przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	MUSCA	
Oceniane porównanie	MEP vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1)	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza SGRQ	
Analiza bezpieczeństwa		
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna, w stosunku 1:1, odpowiednio do grup MEP:PBO, blokowa, za pomocą generowanych komputerowo list, z wykorzystaniem systemu IWRS.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane pod względem wyglądu do mepolizumabu pod względem wyglądu i sposobu podania, – przygotowywany przez personel medyczny widzący o tym jaka interwencja jest stosowana, nieuczestniczący w interpretacji wyników badania. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzono w grupie MEP i PBO. Przedwcześnie udziału w badaniu zakończyło odpowiednio 1,8% i 5% pacjentów z grup MEP i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w publikacji.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w publikacji.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 330. Opis badania *SIRIUS* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>SIRIUS</i>	
Oceniane porównanie	MEP vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1)	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza SGRQ	
	Zmniejszenie zużycia OCS	
	Całkowite odstawienie OCS	
Analiza bezpieczeństwa		

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna, w stosunku 1:1, odpowiednio do grup MEP:PBO, blokowa, za pomocą generowanych komputerowo list; czynniki stratyfikacji: kraj, okres stosowania OCS (< 5 lat vs ≥ 5 lat)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do mepolizumabu; roztwór do infuzji – przygotowywany przez personel medyczny wiedzący o tym jaka interwencja jest stosowana, nieuczestniczący w interpretacji wyników badania
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne - pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzono w grupie MEP i PBO - zażaden z pacjentów nie zakończył przedwcześnie udziału w badaniu. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli

		wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Zaślepienie - podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Częściowo tak	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w protokole badania.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Przedstawiane dane były zgodne z założeniami opisanymi w protokole badania.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 331. Opis badania ALIZE przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
---------	-----------	-----------

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Ogólne		
Nazwa badania	ALIZE	
Oceniane porównanie	BEN vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6 Analiza bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup BEN:PBO; zgodnie z sekwencją kodowania (młodzież w wieku 12-17 lat i młodzi dorośli 18-21 lat)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności w grupie BEN i PBO. Analiza w populacji bezpieczeństwa - chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Analiza przeprowadzono w grupie BEN i PBO. Badanie nie ukończyło odpowiednio 2,0% i 3,8% pacjentów. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (<i>as treated</i>), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak

3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 332. Opis badania *ANDHI* przy użyciu narzędzia *ROB 2*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>ANDHI</i>	
Oceniane porównanie	BEN vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza SGRQ	
Analiza bezpieczeństwa		

Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 2:1, odpowiednio do grup BEN:PBO, z wykorzystaniem systemu IWRS/IVRS; czynniki stratyfikacji: liczba zaostrzeń w okresie ostatnich 12 miesięcy (2 vs 3 vs ≥ 3), stosowanie OCS w momencie 1 wizyty (tak vs nie), region (Ameryka Płn. vs reszta świata).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności w grupie BEN i PBO. Analiza w populacji bezpieczeństwa - chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza przeprowadzono w grupie BEN i PBO. Badanie nie ukończyło odpowiednio 8% i 5% pacjentów, co stanowi niewielki odsetek ocenianej populacji. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (<i>as treated</i>), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 333. Opis badania CALIMA przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	CALIMA	
Oceniane porównanie	BEN vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza SGRQ	
Analiza bezpieczeństwa		
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		

1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1, odpowiednio do grup BEN Q4W:BEN:PBO, z wykorzystaniem systemu IWRS; czynniki stratyfikacji: dawka stosowanych OCS (wysoka vs średnia), kraj (dorośli) / region geograficzny (młodzież), grupa wiekowa (dorośli vs młodzież), poziom eozynofili w momencie włączenia (<300 komórek/ μ l vs \geq 300 komórek/ μ l).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności w grupie BEN i PBO. Analiza w populacji bezpieczeństwa - chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Analiza przeprowadzono w grupie BEN i PBO. Badanie nie ukończyło odpowiednio 13,4% i 11,1% pacjentów, co stanowi niewielki odsetek ocenianej populacji. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (<i>as treated</i>), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali \geq 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 334. Opis badania *SIROCCO* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>SIROCCO</i>
Oceniane porównanie		BEN vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)
		Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
		Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6
		Analiza bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1, odpowiednio do grup BEN Q4W:BEN:PBO, z wykorzystaniem systemu IWRS; czynniki stratyfikacji: kraj (dorośli) / region geograficzny (młodzież), poziom eozynofili w momencie włączenia (<300 komórek/ μ l vs \geq 300 komórek/ μ l).

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności w grupie BEN i PBO. Analiza w populacji bezpieczeństwa - chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Analiza przeprowadzono w grupie BEN i PBO. Badanie nie ukończyło odpowiednio 10,1% i 11,1% pacjentów, co stanowi odsetek ocenianej populacji $\geq 10\%$. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (<i>as treated</i>), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 335. Opis badania *SOLANA* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>SOLANA</i>	
Oceniane porównanie	BEN vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6 Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza SGRQ Analiza bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	0	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, odpowiednio do grup BEN:PBO, z wykorzystaniem systemu IWRS; czynniki stratyfikacji: region geograficzny, włączenie do podbadanie pletyzmografii ciała. Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki, w tym wyniki badań hematologicznych (z uwagi na spodziewane różnice w poziomie eozynofili wśród chorych z grup PBO i BEN).

1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności w grupie BEN i PBO. Analiza w populacji bezpieczeństwa - chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Analiza przeprowadzono w grupie BEN i PBO. Badanie nie ukończyło odpowiednio 5,1% i 3,5% pacjentów. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy,	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.

który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 336. Opis badania ZONDA przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	ZONDA	
Oceniane porównanie	BEN vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza ACQ-6	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12	
	Zmniejszenie zużycia OCS	
	Całkowite odstawienie OCS	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	Analiza bezpieczeństwa	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1, odpowiednio do grup BEN Q4W:BEN:PBO, z wykorzystaniem systemu IWRS; czynniki stratyfikacji: kraj / region geograficzny, poziom eozynofili w momencie włączenia (<300 komórek/ μ l vs \geq 300 komórek/ μ l).
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		

2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności w grupie BEN i PBO. Analiza w populacji bezpieczeństwa - chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Analiza przeprowadzono w grupie BEN i PBO. Badanie nie ukończyło odpowiednio 13,7% i 8,0% pacjentów. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.

spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

brak

Ogółem

Niskie

Tabela 337. Opis badania *QUEST* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	QUEST	
Oceniane porównanie	DUP vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	Analiza bezpieczeństwa ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 2:2:1:1, odpowiednio do grup DUP 200:DUP 300:PBO:PBO, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS; czynniki stratyfikacji: wiek w momencie skryningu (<18 lat vs ≥18 lat), poziom eozynofili w ocenie laboratorium centralnego w momencie skryningu (<300 komórek/μl vs ≥300 komórek/μl), dawka ICS (wysoka vs średnia), kraj.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do benralizumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane oddzielnie do obu dawek dupilumabu, identyczne w

		wyglądzie i sposobie podawania. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności w grupie DUP i PBO. Analiza w populacji bezpieczeństwa - chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Analiza przeprowadzono w grupie DUP i PBO. Badanie nie ukończyło odpowiednio pacjentów 11,1%, 12,0%, 13,4% i 10,9% z grup DUP 200, PBO dla DUP 200, DUP 300, PBO dla DUP 300. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (<i>as treated</i>), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.

punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?		
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
	Ogółem	
	Niskie	

Tabela 338. Opis badania VENTURE przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		VENTURE
Oceniane porównanie		DUP vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)
		Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
		Zmniejszenie zużycia OCS
		Całkowite odstawienie OCS
		Analiza bezpieczeństwa
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna w stosunku 1:1, odpowiednio do grup DUP 300:PBO, z zastosowaniem list randomizacyjnych z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS; czynniki stratyfikacji: zoptymalizowana dawka OCS (≤ 10 mg/dzień vs > 10 mg/dzień), kraj.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do dupilumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane oddzielnie do obu dawek dupilumabu, identyczne w wyglądzie i sposobie podawania. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i

		personelu medycznego uczestniczącego w badaniu.
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności w grupie DUP i PBO. Analiza w populacji bezpieczeństwa - chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Analiza przeprowadzono w grupie DUP i PBO. Badanie nie ukończyło odpowiednio pacjentów 1,9% i 4,7% z grup DUP 300 i PBO dla DUP 300. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (as treated), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 339. Opis badania *Wenzel 2016* przy użyciu narzędzia ROB 2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>Wenzel 2016</i>	
Oceniane porównanie	DUP vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (AER)	
	Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela	
	Zmiana wyniku jakości życia (PROs) kwestionariusza AQLQ(S)+12	
Analiza bezpieczeństwa		
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna w stosunku 1:1:1:1:1, odpowiednio do grup DUP 200 Q4W:DUP 300 Q4W: DUP 200 Q2W:DUP 300 Q2W:PBO, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS; ; czynniki stratyfikacji: poziom eozynofili (<200 komórek/ μ l vs 200-299 komórek/ μ l vs \geq 300 komórek/ μ l), kraj.
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane do dupilumabu. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu oraz analityków oceniających wyniki.
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne, pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Placebo dopasowane odmiennie do obu dawek dupilumabu, identyczne w wyglądzie i sposobie podawania. Zaślepienie utrzymywano w stosunku do chorych, badaczy i personelu medycznego uczestniczącego w badaniu.

2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza skuteczności w grupie DUP i PBO. Analiza w populacji bezpieczeństwa - chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leczenia.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Analiza przeprowadzono w grupie DUP i PBO. Badanie nie ukończyło odpowiednio pacjentów 4,5% i 3,2% z grup DUP 300 i PBO. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w populacji AS (<i>as treated</i>), czyli wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku.
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Nie	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była odpowiednia?	Nie	Analiza zgodna z przyjętymi kryteriami.
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Metoda pomiaru była identyczna między wyróżnionymi grupami.
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Punkt końcowy oceniany przez zaślepionych badaczy.
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	Dostępny był protokół badania - przedstawiane dane były zgodne z jego założeniami.
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego	Nie	brak

wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz
danych wyjściowych?

Ogółem

Niskie

15.5 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z meta-analizą

Tabela 340. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

Abdelgalil 2022	Ando 2022	Chen 2023	Cheng 2021	Edris 2019	Feist 2023	Menzies-Gow 2022a	Nopsopon 2023	Pitre 2023	Ragnoli 2022	Roy 2022	Zoumot 2022
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]											
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]											
SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO (CRD42022345347).	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych <i>Open Science Framework</i> .	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]											
NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia.	SPEŁNIONO Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Włączano różne rodzaje badań. Nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia.	NIE SPEŁNIONO Włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT.	SPEŁNIONO Uzasadniono wybór rodzaju włączanych badań.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia.	NIE SPEŁNIONO Włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia.

Abdelgalil 2022	Ando 2022	Chen 2023	Cheng 2021	Edris 2019	Feist 2023	Menzies-Gow 2022a	Nopsopon 2023	Pitre 2023	Ragnoli 2022	Roy 2022	Zoumot 2022
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]											
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, Web of Science, ClinicalTrials.gov, SCOPUS (od momentu powstania do 25 września 2022 r.). Podano słowa kluczowe. Nie zastosowano restrykcji językowych.	SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed, Cochrane Library, EMBASE, SCOPUS (od 1946 r. do lipca 2021 r.). Przeszukano referencje włączonych badań. W razie potrzeby, jeśli dane dotyczące wyników uznano za niewystarczające kontaktowano się z odpowiednimi autorami. Podano słowa kluczowe. Podano szczegółowe kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukano bazy danych: PubMed, EMBASE, CENTRAL. Przeszukano clinicaltrials.gov. Przeszukano referencje włączonych publikacji Podano słowa kluczowe i kwerendy. Podano informacje o zastosowaniu restrykcji językowych bez uzasadnienia. Podano ograniczenia czasowe wyszukiwania.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: MEDLINE, Cochrane Library (od momentu powstania do kwietnia 2021 r.). Podano słowa kluczowe. Podano szczegółowe kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed, Web of Science (od 2005 r. do 2018 r.). Podano słowa kluczowe. Włączano tylko publikacje w języku angielskim.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed (od stycznia 2000 r. do marca 2022 r.), ClinicalTrials.gov. Podano słowa kluczowe. Włączano tylko publikacje w języku angielskim.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie szarej literatury w: ClinicalTrials.gov, prezentacjach konferencyjnych od 2019 r. do 2020 r. z <i>American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI)</i> , <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)</i> , i <i>European Respiratory Society (ERS)</i> .	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (od 1 stycznia 2000 r. do 12 sierpnia 2022 r.). Podano strategię wyszukiwania. Podano szczegółowe kwerendy. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov (od momentu powstania do 31 maja 2022 r.). Nie zastosowano restrykcji opierających się na statusie lub języku publikacji.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed, MEDLINE oraz prezentacje i abstrakty z międzynarodowych konferencji. Trwające badania były wyszukiwane na stronie ClinicalTrials.gov. Podano słowa kluczowe. Włączano tylko publikacje w języku angielskim.	NIE SPEŁNIONO Przeszukano 1 bazę danych: PubMed. Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed, Cochrane Central register of Controlled Trials Library, Epistemonikos. Podano słowa kluczowe. Podano szczegółowe kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe.

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

<i>Abdelgalil 2022</i>	<i>Ando 2022</i>	<i>Chen 2023</i>	<i>Cheng 2021</i>	<i>Edris 2019</i>	<i>Feist 2023</i>	<i>Menzies-Gow 2022a</i>	<i>Nopsopon 2023</i>	<i>Pitre 2023</i>	<i>Ragnoli 2022</i>	<i>Roy 2022</i>	<i>Zoumot 2022</i>
						<p>stronach internetowe poświęcone ocenie technologii medycznych (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [CADTH]</i> oraz <i>National Institute for Health and Care Excellence [NICE]</i>), bibliografiach odpowiednich systematycznych przeglądów literatury, metaanalizach i metaanalizach sieciowych (opublikowanych w ciągu ostatnich 3 lat)</p> <p>Podano szczegółowe kwerendy.</p> <p>Nie zastosowano restrykcji językowych, ale publikacje</p>					

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Abdelgalil 2022	Ando 2022	Chen 2023	Cheng 2021	Edris 2019	Feist 2023	Menzies-Gow 2022a	Nopsopon 2023	Pitre 2023	Ragnoli 2022	Roy 2022	Zoumot 2022
-----------------	-----------	-----------	------------	------------	------------	-------------------	---------------	------------	--------------	----------	-------------

nieanglojęzyczne zostały wykluczone podczas przeglądu pełnotekstowego.

Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]

SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana niezależnie przez 2 autorów; kwestie sporne rozstrzygano z udziałem trzeciego.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana niezależnie przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; kwestie sporne między analitykami były rozwiązywane w drodze konsensusu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie badaczy wykonujących selekcję publikacji.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji wykonana niezależnie przez 2 badaczy; kwestie sporne rozstrzygano z udziałem trzeciego.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana niezależnie przez 2 badaczy.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana niezależnie przez 2 autorów.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana niezależnie przez 2 recenzentów; kwestie sporne rozstrzygano na drodze dyskusji lub z udziałem trzeciego recenzenta.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana niezależnie przez 2 autorów; kwestie sporne rozstrzygano z udziałem trzeciego.
---	---	--	---	---	--	---	---	---	--	--	---

Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]

SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana niezależnie przez 2 autorów; kwestie sporne rozstrzygano na drodze dyskusji.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana niezależnie przez 2 analityków; kwestie sporne rozstrzygano z udziałem trzeciego.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne rozstrzygano w drodze dyskusji.	NIE SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana niezależnie przez 1 badacza.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie analityków wykonujących ekstrakcję danych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana przez 1 recenzenta i zweryfikowana przez 2 recenzenta.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana niezależnie przez dwóch autorów.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana niezależnie przez dwóch recenzentów; kwestie sporne rozstrzygano na drodze dyskusji lub z udziałem trzeciego.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana niezależnie przez 2 autorów; kwestie sporne rozstrzygano z udziałem trzeciego.
---	--	---	---	--	--	---	---	--	--	--	---

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

Abdelgalil 2022	Ando 2022	Chen 2023	Cheng 2021	Edris 2019	Feist 2023	Menzies-Gow 2022a	Nopsopon 2023	Pitre 2023	Ragnoli 2022	Roy 2022	Zoumot 2022
								trzeciego recenzenta.			
Uzasadnienie wyłączenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]											
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wyłączenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wyłączenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wyłączenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wyłączenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wyłączenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wyłączenia.	Prezentowano liczbę wykluczonych badań wraz z przyczynami oraz dokładną listę badań wykluczonych z metaanalizy sieciowej.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wyłączenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wyłączenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wyłączenia.	Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wyłączenia.	Prezentowano listę wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wyłączenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]											
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie opisano badań według wszystkich składowych PICOS.	Prezentowano szczegółową charakterystykę włączonych badań.	Prezentowano szczegółową charakterystykę włączonych badań.	Prezentowano szczegółową charakterystykę włączonych badań.	Prezentowano szczegółową charakterystykę włączonych badań.	Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę.	Prezentowano szczegółową charakterystykę włączonych badań.	Nie opisano badań według wszystkich składowych PICOS.	Nie opisano badań według wszystkich składowych PICOS.	Prezentowano szczegółową charakterystykę włączonych badań.	Nie opisano badań według wszystkich składowych PICOS.	Nie opisano badań według wszystkich składowych PICOS.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:											
<u>dla badań RCT</u>											
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,											
<u>dla badań bez randomizacji</u>											
czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]											

<i>Abdelgalil 2022</i>	<i>Ando 2022</i>	<i>Chen 2023</i>	<i>Cheng 2021</i>	<i>Edris 2019</i>	<i>Feist 2023</i>	<i>Menzies-Gow 2022a</i>	<i>Nopsopon 2023</i>	<i>Pitre 2023</i>	<i>Ragnoli 2022</i>	<i>Roy 2022</i>	<i>Zoumot 2022</i>
SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]											
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	SPEŁNIONO Podano informację o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]											
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]											
SPEŁNIONO Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	SPEŁNIONO Autorzy przeglądu ocenili, że ogółem włączono badania o niskim RoB.	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.	SPEŁNIONO Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	NIE SPEŁNIONO Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]											
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

<i>Abdelgalil 2022</i>	<i>Ando 2022</i>	<i>Chen 2023</i>	<i>Cheng 2021</i>	<i>Edris 2019</i>	<i>Feist 2023</i>	<i>Menzies-Gow 2022a</i>	<i>Nopsopon 2023</i>	<i>Pitre 2023</i>	<i>Ragnoli 2022</i>	<i>Roy 2022</i>	<i>Zoumot 2022</i>
Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	Autorzy przeglądu ocenili, że ogółem włączono badania o niskim RoB.		Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.		Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.	Autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu.	Autorzy przeglądu przedyskutowali wpływ RoB na końcowe oszacowanie efektu.			Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]											
NIE SPEŁNIONO Nie przedyskutowano istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu.	SPEŁNIONO Brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy ocenili i przedyskutowali heterogeniczność między włączonymi badaniami	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Autorzy przedyskutowali heterogeniczności między włączonymi badaniami.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Przedyskutowano istotną heterogeniczność w wynikach przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie przedyskutowano istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]											
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]											
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów, zadeklarowano brak wewnętrznych źródeł finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów, podano źródła finansowania przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.

<i>Abdelgalil 2022</i>	<i>Ando 2022</i>	<i>Chen 2023</i>	<i>Cheng 2021</i>	<i>Edris 2019</i>	<i>Feist 2023</i>	<i>Menzies-Gow 2022a</i>	<i>Nopsopon 2023</i>	<i>Pitre 2023</i>	<i>Ragnoli 2022</i>	<i>Roy 2022</i>	<i>Zoumot 2022</i>
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

15.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

TEZ	<i>PATHWAY</i> [NCT02054130]	<i>Corren</i> 2021a	Corren J, Ambrose CS, Sałapa K, Roseti SL, Griffiths JM, Parnes JR, Colice . Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma and Perennial Allergy. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 2021; 9(12):4334-4342000000
TEZ	<i>PATHWAY</i> [NCT02054130]	<i>Corren 2020</i>	Corren J, Chen S, Callan L, Gil E. The effect of tezepelumab on hospitalizations and emergency department visits in patients with severe asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2020; 125(2):211-214
TEZ	<i>PATHWAY</i> [NCT02054130]	<i>Corren 2021</i>	Corren J, Garcia Gil E, Griffiths JM, Parnes JR, van der Merwe R, Sałapa K, O'Quinn . Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2021; 126(2):187-193
TEZ	<i>PATHWAY</i> [NCT02054130]	<i>Corren 2017</i>	Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe . Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. <i>N Engl J Med</i> 2017; 377(10):936-946
TEZ	<i>PATHWAY</i> [NCT02054130]	<i>Corren</i> 2023a	Corren J, Wechsler M E, Chupp G, Roseti S L, Hellqvist Å, Martin N, Llanos J P, Ambrose C S, Colice. Efficacy and safety of tezepelumab in patients with uncontrolled disease while receiving maintenance therapy for moderate or severe asthma. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2023 Mar;11(3):943-945.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.042
TEZ	<i>PATHWAY</i> [NCT02054130]	<i>Corren</i> 2023b	Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, Israel E, Korn S, Cook B, Ambrose C S, Hellqvist Å, Roseti S L, Molfino N A, Llanos J P, Martin N, Bowen K, Griffiths J M, Parnes J R, Colice G. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of PATHWAY and NAVIGATOR Studies. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2023
TEZ	<i>CASCADE</i> [NCT03688074]	<i>Diver 2021</i>	Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, Johnston J, Molfino N, Parnes JR, Megally A, Colice G, Brightling C. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Respir Med</i> 2021; 9(11):1299-1312
TEZ	<i>CASCADE</i> [NCT03688074]	<i>Emson 2020</i>	Emson C, Diver S, Chachi L, Megally A, Small C, Downie J, Parnes JR, Bowen K, Colice G, Brightling C. CASCADE: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the effect of tezepelumab on airway inflammation in patients with uncontrolled asthma. <i>Respir Res</i> 2020; 21(1):265
TEZ	<i>CASCADE</i> [NCT03688074]	<i>Nordenmark 2022</i> <i>plakat konferencyjny</i>	Nordenmark L, Emson C, Hellqvist Å, et al. Tezepelumab reduces mucus plugging in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: the phase 2 CASCADE study. <i>European Respiratory Society</i> ; 2022.
TEZ	<i>NAVIGATOR</i> [NCT0334727]	<i>Menzies-Gow 2020</i>	Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, Ruberto G, Bowen K, Hellqvist Å, Mo M, Garcia Gil . NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. <i>Respir Res</i> 2020; 21(1):266

TEZ	NAVIGATOR [NCT0334727]	Menzies-Gow 2021	Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist Å, Bowen K, Kaur P, Almqvist G, Ponnarambil S, Colice . Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. <i>N Engl J Med</i> 2021; 384(19):1800-1809
TEZ	NAVIGATOR [NCT0334727]	Corren 2023	Corren J, Ambrose C S, Griffiths J M, Hellqvist Å, Lindsley A W, Llanos J P, Colice G, Menzies-Gow A. Efficacy of tezepelumab in patients with evidence of severe allergic asthma: results from the phase 3 NAVIGATOR study. <i>Clinical and experimental allergy</i> 2023; 53(4):417-428. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975
TEZ	NAVIGATOR [NCT0334727]	Corren 2023a	Corren J, Wechsler M E, Chupp G, Roseti S L, Hellqvist Å, Martin N, Llanos J P, Ambrose C S, Colice. Efficacy and safety of tezepelumab in patients with uncontrolled disease while receiving maintenance therapy for moderate or severe asthma. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2023 Mar;11(3):943-945.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.042
TEZ	NAVIGATOR [NCT0334727]	Corren 2023b	Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, Israel E, Korn S, Cook B, Ambrose C S, Hellqvist Å, Roseti S L, Molfino N A, Llanos J P, Martin N, Bowen K, Griffiths J M, Parnes J R, Colice G. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of PATHWAY and NAVIGATOR Studies. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2023
TEZ	NAVIGATOR [NCT0334727]	Bourdin 2022 Doniesienie konferencyjne	Bourdin A, Martin N, Ambrose C, Ponnarambil S, Hunter G, Molfino N, Cook B. Effect of tezepelumab on exacerbation-related intravenous corticosteroid use in patients with severe, uncontrolled asthma in NAVIGATOR. <i>European Respiratory Journal</i> 2022; 60.
TEZ	NAVIGATOR [NCT0334727]	Brusselle 2022 plakat konferencyjny	Brusselle G, Martin N, Ponnarambil S, et al. Effect of tezepelumab on a composite of asthma exacerbations and acute worsening events, CompEx, in the phase 3 NAVIGATOR study. <i>European Respiratory Society</i> ; 2022.
TEZ	NAVIGATOR [NCT0334727]	Brusselle 2022a plakat konferencyjny	Brusselle G, Spahn J, Hunter G, Martin N, Llanos-Ackert J, Ponnarambil S. Efficacy of tezepelumab according to age at asthma onset in NAVIGATOR. In: <i>05.01 - Airway Pharmacology and Treatment</i> . <i>European Respiratory Society</i> ; 2022:1835. doi:10.1183/13993003.congress-2022.1835
TEZ	NAVIGATOR [NCT0334727]	Castro 2022 Doniesienie i plakat konferencyjny	Castro M, Ambrose CS, Colice G, et al. On-treatment clinical remission with tezepelumab among patients with severe, uncontrolled asthma in the phase 3 NAVIGATOR study. In: <i>05.01 - Airway Pharmacology and Treatment</i> . <i>European Respiratory Society</i> ; 2022:2287. doi:10.1183/13993003.congress-2022.2287
TEZ	NAVIGATOR [NCT0334727]	Jackson 2023 Doniesienie konferencyjne	Jackson D, Cook B, Martin N, Clarke N, Hunter G, Llanos-Ackert J P, Ponnarambil S. The proportions of tezepelumab-treated patients with severe, uncontrolled asthma who achieved twice the minimum clinically important difference in patient-reported outcome measures in the phase 3 NAVIGATOR study. <i>Allergy</i> 2023; 78:3-4.
TEZ	DESTINATION [NCT03706079]	Menzies-Gow 2020a	Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice . DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. <i>Respir Res</i> 2020; 21(1):279

TEZ	DESTINATION [NCT03706079]	Menzies-Gow 2023	Menzies-Gow A, Wechsler M E, Brightling C E, Korn S, Corren J, Israel E, Chupp G, Bednarczyk A, Ponnarambil S, Caveney S, Almqvist G, Gołąbek M, Simonsson L, Lawson K, Bowen K, Colice . Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. <i>Lancet Respir Med</i> 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2034975
TEZ	NOZOMI [NCT04048343]	Shinkai 2023	Shinkai M, Ebisawa M, Fukushima Y, Takeuchi S, Okada H, Tokiyo T, Hayashi N, Takikawa M, Colice G, Almqvist G. One-year safety and tolerability of tezepelumab in Japanese patients with severe uncontrolled asthma: results of the NOZOMI study. <i>Journal of Asthma</i> 2023; 60(3):616-624.
TEZ	SOURCE [NCT03406078]	Wechsler 2020	Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Skärby T, Piechowiak T, Kaur P, Bowen K, Hellqvist Å, Mo M, Garcia Gil . SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. <i>Respir Res</i> 2020; 21(1):264
TEZ	SOURCE [NCT03406078]	Wechsler 2022	Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, Griffiths JM, Sařapa K, Hellqvist Å, Almqvist G, Lal H, Kaur P, Skärby T, Colice . Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet Respir Med</i> 2022; 10(7):650-660
BEN	ALIZE [NCT02814643]	Zeitlin 2018	Zeitlin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, Goldman . 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; 11:181-192
BEN	ANDHI [NCT03170271]	Harrison 2021	Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, Lugogo NL, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli J. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. <i>Lancet Respir Med</i> 2021; 9(3):260-274
BEN	CALIMA [NCT01914757]	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 . 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; 388(10056):2128-2141
BEN	SIROCCO [NCT01928771]	Bleecker 2016	Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman . Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting $\beta(2)$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2016; 388(10056):2115-2127
BEN	SIROCCO, CALIMA	Bleecker 2018	Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, Goldman M, Newbold P, Zangrilli J. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. <i>Eur Respir J</i> 2018; 52(4)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

BEN	SIROCCO, CALIMA	Chipps 2018	Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman . Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2018; 120(5):504-5110000
BEN	SIROCCO, CALIMA, ZONDA	Chupp 2019	Chupp G, Lugogo NL, Kline JN, Ferguson GT, Hirsch I, Goldman M, Zangrilli JG, Trudo . Rapid onset of effect of benralizumab on morning peak expiratory flow in severe, uncontrolled asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2019; 122(5):478-485
BEN	SIROCCO, CALIMA	FitzGerald 2018	FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, Goldman . Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. <i>Lancet Respir Med</i> 2018; 6(1):51-64
BEN	SIROCCO, CALIMA	Goldman 2017	Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu . 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; 33(9):1605-1613
BEN	SOLANA [NCT02869438]	Panettieri 2020	Panettieri RA Jr, Welte T, Shenoy KV, Korn S, Jandl M, Kerwin EM, Feijoo R, Barker P, Olsson RF, Martin U. 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). <i>J Asthma Allergy</i> 2020; 13:115-126
BEN	ZONDA [NCT02075255]	Nair 2017	Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnarambil S, Goldman . Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. <i>N Engl J Med</i> 2017; 376(24.01.1900):2448-2458
DUP	QUEST [NCT01854047]	Bourdin 2021	Bourdin A, Papi AA, Corren J, Virchow JC, Rice MS, Deniz Y, Djandji M, Rowe P, Pavord I. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. <i>Allergy Eur J Allergy Clin Immunol</i> 2021; 76(1):269-280
DUP	QUEST [NCT01854047]	Busse 2020	Busse WW, Maspero JF, Lu Y, Corren J, Hanaia 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 . Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2020; 125(5):565-5760
DUP	QUEST [NCT01854047]	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 . 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; 35(5):737-748
DUP	QUEST [NCT01854047]	Busse 2021	Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, Deniz Y, Patel N, Harel S, Rowe PJ, Graham NMH, O'Riordan T, Pavord I. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. <i>Lancet Respir Med</i> 2021; 9(10):1165-1173
DUP	QUEST [NCT01854047]	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,

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

			Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper . Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. <i>N Engl J Med</i> 2018; 378(26):2486-2496
DUP	QUEST [NCT01854047]	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 . Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. <i>ERJ Open Res</i> 2020; 6(1)
DUP	QUEST [NCT01854047]	Corren 2020a	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 . Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 2020; 8(2):516-526
DUP	QUEST [NCT01854047]	Corren 2021b	Corren J, Katelaris CH, Castro M, Maspero JF, Ford LB, Halpin DMG, Rice MS, Radwan A, Deniz Y, Rowe PJ, Teper A, Djandji . Effect of exacerbation history on clinical response to dupilumab in moderate-to-severe uncontrolled asthma. <i>Eur Respir J</i> 2021; 58(4)
DUP	QUEST [NCT01854047]	Rabe 2022	Rabe KF, FitzGerald JM, Bateman ED, Castro M, Pavord ID, Maspero JF, Busse WW, Izuhara K, Daizadeh N, Ortiz B, Pandit-Abid N, Rowe PJ, Deniz . Dupilumab Is Effective in Patients With Moderate-to-Severe Uncontrolled GINA-Defined Type 2 Asthma Irrespective of an Allergic Asthma Phenotype. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 2022
DUP	VENTURE [NCT02528214]	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 . Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. <i>N Engl J Med</i> 2018; 378(26):2475-2485
DUP	VENTURE [NCT02528214]	Rabe 2020	Rabe KF, Nair P, Maspero JF, Castro M, Rice MS, Deniz Y, Rowe P, Staudinger HW, Pirozzi G, Akinlade B, et a. The effect of dupilumab on lung function parameters in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma. <i>Respiratory medicine</i> : x 2020; 2
DUP	Wenzel 2016 [NCT01854047]	Corren 2019	Corren J, Castro M, Chanez P, Fabbri L, Joish VN, Amin N, Graham NMH, Mastey V, Abbé A, Taniou C, Mahajan P, Teper A, Pirozzi G, Eckert . Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2019; 122(1):41-4900
DUP	Wenzel 2016 [NCT01854047]	Corren 2019a	Corren J, Castro M, Ford LB, Bernstein JA, Jayawardena S, Maroni J, Rowe P, Amin N, Pirozzi G, Graham NMH, et a. Dupilumab improves asthma outcomes irrespective of frequency of previous asthma exacerbation history. <i>Annals of allergy, asthma & immunology</i> 2019; 123(2):222-2240
DUP	Wenzel 2016 [NCT01854047]	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 . Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. <i>Lancet</i> 2016; 388(10039):31-44
MEP	MENSA [NCT01691521]	Ortega 2014	Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez . Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. <i>N Engl J Med</i> 2014; 371(13):1198-1207

MEP	MENSA [NCT01691521]	Ortega 2016	Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, Brightling CE, Pavord I. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. <i>Lancet Respir Med</i> 2016; 4(7):549-556
MEP	MENSA [NCT01691521]	Prazma 2021	Prazma CM, Idzko M, Douglass JA, Bourdin A, Mallett S, Albers FC, Yancey S. Response to Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma and Atopic Phenotypes. <i>J Asthma Allergy</i> 2021; 14:675-683
MEP	MUSCA [NCT02281318]	Chupp 2017	Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke . 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; 5(5):390-400
MEP	SIRIUS [NCT01691508]	Bel 2014	Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord I. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. <i>N Engl J Med</i> 2014; 371(13):1189-1197
OMA	Bardelas 2012 [NCT00267202]	Bardelas 2012	Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng . 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. <i>J Asthma</i> 2012; 49(2):144-152
OMA	Busse 2013	Busse 2013	Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan . High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2013; 132(2):485-600000000000
OMA	Chanez 2010 [NCT00454051]	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 . Omalizumab-induced decrease of Fc ϵ RI expression in patients with severe allergic asthma. <i>Respir Med</i> 2010; 104(11):1608-1617
OMA	ETOPA	Ayres 2004	Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox . Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. <i>Allergy</i> 2004; 59(7):701-708
OMA	ETOPA	Niven 2008	Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre . Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. <i>Respir Med</i> 2008; 102(10):1371-1378
OMA	EXALT	Bousquet 2011	Bousquet J, Siergiejko Z, Świebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey . Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. <i>Allergy</i> 2011; 66(5):671-678
OMA	EXALT	Siergiejko 2011	Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut . Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. <i>Curr Med Res Opin</i> 2011; 27(11):2223-2228
OMA	EXTRA [NCT00314575]	Hanania 2011	Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse . Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> 2011; 154(9):573-582
OMA	EXTRA [NCT00314575]	Hanania 2013	Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse . Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2013; 187(8):804-811

OMA	<i>Holgate 2004</i>	<i>Holgate 2004</i>	Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa G. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. <i>Clin Exp Allergy</i> 2004; 34(4):632-638
OMA	<i>Hoshino 2012</i>	<i>Hoshino 2012</i>	Hoshino M, Ohtawa . Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. <i>Respiration</i> 2012; 83(6):520-528
OMA	<i>INNOVATE</i>	<i>Humbert 2005</i>	Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedecock S, Fox H, Blogg M, Surrey . 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. <i>Allergy</i> 2005; 60(3):309-316
OMA	<i>INNOVATE</i>	<i>Humbert 2008</i>	Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk . Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. <i>Allergy</i> 2008; 63(5):592-596
OMA	<i>Li 2016</i> [NCT01202903]	<i>Li 2016</i>	Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, Humphries M, Zhong . 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; 8(4):319-328
OMA	<i>Li 2016</i> [NCT01202903]	<i>Li 2020</i>	Li J, Wang C, Liu C, Kang J, Kong L, Huang Y, Liu S, Huang M, Wang L, Fogel R, Jaumont X, Yang J, Zhong . Efficacy predictors of omalizumab in Chinese patients with moderate-to-severe allergic asthma: Findings from a post-hoc analysis of a randomised phase III study. <i>World Allergy Organ J</i> 2020; 13(12):100469
OMA	<i>Mukherjee 2019</i> [NCT02049294]	<i>Mukherjee 2019</i>	Mukherjee M, Kjarsgaard M, Radford K, Huang C, Leigh R, Dorscheid DR, Lemiere C, Boulet LP, Waserman S, Martin J, Nair . Omalizumab in patients with severe asthma and persistent sputum eosinophilia. <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> 2019; 15:21
OMA	<i>NATAIR</i> [NCT01007149]	<i>Garcia 2013</i>	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 . A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. <i>Chest</i> 2013; 144(2):411-419
OMA	<i>Ohta 2009</i> [NCT00232050]	<i>Ohta 2009</i>	Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto . Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. <i>Respirology</i> 2009; 14(8):1156-1165
OMA	<i>Pillai 2016</i> [NCT01113437]	<i>Pillai 2016</i>	Pillai P, Chan YC, Wu SY, Ohm-Laursen L, Thomas C, Durham SR, Menzies-Gow A, Rajakulasingham RK, Ying S, Gould HJ, Corrigan C. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. <i>Eur Respir J</i> 2016; 48(6):1593-1601
OMA	<i>QUALITX</i>	<i>Rubin 2012</i>	Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matoso T. 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; 49(3):288-293
OMA	<i>Trischler 2021</i> [NCT01716754]	<i>Trischler 2021</i>	Trischler J, Bottoli I, Janocha R, Heusser C, Jaumont X, Lowe P, Gautier A, Pethe A, Woessner R, Zerwes HG, Zielen . Ligelizumab treatment for severe asthma: learnings from the clinical development programme. <i>Clin Transl Immunology</i> 2021; 10(3):e1255

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

15.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Albers FC, Papi A, Taillé C, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, Kwon. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENZA and MUSCA. *Respir Res* 2019; 20(1):169

Albers FC, Price RG, Smith SG, Yancey S. Mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma receiving different controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(5):1464-14660000

Alpizar S, Megally A, Chen C, Raj A, Downie J, Colice . Functionality and Performance of an Accessorized Pre-Filled Syringe and an Autoinjector for At-Home Administration of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma. *J Asthma Allergy* 2021; 14:381-392

AYARS AG, Altman LC, Potter-Perigo S, Radford K, Wight TN, Nair . Sputum hyaluronan and versican in severe eosinophilic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 161(1):65-73

Boulet L-P, Chapman KR, Côté J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, Lavolette M, Cleland LD, Deschesnes F, Su JQ, Devault A, Fick Jr RB, Cockcroft D. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *AM J RESPIR CRIT CARE MED* 1997; 155(6):1835-1840

Bourdin A, Virchow J C, Papi A, Lugogo N L, Bardin P, Antila M, Halpin D M G, Daizadeh N, Djandji M, Ortiz B, et al. Dupilumab efficacy in subgroups of type 2 asthma with high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Respiratory medicine* 2022; 202:106938

Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, Fox H, Hedgecock S, Blogg M, Cioppa G. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60(3):302-308

Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, Ayre G, Chen H, Thomas K, Blogg M, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respiratory medicine* 2007; 101(7):1483-1492

Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox . Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004; 125(4):1378-1386

Brusselle G, Quirce S, Papi A, Kuna P, Chipps B E, Hanania N A, Blaiss M, Msihid J, Jacob-Nara J A, Deniz Y, et al. Dupilumab Efficacy in Patients With Uncontrolled or Oral Corticosteroid-Dependent Allergic and Nonallergic Asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology In practice* 2023

Buhl R, Hanf G, Solèr M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, Champain K, Fox H, Thirlwell . The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(5):1088-1094

Buhl R, Solèr M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O, Champain K, Fox H, Thirlwell J, Della Cioppa . Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002; 20(1):73-78

Brak poszukiwanych punktów końcowych - metaanaliza badań *MENZA* oraz *MUSCA*, uwzględnionych każde z osobna w prowadzonym porównaniu sieciowym

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania *MENZA*, w której oceniano wpływ stosowanego leczenia kontrolującego astmę na efektywność mepolizumabu - przedstawiono wyniki analizy w podgrupach ze względu na stosowane leczenie kontrolne, które nie były przedmiotem niniejszej analizy

Nieprawidłowy komparator - badanie RCT *PATH-HOME*, w którym porównywano dwa sposoby podania tezepelumabu: za pomocą ampułko-strzykawki z wyposażeniem (APFS, z ang. *accessorized pre-filled syringe*) i automatyczny wstrzykiwacz (AI, z ang. *autoinjector*) - ocena różnych sposobów podawania leku nie była przedmiotem niniejszego raportu

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania RCT Nair 2009, w której analizowano możliwość wykorzystania analizy zawartości hialuronianu w ślinie pacjentów jako czynnika oceny kontroli astmy lub stopnia zmian (*remodeling*) w oskrzelach

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano omalizumab w podaniu dożylnym, które nie było przedmiotem niniejszej analizy

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza *post-hoc* do badania *QUEST* w której oceniono wyniki w określonych podgrupach dla połączonej populacji obu dawek dupilumabu; nie przedstawiono nowych (w stosunku do wcześniej publikowanych) danych, które mogły zostać wykorzystane w porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena połączonych danych z 7 badań RCT oceniających omalizumab - badania te zostały już uwzględnione w sieci porównania pośredniego, jeśli spełniały kryteria włączenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena połączonych danych z 7 badań RCT oceniających omalizumab - badania te zostały już uwzględnione w sieci porównania pośredniego, jeśli spełniały kryteria włączenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena połączonych danych z 2 badań RCT oceniających omalizumab - badania te zostały już uwzględnione w sieci porównania pośredniego, jeśli spełniały kryteria włączenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza *post-hoc* do badania *VENTURE*, w której oceniono wyniki w podgrupach wyróżnionych ze względu na status astmy alergicznej: podgrupa taka nie była brana pod uwagę w porównaniu pośrednim badań oceniających możliwość zmniejszenia dawki stosowanych OCS w populacji chorych stosujących przewlekłe takie leczenie

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania Solèr 2001 wykluczonego z uwagi na nieodpowiednią populację [chorzy z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną, otrzymujący średnie lub wysokie dawki ICS, ze stabilizacją objawów (brak zmian w stosowanych lekach przeciwastmatycznych, brak ostrych zaostrzeń choroby wymagających podania dodatkowych kortykosteroidów w okresie co najmniej 1 miesiąca przed wizytą skryningową)]

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania Solèr 2001 wykluczonego z uwagi na nieodpowiednią populację [chorzy z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną, otrzymujący średnie lub wysokie dawki ICS, ze stabilizacją objawów (brak zmian w stosowanych

<p>Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, van As A, Gupta . Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2001; 108(2):184-190</p>	<p>lekach przeciwastmatycznych, brak ostrych zaostrzeń choroby wymagających podania dodatkowych kortykosteroidów w okresie co najmniej 1 miesiąca przed wizytą skryningową]]</p>
<p>Busse WW, Humbert M, Haselkorn T, Ortiz B, Trzaskoma BL, Stephenson P, Garcia Conde L, Kianifard F, Holgate S. Effect of omalizumab on lung function and eosinophil levels in adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2020; 124(2):190-196</p>	<p>Nieodpowiednia populacja – chorzy z ciężką astmą alergiczną, niekontrolowaną pomimo stosowania średnich dawek ICS (bez dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby); oceniana w badaniu populacja chorych nie otrzymywała więc wcześniej optymalnego leczenia przeciwastmatycznego (4. lub 5 stopień według wytycznychGINA); dodatkowo zaznaczono, że w trakcie okresu obserwacji zabronione było stosowanie jakichkolwiek innych leków przeciwastmatycznych poza ocenianymi – omalizumabem i wcześniejszymi ICS</p>
<p>Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba G. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. <i>Curr Med Res Opin</i> 2007; 23(10):2379-2386</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena połączonych danych z 8 badań RCT oceniających omalizumab - badania te zostały już uwzględnione w sieci porównania pośredniego, jeśli spełniały kryteria włączenia</p>
<p>Busse WW, Szeffler SJ, Haselkorn T, Iqbal A, Ortiz B, Lanier BQ, Chipps B. Possible Protective Effect of Omalizumab on Lung Function Decline in Patients Experiencing Asthma Exacerbations. <i>J Allergy Clin Immunol Pract</i> 2021; 9(3):1201-1211</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena połączonych danych z 2 badań RCT oceniających omalizumab - badania te zostały już uwzględnione w sieci porównania pośredniego, jeśli spełniały kryteria włączenia</p>
<p>Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Louis R, Cosio BG, Lugogo NL, Mohan A, Burden A, Garcia Gil . Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. <i>Allergy</i> 2022; 77(1):150-161</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - wyniki oceny testu SNOT-22 w badaniu ANDHI, w porównaniu pośrednim nie uwzględniono tego punktu końcowego</p>
<p>Casale TB, Chipps BE, Rosén K, Trzaskoma B, Haselkorn T, Omachi TA, Greenberg S, Hanania N. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. <i>Allergy</i> 2018; 73(2):490-497</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena połączonych danych z 2 badań RCT oceniających omalizumab - badania te zostały już uwzględnione w sieci porównania pośredniego, jeśli spełniały kryteria włączenia</p>
<p>Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, Pizzichini E, Kuna P, Busse WW, Gossage DL, Ward CK, Wu Y, Wang B, Khatry DB, van der Merwe R, Kolbeck R, Molfino NA, Raible D. 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; 2(11):879-890</p>	<p>Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT I fazy, w którym porównywano benralizumab podawany w nieprawidłowej dawce (2 mg, 20 mg, lub 100 mg podskónie, podczas gdy w ChPL zalecana dawka wynosi 30 mg podskónie co 4 tygodnie dla 3 pierwszych podań) względem placebo</p>
<p>Chia YL, Yan L, Yu B, Wang B, Barker P, Goldman M, Roskos . Relationship Between Benralizumab Exposure and Efficacy for Patients With Severe Eosinophilic Asthma. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2019; 106(01.01.1900):383-390</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena połączonych danych z 2 badań RCT oceniających benralizumab - badania te zostały już uwzględnione w sieci porównania pośredniego, natomiast publikacja przedstawiała wyniki analizy post hoc, w której oceniano wpływ różnej ekspozycji farmakokinetycznej na benralizumab na jego efektywność</p>
<p>Chipps B, Buhl R, Beeh KM, Fox H, Thomas K, Reisner . Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. <i>Curr Med Res Opin</i> 2006; 22(11):2201-2208</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena połączonych danych z 6 badań RCT oceniających omalizumab - badania te zostały już uwzględnione w sieci porównania pośredniego, jeśli spełniały kryteria włączenia</p>
<p>Chipps BE, Hirsch I, Trudo F, Alacqua M, Zangrilli J. Benralizumab efficacy for patients with fixed airflow obstruction and severe, uncontrolled eosinophilic asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2020; 124(1):79-86</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena skuteczności benralizumabu w podgrupie chorych ze stałym zmniejszeniem przepływu powietrza (<i>fixed airflow obstruction</i>), która nie była przedmiotem niniejszej analizy</p>
<p>Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby . Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2003; 111(1):87-90</p>	<p>Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badań Busse 2001 i Solèr 2001 (<i>pooled analysis</i>) wykluczonych z uwagi na nieodpowiednią populację</p>
<p>Corren J, Karpefors M, Hellqvist Å, Parnes JR, Colice . Tezepelumab Reduces Exacerbations Across All Seasons in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma: A Post Hoc Analysis of the PATHWAY Phase 2b Study. <i>J Asthma Allergy</i> 2021; 14:1-11</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena częstości astmy w podziale na pory roku na podstawie danych z badania PATHWAY</p>
<p>Corren J, Pham TH, Garcia Gil E, Sařapa K, Ren P, Parnes JR, Colice G, Griffiths J. Baseline type 2 biomarker levels and response to tezepelumab in severe asthma. <i>Allergy</i> 2022; 77(6):1786-1796</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena korelacji i zmian w wybranych biomarkerach i wyniki AAER w zależności od tych biomarkerów, ale jedynie w połączonej grupie TEZ bez względu na</p>

Corren J, Wood RA, Patel D, Zhu J, Yegin A, Dhillon G, Fish J. Effects of omalizumab on changes in pulmonary function induced by controlled cat room challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(2):398-405

De Prado Gomez L, Pavord I, Busse W, Brightling C E, Wechsler M E, Rabe K F, Zhang M, Xing J, Jacob-Nara JA, Rowe P J. Long-term effect of dupilumab on prevention of lung function decline in patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma: ATLAS trial design. *ERJ Open Res* 2023; 9(2)

Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy J. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(6):583-593

Domingo C, Maspero JF, Castro M, Hanania NA, Ford LB, Halpin DMG, Jackson DJ, Daizadeh N, Djandji M, Mitchell CP, Crikelair N, Jacob-Nara JA, Deniz Y, Rowe PJ, Ortiz . Dupilumab Efficacy in Steroid-Dependent Severe Asthma by Baseline Oral Corticosteroid Dose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10(7):1835-1843

Emson C, Corren J, Sałapa K, Hellqvist Å, Parnes JR, Colice . Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with and without Nasal Polyposis: A Post Hoc Analysis of the Phase 2b PATHWAY Study. *J Asthma Allergy* 2021; 14:91-99

Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, Fick Jr RB, Boushey H. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late- phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *AM J RESPIR CRIT CARE MED* 1997; 155(6):1828-1834

Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, Laviolette M, Bernstein D, LaForce C, Mansfield L, Barker P, Wu Y, Jison M, Goldman . Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(7):568-576

Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F, Fowler-Taylor A, Liu J, Gupta . Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2):278-284

Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, Robinson D, Wenzel S, Busse W, Hansel TT, Barnes N. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(11):1062-1071

Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson D. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(2):199-204

Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, Devouassoux G, de Blay F, Couderc LJ, Didier A, O'Callaghan DS, Girodet PO, Bourdeix I, Le Gros V, Humbert . A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013; 144(2):411-419

Gauvreau GM, Arm JP, Boulet LP, Leigh R, Cockcroft DW, Davis BE, Mayers I, FitzGerald JM, Dahlen B, Killian KJ, Laviolette M, Carlsten C, Lazarinis N, Watson RM, Milot J, Swystun V, Bowen M, Hui L, Lantz AS, Meiser K, Maahs S, Lowe PJ, Skerjanec A, Drollmann A, O'Byrne P. Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-

dawkowanie - wyniki oceny zmian FeNO, IgE oraz eozynofilii zostały przedstawione w głównej publikacji do badania PATHWAY

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniano skuteczność omalizumabu w redukcji objawów alergii oraz w zmniejszaniu obturacji oskrzeli po ekspozycji na alergen (sierść kota) - takie punkty końcowe nie były przedmiotem oceny niniejszej analizy

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja opisuje protokół planowanego badania RCT dla dupilumabu (ATLAS), którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane

Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono pacjentów z łagodną do umiarkowanej astmą, dobrze kontrolowaną, i oceniano głównie wpływ terapii omalizumabem na zmiany w markerach stanu zapalnego oskrzeli

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania VENTURE, w której oceniano wyniki skuteczności dupilumabu w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wyjściową dawkę stosowanego OCS - takie podgrupy nie były rozpatrywane w ramach prowadzonej metaanalizy sieciowej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PATHWAY w podgrupie chorych z obecnymi lub nie polipami nosowymi

Nieodpowiednia populacja - pacjenci z łagodną, dobrze kontrolowaną astmą (stosowanie jedynie wziewnych agonistów receptora beta-adrenergicznego)

Nieodpowiednia populacja - pacjenci z umiarkowaną, kontrolowaną astmą (stosowanie niskich do umiarkowanych dawek ICS, lub niskich dawek ICS + LABA)

Nieodpowiednia populacja – dodatkowa publikacja do badania Busse 2001 wykluczonego z uwagi na nieodpowiednią populację [chorzy z ciężką astmą alergiczną, niekontrolowaną pomimo stosowania średnich dawek ICS (bez dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby); oceniana w badaniu populacja chorych nie otrzymywała więc wcześniej optymalnego leczenia przeciwastmatycznego (4. lub 5 stopień według wytycznych GINA); dodatkowo zaznaczono, że w trakcie okresu obserwacji zabronione było stosowanie jakichkolwiek innych leków przeciwastmatycznych poza ocenianymi – omalizumabem i wcześniejszymi ICS]

Nieodpowiednia populacja - pacjenci z umiarkowaną astmą, kontrolowaną jedynie przy pomocy niskich lub umiarkowanych dawek ICS (< 1000 mg/dzień)

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono jedynie chorych z łagodną astmą, kontrolowaną jedynie przy pomocy krótko działających, wziewnych agonistów receptora beta-adrenergicznego

Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono pacjentów z astmą niealergiczną (*non-atopic*), a więc różną od populacji astmatycznej dla której obecnie omalizumab jest wskazany (astma alergiczna) i różną wobec pozostałych badań oceniających ten lek

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono jedynie chorych z łagodną astmą, kontrolowaną jedynie przy pomocy krótko działających, wziewnych agonistów receptora beta-adrenergicznego

induced early asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(4):1051-1059

Geng B, Dixon AE, Ko J, Janampally P, Haselkorn T, Holweg CTJ, Casale TB, Jarjour . Impact of body mass index on omalizumab response in adults with moderate-to-severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022; 128(5):553-560

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 . Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1):110-60

Gunsoy NB, Cockle SM, Yancey SW, Keene ON, Bradford ES, Albers FC, Pavord I. Evaluation of Potential Continuation Rules for Mepolizumab Treatment of Severe Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(3):874-8820000

Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord I. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009; 360(10):973-984

Hanania N A, Castro M, Bateman E, Pavord I D, Papi A, FitzGerald J M, Maspero J F, Katelaris C H, Singh D, Daizadeh N, et al. Efficacy of Dupilumab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma and Persistent Airflow Obstruction. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2022

Hendeles L, Khan YR, Shuster JJ, Chesrown SE, Abu-Hasan. Omalizumab therapy for asthma patients with poor adherence to inhaled corticosteroid therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114(31.12.1899):58-6200

Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre . Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy* 2009; 64(1):81-84

Ishizuka T, Menzies-Gow A, Okada H, Fukushima Y, Hayashi N, Colice G, Ponnarambil S, Hunter G, Odajima H, Ebisawa . Efficacy and safety of tezepelumab in patients recruited in Japan who participated in the phase 3 NAVIGATOR study. *Allergology International* 2023; 72(1):82-88

Ishizuka T, Menzies-Gow A, Okada H, Fukushima Y, Hayashi N, Colice G, Ponnarambil S, Hunter G, Odajima H, Ebisawa . Efficacy and safety of tezepelumab in patients recruited in Japan who participated in the phase 3 NAVIGATOR study. *Allergol Int* 2022

Jackson DJ, Humbert M, Hirsch I, Newbold P, Garcia Gil . Ability of Serum IgE Concentration to Predict Exacerbation Risk and Benralizumab Efficacy for Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *Adv Ther* 2020; 37(2):718-729

Karpel J, Massanari M, Geba G P, Kianifard F, Inhaber N, Zeldin R . Effectiveness of omalizumab in reducing corticosteroid burden in patients with moderate to severe persistent allergic asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2010; 105(6):465-470

Kim MK, Park HS, Park CS, Min SJ, Albers FC, Yancey SW, Mayer B, Kwon . Efficacy and safety of mepolizumab in Korean patients with severe eosinophilic asthma from the DREAM and MENSA studies. *Korean J Intern Med* 2021; 36(2):362-370

Laidlaw TM, Bachert C, Amin N, Desrosiers M, Hellings PW, Mullol J, Maspero JF, Gevaert P, Zhang M, Mao X, Khan AH, Kamat S, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Mannent L. Dupilumab improves upper and lower airway disease control in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126(5):584-5920

Brak poszukiwanych punktów końcowych - połączona analiza uwzględnionych w porównaniu sieciowym badań (Buse 2001, Solèr 2001), w której oceniano skuteczność omalizumabu w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowej wartości BMI (takie podgrupy nie były rozpatrywane w prowadzonych analizach)

Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono skuteczność omalizumabu w populacji pacjentów z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa, z obecnością polipów nosowych oraz współistniejącą astmą alergiczną - w badaniu nie brano pod uwagę stopnia ciężkości astmy

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza w połączonej populacji badań DREAM oraz MENSA, w której starano się ustalić wskaźniki przemawiające za kontynuowaniem terapii mepolizumabem

Nieodpowiednia interwencja - mepolizumab podawany w postaci wlewu dożylnego, w dawce 750 mg (w analizie oceniano lek w standardowym podaniu podskórnym)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza post-hoc do badania *QUEST*, w której wykonano ocenę w podgrupie chorych z przewlekłym zwężeniem dróg oddechowych (ang. *persistent airflow obstruction*); wyniki dla takiej podgrupy nie były uwzględniane w prowadzonym porównaniu pośrednim

Nieodpowiednia populacja - badanie RCT dotyczące omalizumabu, w którym włączano chorych w wieku 6-26 lat, z niekontrolowaną astmą, leczonych ICS przez co najmniej 3 miesiące, z lub bez LABA lub leku antyleukotrienowego; brak możliwości wyróżnienia wyników dla chorych w wieku co najmniej 12 (średnia wieku 17 włączonych do badania pacjentów wynosiła 16,4 lat, SD: 5,5)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania *SOLAR*; ocena, czy odpowiedź na omalizumab pod względem kontroli astmy przewidywała większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na nieżyt nosa; oceniono również wpływ omalizumabu na jakość życia związaną z nieżytem nosa (RQLQ)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania *NAVIGATOR*; analiza wyników w podgrupie pacjentów rekrutowanych w Japonii

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania *NAVIGATOR* w podgrupie japońskich pacjentów

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z badań *SIROCCO* i *CALIMA* - wyniki łączone dla badań (*pooled*), nie przedstawiono danych oddzielnie dla poszczególnych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z 2 badań porównujących omalizumab z placebo [Busse 2001, Solèr 2001] - wyniki łączone dla badań (*pooled*), nie przedstawiono danych oddzielnie dla poszczególnych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z badań porównujących mepolizumab z placebo [DREAM i MENSA] - wyniki łączone dla badań (*pooled*), nie przedstawiono danych oddzielnie dla poszczególnych badań - wyniki w podgrupie koreańskich pacjentów

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z badań *SINUS-24* i *SINUS-52*, dupilumab vs placebo - wyniki łączone dla badań (*pooled*) - podział na podgrupy pacjentów z astmą i bez

Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta . Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(2):154-159

Laviolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivenstein R, Katial R, Busse WW, Wenzel S, Wu Y, Datta V, Kolbeck R, Molfino N. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(5):1086-109600000

Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, Mathur AK, Cowley HC, Chung KF, Djukanovic R, Hansel TT, Holgate ST, Sterk PJ, Barnes P. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356(SUPPL.):2144-2148

Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, Luskin AT, Solari P. A randomized multicenter study evaluating Xo-lair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(1):162-16900

Lee SE, Hopkins C, Mulla J, Msihid J, Guillemin I, Amin N, Mannent LP, Li Y, Siddiqui S, Chuang CC, Kamat S, Khan A. Dupilumab improves health related quality of life: Results from the phase 3 SINUS studies. *Allergy* 2022; 77(7):2211-2221

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 . 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. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2022; 40(3):223-231

Liu MC, Bel EH, Kornmann O, Moore WC, Kaneko N, Smith SG, Martin N, Price RG, Yancey SW, Humbert . Health outcomes after stopping long-term mepolizumab in severe eosinophilic asthma: COMET. *ERJ Open Res* 2022; 8(1)

Luskin AT, Kosinski M, Bresnahan BW, Ashby M, Wong D. Symptom control and improved functioning: the effect of omalizumab on asthma-related quality of life (ARQL). *J Asthma* 2005; 42(10):823-827

Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, Albers FC, Price RG, Yancey SW, Ortega . Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. *Allergy* 2016; 71(9):1335-1344

Maspero J F, Cardona G, Schonfeldt P, Tolcachier A, González-Díaz S N, Yañez A, Galvao C E, Msihid J, Gall R, Siddiqui S, Rowe P J, Deniz Y, Jacob-Nara J A, Djandji M. Dupilumab efficacy and safety in Latin American patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Journal of Asthma* 2023; 60(5):981-990

Maspero JF, Cardona G, Schonfeldt P, Tolcachier A, González-Díaz SN, Yañez A, Galvao CE, Msihid J, Gall R, Siddiqui S, Rowe PJ, Deniz Y, Jacob-Nara JA, Djandji . Dupilumab efficacy and safety in Latin

Nieodpowiednia populacja – faza wydłużona (*extension*) do badania Busse 2001 wykluczonego z uwagi na nieodpowiednią populację (chorzy z ciężką astmą alergiczną, niekontrolowaną pomimo stosowania średnich dawek ICS (bez dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby); oceniana w badaniu populacja chorych nie otrzymywała więc wcześniej optymalnego leczenia przeciwastmatycznego (4. lub.5 stopień według wytycznych GINA); dodatkowo zaznaczono, że w trakcie okresu obserwacji zabronione było stosowanie jakichkolwiek innych leków przeciwastmatycznych poza ocenianymi – omalizumabem i wcześniejszymi ICS)

Nieprawidłowa interwencja - badanie RCT I fazy, w którym porównywano benralizumab podawany w nieprawidłowej dawce (100 lub 200 mg podskónie, podczas gdy w ChPL zalecana dawka wynosi 30 mg podskónie co 4 tygodnie dla 3 pierwszych podań) względem placebo

Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniano jedno podanie mepolizumabu lub placebo (w ramach badania RCT) u pacjentów z łagodną astmą alergiczną

Nieodpowiedni rodzaj badania - pacjenci z umiarkowaną lub ciężką astmą otrzymujący długoterminowe leczenie omalizumabem byli włączeni do badania XPORT, w którym w wyniku randomizacji byli włączeni do jednej z dwóch grup: kontynuacji omalizumabu w tym samym dawkowaniu lub zakończenia stosowania omalizumabu i wprowadzenie placebo - badanie typu *withdrawal study*

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z badań SINUS-24 i SINUS-52, dupilumab vs placebo - wyniki łączone dla badań (*pooled*) z 24 tygodnia, oddzielnie przedstawione wyniki z 52 tygodnia (SINUS-52) - ocena HRQoL (SNOT-22, EQ-VAS); tylko nieco ponad połowa chorych z astmą, nie wiadomo o jakiej ciężkości

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z badań Li 2016 i EXTRA, INNOVATE, Busse 2001, Soler 2001, omalizumab vs placebo - badanie miało na celu porównanie wyników badań w populacji kaukaskiej i chińskiej

Nieodpowiedni rodzaj badania - pacjenci z astmą eozynofilową otrzymujący przynajmniej 3 lata leczenia mepolizumabem w ramach badań COLUMBA lub COSMEX byli włączano do badania RCT COMET, w którym w wyniku randomizacji byli włączani do jednej z dwóch grup: kontynuacji mepolizumabu lub zakończenia stosowania mepolizumabu, a stosowaniu standardowej opieki medycznej (chorzy z tej grupy w przypadku zaostrzenia astmy mogli zacząć stosować [*switch*] mepolizumab bez zaślepienia) - badanie typu *withdrawal study*

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z badań SIROCCO i CALIMA, omalizumab vs placebo - wyniki łączone dla badań (*pooled*), nie przedstawiono danych oddzielnie dla poszczególnych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z badań porównujących mepolizumab z placebo [MENZA, SIRIUS] - wyniki łączone dla badań (*pooled*), a te które przedstawiono oddzielnie dla poszczególnych badań były również zaprezentowane w publikacjach źródłowych (RR dla zaostrzenia astmy) - analiza w podgrupie chorych leczonych wcześniej omalizumabem

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza *post-hoc* do badania QUEST, w której wykonano ocenę w podgrupie chorych z Ameryki Łacińskiej; wyniki dla takiej podgrupy nie były uwzględniane w prowadzonym porównaniu pośrednim

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania QUEST w podgrupie latynoskich pacjentów

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

American patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *J Asthma* 2022;1-16

Masspero 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, Mannent LP, Teper. Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2):527-53900000000

Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104(2):188-196

Massanari M, Kianifard F, Zeldin RK, Geba G. Efficacy of omalizumab in cat-allergic patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(5):534-539

Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, Zeldin R. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2):383-389

Maykut RJ, Kianifard F, Geba G. Response of older patients with IgE-mediated asthma to omalizumab: a pooled analysis. *J Asthma* 2008; 45(3):173-181

Menzies-Gow A, Hoyte FL, Price DB, Cohen D, Barker P, Kreindler J, Jison M, Brooks CL, Papeleu P, Katial. Clinical Remission in Severe Asthma: A Pooled Post Hoc Analysis of the Patient Journey with Benralizumab. *Adv Ther* 2022; 39(5):2065-2084

Mukherjee M, Kjarsgaard M, Radford K, Huang C, Leigh R, Dorscheid DR, Lemiere C, Boulet LP, Wasserman S, Martin J, Nair. Omalizumab in patients with severe asthma and persistent sputum eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15:21

Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O'Byrne P. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360(10):985-993

Noga O, Hanf G, Kunkel. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131(1):46-52

Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, Rowe BH, Smithline H, Khan F, Fiening JP, Kim K, Molino N. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med* 2015; 33(1):14-20

Ohta K, Adachi M, Tohda Y, Kamei T, Kato M, Mark Fitzgerald J, Takanuma M, Kakuno T, Imai N, Wu Y, Aurivillius M, Goldman. Efficacy and safety of benralizumab in Japanese patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Allergol Int* 2018; 67(2):266-272

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania QUEST; analiza w podgrupach z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa i bez

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z 5 badań porównujących omalizumab z placebo [Busse 2001, Solèr 2001, Holgate 2004, INNOVATE, SOLAR] - wyniki łączone dla badań (*pooled*), nie przedstawiono danych oddzielnie dla poszczególnych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z badań Busse 2001, Solèr 2001 - wyniki łączone dla badań (*pooled*), nie przedstawiono danych oddzielnie dla poszczególnych badań; podgrupa z alergią na kota z tych dwóch badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące omalizumab z placebo u chorych na astmę alergiczną o nasileniu przynajmniej umiarkowanym (nie wiadomo ilu chorych miało niekontrolowaną ciężką astmę, wg definicji przyjętych w raporcie); w badaniu nie oceniano skuteczności omalizumabu w astmie tylko sprawdzano czy wstępne podanie omalizumabu nie zmniejszy skuteczności późniejszych terapii odczulających; brak oceny punktów końcowych zdefiniowanych w raporcie (poza oceną bezpieczeństwa)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z 5 badań porównujących omalizumab z placebo [Busse 2001, Solèr 2001, Holgate 2004, INNOVATE, SOLAR] - wyniki łączone dla badań (*pooled*), a te które przedstawiono oddzielnie dla poszczególnych badań były również zaprezentowane w publikacjach źródłowych (RR dla zaostrzenia astmy, OR dla wystąpienia dobrej lub doskonałej odpowiedzi na leczenie); analiza dotyczyła podgrupy starszych osób

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z badań SIROCCO, CALIMA i ZONDA - wyniki łączone dla badań (*pooled*), nie przedstawiono danych oddzielnie dla poszczególnych badań

Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT o bardzo małej liczbie pacjentów (ocenę prowadzono w grupie 5 chorych otrzymujących PBO i 4 chorych otrzymujących omalizumab), w badaniu poza wynikiem ACQ nie przedstawiono wyników dla punktów końcowych ocenianych w porównaniu pośrednim, natomiast sam wynik ACQ był przedstawiony jedynie na wykresie - konieczność odczytania danych z wykresu oraz bardzo mała liczna populacja uniemożliwiły wiarygodną ekstrakcję danych z tego badania

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano mepolizumab podawany dożylnie w dawce 750 mg - w ChPL dla mepolizumabu zalecane jest podskórne podawanie leku w dawce 100 mg raz na 4 tygodnie

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania Solèr 2001; dodatkowa analiza wpływu omalizumabu na czynność płuc za pomocą bardziej czułych parametrów (Raw i PC20) oraz zdefiniowanie czynników i mediatorów biorących udział w reakcjach immunologicznych i komórkowych w celu lepszego zrozumienia mechanizmu działania omalizumabu

Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano benralizumab podawany dożylnie w dawce 0,3 lub 1,0 mg/kg - w ChPL dla benralizumabu zalecana dawka benralizumabu wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni

Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania CALIMA; analiza wyników w podgrupie pacjentów japońskich

- O'quinn S, Xu X, Hirsch . Daily patient-reported health status assessment improvements with benralizumab for patients with severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Journal of asthma and allergy* 2019; 12:21-33
- Papi A, Corren J, Castro M, Domingo C, Rogers L, Chapman K R, Jackson D J, Daizadeh N, Pandit-Abid N, Gall R, Jacob-Nara J A, Rowe P J, Deniz Y, Ortiz . Dupilumab reduced impact of severe exacerbations on lung function in patients with moderate-to-severe type 2 asthma. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2023; 78(1):233-243
- Park HS, Kim MK, Imai N, Nakanishi T, Adachi M, Ohta K, Tohda . A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 169(3):135-145
- Park HS, Lee SH, Lee SY, Kim MK, Lee BJ, Werkström V, Barker P, Zangrilli J. Efficacy and Safety of Benralizumab for Korean Patients With Severe, Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11(4):508-518
- 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 R. The effect of omalizumab on small airway inflammation as measured by exhaled nitric oxide in moderate-to-severe asthmatic patients. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35(3):241-249
- Pavord I D, Deniz Y, Corren J, Casale T B, FitzGerald J M, Izuhara K, Daizadeh N, Ortiz B, Johnson R R, Harel S, et al. Baseline FeNO Independently Predicts the Dupilumab Response in Patients with Moderate-To-Severe Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2023; 11(4):1213-1220.e2
- Pavord ID, Bleecker ER, Buhl R, Chanez P, Bel EH, Howarth P, Bratton DJ, Albers FC, Yancey . Response to mepolizumab treatment is sustained across 4-weekly dosing periods. *ERJ Open Res* 2020; 6(3)
- Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez . Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9842):651-659
- Pham TH, Chen C, Colice G, Parnes JR, Griffiths JM, Cook . Tezepelumab normalizes serum interleukin-5 and -13 levels in patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 127(6):689-691
- Pillai P, Chan YC, Wu SY, Ohm-Laursen L, Thomas C, Durham SR, Menzies-Gow A, Rajakulasingam RK, Ying S, Gould HJ, Corrigan C. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Respir J* 2016; 48(6):1593-1601
- Prieto L, Gutiérrez V, Colás C, Tabar A, Pérez-Francés C, Bruno L, Uixera . Effect of omalizumab on adenosine 5'-monophosphate responsiveness in subjects with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139(2):122-131
- Rhee CK, Park JW, Park HW, Cho Y. Effect of Dupilumab in Korean Patients With Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma: A LIBERTY ASTHMA QUEST Sub-analysis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022; 14(2):182-195
- Shimoda T, Odajima H, Okamura A, Kawase M, Komatsubara M, Mayer B, Yancey S, Ortega . Efficacy and safety of mepolizumab in Japanese patients with severe eosinophilic asthma. *Allergol Int* 2017; 66(3):445-451
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc danych z badań SIROCCO i CALIMA - wyniki łączone dla badań (*pooled*), nie przedstawiono danych oddzielnie dla poszczególnych badań
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania QUEST; analiza wyników w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej liczby eozynofili we krwi (≥ 150 i ≥ 300 komórek/ μ l) i/lub FeNO ≥ 25 ppb; wyniki zaprezentowano w grupach łączonych dla dupilumabu 200 i 300 mg i łączonych grupach placebo (*pooled*)
- Nieodpowiednia interwencja - badanie DREAM; w badaniu oceniano benralizumab podawany podskórnym w dawce 2, 20 i 100 mg w dniach 0, 4, 8, 16, 24, 32 i 40 - w ChPL dla benralizumabu zalecane dawkowanie wynosi 30 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie w przypadku pierwszych trzech dawek, a następnie co 8 tygodni
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania SIROCCO; analiza wyników w podgrupie pacjentów koreańskich
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - badanie RCT porównujące OMA vs PBO (obie grupy + ICS + LABA); ocena wpływu omalizumabu dodanego do leczenia wziewnym kortykosteroidem (ICS) długo działającym agonistą receptorów beta-adrenergicznych (LABA) na stan zapalny dróg oddechowych poprzez pomiar NO w wydychanym powietrzu - punkt ten nie był oceniany w porównaniu pośrednim i w badaniu nie zaprezentowano innych punktów, które mogłyby zostać wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza *post-hoc* do badania *QUEST*, w której wykonano ocenę w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem wyjściowej wartości poziomu tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO); wyniki dla takich podgrup nie były uwzględniane w prowadzonym porównaniu pośrednim
- Nieodpowiednia interwencja - analiza post-hoc do badania DREAM; w badaniu oceniano mepolizumab podawany dożylnie w dawce 75, 250 lub 750 mg co 4 tygodnie - w ChPL dla mepolizumabu zalecane jest podskórne podawanie leku w dawce 100 mg raz na 4 tygodnie
- Nieodpowiednia interwencja - badanie DREAM; w badaniu oceniano mepolizumab podawany dożylnie w dawce 75, 250 lub 750 mg co 4 tygodnie - w ChPL dla mepolizumabu zalecane jest podskórne podawanie leku w dawce 100 mg raz na 4 tygodnie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja w formie listu do redakcji prezentująca wyniki badania PATHWAY, ocena zmian stężenia IL-5 oraz IL-13
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono pacjentów z astmą niealergiczną (*non-atopic*), a więc różną od populacji astmatycznej dla której obecnie omalizumab jest wskazany (astma alergiczna) i różną wobec pozostałych badań oceniających ten lek; dodatkowo w badaniu nie przedstawiono punktów końcowych, które mogły zostać wykorzystane w prowadzonym porównaniu pośrednim
- Nieodpowiednia populacja - populacja chorych z astmą alergiczną o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, badanie RCT porównujące omalizumab z placebo
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania QUEST; analiza wyników w podgrupie pacjentów koreańskich
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania MENSEA; analiza wyników w podgrupie pacjentów japońskich

- Shrimanker R, Keene O, Hynes G, Wenzel S, Yancey S, Pavord I. Prognostic and Predictive Value of Blood Eosinophil Count, Fractional Exhaled Nitric Oxide, and Their Combination in Severe Asthma: A Post Hoc Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(10):1308-1312
- Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, Thirlwell J, Gupta N, Della Cioppa . The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18(2):254-261
- Stoeger ZM, Eliraz A, Asher I, Berkman N, Elbirt . The beneficial effects of Xolair (omalizumab) as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available treatment (GINA 2002 step IV)–the Israeli arm of the INNOVATE study. *Isr Med Assoc J* 2007; 9(6):472-475
- Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M, Clausson CM, Cozzolino O, Cerps S, Uller L, Backer V, Erjefält J, Porsbjerg . The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). *Eur Respir J* 2022; 59(1)
- Tidemandsen C, Juul Gade E, Ulrik CS, Nielsen HS, Oxlund-Mariegaard BS, Kristiansen K, Freiesleben NC, Nøhr B, Udengaard H, Backer . Treatment with the anti-IgE monoclonal antibody omalizumab in women with asthma undergoing fertility treatment: a proof-of-concept study-The PRO-ART study protocol. *BMJ Open* 2020; 10(11):e037041
- Tohda Y, Nakamura Y, Fujisawa T, Ebisawa M, Arima K, Miyata M, Takahashi Y, Rice MS, Deniz Y, Rowe P, Patel N, Graham NMH, Teper . Dupilumab efficacy and safety in Japanese patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma in the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study. *Allergol Int* 2020; 69(4):578-587
- van Rensen EL, Evertse CE, van Schadewijk WA, van Wijngaarden S, Ayre G, Mauad T, Hiemstra PS, Sterk PJ, Rabe K. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy* 2009; 64(1):72-80
- Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgcock S, Blogg M, Fox H, Surrey . Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59(7):709-717
- Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez . Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy* 2009; 64(11.01.1900):1780-1787
- Wechsler ME, Ruddy MK, Pavord ID, Israel E, Rabe KF, Ford LB, Maspiero JF, Abdulai RM, Hu CC, Martincova R, Jessel A, Nivens MC, Amin N, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Goulaouic . Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med* 2021; 385(18):1656-1668
- Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, Joish VN, Amin N, Maroni J, Rowe P, Graham NMH, Teper . Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142(1):171-1770
- 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, Nieodpowiednia interwencja - analiza post-hoc do badania DREAM; w badaniu oceniano mepolizumab podawany dożylnie w dawce 75, 250 lub 750 mg co 4 tygodnie - w ChPL dla mepolizumabu zalecane jest podskórne podawanie leku w dawce 100 mg raz na 4 tygodnie
- Nieodpowiednia populacja – chorzy z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną, otrzymujący średnie lub wysokie dawki ICS, ze stabilizacją objawów (brak zmian w stosowanych lekach przeciwastmatycznych, brak ostrych zaostrzeń choroby wymagających podania dodatkowych kortykosteroidów w okresie co najmniej 1 miesiąca przed wizytą skryningową)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania INNOVATE; analiza wyników w podgrupie pacjentów izraelskich
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano tezepelumab podawany w dawce 700 mg dożylnie, zamiast zalecanej obecnie dawki 210 mg podskórnie
- Nieodpowiedni rodzaj badania - protokół badania PRO-ART - nie opublikowano wyników; protokół do badania, w którym oceniali różnice w częstości ciąży wśród kobiet z astmą przechodzących procedury wspomaganego zapłodnienia, stosujące lub nie omalizumab
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania QUEST; analiza wyników w podgrupie pacjentów japońskich
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie oceniano populacji z ciężką niekontrolowaną astmą; wszyscy pacjenci z epizodycznym uciskiem w klatce piersiowej i świszczącym oddechem w historii, stosowali SABA doraźnie, z uczuleniem na roztocza kurzu domowego (HDM) i całkowitym stężeniem IgE w surowicy 30-700 IU/ml, wyjściowa FEV1 >70% wartości należnej (średnia wyjściowa wartość 88,8-96,0%) i wszyscy wykazywali nadreaktywność na wziewną metacholinę
- Nieodpowiednia populacja – badanie SOLAR; chorzy z umiarkowaną lub ciężką astmą, z alergicznym nieżytem nosa, otrzymujący leczenie 3. stopnia według wytycznych GINA
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania INNOVATE; ocena związku specyficznych IgE i powiązanych zmiennych przed leczeniem, z wystąpieniem odpowiedzi na leczenie, a także ocena wpływu swoistego stężenia IgE przed leczeniem na zmniejszenie stężenia wolnego IgE po leczeniu omalizumabem jako czynnika predykcyjnego wystąpienia odpowiedzi na leczenie omalizumabem u tych pacjentów
- Nieodpowiednia interwencja - pacjenci włączani do badania stosowali LABA i wziewne GKS (flutykazon 250 lub 500 µg 2 razy dziennie lub ekwiwalent przez pierwsze 4 tygodnie badania), po randomizacji do DUP 300 vs PBO chorzy całkowicie wycofali LABA w tygodniach 0 do 4, a następnie stopniowo zmniejszali dawki wziewnych GKS aż do całkowitego ich wycofania w tygodniach od 6 do 9; od tego momentu chorzy otrzymywali monoterapię DUP 300 lub PBO przez cały okres leczenia (do 12 tygodnia)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - analiza post-hoc do badania Wenzel 2016, ocena wpływu dupilumabu na całkowity wynik SNOT-22 i jego elementy związane z alergicznym nieżytem nosa (AR) u pacjentów z astmą ze współistniejącym całorocznym alergicznym nieżytem nosa (PAR)
- Nieodpowiednia interwencja - pacjenci włączani do badania stosowali LABA i wziewne GKS (flutykazon 200 lub 500 µg oraz salmeterol 50 µg

- Stahl N, Yancopoulos GD, Graham N, Pirozzi . Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med 2013; 368(26):2455-2466
- 2 razy dziennie przez pierwsze 4 tygodnie badania - na podstawie dawek stosowanych przed badaniem), po randomizacji do DUP 300 vs PBO chorzy całkowicie wycofywali LABA w tygodniach 0 do 4, a następnie stopniowo zmniejszali dawki wziewnych GKS aż do całkowitego ich wycofania w tygodniach od 6 do 9; od tego momentu chorzy otrzymywali monoterapię DUP 300 lub PBO do zakończenia badania
- Yang F, Busby J, Heaney LG, Pavord ID, Brightling CE, Borg K, McDowell JP, Diver SE, Shrimanker R, Bradding P, Shepherd M, Chaudhuri . Corticosteroid Responsiveness Following Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma-A Randomized, Placebo-Controlled Crossover Trial (MAPLE). J Allergy Clin Immunol Pract 2022
- Nieodpowiednia interwencja - w badaniu oceniano prednizolon w porównaniu do placebo u chorych na ciężką eozynofilową astmę - badania MAPLE
- 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 V. Omalizumab protects against allergen-induced bronchoconstriction in allergic (immunoglobulin E-mediated) asthma. Int Arch Allergy Immunol 2013; 160(1):102-110
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu nie oceniano populacji z ciężką niekontrolowaną astmą; badanie RCT porównujące omalizumab vs placebo; ocena potencjału wysokich dawek omalizumabu w blokowaniu skurczu oskrzeli wywołanego alergenem u pacjentów z wyższymi poziomami IgE

15.8 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Abdelgalil 2022** Shaban Abdelgalil M, Ahmed Elrashedy A, Awad A K, Reda Gad E, Ali M M, Abdelmoez Farahat R, Hassan Shawki B, Abd-ElGawad . Safety and efficacy of tezepelumab vs. placebo in adult patients with severe uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12(1):20905
- Ando 2022** Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, Sagara . Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells* 2022; 11(5)
- Chen 2023** Chen M L, Nopsopon T, Akenroye A. Incidence of Anti-Drug Antibodies to Monoclonal Antibodies in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2023; 11(5):1475-1484.e20
- Cheng 2021** Cheng S. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma: Focus on Benralizumab and Tezepelumab. *Life (Basel)* 2021; 11(8)
- Edris 2019** Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse . Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res* 2019; 20(1):179
- Feist 2023** Feist J, Lipari M, Kale-Pradhan . Tezepelumab in the Treatment of Uncontrolled Severe Asthma. *Annals of Pharmacotherapy* 2023; 57(1):62-70
- Gauvreau 2020** Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths J. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets* 2020; 24(8):777-792
- Kurihara 2023** Kurihara M, Kabata H, Irie M, Fukunaga K. Current summary of clinical studies on anti-TSLP antibody, Tezepelumab, in asthma. *Allergology International* 2023; 72(1):24-30.
- Menzies-Gow 2022a** Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, Martin N, Ackert JL, Quinton . Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022; 25(1):679-690
- Nopsopon 2023** Nopsopon T, Lassiter G, Chen M L, Alexander G C, Keet C, Hong H, Akenroye A. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151(3):747-755.
- Pianigiani 2023** Pianigiani T, Alderighi L, Meocci M, Messina M, Perea B, Luzzi S, Bergantini L, D'Alessandro M, Refini R M, Bargagli E, Cameli P. Exploring the Interaction between Fractional Exhaled Nitric Oxide and Biologic Treatment in Severe Asthma: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(2)
- Pitre 2023** Pitre T, Jassal T, Angjeli A, Jarabana V, Nannapaneni S, Umair A, Hussain M, Leung G, Kirsh S, Su J, Desai K, Coyne J, Mohan S, Zeraatkar D. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130(5):595-606.
- Ragnoli 2022** Ragnoli B, Morjaria J, Pignatti P, Montuschi P, Barbieri M, Mondini L, Ruggero L, Trotta L, Malerba . Dupilumab and tezepelumab in severe refractory asthma: new opportunities. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13:2,04062232210973E+58
- Roy 2022** Roy P, Rafa Z I, Haque S N, Tasha T, Arko S B, Agrawal H, Razu M I, Parisapogu A, Maisha S, Siddique M A, Abbasi F K, Shama N, Dev Nath S, Ghosh A S, Quader . The Impact of Tezepelumab in Uncontrolled Severe Asthma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2022; 14(12):e32156

Zoumot 2022

Zoumot Z, Al Busaidi N, Tashkandi W, Aljohaney A A, Isse S, Vidyasagar K, Ukwaja K .
Tezepelumab for Patients with Severe Uncontrolled Asthma: A Systematic Review and
Meta-Analysis. J Asthma Allergy 2022; 15:1665-1679

15.9 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, Bertorelli G, Ritondo BL, Rogliani P, Chetta . The Impact of Monoclonal Antibodies on Airway Smooth Muscle Contractility in Asthma: A Systematic Review. *Biomedicines* 2021; 9(9)

Gülden P Ç, Bahar A, Insu Y. Safety Profiles of Biological Therapies Used in Asthma Treatment. *Asthma Allergy Immunology* 2022; 20(3):127-141

Marone G, Spadaro G, Braile M, Poto R, Criscuolo G, Pahima H, Loffredo S, Levi-Schaffer F, Varricchi . Tezepelumab: a novel biological therapy for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28(11):931-940

Menzella F. Baseline Characteristics of Patients Enrolled in Clinical Trials of Biologics for Severe Asthma as Potential Predictors of Outcomes. *Journal of Clinical Medicine* 2023; 12(4)

Plaza V, Cañete C, Domingo C, Martínez Rivera C, Muñoz X. Efficacy and Potential Positioning of Tezepelumab in the Treatment of Severe Asthma. *Open Respiratory Archives* 2023; 5(2)

Salvati L, Maggi L, Annunziato F, Cosmi . Thymic stromal lymphopoietin and alarmins as possible therapeutical targets for asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021; 21(6):590-596

Yao Y, Ali Z, Thomsen S. Tezepelumab. *Drugs Future* 2021; 46(7):529-536

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu podsumowanie informacji o wpływie stosowania przeciwciał monoklonalnych na kurczliwość tkanki mięśniowej gładkiej układu oddechowego, co nie było przedmiotem niniejszej analizy

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym oceniono ogólnie bezpieczeństwo leków biologicznych stosowanych w leczeniu astmy (w tym tezepelumabu), ale nie przedstawiono żadnych informacji (w tym danych o procesie wyszukiwania), które pozwoliłyby zakwalifikować przegląd jako systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie przedstawia podsumowanie odnośnie roli tezepelumabu w leczeniu ciężkiej niekontrolowanej astmy, ale nie przedstawiono żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne, w którym oceniono potencjalny wpływ charakterystyk wyjściowych pacjentów biorących udział w badaniach dotyczących biologicznych leków stosowanych w astmie na ich skuteczność - opracowanie zostało opisane jako "narracyjne", bez szczegółowych informacji odnośnie procesu selekcji badań uwzględnionych w opisie

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące mechanizm działania, skuteczność tezepelumabu oraz jego miejsce w terapii ciężkiej astmy; nie przedstawiono informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować to opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, nie podano informacji o prowadzonym procesie wyszukiwania badań)

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie przedstawia ocenę możliwości wykorzystania leków z grupy limfopoetyn zrębu grasicy, ale nie przedstawiono żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie przedstawia ocenę możliwości wykorzystania tezepelumabu w leczeniu ciężkiej astmy, ale nie przedstawiono żadnych informacji, które pozwoliłyby zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny

15.10 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 04 maja 2023 roku.

Tabela 341. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	tezepelumab[nm] OR tezepelumab[all]	144
2	asthma[mh] OR asthma[all]	215227
3	#1 AND #2	122
4	omalizumab[mh] OR omalizumab[all]	3562
5	mepolizumab[nm] OR mepolizumab[all]	133
6	benralizumab[nm] OR benralizumab[all]	717
7	dupilumab[nm] OR dupilumab[all]	2277
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	6689
9	#8 AND #2	3347
10	randomized controlled trial[pt]	593058
11	random allocation[mh]	106924
12	random*[tiab]	1415582
13	controlled[tiab]	954666
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	2115329
15	#9 AND #14	887
16	#3 OR #15	994

Tabela 342. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('tezepelumab'/exp OR tezepelumab) AND [embase]/lim	610
2	('asthma'/exp OR asthma) AND [embase]/lim	327766
3	#1 AND #2	506
4	omalizumab AND [embase]/lim	11162
5	mepolizumab AND [embase]/lim	4610
6	benralizumab AND [embase]/lim	2362
7	dupilumab AND [embase]/lim	5581
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	18258
9	#2 AND #8	11438

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
10	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	623642
11	randomization:de AND [embase]/lim	69572
12	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1603373
13	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1006071
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	2192933
15	#9 AND #14	2431
16	#3 OR #15	2888

Tabela 343. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	tezepelumab	156
2	asthma OR [mh "asthma"]	37359
3	#1 AND #2	138
4	omalizumab OR [mh "omalizumab"] in Trials	1039
5	mepolizumab in Trials	399
6	benralizumab in Trials	262
7	dupilumab in Trials	898
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7 in Trials	2507
9	#8 AND #2 in Trials	1455
10	#3 OR #9	1583

15.11 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.11.1 Tezepelumab vs placebo – badania z randomizacją

15.11.1.1 CASCADE

Tabela 344. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania CASCADE.

CASCADE (NCT03688074, publikacje <i>Emson 2021, Diver 2021</i>)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy z grupą kontrolną
Zaślepienie	Podwójne
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1) Klasyfikacja AOTMiT IIA
Liczba ośrodków	27 w 5 krajach (Kanada, Dania, Niemcy, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone) Sponsor AstraZeneca/Amgen
Okres obserwacji	40 tygodnie (28 tygodni leczenia + 12 tygodni obserwacji po ostatniej dawce leku)
Oszacowanie wielkości próby	Zakładając 2,7-krotną różnicę pomiędzy tezepelumabem w porównaniu do placebo w całej populacji oraz dwustronny poziom istotności $\alpha = 0,1$ oszacowano, że około 50 pacjentów na grupę leczenia pozwoli na uzyskanie mocy statystycznej na poziomie 80%, aby zaobserwować zmniejszenie liczby eozynofili podśluzówkowych w drogach oddechowych (zakładając SD w skali logarytmicznej 1,87 dla placebo i 2,06 dla tezepelumabu) oraz ponad 90% mocy statystycznej, aby zaobserwować zmniejszenia liczby neutrofilii podśluzówkowych w drogach oddechowych (zakładając SD w skali logarytmicznej 0,71 dla placebo i 0,97 dla tezepelumabu). Zakłada się, że niewielki odsetek pacjentów nie będzie miał możliwości do oceny wartości pierwszorzędowego punktu końcowego z powodu nieudanych biopsji. Aby uwzględnić to oraz utratę pacjentów z badania, około 55 pacjentów miało być randomizowanych do każdego ramienia leczenia.
Analiza statystyczna	Analiza skuteczności zostanie przeprowadzona zgodnie z randomizowaną grupą leczenia wśród pacjentów, którzy ukończyli ≥ 20 tygodni leczenia w ramach badania. W przypadku pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych związanych z komórkami zapalnymi błony śluzowej dróg oddechowych, do analiz włączeni zostaną wyłącznie pacjenci, u których wykonano biopsje bronchoskopowe na początku i w 28. tygodniu (lub na końcu leczenia, jeśli nastąpi to później niż w 28. tygodniu). Do analiz bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.
Punkty końcowe (na podstawie danych z publikacji <i>Emson 2020</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwszorzędowe punkty końcowe: ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej do 28 tygodnia w liczbie komórek zapalnych podśluzówkowych dróg oddechowych (eozynofile, neutrofile, komórki T i komórki tuczne) z biopsji bronchoskopowych ▪ Drugorzędowe punkty końcowe: ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej do 28. tygodnia w grubości siateczkowej błony podstawnej ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej do tygodnia 28 w integralności nabłonka dróg oddechowych ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej do 28 tygodnia w komórkach zapalnych podśluzówkowych dróg oddechowych (eozynofile, neutrofile, limfocyty T i komórki tuczne) w biopsjach bronchoskopowych u pacjentów w całym spektrum typu 2

CASCADE (NCT03688074, publikacje *Emson 2021, Diver 2021*)

Interwencja i komparatory

- Po skryningu i okresie wstępnym trwającym do 4 tygodni, pacjenci otrzymali przypisane im leczenie:
- **Tezpelumab (TEZ)** podskórnie wstrzykiwany w dawce 210 mg raz na cztery tygodnie Q4W
- **Placebo (PBO)** podskórnie wstrzykiwane raz na cztery tygodnie Q4W
- Leki zabronione w trakcie badania, chyba że zaznaczono inaczej:
 - LABA stosowany jako lek łągodzący
 - inhibitor cytokin Th2 (tosylan suplatastu)
 - żywe szczepionki atenuowane
 - leki przeciwwzakrzepowe
 - wszelkie immunomodulatory lub środki immunosupresyjne (z wyj. doustnych kortykosteroidów stosowanych w leczeniu astmy/zaostżeń astmy)
 - immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne
 - wszelkie leki biologiczne wprowadzone do obrotu (np. omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab) lub które mają być wprowadzone do obrotu lub które są przedmiotem badań
 - inne badane produkty (w tym badane zastosowanie zatwierdzonego leku)
 - środki ziołowe do leczenia chorób alergicznych, zapalnych lub układu oddechowego
 - leki, które nie są obecnie dopuszczone do stosowania w leczeniu astmy, np. leki dopuszczone do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc
- **Leczenie ograniczone:** leczenie podtrzymujące za pomocą kortykosteroidów wziewnych i długo działających leków rozszerzających oskrzela (w tym kombinacji ICS/LABA), SABA, dodatkowe leczenie podtrzymujące, krótko działające leki antycholinergiczne (np. ipratropium), nieaktywne szczepionki (np. nieaktywna grypa), immunoterapia alergenowa, inne niż wymienione leki, które uważa się za niezbędne dla zachowania dobrego samopoczucia i bezpieczeństwa pacjenta, za zgodą badacza
- Modyfikacja dawkowania: uwagi na pandemię COVID-19 możliwe było podanie 1-6 dodatkowych dawek badanego leczenia w trakcie niezaplanowanych wizyt w tygodniach 28, 32, 36, 40, 44 i 48 (wg potrzeb), o ile ośrodek nadzorujący zapewnił również możliwość wykonania w tym czasie wszystkich koniecznych badań, w tym bronchoskopii

Populacja

Kryteria włączenia (na podstawie danych z publikacji <i>Emson 2020</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 do ≤ 75 lat i masa ciała ≥ 40 kg podczas 1. wizyty ▪ Udokumentowana, rozpoznana przez lekarza astma ≥ 12 miesięcy przed 1. wizytą ▪ Przepisane przez lekarza leki kontrolujące astmę w postaci średnich lub dużych dawek glikokortykoidów wziewnych (z ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i>, ICS) ≥ 12 miesięcy przed 1. wizytą ▪ Udokumentowane stosowanie ≥ 1 dodatkowego podtrzymującego leku kontrolującego astmę (np. LABA, LTRA, teofilina lub LAMA) przez ≥ 3 miesiące przed 1. wizytą ▪ Poranna wartość należytnej FEV1 preBD $> 50\%$ i > 1 l podczas 1. wizyty lub 2. wizyty ▪ Udokumentowana w wywiadzie odwracalność obturacji mierzona za pomocą FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą lub podczas 2. wizyty ▪ Wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ podczas 1. lub 2. wizyty
Kryteria wykluczenia (na podstawie danych z publikacji <i>Emson 2020</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakakolwiek klinicznie istotna choroba płuc, inna niż astma, związana z wysoką liczbą eozynofili obwodowych ▪ Wszelkie zaburzenia, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta lub wpłynąć na wyniki badania ▪ Zaostrzenie skutkujące hospitalizacją lub wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów w ciągu 6 tygodni od włączenia do badania; > 3 zaostrzenia astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów lub hospitalizacji w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą; lub zaostrzenie wymagające intubacji lub przyjęcia na oddział intensywnej terapii w roku poprzedzającym włączenie do badania

CASCADE (NCT03688074, publikacje Emson 2021, Diver 2021)

- Jakiegokolwiek klinicznie istotne zakażenie wymagające leczenia antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi w ciągu 2 tygodni od 1. wizyty lub w trakcie okresu badania
- Zakażenie pasożytnicze w ciągu 6 miesięcy od 1. wizyty, nieleczone lub niereagujące na standardowe leczenie
- Choroba nowotworowa, zakażenie HIV lub zapalenie wątroby typu B lub C w wywiadzie
- Obecni palacze lub historia palenia tytoniu wynoszącą ≥ 10 paczko-lat
- Stosowanie jakichkolwiek dostępnego na rynku lub leków biologicznych będących w fazie badań w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania od 1. wizyty lub jakichkolwiek badanych leków niebiologicznych w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania od 1. wizyty
- Stosowanie jakichkolwiek leków immunosupresyjnych w ciągu 12 tygodni od randomizacji
- Reakcja anafilaktyczna na jakąkolwiek terapię biologiczną w wywiadzie
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią

Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba mężczyzn	FEV ₁ przed rozszerzeniem oskrzeli (SD) [litry]	FEV ₁ przed rozszerzeniem oskrzeli (SD) [% przewidywanej wartości normalnej]	Skala ACQ-6 (SD)
TEZ, N = 59	50,4 (12,7)	20 (34%)	2,21 (0,69)	69,1% (14,7)	2,43 (0,84)
PBO, N = 57	50,4 (13,9)	31 (54%)	2,34 (0,54)	69,2% (11,8)	2,03 (0,77)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja (ITT)	Otrzymanie leczenia (pop. bezpieczeństwa)	Przedwczesne zakończenie leczenia		Ukończenie leczenia	Pacjenci włączeni do analizy skuteczności	Pacjenci oceniani pod kątem pierwszorzędowego punktu końcowego
				Ogółem	AEs			
TEZ	250	59 (100,0%)	59 (100,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	58 (98,3%)	54 (91,5%)	48 (81,4%)
PBO		57 (100,0%)	57 (100,0%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	56 (98,2%)	56 (98,2%)	51 (89,5%)
Ogółem		116 (100,0%)	116 (100,0%)	2 (1,7%)	1 (0,9%)	114 (98,3%)	110 (94,8%)	99 (85,3%)

Wyniki
Analiza skuteczności

Punkt końcowy	Źródło	TEZ	PBO	Stosunek średnich (95% CI)
Grubość błony podstawnej na początku badania, μm	LSM (z ang. <i>least-squares mean</i>) <i>Diver 2021</i>	3,86 (1,54)	3,81 (1,46)	
	n/N (%)	46/54 (85%)	48/56 (86%)	
Grubość błony podstawnej w momencie zakończenia badania, μm	LSM <i>Diver 2021</i>	3,35 (1,34)	3,55 (1,55)	
	n/N (%)	45/54 (83%)	44/56 (79%)	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

CASCADE (NCT03688074, publikacje *Emson 2021, Diver 2021*)

Zmiana od wartości wyjściowej grubości błony podstawnej, μm	LSMD (z ang. <i>least-squares mean difference</i>) (95% CI)	<i>Diver 2021</i>	-0,50 (-0,91; 0,09)	-0,33 (-0,75; 0,08)	-0,16 (-0,74; 0,41), p = 0,57
	n/N (%)		42/54 (78%)	40/56 (71%)	
Nienaruszony nabłonek na początku badania, %	LSM	<i>Diver 2021</i>	25,84% (20,59)	25,81% (18,97)	
	n/N (%)		47/54 (87%)	51/56 (91%)	
Nienaruszony nabłonek w momencie zakończenia badania, %	LSM	<i>Diver 2021</i>	25,50% (22,42)	23,57% (19,06)	
	n/N (%)		47/54 (87%)	47/56 (84%)	
Zmiana od wartości wyjściowej nienaruszonego nabłonka	LSMD (95% CI)	<i>Diver 2021</i>	-0,45 (-6,79; 5,89)	-2,65 (-8,89; 3,59)	2,20 (-6,61; 11,01), p = 0,62
	n/N (%)		45/54 (83%)	46/56 (82%)	
Uszkodzony nabłonek na początku badania, %	LSM	<i>Diver 2021</i>	45,01% (16,25)	49,20% (15,74)	
	n/N (%)		47/54 (87%)	51/56 (91%)	
Uszkodzony nabłonek w momencie zakończenia badania, %	LSM	<i>Diver 2021</i>	47,86% (17,19)	44,97% (16,75)	
	n/N (%)		47/54 (87%)	47/56 (84%)	
Zmiana od wartości wyjściowej uszkodzonego nabłonka	LSMD (95% CI)	<i>Diver 2021</i>	0,49 (-4,57; 5,54)	-2,45 (-7,41; 2,51)	2,94 (-4,10; 9,98), p = 0,41
	n/N (%)		45/54 (83%)	46/56 (82%)	
Zniszczony nabłonek na początku badania, %	LSM	<i>Diver 2021</i>	29,15% (21,46)	24,99% (18,47)	
	n/N (%)		47/54 (87%)	51/56 (91%)	
Zniszczony nabłonek w momencie zakończenia badania, %	LSM	<i>Diver 2021</i>	26,63% (17,34)	31,46% (20,28)	
	n/N (%)		47/54 (87%)	47/56 (84%)	
Zmiana od wartości wyjściowej zniszczonego nabłonka	LSMD (95% CI)	<i>Diver 2021</i>	-0,59 (-6,04; 4,86)	5,32 (-0,03; 10,68)	-5,91 (-13,49; 1,66), p = 0,12
	n/N (%)		45/54 (83%)	46/56 (82%)	
Zmiana od wartości wyjściowej do momentu zakończenia leczenia w liczbie komórek zapalnych podśluzówki dróg oddechowych					
Eozynofile, komórek/ mm^2		<i>Diver 2021</i>	0,11	0,75	0,15 (0,05; 0,41), p < 0,0010, IS
Neutrofile, komórek/ mm^2		<i>Diver 2021</i>	1,11	0,81	1,36 (0,94; 1,97), NS
Komórki T CD3+, komórek/ mm^2		<i>Diver 2021</i>	0,91	0,81	1,12 (0,86; 1,46), NS
Komórki T CD4+, komórek/ mm^2		<i>Diver 2021</i>	0,96	0,81	1,18 (0,90; 1,55), NS
Komórki tuczne z tryptazą, komórek/ mm^2		<i>Diver 2021</i>	0,84	0,01	0,83 (0,61; 1,15), NS
Komórki tuczne zawierające chymazę, komórek/ mm^2		<i>Diver 2021</i>	1,07	0,90	1,19 (0,67; 2,10), NS

CASCADE (NCT03688074, publikacje *Emson 2021, Diver 2021*)

Średnia arytmetyczna bezwzględnych liczb eozynofili w momencie rozpoczęcia badania	<i>Diver 2021</i>	15,4 (32,0)	14,0 (22,9)	
Średnia arytmetyczna bezwzględnych liczb eozynofili w momencie zakończenia badania	<i>Diver 2021</i>	6,2 (17,7)	10,1 (15,7)	
Zmiana od wartości wyjściowej do momentu zakończenia leczenia w zakresie nadreaktywności dróg oddechowych na mannitol				
Interpolowana lub ekstrapolowana bezwzględna zmiana PD ₁₅ mannitolu (95% CI)	<i>Diver 2021</i>	197,4 (107,9; 286,9)	58,6 (-30,1; 147,3)	138,8 (14,2; 263,3), p = 0,030
Interpolowana lub ekstrapolowana zmiana wyrażona jako podwojenie dawki PD ₁₅ mannitolu (95% CI)	<i>Diver 2021</i>	1,41 (0,84; 1,99)	0,57 (0,01; 1,13)	0,84 (0,04; 1,65), p = 0,040

Analiza bezpieczeństwa

AEs	TEZ	PBO
Jakiegokolwiek AEs	53 (90%)	51 (90%)
AEs prowadzące do zgonu	0	0
Jakiegokolwiek SAEs	3 (5%)	7 (12%)
Jakiegokolwiek AEs prowadzące do przerwania leczenia	0	1 (2%)
Najczęstsze AEs		
Zapalenie nosa i gardła	22 (37%)	21 (37%)
Powikłania po zabiegu	11 (19%)	12 (21)
Ból głowy	6 (10%)	8 (14%)
Kaszel	6 (10%)	4 (7%)
Ból gardła	6 (10%)	2 (4%)
Rumień w miejscu iniekcji	5 (8%)	2 (4%)
Biegunka	5 (8%)	0
Gorączka po zabiegu	4 (7%)	2 (4%)
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	4 (7%)	1 (2%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	3 (5%)	4 (7%)
Ból stawów	3 (5%)	3 (5%)
Choroba grypopodobna	3 (5%)	3 (5%)
Zakażenie dróg moczowych	3 (5%)	2 (4%)
Mialgia	3 (5%)	1 (2%)
Obrzęk obwodowy	3 (5%)	0
Ból proceduralny	3 (5%)	0
Gorączka	3 (5%)	0

CASCADE (NCT03688074, publikacje *Emson 2021, Diver 2021*)

Wymioty	2 (3%)	3 (5%)
Ból pleców	2 (3%)	2 (4%)
Dysfonia	2 (3%)	2 (4%)
Nudności	2 (3%)	2 (4%)
Upadek	2 (3%)	1 (2%)
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	2 (3%)	1 (2%)
Zapalenie płuc	2 (3%)	1 (2%)
Zapalenie oskrzeli	2 (3%)	0
Kandydoza	2 (3%)	0
Zapalenie spojówek	2 (3%)	0
Stłuczenie	2 (3%)	0
Suche oko	2 (3%)	0
Ziarniniak w miejscu wstrzyknięcia	2 (3%)	0
Kandydoza jamy ustnej	2 (3%)	0
Zapalenie migdałków	2 (3%)	0
Astma	1 (2%)	2 (4%)
Zapalenie żołądka i jelit	1 (2%)	2 (4%)
Nadciśnienie	1 (2%)	2 (4%)
Bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych	1 (2%)	2 (4%)
Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej	1 (2%)	2 (4%)
Zatkanie nosa	1 (2%)	2 (4%)
Nieżyt nosa	1 (2%)	2 (4%)
Zapalenie kaletki maziowej	0	2 (4%)
Przewlekłe zapalenie zatok	0	2 (4%)
Zapalenie zatok	0	2 (4%)
SAEs		
Choroba refluksowa przełyku	1 (2%)	0
Przepuklina rozworu przełykowego	1 (2%)	0
Grypa	1 (2%)	0
Oponiak	1 (2%)	0
Powikłanie po zabiegu	0	2 (4%)
Ból brzucha	0	1 (2%)
Astma	0	1 (2%)
Zapalenie mięśnia sercowego	0	1 (2%)

CASCADE (NCT03688074, publikacje <i>Emson 2021, Diver 2021</i>)		
Rak trzustki	0	1 (2%)
Rak płaskonabłonkowy	0	1 (2%)
Zatrzymanie moczu	0	1 (2%)
Uwagi		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Po skryningu i okresie wstępnym trwającym do 4 tygodni następowala randomizacja do grup w stosunku 1:1 przez badacza zgodnie z komputerowo wygenerowaną sekwencją randomizacyjną (<i>computer-generated randomisation sequence</i>); stratyfikacja względem: liczby eozynofili we krwi podczas skryningu (<150 komórek/μl, 150 do <300 komórek/μl i \geq300 komórek/μl) ▪ Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Tezepelumab i placebo miały identyczny wygląd, a uczestnicy, personel ośrodka i zespół badawczy nie mieli informacji dotyczących przydzielonego leczenia. Niezależna komisja ds. monitorowania danych okresowo sprawdzała niezaślepienie dane dotyczące bezpieczeństwa ▪ Protokół badania został zmieniony w celu uwzględnienia możliwości ograniczenia wizyt na zakończenie leczenia w celu wykonania bronchoskopii. Dozwolone było dawkowanie leku w domu przez pracownika służby zdrowia (jeśli było to konieczne), a okres leczenia został przedłużony o maksymalnie 6 miesięcy (z dawkowaniem w 28, 32, 36, 40, 44 i 48 tygodniu w zależności od potrzeb), aby zapewnić, że uczestnicy będą nadal otrzymywać lek do czasu, gdy okoliczności pozwolą im na wizytę w miejscu badania w celu oceny zakończonego leczenia. W poprawce do protokołu określono również, że wizyta kontrolna 12 tygodni po zakończeniu leczenia może zostać zastąpiona wizytą wirtualną lub telefoniczną, co umożliwi zebranie odpowiednich informacji dotyczących bezpieczeństwa (i niektórych informacji dotyczących skuteczności) w przypadku braku wizyty w miejscu badania ▪ W głównej publikacji <i>Diver 2021</i> oraz w suplemencie do tej publikacji przedstawiono wyniki badania CASCADE; publikacja <i>Emson 2020</i> zawiera ogólne informacje dotyczące badania 		

15.11.1.2 PATHWAY

Tabela 345. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PATHWAY.

PATHWAY (NCT02054130, publikacje <i>Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023a</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy z grupą kontrolną		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	108 w 12 krajach	Sponsor	MedImmune LLC/Amgen
Okres obserwacji	64 tygodnie (52 tygodni leczenia + 12 tygodni obserwacji po ostatniej dawce leku)		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Do fazy randomizacji zostanie włączonych około 552 uczestników.</p> <p>Do wykrycia 40% zmniejszenia rocznej częstości występowania zaostrzeń objawów astmy (AER) dla każdej grupy tezepelumabu w porównaniu z grupą PBO wymagane było włączenie 124 uczestników do każdej grupy, przy założeniu współczynnika AER wynoszącego 0,7 w grupie PBO, dwustronnego poziomu istotności $\alpha = 0,1$, 80% mocy testu statystycznego, parametru dyspersji wynoszącego 0,7 w oparciu o ujemny rozkład dwumianowy. Wskaźnik AER wynoszący 0,7 w grupie placebo został oszacowany na podstawie badań wewnętrznych i zewnętrznych z podobną populacją uczestników. Parametr dyspersji wynoszący 0,7 został wybrany na podstawie badania dotyczącego mepolizumabu u osób z ciężką, eozynofilową astmą. Wielkość próby została zwiększona do 138 pacjentów na grupę leczenia, aby uwzględnić 10% utratę informacji. Minimalna wykrywalna różnica wynosi około 28% zmniejszenia rocznego AER.</p>		

PATHWAY (NCT02054130, publikacje Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023a)
Analiza statystyczna

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT składającej się z pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo.

Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji AS (z ang. *as treated*), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie.

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności analizowano przy użyciu ujemnego modelu dwumianowego, z uwzględnieniem grupy badanej, wyjściowej liczby eozynofili we krwi (≥ 250 lub < 250 komórek na mikrolitr) oraz wyjściowej dawki glikokortykoidów wziewnych (średnia lub wysoka).

By uniknąć popełnienia błędu pierwszego rodzaju w badaniu zastosowano analizę hierarchiczną, najpierw wykonano porównanie wysoka dawka tezepelumabu vs placebo, średnia dawka tezepelumabu vs placebo i niska dawka tezepelumabu vs placebo. Dla drugorzędowych punktów końcowych nie dokonywano korekt.

Analiza *primary* zostanie przeprowadzona po zakończeniu wizyty w 52 tygodniu przez około 552 uczestników. Analizę *interim* zaplanowano w 28 tygodniu.

▪ Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (z ang. *Asthma Exacerbation Rate*, AER) – def. pogorszenie astmy, które prowadzi do któregośkolwiek z następujących czynników: zastosowanie glikokortykoidów systemowych przez co najmniej 3 dni, wizyty na oddziale ratunkowym z powodu astmy wymagającej zastosowania glikokortykoidów systemowych lub hospitalizacji z powodu astmy

▪ Drugorzędowe punkty końcowe:

- Zmniejszenie AER, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (z ang. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*, FEV1) i w ogólnej skali objawów w poszczególnych podgrupach w 52 tygodniu
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej FEV1 i natężonej pojemności życiowej (z ang. *Forced Vital Capacity*, FVC) przed i po podaniu leku rozszerzającego oskrzela w 52 tygodniu
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w objawach astmy (częstość i nasilenie objawów dziennych i nocnych, unikanie i ograniczenie aktywności, stres i zmęczenie związane z astmą, a także stosowanie leków ratunkowych w astmie) mierzonych za pomocą Dziennika Astmy oraz innych miar kontroli astmy mierzonych za pomocą kwestionariusza ACQ-6 (z ang. *six-item Asthma Control Questionnaire*) z pominięciem FEV1 w 52 tygodniu
- Roczny wskaźnik hospitalizacji z powodu astmy (ciężkich zaostrzeń astmy), czas do pierwszego zaostrzenia astmy/ciężkiego zaostrzenia astmy i odsetek uczestników z jednym lub więcej zaostrzeń astmy/ciężkich zaostrzeń astmy w 52 tygodniu
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu AQLQ (z ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*) i EQ-5D-5L w 52 tygodniu
- Bezpieczeństwo

Punkty końcowe
Interwencja i komparatory

- **Tezepelumab (TEZ)** podskórnie wstrzykiwany w czterech dawkach:
 - w dawce 70 mg raz na cztery tygodnie Q4W (mała dawka)
 - w dawce 210 mg raz na cztery tygodnie Q4W (średnia dawka)
 - w dawce 280 mg raz na dwa tygodnie Q2W (duża dawka)
- **Placebo (PBO)** podskórnie wstrzykiwany raz na dwa tygodnie
- Leki zabronione w trakcie badania, chyba że zaznaczono inaczej:
 - leki immunosupresyjne (np. metotreksat, troleandomycyna, doustne złoto, cyklosporyna, azatiopryna, domięśniowy długo działający kortykosteroid)
 - kortykosteroidy doustne stosowane przewlekłe w chorobach innych niż astma; krótkie stosowanie (≤ 7 dni) kortykosteroidów systemowych w innych ostrych chorobach zapalnych jest dozwolone

PATHWAY (NCT02054130, publikacje Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023a)

- inhibitory 5-lipoksygenazy (zileuton)
 - leki będące w fazie badań inne niż tezepelumab
 - wprowadzone do obrotu leki biologiczne, w tym omalizumab
 - immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne
 - stosowanie jakiegokolwiek doustnego lub okulistycznego antagonisty β -adrenergicznego (np. propranololu)
 - żywe lub atenuowane szczepionki
 - swoista immunoterapia alergiczna rozpoczęta w okresie <2 miesięcy przed wizytą
 - inhibitor cytokin Th2 (tosylan suplatastu)
- **Leki dozwolone:** mukolityki i środki wykrztuśne niezawierające leków rozszerzających oskrzela, miejscowe, donosowe i/lub oczne preparaty kortykosteroidów lub kromonów, miejscowe lub doustne leki przeciwhistaminowe, szczepionki inaktywowane, stosowanie podtrzymującej immunoterapii swoistej dla alergenów, ale nie należy jej podawać tego samego dnia co badany produkt. Uczestnicy powinni rozpocząć leczenie ≥ 2 miesiące przed pierwszą wizytą i pozostać na leczeniu podtrzymującym przez cały czas trwania badania.

Populacja
**Kryteria
włączenia**

- Wiek ≥ 18 do ≤ 75 lat
- Pisemna świadoma zgoda i wszelkie wymagane lokalnie upoważnienia uzyskane od uczestnika/przedstawiciela prawnego przed wykonaniem wszelkich procedur związanych z protokołem, w tym badań przesiewowych
- Wskaźnik masy ciała $18-40 \text{ kg/m}^2$ i masa ciała $\geq 40 \text{ kg}$
- Udokumentowana, zdiagnozowana przez lekarza astma ≥ 12 miesięcy przed 1. wizytą i odwracalność obturacji postBD mierzona za pomocą FEV1 $\geq 12\%$ i $\geq 200 \text{ ml}$ podczas skryningu. Ewentualnie udokumentowana historia odwracalności obturacji postBD FEV1 w ciągu ostatnich 12 miesięcy
- W przypadku uczestników w wieku ≥ 65 lat podczas pierwszej wizyty wymagane jest badanie rentgenowskie klatki piersiowej wykonane podczas skryningu lub badanie rentgenowskie lub tomografii komputerowej klatki piersiowej w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą, które według badacza jest prawidłowe dla osoby z astmą i wyklucza istotną alternatywną chorobę układu oddechowego
- Uczestnicy muszą otrzymywać przepisany przez lekarza schemat kontroli astmy zawierający średnie lub duże dawki glikokortykoidów wziewnych (z ang. *Inhaled Corticosteroids*, ICS) oraz długo działających β_2 -mimetyków (z ang. *Long-Acting Beta-Agonist*, LABA) przez ≥ 6 miesięcy przed 1. wizytą, a dawka ICS musi być stabilna przez ≥ 15 dni przed 1. wizytą i przez cały okres skryningu
 - aby zostać zaklasyfikowanym jako przyjmujący duże dawki ICS, uczestnicy będą przyjmować całkowitą dawkę dobową $> 500 \mu\text{g}$ flutykazonu w suchym inhalatorze proszkowym (z ang. *Dry Powder Inhaler*, DPI) lub całkowitą dawkę dobową $> 440 \mu\text{g}$ flutykazonu w inhalatorze ciśnieniowym (z ang. *Metered Dose Inhaler*, MDI) lub dawkę równoważną
 - aby zostać zaklasyfikowanym jako przyjmujący średnie dawki ICS, uczestnicy będą przyjmować całkowitą dawkę dzienną (suma wszystkich ICS) od 250 do 500 μg flutykazonu DPI lub całkowitą dawkę dzienną od 220 do 440 μg flutykazonu MDI lub dawkę równoważną
 - równoważne dawki ICS będą oparte na wytycznych GINA (GINA, 2012)
- W przypadku przyjmowania leków kontrolujących przebieg astmy oprócz ICS oraz LABA, dawka innych leków kontrolujących przebieg astmy (inhibitory receptora leukotrienowego, teofilina, dodatkowe ICS, LAMA, kromony lub podtrzymujący doustny prednizon lub jego odpowiednik w dawce maksymalnie 10 mg dziennie lub 20 mg co drugi dzień w leczeniu podtrzymującym astmą) musi być stabilna przez ≥ 15 dni przed pierwszą wizytą
- Poranna wartość należytą FEV1 preBD $\geq 40\%$ i $\leq 80\%$, podczas 2 wizyt. Pierwszy pomiar podczas 1. lub 2. wizyty, a drugi podczas 3. wizyty
- Wynik ACQ-6 $\geq 1,5$ dwukrotnie podczas skryningu. Pierwszy pomiar musi nastąpić podczas 1. wizyty. Drugi pomiar może mieć miejsce albo w 2 tygodniu (pobrany z zapisu domowego na urządzeniu do elektronicznego raportowania wyników przez pacjenta, ePRO) albo podczas 3. wizyty

PATHWAY (NCT02054130, publikacje Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023a)

- ≥ 1 z następujących, w ciągu ostatnich 7 dni, odczyt z urządzenia ePRO w trakcie 4. wizyty:
 - > 2 dni z wynikiem objawów dziennych lub nocnych ≥ 1 ; lub
 - ≥ 1 przebudzenie z powodu astmy wymagające użycia leków ratunkowych; lub
 - stosowanie ratującego/doraźnego krótko działającego agonisty β_2 (SABA) > 2 dni
 - Udokumentowane ≥ 2 zaostrzenia astmy lub ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy skutkujące hospitalizacją (przyjęcie do szpitala na ≥ 24 godziny) w ciągu 12 miesięcy przed pierwszą wizytą. Aby zakwalifikować zdarzenie jako związane z zaostrzeniem astmy, w leczeniu wymagane było podanie kortykosteroidów systemowych przez ≥ 3 kolejne dni lub zaostrzenie astmy spowodowało wizytę na oddziale ratunkowym, która wymagała podania kortykosteroidów systemowych przez ≥ 3 kolejne dni lub hospitalizacji. W przypadku pacjentów otrzymujących doustne kortykosteroidy w leczeniu podtrzymującym kwalifikuje się tymczasowe podwojenie stałej dotychczasowej dawki podtrzymującej przez ≥ 3 dni
 - W przypadku stosowania swoistej immunoterapii alergenowej, uczestnicy muszą stosować dawkę podtrzymującą i schemat leczenia przez ≥ 2 miesiące przed pierwszą wizytą
 - Spełnienie wszystkich warunków w trakcie 4. wizyty przed randomizacją:
 - akceptowalne umiejętności technik inhalacji, pomiaru przepływu szczytowego i spirometrii podczas skryningu
 - przestrzeganie (*compliance*) zalecanego leczenia ICS/LABA w trakcie skryningu (wizyty 2 do 4) na poziomie $\geq 70\%$, na podstawie Dziennika Astmy (z ang. *Asthma Daily Diary*)
 - przestrzeganie (*compliance*) wytycznych odnośnie korzystania z urządzenia ePRO na poziomie $\geq 80\%$; 80% zgodności zdef. jako wypełnienie Dziennika Astmy przez 8 dowolnych poranków i 8 dowolnych wieczorów w ciągu ostatnich 10 dni okresu skryningu
 - Kobiety w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie z niesterylizowanym mężczyzną, od momentu uzyskania świadomej zgody muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji i zgodzić się na kontynuację stosowania takich środków przez okres 64 tygodni; zaprzestanie stosowania antykoncepcji po tym okresie należy omówić z lekarzem. Okresowa abstynencja, metoda kalendarykowa i stosunek przerywany nie są akceptowalnymi metodami antykoncepcji
 - kobiety w wieku rozrodczym to kobiety, które nie są chirurgicznie sterylne (tj. obustronne podwiązanie jajowodów, obustronna ooforektomia lub całkowita histerektoomia) lub nie są w okresie pomenopauzalnym (def. jako 12 miesięcy bez miesiączki bez alternatywnej przyczyny medycznej)
 - za wysoce skuteczną metodę antykoncepcji uważa się metodę, która charakteryzuje się niskim wskaźnikiem nieskuteczności (tj. poniżej 1% rocznie), jeśli jest stosowana konsekwentnie i prawidłowo
-
- Rozpoznanie dysfunkcji strun głosowych, zespołu reaktywnej dysfunkcji dróg oddechowych, hiperwentylacji i napadów paniki lub innych naśladujących astmę
 - Ustalone rozpoznanie astmy zawodowej
 - Obecni palacze lub osoby z historią palenia wynoszącą ≥ 10 paczko-lat (paczko-lata = liczba papierosów dziennie/20 \times liczba lat palenia). Byli palacze z liczbą lat palenia < 10 paczko-lat muszą zaprzestać palenia ≥ 6 miesięcy wcześniej, aby zostać zakwalifikowanym
 - Niekontrolowana choroba współistniejąca w wywiadzie, która w opinii badacza i/lub monitora medycznego może zagrażać bezpieczeństwu uczestnika badania lub zakłócać ocenę badanego produktu lub zmniejszać zdolność uczestnika do udziału w badaniu. Uczestnicy z dobrze kontrolowaną chorobą współistniejącą (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, choroba refluksowa przełyku) na stabilnym schemacie leczenia przez 15 dni przed 1. wizytą kwalifikują się do badania
 - Jakakolwiek współistniejąca choroba układu oddechowego, która w opinii badacza i/lub monitora medycznego będzie zakłócać ocenę badanego produktu lub interpretację wyników bezpieczeństwa uczestników lub wyników badania (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc, mukowiscydoza, zwłóknienie płuc, bronchiektaza, alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna, zespół Churga-Straussa)

**Kryteria
wykluczenia**

PATHWAY (NCT02054130, publikacje Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023a)

- Wszelkie istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki badań hematologicznych, biochemiczne lub badania moczu (wyniki laboratoryjne z 1. i 3. wizyty), badania fizykalnego, parametrów życiowych w okresie skryningu, które w opinii badacza mogą narazić uczestnika na ryzyko z powodu jego udziału w badaniu lub mogą wpłynąć na wyniki badania lub zdolność uczestnika do udziału w badaniu
 - Aktywna choroba wątroby, w tym żółtaczką lub AST, ALT lub ALP $>2 \times$ GGN (wyniki laboratoryjne z 1. i 3. wizyty)
 - Nowotwór w wywiadzie:
 - pacjenci, którzy chorowali na raka podstawnokomórkowego lub raka *in situ* szyjki macicy, kwalifikują się do udziału w badaniu, pod warunkiem, że terapia z zamiarem wyleczenia została zakończona w momencie rozpoczęcia badania ≥ 12 miesięcy przed 1. wizytą
 - pacjenci, którzy chorowali na inne nowotwory złośliwe, kwalifikują się do udziału w badaniu pod warunkiem, że leczenie zostało zakończone ≥ 5 lat przed 1. wizytą
 - Ostre zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych wymagające stosowania antybiotyków lub leków przeciwwirusowych w ciągu 15 dni przed 1. wizytą, w czasie skryningu lub podczas 4. wizyty
 - Klinicznie istotne zakażenie lub leczenie antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi podczas 4. wizyty
 - Zakażenie pasożytnicze (robaczyca) nieleczone lub nieodpowiadająca na standardowe leczenie w ciągu 24 tygodni od 1. wizyty
 - Aktywna gruźlica lub dodatni wynik testu QuantiFERON® TB Gold (QFT-G) na obecność gruźlicy podczas skryningu. Osoby z dodatnim lub nieokreślonym wynikiem testu QFT-G mogą zostać włączone do badania, jeśli mają wszystkie z poniższych cech:
 - brak objawów gruźlicy: produktywny, przedłużający się kaszel (> 3 tygodni); odkrztuszanie krwi; gorączka; nocne poty; niewyjaśniona utrata apetytu; niezamierzona utrata masy ciała
 - brak znanego narażenia na przypadek aktywnej gruźlicy po ostatniej profilaktyce (profilaktyka wymagana tylko w przypadku dodatniego wyniku)
 - brak dowodów aktywnej gruźlicy na radiogramie klatki piersiowej w ciągu 3 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego produktu
- Osoby z nieokreślonym wynikiem testu QFT-G będą miały powtórzony test QFT-G w trakcie trwania badania
- Dodatni antygen powierzchniowy zapalenia wątroby typu B, lub serologia przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C podczas skryningu, lub dodatni wywiad medyczny w kierunku zapalenia wątroby typu B lub C. Pacjenci z historią szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B bez wywiadu są dopuszczeni do włączenia
 - Dodatni wynik testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) podczas skryningu lub uczestnik przyjmujący leki antyretrowirusowe, jak określono w wywiadzie medycznym i / lub zgłoszeniu słownym uczestnika
 - Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanego preparatu w wywiadzie lub alergia na leki lub inne substancje, które w opinii badacza lub monitora medycznego stanowią przeciwwskazanie do ich udziału
 - Reakcja anafilaktyczna na jakąkolwiek terapię biologiczną w wywiadzie
 - Udokumentowana choroba kompleksu immunologicznego [antygen-przeciwciało] (reakcje nadwrażliwości typu III) na podanie przeciwciała monoklonalnego (mAb)
 - Jakiegokolwiek pierwotne zaburzenia odporności z wyjątkiem bezobjawowego selektywnego niedoboru immunoglobuliny A lub IgG
 - Zwiększenie dawkowania kortykosteroidów systemowych (*burst*), mimo późniejszego zmniejszenia ich dawki, w ciągu 15 dni przed 1. wizytą lub w czasie skryningu
 - Stosowanie inhibitorów 5-lipooksygenazy (np. zileuton) w ciągu 15 dni przed 1. wizytą
 - Stosowanie leków immunosupresyjnych (np. metotreksatu, troleandomycyny, doustnego złota, cyklosporyny, azatiopryny, domięśniowego długo działającego kortykosteroidu lub jakiegokolwiek eksperymentalnej terapii przeciwwzapalnej) w ciągu 3 miesięcy przed 1. wizytą. Dozwolone jest

PATHWAY (NCT02054130, publikacje Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023a)

przewlekłe stosowanie doustnego prednizonu lub jego odpowiednika w dawce maksymalnie 10 mg dziennie lub 20 mg co drugi dzień w leczeniu podtrzymującym astmy

- Otrzymanie któregośkolwiek z następujących w ciągu 30 dni przed 1. wizytą:
 - immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych, lub jakiegokolwiek badanego środka niebiologicznego w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania przed 1. wizytą, w zależności od tego, który z nich jest dłuższy
- Otrzymanie jakiegokolwiek dostępnego na rynku (w tym omalizumabu) lub badanego leku biologicznego w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania przed 1. wizytą, w zależności od tego, który z nich jest dłuższy
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią
- Przewlekłe nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w wywiadzie w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą
- Planowane zabiegi chirurgiczne wymagające znieczulenia ogólnego lub wymagającego hospitalizacji pacjenta przez > 1 dzień w trakcie prowadzenia badania
- Niechęć lub niezdolność do przestrzegania procedur przedstawionych w protokole, do 64 tygodnia
- Równoczesny udział w innym badaniu klinicznym obejmującym badane leczenie
- Przyjmowanie jakichkolwiek doustnych lub podawanych do oka antagonistów β -adrenergicznych (np. propranololu) w ciągu 15 dni przed 1. wizytą
- Otrzymywanie inhibitora cytokin Th2 w ciągu 15 dni przed 1. wizytą
- Otrzymanie jakichkolwiek żywych lub atenuowanych szczepionek w ciągu 15 dni przed 1. wizytą

Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba mężczyzn	FEV1 przed rozszerzeniem oskrzeli (SD) [litry]	Skala ACQ-6 (SD)	Ocena objawów astmy (SD)
PBO, N = 138	52,3 (11,7)	44 (31,9%)	1,82 (0,59)	2,66 (0,69)	1,70 (0,59)
TEZ (70 mg Q4W), N = 138	50,8 (12,4)	49 (35,5%)	1,91 (0,67)	2,72 (0,79)	1,67 (0,62)
TEZ (210 mg Q4W), N = 137	52,7 (12,7)	50 (36,5%)	1,83 (0,58)	2,70 (0,80)	1,74 (0,57)
TEZ (280 mg Q2W), N = 137	50,4 (12,3)	46 (33,6%)	1,83 (0,57)	2,64 (0,74)	1,67 (0,60)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami.

Przepływ chorych	Skrzyning	Randomizacja (ITT)	Otrzymanie leczenia (pop. bezpieczeństwa)	Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończenie leczenia
				Ogółem	AEs	Wycofanie zgody	Utraceni z obserwacji	Inne	
PBO	873	138 (100,0%)	138 (100,0%)	8 (5,8%)	0 (0,0%)	4 (2,9%)	0 (0,0%)	4 (2,9%)	130 (94,2%)
TEZ (70 mg Q4W)		138 (100,0%)	138 (100,0%)	11 (8,0%)	1 (0,7%)	4 (2,9%)	0 (0,0%)	6 (4,3%)	127 (92,0%)
TEZ (210 mg Q4W)		137 (100,0%)	137 (100,0%)	15 (10,9%)	0 (0,0%)	7 (5,1%)	1 (0,7%)	7 (5,1%)	122 (89,1%)
TEZ (280 mg Q2W)		137 (100,0%)	137 (100,0%)	22 (16,1%)	0 (0,0%)	10 (7,3%)	2 (1,5%)	10 (7,3%)	115 (83,9%)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

PATHWAY (NCT02054130, publikacje Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023a)

Ogółem	550 (100,0%)	550 (100,0%)	56 (10,2%)	1 (0,2%)	25 (4,5%)	3 (0,5%)	27 (4,9%)	494 (89,8%)
Wyniki								
Analiza skuteczności								
Punkt końcowy, populacja	Źródło	PBO	TEZ 70 mg Q4W	TEZ 210 mg Q4W	TEZ 280 mg Q2W			
AER								
AER w 52 tygodniu [zdarzenia na pacjenta przez rok] (90% CI)	Corren 2017	0,72 (0,61; 0,86)	0,27 (0,20; 0,36)	0,20 (0,14; 0,28)	0,23 (0,17; 0,32)			
Stosunek częstości, procentowe zmniejszenie vs PBO [%] (90% CI)	Corren 2017	–	62% (42%; 75%), p < 0,001	71% (54%; 82%), p < 0,001	66% (47%; 79%), p < 0,001			
AER u pacjentów przyjmujących średnią dawkę glikokortykoidów wziewnych w 52 tygodniu	Corren 2017	0,38 (0,26; 0,55)	0,20 (0,11; 0,34)	0,15 (0,07; 0,28)	0,20 (0,11; 0,34)			
Stosunek częstości, procentowe zmniejszenie vs PBO [%] (90% CI)	Corren 2017	–	48% (-15%; 76%), p = 0,106	60% (5%; 83%), p = 0,038	48% (-14%; 76%), p = 0,104			
AER u pacjentów przyjmujących wysoką dawkę glikokortykoidów wziewnych w 52 tygodniu	Corren 2017	1,12 (0,87; 1,41)	0,35 (0,22; 0,51)	0,26 (0,15; 0,42)	0,27 (0,16; 0,44)			
Stosunek częstości, procentowe zmniejszenie vs PBO [%] (90% CI)	Corren 2017	–	70% (41%; 84%), p < 0,001	77% (52%; 89%), p < 0,001	76% (50%; 88%), p < 0,001			
Czas do zaostżenia astmy (95% CI)	Corren 2017	–	HR = 0,62 (0,39; 0,99), p = 0,044	HR = 0,45 (0,26; 0,75), p = 0,002	HR = 0,54 (0,33; 0,88), p = 0,013			
FEV1 przed rozszerzeniem oskrzeli								
Liczba ocenianych pacjentów	Corren 2017	131	130	121	116			
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 52 tygodniu [% przewidywanej wartości]	Corren 2017	-1,60	6,71	7,90	8,84			
Różnica vs PBO (95% CI)	Corren 2017	–	8,30 (2,31; 14,30), p = 0,007	9,50 (3,45; 15,56), p = 0,002	10,44 (4,37; 16,51), p < 0,001			
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 52 tygodniu [litry]	Corren 2017	-0,06	0,07	0,08	0,10			
Różnica vs PBO (95% CI)	Corren 2017	–	0,12 (0,02; 0,22), p = 0,015	0,13 (0,03; 0,23), p = 0,009	0,15 (0,05; 0,25), p = 0,002			
Ocena objawów przy użyciu kwestionariusza ACQ-6								

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

PATHWAY (NCT02054130, publikacje Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023a)

Liczba ocenianych pacjentów	Corren 2017	53	52	44	49
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 52 tygodniu	Corren 2017	-0,91	-1,17	-1,20	-1,22
Różnica vs PBO (95% CI)	Corren 2017	–	-0,26 (-0,52; 0,01), p = 0,059	-0,29 (-0,56;-0,01), p = 0,039	-0,31 (-0,58;-0,04), p = 0,024

Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQLQ(S)+12

Liczba ocenianych pacjentów	Corren 2017	47	51	41	48
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 52 tygodniu	Corren 2017	0,97	1,12	1,17	1,32
Różnica vs PBO (95% CI)	Corren 2017	–	0,14 (-0,13; 0,42), p = 0,309	0,20 (-0,09; 0,48), p = 0,185	0,34 (0,06; 0,63), p = 0,017

Analiza bezpieczeństwa

AEs	PBO, N = 138		TEZ 70 mg, N = 138		TEZ 210 mg, N = 137		TEZ 280 mg, N = 137	
	Ogółem	AEs niezwiązane z astmą	Ogółem	AEs niezwiązane z astmą	Ogółem	AEs niezwiązane z astmą	Ogółem	AEs niezwiązane z astmą
≥ 1 AEs	91 (65,9%)	82 (59,4%)	93 (67,4%)	83 (60,1%)	90 (65,7%)	86 (62,8%)	89 (65,0%)	82 (59,9%)
≥ 1 AEs 3-5 st.	28 (20,3%)	16 (11,6%)	26 (18,8%)	20 (14,5%)	29 (21,2%)	23 (16,8%)	21 (15,3%)	13 (9,5%)
Zgon	0	0	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0	0	0	0
≥ 1 SAEs	18 (13,0%)	11 (8,0%)	17 (12,3%)	13 (9,4%)	13 (9,5%)	12 (8,8%)	18 (13,1%)	15 (10,9%)
≥ 1 SAEs 3-5 st.	34 (24,6%)	21 (15,2%)	32 (23,2%)	24 (17,4%)	32 (23,4%)	26 (19,0%)	29 (21,2%)	20 (14,6%)
≥ 1 AEs prowadzące do zakończenia leczenia	1 (0,7%)	1 (0,7%)	0	0	2 (1,5%)	2 (1,5%)	3 (2,2%)	3 (2,2%)
Najczęstsze AEs bez względu na stopień nasilenia								
Zapalenie oskrzeli	7 (5,1%)		8 (5,8%)		5 (3,6%)		9 (6,6%)	
Zapalenie nosa i gardła	16 (11,6%)		19 (13,8%)		19 (13,9%)		15 (10,9%)	
Ból głowy	6 (4,3%)		6 (4,3%)		11 (8,0%)		5 (3,6%)	
Astma	50 (36,2%)		35 (25,4%)		27 (19,7%)		38 (27,7%)	

Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1:1 za pomocą interaktywnego systemu internetowego (*interactive voice-web response system*); stratyfikacja względem: regionu (Japonia vs reszta świata), liczby eozynofili we krwi (≥ 250 vs < 250 komórek na mikrolitr) ocenianej przez lokalne laboratorium oraz poziomu dawki glikokortykoidów wziewnych (średnia vs wysoka). Pacjenci otrzymujący doustne glikokortykoidy zostali przydzieleni do podgrupy wysokiej dawki glikokortykoidów wziewnych.
- Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Tezepelumab i placebo zostały przygotowane przez personel, który był nie był zaślepiony, jednak nie brał on udziału w ocenie interwencji. Interwencje były dopasowane wizualnie i były podawane przez personel, który był zaślepiony. Leczenie podtrzymujące astmy były utrzymywane w stabilnej dawce przez cały okres leczenia.

PATHWAY (NCT02054130, publikacje Corren 2017, Corren 2020, Corren 2021, Corren 2021a, Corren 2023a)

- W raporcie uwzględniono tylko grupę 210 mg Q4W, ponieważ w pozostałych grupach zastosowano dawkowanie niezgodne z zalecanym.
- Dane z jednego z ośrodków badania zostały usunięte z ostatecznej analizy z powodu nieprawidłowości dotyczących wyników zebranych w tym miejscu. Spowodowało to zmniejszenie wielkości prób i zmiany w zgłoszonych danych dotyczących pierwszorzędnego punktu końcowego; dotyczy to również wszystkich drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych. Zmiany zostały wprowadzone w sekcji wyniki w streszczeniu, sekcji wyniki w tekście głównym, rycinie 1 i wszystkich trzech tabelach. Suplement również został zmodyfikowany. Powyższe zmiany nie wpływają na wnioski wyciągnięte przez autorów.
- W głównej publikacji *Corren 2017* oraz w suplemencie do tej publikacji przedstawiono wyniki badania *PATHWAY*; w publikacji *Corren 2021* przedstawiono wyniki analizy *post-hoc* wśród pacjentów badania *PATHWAY* z alergią wieloletnią; publikacja *Corren 2021a* zawiera dane z analizy *post-hoc* dotyczące wyników wśród pacjentów z potwierdzoną alergią sezonową.

15.11.1.3 NAVIGATORTabela 346. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *NAVIGATOR*.**NAVIGATOR (NCT03347279, publikacje Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023, Corren 2023a, doniesienia Bourdin 2022, Brusselle 2022, Brusselle 2022a, Castro 2022, Jackson 2023)**

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	294 w 18 krajach	Sponsor	AstraZeneca/Amgen
Okres obserwacji	64 tygodnie (52 tygodni leczenia + 12 tygodni obserwacji po ostatniej dawce leku)		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Wielkość populacji obliczono na 530 pacjentów w obu grupach.</p> <p>Oszacowano, że przy poziomie istotności $\alpha=0,05$ dla pierwszorzędnego punktu końcowego i drugorzędowych punktów końcowych moc statystyczna wyniesie co najmniej 90%. W badaniu zastosowano analizę hierarchiczną do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego, a następnie drugorzędowych punktów końcowych.</p> <p>Przy założeniu wskaźnika zaostrzeń w grupie PBO wynoszącego 0,9, parametru kształtu równego 2,4 i 10% odsetka utraty pacjentów oszacowano, że moc statystyczna wyniesie >99% pozwalając na wykrycie zmniejszenia AAER o 50% przy dwustronnym poziomie istotności wynoszącym 1%.</p> <p>W przypadku AAER u pacjentów z liczbą eozynofili we krwi mniejszą niż 300 komórek/μl, zakładając, że wskaźnik zaostrzeń w grupie PBO wynosi 0,6 oraz to, że połowa populacji ogólnej pacjentów zostanie przydzielona do tej grupy (265 pacjentów na grupę leczenia), uzyskano 94% mocy statystycznej do wykrycia zmniejszenia AAER o 50% przy dwustronnym poziomie istotności 5% (zakładając ten sam parametr kształtu i założenia dotyczące utraty pacjentów, jak w przypadku populacji ogólnej).</p>		
Analiza statystyczna	<p>Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji ITT składającej się z pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji w populacji AS (z ang. <i>as treated</i>), zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali leczenie.</p>		

NAVIGATOR (NCT03347279, publikacje *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023, Corren 2023a*, doniesienia *Bourdin 2022, Brusselle 2022, Brusselle 2022a, Castro 2022, Jackson 2023*)

AAER w okresie 52 tygodni będzie analizowany przy użyciu ujemnej regresji dwumianowej, z całkowitą liczbą zaostrzeń astmy doświadczanych przez pacjenta w okresie 52 tygodni badania jako zmienną odpowiedzi.

Wszystkie analizy statystyczne dotyczące pierwszorzędowych i drugorzędowych wyników skuteczności będą przeprowadzane po pierwotnym zamknięciu bazy danych, które nastąpi po zakończeniu 52 tygodnia badania przez ostatniego pacjenta.

▪ **Pierwszorzędowe punkty końcowe:**

- Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (z ang. *Annualized Asthma Exacerbation Rate*, AAER)

Drugorzędowe punkty końcowe:

Punkty
końcowe

- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (z ang. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*, FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu AQLQ(S)+12 (z ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*)
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu ACQ-6 (z ang. *six-item Asthma Control Questionnaire*)
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w średniej tygodniowej punktacji według dziennika objawów astmy (z ang. *Asthma Symptom Diary*, ASD)
- Czas do pierwszego zaostrzenia astmy
- Odsetek osób z ≥ 1 zaostrzeniem astmy
- Roczny wskaźnik zaostrzeń związanych z wizytą na pogotowiu, pilną wizytą w placówce lub hospitalizacją
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie frakcji wydychanego tlenu azotu, eozynofili we krwi obwodowej i całkowitej ilości IgE w surowicy
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie średniego tygodniowego zużycia leków ratunkowych, średniego tygodniowego porannego i wieczornego szczytowego przepływu wydechowego (z ang. *Peak Expiratory Flow*, PEF) oraz średniej tygodniowej liczby nocnych przebudzeń
- Wykorzystanie zasobów specyficznych dla astmy (np. nieplanowane wizyty lekarskie, nieplanowane rozmowy telefoniczne z lekarzami, stosowanie innych leków na astmę)
- Wynik kwestionariuszy WPAI (z ang. *Work Productivity and Activity Impairment*) i CIQ (z ang. *Classroom Impairment Questionnaire*)
- Europejski kwestionariusz jakości życia (EQ-5D-5L)
- PGI-C/PGI-S i CGI-C
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

- **Tezpelumab (TEZ)** podskórnie wstrzykiwany w dawce 210 mg raz na cztery tygodnie (Q4W) przez 52 tygodni
- **Placebo (PBO)** podskórnie wstrzykiwany raz na cztery tygodnie przez 52 tygodni
- Leki zabronione w trakcie badania, chyba że zaznaczono inaczej:
 - LABA stosowany jako lek łągodzący
 - inhibitor cytokin Th2 (tosylan suplatastu)
 - żywe szczepionki atenuowane
 - wszelkie immunomodulatory lub środki immunosupresyjne (z wyj. doustnych kortykosteroidów stosowanych w leczeniu astmy/zaostrzeń astmy w okresie skryngu lub zaostrzeń astmy zdef. protokołem ≥ 3 wizyty)
 - immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne
 - wszelkie leki biologiczne wprowadzone do obrotu (np. omalizumab, mepolizumab, reslizumab) lub które mają być wprowadzone do obrotu lub które są przedmiotem badań

TEZSPIRE™
(tezpelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

NAVIGATOR (NCT03347279, publikacje *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023, Corren 2023a, doniesienia Bourdin 2022, Brusselle 2022, Brusselle 2022a, Castro 2022, Jackson 2023*)

- inne produkty badane (w tym badane zastosowanie zatwierdzonego leku)
 - środki ziołowe stosowane w leczeniu chorób alergicznych, zapalnych lub układu oddechowego
 - leki, które nie są obecnie dopuszczone do stosowania w leczeniu astmy, np. leki dopuszczone do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, które nie są częścią obecnego standardu opieki
- **Leczenie ograniczone:** leczenie podtrzymujące za pomocą kortykosteroidów wziewnych i długo działających leków rozszerzających oskrzela (w tym kombinacji ICS/LABA), SABA, dodatkowe leczenie podtrzymujące, krótko działające leki antycholinergiczne (np. bromek ipratropium), nieaktywne szczepienia (np. nieaktywna grypa), immunoterapia alergenowa, inne niż wymienione leki, które uważa się za niezbędne dla zachowania dobrego samopoczucia i bezpieczeństwa pacjenta, za zgodą badacza

	Populacja
<p>Kryteria włączenia (na podstawie suplementu do publikacji <i>Menzies-Gow 2021</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek 12 do ≤80 lat ▪ Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem. W przypadku uczestników, którzy nie są pełnoletni, oprócz świadomej zgody uczestnika, jego opiekun prawny musi również wyrazić świadomą zgodę ▪ Pisemna świadoma zgoda na pobranie materiału do analizy genetycznej (dotyczy wyłącznie dorosłych uczestników badania) ▪ Udokumentowana zdiagnozowana przez lekarza astma ≥12 miesięcy przed pierwszą wizytą ▪ Otrzymywanie przepisanych przez lekarza leków kontrolujących astmę w średniej lub dużej dawce ICS przez ≥12 miesięcy przed pierwszą wizytą ▪ Udokumentowane leczenie całkowitą dawką dobową średnich lub dużych dawek ICS (≥500 µg równoważnika całkowitej dawki dobowej flutykazonu propionianu w postaci suchego proszku) przez ≥3 miesiące przed pierwszą wizytą ▪ Wymagane jest stosowanie ≥1 dodatkowego leku kontrolującego przebieg astmy zgodnie ze standardową praktyką kliniczną; np. LABA, LTRA, teofilina, LAMA, kromony. Stosowanie dodatkowych leków kontrolnych musi być udokumentowane przez ≥3 miesiące przed pierwszą wizytą ▪ Poranna wartość należytą FEV1 <80% (<90% dla osób w wieku 12-17 lat) podczas 2 wizyty ▪ Charakterystyka astmy: <ul style="list-style-type: none"> - udokumentowana w wywiadzie odwracalność obturacji postBD mierzona za pomocą FEV1 ≥12% i ≥200 ml w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed pierwszą wizytą - lub odwracalność obturacji postBD mierzona za pomocą FEV1 ≥12% i ≥200 ml podczas skryningu (15-30 min po podaniu 4 tabletek albuterolu/salbutamolu) w czasie drugiej wizyty ▪ Udokumentowane ≥2 zaostrzenia astmy w ciągu 12 miesięcy przed pierwszą wizytą. Mogą to być następujące zdarzenia: <ul style="list-style-type: none"> - zaostrzenie astmy definiowane jako pogorszenie astmy, które wymagało leczenia kortykosteroidami systemowymi przez ≥3 kolejne dni (pojedyncza dawka kortykosteroidów w iniekcji będzie uważana za równoważną 3-dniowemu stosowaniu kortykosteroidów systemowych) - lub wizyta w izbie przyjęć (zdefiniowana jako badanie i leczenie przez <24 godziny na oddziale ratunkowym lub izbie przyjęć), która wymagała zastosowania kortykosteroidów systemowych - lub hospitalizacja z powodu astmy (zdefiniowana jako przyjęcie do szpitala i/lub badanie i leczenie w placówce opieki zdrowotnej przez ≥24 godzin) ▪ Wynik ACQ-6 ≥1,5 podczas skryningu ▪ Masa ciała ≥40 kg podczas skryningu ▪ Ujemny wynik testu ciążyowego z surowicy u kobiet w wieku rozrodczym podczas pierwszej wizyty ▪ Kobiety w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie z niewysterylizowanym partnerem płci męskiej, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji od momentu badania przesiewowego i muszą zgodzić się na kontynuowanie stosowania takich środków przez 16 tygodni po ostatniej dawce interwencji. Zaprzestanie stosowania antykoncepcji po tym czasie należy omówić z

NAVIGATOR (NCT03347279, publikacje *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023, Corren 2023a, doniesienia Bourdin 2022, Brusselle 2022, Brusselle 2022a, Castro 2022, Jackson 2023*)

odpowiednim lekarzem. Okresowa abstynencja, metoda kalendarzykowa i stosunek przerywany nie są dopuszczalnymi metodami antykoncepcji

- zalecenia dla młodzieży: jeśli uczestniczka jest kobietą i osiągnęła menarche lub osiągnęła 3. stopień rozwoju piersi w skali Tannera (nawet jeśli nie osiągnęła menarche), będzie ona uważana za kobietę w wieku rozrodczym
- wysoce skuteczna metoda antykoncepcji jest definiowana jako metoda, która skutkuje niskim wskaźnikiem niepowodzeń (tj. mniej niż 1% rocznie), jeśli jest stosowana konsekwentnie i prawidłowo. Do wysoce skutecznych form kontroli urodzeń należą: abstynencja seksualna, partner po wazektomii, Implanon™, sterylizacja kobiet przez zamknięcie kanalików, każde skuteczne urządzenie/system wewnątrzmaciczny (IUD/IUS), zastrzyk Depo-Provera™, doustny środek antykoncepcyjny oraz Evra Patch™ lub Nuvaring™.
- kobiety niebędące w wieku rozrodczym są zdefiniowane jako kobiety, które są trwale wysterylizowane (histerektomia, obustronna owariektomia lub obustronna salpingektomia), lub które są w okresie pomenopauzalnym. Kobiety zostaną uznane za pomenopauzalne, jeśli przez 12 miesięcy przed planowaną datą randomizacji występował brak regularnych miesiączek bez alternatywnej przyczyny medycznej. Obowiązują następujące wymagania dotyczące wieku:
 - o kobiety w wieku <50 lat zostaną uznane za pomenopauzalne, jeśli przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu egzogennej hormonalnej terapii nie będą występowały regularne miesiączki, a stężenie hormonu stymulującego pęcherzyki jajowe (FSH) będzie w zakresie pomenopauzalnym
 - o kobiety w wieku ≥50 lat będą uważane za pomenopauzalne, jeśli przez 12 miesięcy lub dłużej po zaprzestaniu wszelkiego egzogennej hormonalnej terapii nie będą występowały regularne miesiączki

▪ **Kryteria włączenia do fazy randomizowanej:**

- Wynik ACQ-6 ≥1,5 w dniu randomizacji
- Spełnienie ≥1 z następujących warunków w ciągu 7 dni poprzedzających randomizację:
 - ≥ 2 dni z punktacją ≥1 objawów dziennych lub nocnych
 - stosowanie SABA przez > 2 dni
 - ≥ 1 przebudzenie z powodu astmy
- Zgodność (*compliance*) z przestrzeganiem zaleceń dotycząca wypełniania dziennika *eDiary* podczas okresu próbnego (posiadanie min. 18 w pełni uzupełnionych dni w ciągu 21 dni przed dniem randomizacji, co oznacza wypełnienie dziennika wieczorem i następującego po nim dnia, tak aby można było obliczyć dzienny wynik ASD).
- ≥4 dni z w pełni wypełnionym dziennikiem (wieczornym i porannym) dziennikiem w ciągu 7 dni przed randomizacją
- Określone przestrzeganie (*compliance*) leczenia astmy, zgodnie z zapisem w dzienniku, w okresie trwania badania
 - dni z brakującymi danymi traktowane są jako niezgodne z tym kryterium
- Akceptowalna znajomość techniki inhalacji, pomiaru przepływu szczytowego i spirometrii podczas okresu próbnego

**Kryteria
wykluczenia**

(na podstawie suplementu do publikacji *Menzies-Gow 2021*)

- Jakakolwiek klinicznie istotna choroba płuc, inna niż astma (np. czynne zakażenie płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), rozstrzenie oskrzeli, zwłóknienie płuc, mukowiscydoza, zespół hipowentylacji związany z otyłością, rak płuc, niedobór alfa 1 antytrypsyny lub pierwotna dyskineza rzęsek) lub choroby płucne lub ogólnoustrojowe, inne niż astma, które są związane z podwyższoną liczbą eozynofili we krwi obwodowej (np. alergiczna aspergiloza/mykoza oskrzelowo-płucna, zespół Churga Straussa, zespół hipereozynofilowy)
- Wszelkie zaburzenia, w tym, ale nie tylko, sercowo-naczyniowe, żołądkowo-jelitowe, wątrobowe, nerek, neurologiczne, mięśniowo-szkieletowe, zakaźne, endokrynologiczne, metaboliczne, hematologiczne, psychiatryczne lub poważne zaburzenia fizyczne, które nie są stabilne w opinii badacza i może:

NAVIGATOR (NCT03347279, publikacje *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023, Corren 2023a, doniesienia Bourdin 2022, Brusselle 2022, Brusselle 2022a, Castro 2022, Jackson 2023*)

- wpłynąć na bezpieczeństwo uczestnika podczas całego badania
- wpływać na wyniki badania lub ich interpretację
- utrudniać zdolność uczestnika do ukończenia całego badania
- Choroby nowotworowe w wywiadzie, z wyjątkiem:
 - raka podstawnokomórkowego, zlokalizowanego raka płaskonabłonkowego skóry lub raka *in situ* szyjki macicy wyleczonego ≥ 12 miesięcy przed pierwszą wizytą
 - inne nowotwory złośliwe wyleczone ≥ 5 lat przed pierwszą wizytą
- Przebyte klinicznie istotne zakażenie, w tym zakażenie górnych lub dolnych dróg oddechowych (UTRI), wymagające leczenia antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi, zakończone < 2 tygodnie przed pierwszą wizytą lub w czasie trwania badania w okresie wstępnym (*run-in*)
- Pasożytnicze zakażenie rozpoznane w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą wizytą, które nie było leczone lub nie odpowiedziało na standardową terapię
- Obecni palacze lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat oraz osoby używające produktów vapingowych, w tym papierosów elektronicznych. Byli palacze z historią palenia < 10 paczko-lat oraz użytkownicy produktów vapingowych lub e-papierosów po zakończeniu palenia ≥ 6 miesięcy przed pierwszą wizytą mogą być dopuszczeni do badania
- Historia przewlekłego nadużywania alkoholu lub środków psychoaktywnych w ciągu 12 miesięcy przed pierwszą wizytą
- Gruźlica wymagająca leczenia w ciągu 12 miesięcy przed pierwszą wizytą
- Zaburzenia odporności, w tym dodatni wynik testu na obecność ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) podczas pierwszej wizyty, lub przyjmowanie leków antyretrowirusowych
- Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 8 tygodni przed pierwszą wizytą lub planowane zabiegi chirurgiczne wymagające znieczulenia ogólnego lub hospitalizacji > 1 dzień prowadzenia trakcie badania
- Otrzymanie jakiegokolwiek dostępnego na rynku lub badanego leku biologicznego w ciągu 4 miesięcy lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) przed pierwszą wizytą lub otrzymanie jakiegokolwiek badanego leku niebiologicznego w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, który z nich jest dłuższy) przed pierwszą wizytą. Osoby, które były wcześniej leczone lekami biologicznymi mogą wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że spełniony jest odpowiedni okres wyfukowania.
- Leczenie następującymi lekami w ciągu ostatnich 12 tygodni przed randomizacją: ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne/immunomodulujące (np. metotreksat, cyklosporyna, itp.) z wyjątkiem doustnych kortykosteroidów stosowanych w leczeniu astmy lub zaostrzeń astmy
- Otrzymanie immunoglobuliny lub produktów krwiopochodnych w ciągu 30 dni przed pierwszą wizytą
- Otrzymanie inhibitora cytokin T2 tosylanu suplatastu w ciągu 15 dni przed pierwszą wizytą
- Otrzymanie żywych szczepionek atenuowanych 30 dni przed datą randomizacji i w trakcie badania, w tym w okresie obserwacji po leczeniu
- Uczestnicy, którzy byli leczeni termoplastyką oskrzelową w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed pierwszą wizytą
- Znana w wywiadzie wrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub alergia na leki lub inne substancje, która w opinii badacza lub monitora medycznego stanowi przeciwwskazanie do udziału w badaniu
- Reakcja anafilaktyczna w wywiadzie lub udokumentowana choroba kompleksu immunologicznego (reakcje nadwrażliwości typu III) po jakiegokolwiek terapii biologicznej
- Równoczesny udział w innym badaniu klinicznym z udziałem leku będącego w fazie badań
- Wcześniejszy udział w obecnym badaniu lub poprzednich badaniach z udziałem tezepelumabu
- Zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania (dotyczy pracowników firmy AstraZeneca i/lub pracowników ośrodka), lub uczestników zatrudnionych przez pracowników ośrodka lub sponsora lub ich krewnych

NAVIGATOR (NCT03347279, publikacje *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023, Corren 2023a, doniesienia Bourdin 2022, Brusselle 2022, Brusselle 2022a, Castro 2022, Jackson 2023*)

- Wszelkie klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki badania fizycznego, parametrów życiowych, EKG, hematologii, biochemiczne lub badania moczu podczas skryningu, które w opinii badacza mogą stanowić zagrożenie dla uczestnika z powodu jego udziału w badaniu lub mogą wpływać na wyniki badania lub zdolność uczestnika do ukończenia całego okresu trwania badania
- Aktywna choroba wątroby, w tym żółtaczką lub AST, ALT lub ALP > 2 × GGN podczas pierwszej wizyty
- Zapalenie wątroby typu B lub C lub obecne przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B lub C podczas skryningu. Do udziału w badaniu dopuszcza się osoby, które w przeszłości były szczepione przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i nie chorowały
- Kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią. Test ciążowy z surowicy β-HCG musi być wykonany u kobiet w wieku rozrodczym (w tym młodocianych kobiet) podczas skryningu. Jeśli wyniki testu β-HCG z surowicy nie mogą być uzyskane przed podaniem interwencji, uczestniczka może zostać włączony do badania na podstawie ujemnego wyniku testu ciążowego z moczu, chociaż nadal musi być uzyskany wynik testu β-HCG z surowicy. Jeśli którykolwiek z testów jest dodatni, uczestnik powinien zostać wykluczony. Ponieważ testy z moczu i surowicy mogą nie wykryć ciąży w pierwszych dniach po zapłodnieniu, należy wziąć pod uwagę odpowiednią historię miesiączkową i seksualną, w tym stosowane metody antykoncepcji. Każdy uczestnik, którego historia miesiączkowa i/lub seksualna sugeruje możliwość wczesnej ciąży, powinien zostać wykluczony
- Niechęć lub niezdolność do przestrzegania procedur badania (w opinii badacza)
- Ocena badacza, że uczestnik nie powinien brać udziału w badaniu, jeśli jest mało prawdopodobne, że będzie przestrzegał procedur, ograniczeń i wymagań związanych z badaniem
- Wcześniejszy allogeniczny przeszczep szpiku kostnego
- Przetoczenie pełnej krwi pozbawionej leukocytów w ciągu 120 dni od pobrania materiału genetycznego

Charakterystyka populacji (<i>Menzies-Gow 2021</i>)	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba mężczyzn	FEV1 przed rozszerzeniem oskrzeli (SD) [% przewidywanej wartości normalnej]	Skala ACQ-6 (SD)	Skala AQLQ(S)+12 (SD)
TEZ N = 528	49,9 (16,3)	193 (36,6%)	62,8% (18,0)	2,8 (0,8)	3,9 (1,0)
PBO N = 531	49,0 (15,0)	194 (36,5%)	62,7% (18,0)	2,8 (0,8)	3,9 (1,0)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zrównoważona pomiędzy grupami.

Przebieg chorych (na podstawie suplementu do publikacji <i>Menzies-Gow 2021</i>)	Skryning	Randomizacja (ITT)	Otrzyma- nie lecze- nia (pop. bezpie- czeństwa)	Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończe- nie lecze- nia	Ukończe- nie bada- nia
				Ogółem	AEs	Wycofa- nie zgody	Utraceni z obser- wacji	Inne		
TEZ	2420	529 (100%)	528 (99,8%)	36 (6,8%)	7 (1,3%)	14 (2,6%)	5 (0,9%)	4 (0,8%)	492 (93,0%)	509 (96,2%)
PBO		532 (100%)	531 (99,8%)	57 (10,7%)	14 (2,6%)	26 (4,9%)	0 (0,0%)	11 (2,1%)	474 (89,1%)	505 (94,9%)
Ogółem		1061 (100%)	1059 (99,8%)	93 (8,8%)	21 (2,0%)	40 (3,8%)	5 (0,5%)	15 (1,4%)	966 (91,0%)	1014 (95,6%)

Wyniki

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

NAVIGATOR (NCT03347279, publikacje *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023, Corren 2023a*, doniesienia *Bourdin 2022, Brusselle 2022, Brusselle 2022a, Castro 2022, Jackson 2023*)

Analiza skuteczności

Punkt końcowy, populacja	Źródło	TEZ N = 528	PBO N = 531	RR (95% CI)
AAER				
AAER w 52 tygodniu w populacji ITT (95% CI)	<i>Menzies-Gow 2021</i>	0,93 (0,80; 1,07)	2,10 (1,84; 2,39)	0,44 (0,37; 0,53), p < 0,001, IS
AAER w 52 tygodniu w populacji pacjentów z liczbą eozynofili we krwi <150 komórek/ μ l	<i>Menzies-Gow 2021</i>	1,04 (0,79; 1,37)	1,70 (1,32; 2,19)	0,61 (0,42; 0,88), IS
AAER w 52 tygodniu w populacji pacjentów z liczbą eozynofili we krwi \geq 150 komórek/ μ l	<i>Menzies-Gow 2021</i>	0,89 (0,74; 1,05)	2,24 (1,93; 2,60)	0,39 (0,32; 0,49), IS
AAER w 52 tygodniu w populacji pacjentów z liczbą eozynofili we krwi <300 komórek/ μ l	<i>Menzies-Gow 2021</i>	1,02 (0,84; 1,23)	1,73 (1,46; 2,05)	0,59 (0,46; 0,75), IS
AAER w 52 tygodniu w populacji pacjentów z liczbą eozynofili we krwi \geq 300 komórek/ μ l	<i>Menzies-Gow 2021</i>	0,79 (0,63; 1,00)	2,66 (2,19; 3,23)	0,30 (0,22; 0,40), IS
AAER związane z hospitalizacją lub wizytą na oddziale ratunkowym	<i>Menzies-Gow 2021</i>	0,06 (0,04; 0,09)	0,28 (0,20; 0,39)	0,21 (0,12; 0,37), IS
Liczba pacjentów z \geq 1 zaostrzeniem astmy	<i>Menzies-Gow 2021</i>	231 (43,8%)	319 (60,1%)	0,73 (0,65; 0,82), IS
Liczba pacjentów z zaostrzeniem wymagającym zastosowania dożylnych kortykosteroidów	<i>Bourdin 2022</i>	43 (8,1%)	85 (16,0%)	0,51 (0,36; 0,72), IS
AAER w 52 tygodniu według wieku w momencie wystąpienia astmy				
< 18 lat (95% CI)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,90 (0,71; 1,14)	1,72 (1,39; 2,13)	0,52 (0,38; 0,71), IS
18-40 lat (95% CI)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,94 (0,73; 1,21)	2,52 (2,04; 3,11)	0,37 (0,27; 0,51), IS
> 40 lat (95% CI)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,94 (0,72; 1,22)	2,11 (1,66; 2,69)	0,44 (0,31; 0,63), IS
< 12 lat (95% CI)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,89 (0,69; 1,16)	1,85 (1,46; 2,34)	0,48 (0,34; 0,68), IS
\geq 12 lat (95% CI)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,94 (0,79; 1,12)	2,21 (1,90; 2,58)	0,42 (0,34; 0,53), IS
AAER w 52 tygodniu według czasu trwania choroby				
< 20 lat	<i>Brusselle 2022a</i>	0,91 (0,74; 1,11)	2,19 (1,83; 2,62)	0,41 (0,32; 0,54), IS
\geq 20 lat	<i>Brusselle 2022a</i>	0,95 (0,77; 1,17)	2,00 (1,67; 2,40)	0,47 (0,36; 0,62), IS
FEV1 przed rozszerzeniem oskrzeli				

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

NAVIGATOR (NCT03347279, publikacje *Menzies-Gow 2020*, *Menzies-Gow 2021*, *Corren 2023*, *Corren 2023a*, doniesienia *Bourdin 2022*, *Brusselle 2022*, *Brusselle 2022a*, *Castro 2022*, *Jackson 2023*)

Średnia wyjściowa [litry]	<i>Menzies-Gow 2021</i>	1,8 (0,7)	1,9 (0,7)	
Liczba ocenianych pacjentów	<i>Menzies-Gow 2021</i>	528	531	
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 52 tygodniu [litry]	<i>Menzies-Gow 2021</i>	0,23 (0,02)	0,09 (0,02)	
Średnia różnica vs PBO (95% CI) [litry]	<i>Menzies-Gow 2021</i>	0,13 (0,08; 0,18), p < 0,001		
Zmiana FEV1 przed rozszerzeniem oskrzeli według wieku w momencie wystąpienia astmy				
< 18 lat (SD)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,21 (0,030)	0,16 (0,030)	MD = 0,05 (-0,03; 0,13)
18-40 lat (SD)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,27 (0,031)	0,09 (0,031)	MD = 0,18 (0,09; 0,27)
> 40 lat (SD)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,21 (0,033)	0,01 (0,035)	MD = 0,20 (0,11; 0,29)
< 12 lat (SD)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,21 (0,034)	0,15 (0,033)	MD = 0,06 (-0,03; 0,15)
≥ 12 lat (SD)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,24 (0,022)	0,07 (0,022)	MD = 0,17 (0,11; 0,23)
Zmiana FEV1 przed rozszerzeniem oskrzeli według czasu trwania choroby				
< 20 lat (SD)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,29 (0,025)	0,11 (0,025)	MD = 0,18 (0,11; 0,25)
≥ 20 lat (SD)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,16 (0,027)	0,08 (0,026)	MD = 0,08 (0,01; 0,15)
Zmiana FEV1 przed rozszerzeniem oskrzeli według wieku w momencie wystąpienia astmy i czasu trwania choroby				
< 12 lat i < 20 lat (SD)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,53 (0,089)	0,41 (0,082)	MD = 0,12 (-0,05; 0,29)
< 12 lat i ≥ 20 lat (SD)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,14 (0,039)	0,09 (0,039)	MD = 0,05 (-0,05; 0,16)
≥ 12 lat i < 20 lat (SD)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,26 (0,027)	0,06 (0,028)	MD = 0,20 (0,12; 0,27)
≥ 12 lat i ≥ 20 lat (SD)	<i>Brusselle 2022a</i>	0,15 (0,037)	0,05 (0,036)	MD = 0,10 (0,00; 0,20)
Ocena objawów przy użyciu kwestionariusza ACQ-6				
Średnia wyjściowa	<i>Menzies-Gow 2021</i>	2,8 (0,8)	2,8 (0,8)	
Liczba ocenianych pacjentów	<i>Menzies-Gow 2021</i>	528	531	
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 52 tygodniu	<i>Menzies-Gow 2021</i>	-1,55 (0,05)	-1,22 (0,05)	

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

NAVIGATOR (NCT03347279, publikacje *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023, Corren 2023a*, doniesienia *Bourdin 2022, Brusselle 2022, Brusselle 2022a, Castro 2022, Jackson 2023*)

Średnia różnica vs PBO (95% CI)	<i>Menzies-Gow 2021</i>	-0,33 (-0,46;-0,20), p < 0,001	
Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQLQ(S)+12			
Średnia wyjściowa	<i>Menzies-Gow 2021</i>	3,9 (1,0)	3,9 (1,0)
Liczba ocenianych pacjentów	<i>Menzies-Gow 2021</i>	527	529
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 52 tygodniu	<i>Menzies-Gow 2021</i>	1,49 (0,05)	1,15 (0,05)
Średnia różnica vs PBO (95% CI)	<i>Menzies-Gow 2021</i>	0,34 (0,20; 0,47), p < 0,001	
ASD			
Średnia wyjściowa	<i>Menzies-Gow 2021</i>	1,4 (0,7)	1,4 (0,7)
Liczba ocenianych pacjentów	<i>Menzies-Gow 2021</i>	528	531
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 52 tygodniu	<i>Menzies-Gow 2021</i>	-0,71 (0,03)	-0,59 (0,03)
Średnia różnica vs PBO (95% CI)	<i>Menzies-Gow 2021</i>	-0,12 (-0,19;-0,04), p = 0,002	
Poziom tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO) [ppb]			
Średnia wyjściowa [10^{-9}]	<i>Menzies-Gow 2021</i>	41,4 (36,3)	46,3 (44,7)
Liczba ocenianych pacjentów	<i>Menzies-Gow 2021</i>	440	426
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 52 tygodniu	<i>Menzies-Gow 2021</i>	-17,3 (1,2)	-3,5 (1,2)
Średnia różnica vs PBO (95% CI) [10^{-9}]	<i>Menzies-Gow 2021</i>	-13,8 (-17,1;-10,6)	
Liczba eozynofili we krwi			
Średnia wyjściowa [komórek/ μ l]	<i>Menzies-Gow 2021</i>	327 (293)	353 (488)
Liczba ocenianych pacjentów	<i>Menzies-Gow 2021</i>	458	451
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 52 tygodniu [komórek/ μ l]	<i>Menzies-Gow 2021</i>	-170 (9)	-40 (9)
Średnia różnica vs PBO (95% CI) [komórek/ μ l]	<i>Menzies-Gow 2021</i>	-130 (-156;-104)	
Całkowita ilość IgE w surowicy			
Średnia wyjściowa [IU/ml]	<i>Menzies-Gow 2021</i>	515,7 (959,8)	614,1 (1159,5)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

NAVIGATOR (NCT03347279, publikacje *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023, Corren 2023a*, doniesienia *Bourdin 2022, Brusselle 2022, Brusselle 2022a, Castro 2022, Jackson 2023*)

Liczba ocenianych pacjentów	<i>Menzies-Gow 2021</i>	482	471	
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 52 tygodniu [IU/ml]	<i>Menzies-Gow 2021</i>	-164,4 (34,4)	43,6 (34,5)	
Średnia różnica vs PBO (95% CI) [IU/ml]	<i>Menzies-Gow 2021</i>	-208,0 (-303,7;-112,3)		
Zaostrzenie astmy (zgodnie z kryteriami włączenia do badania) i/lub ostre pogorszenie stanu zdrowia (CompEx)				
Roczna częstość występowania zdarzeń CompEx w 52 tygodniu (95% CI)	<i>Brusselle 2022</i>	1,77 (1,53; 2,04)	3,89 (3,41; 4,43)	0,45 (0,38; 0,55), IS
Roczna częstość zdarzeń ostrego pogorszenia stanu zdrowia w 52 tygodniu (95% CI)	<i>Brusselle 2022</i>	0,80 (0,63; 1,01)	1,46 (1,16; 1,83)	0,55 (0,20; 0,75), IS
Roczna częstość zdarzeń zaostrzeń w 52 tygodniu (95% CI)	<i>Brusselle 2022</i>	0,61 (0,52; 0,71)	1,34 (1,16; 1,83)	0,45 (0,37; 0,55), IS
Roczna częstość jednoczesnych zdarzeń ostrego pogorszenia stanu zdrowia i zaostrzeń choroby w 52 tygodniu (95% CI)	<i>Brusselle 2022</i>	0,21 (0,17; 0,27)	0,45 (0,37; 0,55)	0,47 (0,34; 0,64), IS
Roczna częstość zdarzeń CompEx u pacjentów z FeNO <25 (95% CI)	<i>Brusselle 2022</i>	1,98 (1,59; 2,47)	3,52 (2,87; 4,32)	0,54 (0,42; 0,76), IS
Roczna częstość zdarzeń CompEx u pacjentów z FeNO ≥25 (95% CI) ppb	<i>Brusselle 2022</i>	1,64 (1,36; 1,97)	4,20 (3,54; 4,98)	0,39 (0,31; 0,50), IS
Roczna częstość zdarzeń CompEx u pacjentów z liczbą eozynofili w krwi <300	<i>Brusselle 2022</i>	2,05 (1,71; 2,45)	3,33 (2,81; 3,95)	0,61 (0,48; 0,78), IS
Roczna częstość zdarzeń CompEx u pacjentów z liczbą eozynofili w krwi ≥300	<i>Brusselle 2022</i>	1,39 (1,11; 1,73)	4,71 (3,86; 5,75)	0,29 (0,22; 0,39), IS
Klinicznie istotna remisja				
ACQ-6: wynik w tygodniu 52 ≤ 0,75	<i>Castro 2022</i>	174 (40,4%)	106 (26,0%)	OR = 1,95 (1,45; 2,62)
Czynność płuc: zmiana od wartości wyjściowej FEV1 o >20% lub wartość należąca do >80% w 52 tygo-dniu	<i>Castro 2022</i>	208 (49,5%)	131 (33,2%)	OR = 2,07 (1,55; 2,78)
Użycie OCS: brak stosowania OCS w leczeniu zaostrzenia oraz stosowanego profilaktycznie w trakcie 52 tygodni	<i>Castro 2022</i>	241 (50,1%)	180 (39,2%)	OR = 1,57 (1,21; 2,04)
Zaostrzenia: brak zaostrzenia choroby w trakcie 52 tygodni leczenia	<i>Castro 2022</i>	270 (56,1%)	184 (40,1%)	OR = 1,92 (1,48; 2,49)
Ocena stanu zdrowia przez lekarza: wynik CGI-C w 52 tygodniu „znaczna poprawa” lub „bardzo znaczna poprawa”	<i>Castro 2022</i>	261 (61,1%)	164 (39,7%)	OR = 2,54 (1,90; 3,38)
Ocena stanu zdrowia przez pacjenta: ocena PGI-S w 52 tygodniu „brak objawów” lub „minimalne objawy”	<i>Castro 2022</i>	327 (76,9%)	295 (73,0%)	OR = 1,26 (0,91; 1,74)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

NAVIGATOR (NCT03347279, publikacje *Menzies-Gow 2020, Menzies-Gow 2021, Corren 2023, Corren 2023a*, doniesienia *Bourdin 2022, Brusselle 2022, Brusselle 2022a, Castro 2022, Jackson 2023*)

Kliniczna remisja: spełnienie wszystkich powyższych kryteriów	<i>Castro 2022</i>	53 (12,7%)	17 (4,4%)	OR = 3,31 (1,86; 5,88)
2×MICD: ACQ-6 (zmiana ≤-1 punktu) po 52 tyg.	<i>Jackson 2023</i>	352/485 (72,6%)	282/472 (59,7%)	OR = 1,87 (1,43; 2,45)
2×MICD: AQLQ(S)+12 (zmiana ≥1 punktu) po 52 tyg.	<i>Jackson 2023</i>	308/480 (64,2%)	245/467 (52,5%)	OR = 1,74 (1,34; 2,27)
2×MICD: średni tygodniowy wynik ASD (zmiana ≤-1 punktu) po 52 tyg.	<i>Jackson 2023</i>	119/374 (31,8%)	95/355 (26,6%)	OR = 1,53 (1,07; 2,18)
2×MICD: SGRQ (zmiana ≤-8 punktu) po 52 tyg.	<i>Jackson 2023</i>	297/397 (74,8%)	240/385 (62,3%)	OR = 1,81 (1,32; 2,49)

Analiza bezpieczeństwa (na podstawie suplementu do publikacji *Menzies-Gow 2021*)

AEs	TEZ	PBO
Jakiegokolwiek AEs	407 (77,1%)	429 (80,8%)
AEs prowadzące do śmierci	0	2 (0,4%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	52 (9,8%)	73 (13,7%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	11 (2,1%)	19 (3,6%)
Zapalenie nosa i gardła	113 (21,4%)	114 (21,5%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	59 (11,2%)	87 (16,4%)
Ból głowy	43 (8,1%)	45 (8,5%)
Astma	27 (5,1%)	59 (11,1%)
Zapalenie oskrzeli	25 (4,7%)	33 (6,2%)
Bakteryjne zapalenie oskrzeli	24 (4,5%)	17 (3,2%)
Infekcja dróg moczowych	22 (4,2%)	22 (4,1%)
Nadciśnienie	23 (4,4%)	22 (4,1%)
Ból pleców	21 (4,0%)	15 (2,8%)
Artralgia	20 (3,8%)	13 (2,4%)
Choroba grypopodobna	19 (3,6%)	22 (4,1%)
Zapalenie zatok	19 (3,6%)	40 (7,5%)
Zapalenie gardła	17 (3,2%)	15 (2,8%)
Zapalenie żołądka i jelit	17 (3,2%)	16 (3,0%)
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	17 (3,2%)	14 (2,6%)
Alergiczny nieżyt nosa	16 (3,0%)	17 (3,2%)
Nieżyt nosa	14 (2,7%)	17 (3,2%)

Uwagi

- Po trwającym od 5 do 6 tygodni skryningu, nastąpiła randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą kodu, który został przypisany z listy randomizacyjnej przygotowanej przez system komputerowy; stratyfikacja względem: regionu (Azja-

NAVIGATOR (NCT03347279, publikacje *Menzies-Gow 2020*, *Menzies-Gow 2021*, *Corren 2023*, *Corren 2023a*, doniesienia *Bourdin 2022*, *Brusselle 2022*, *Brusselle 2022a*, *Castro 2022*, *Jackson 2023*)

Pacyfik, Europa Środkowa i Wschodnia, Europa Zachodnia i Australia, Ameryka Północna, Ameryka Południowa vs reszta świata) i wieku (dorośli vs młodzież)

- Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Tezepelumab i placebo nie różnią się od siebie wizualnie. Wszystkie opakowania i oznakowania zostały wykonane w taki sposób, aby zapewnić zaślepienie dla wszystkich pracowników sponsora i ośrodka badawczego. Ani uczestnik, ani żaden z badaczy lub pracowników sponsora, którzy są zaangażowani w leczenie lub ocenę kliniczną i monitorowanie uczestników, nie wiedział o otrzymanym leczeniu. Ponieważ tezepelumab i placebo nie różnią się wizualnie, wydawanie interwencji odbywało się przez wykwalifikowaną osobę (np. farmaceutę lub pielęgniarkę prowadzącą badanie) w ośrodku.
- W związku z pandemią wirusa COVID-19 wprowadzono poprawkę do protokołu badania *NAVIGATOR*. Zmiana ta była konieczna, aby rozwiązać problem dystansu społecznego i możliwości ograniczenia wizyt w miejscu badania. Jeśli wizyty pacjentów w miejscu badania nie byłyby możliwe, dane dotyczące skuteczności (np. zaostrzenia, spirometria i wyniki zgłaszane przez pacjentów) i bezpieczeństwa mogły nie zostać zebrane. Ponadto pacjenci nie mogliby otrzymać leku badanego. Poprawka wyraźnie zezwalała na wizyty wirtualne (zamiast wizyt w miejscu badania) w celu zebrania odpowiednich informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa (z wyjątkiem spirometrii) oraz na dawkowanie leku w domu, gdy było to możliwe.
- W głównej publikacji *Menzies-Gow 2021* oraz suplementie do tej publikacji przedstawiono wyniki badania *NAVIGATOR*; w publikacji *Menzies-Gow 2020* podano ogólne informacje dotyczące badania; na plakacie konferencyjnym *Brusselle 2022* przedstawiono wpływ tezepelumabu na liczbę zaostrzeń astmy i ostrych pogorszeń; plakat *Brusselle 2022a* zawiera dane dotyczące skuteczności tezepelumabu w zależności od wieku w momencie wystąpienia astmy i czasu trwania choroby; plakat *Castro 2022* dostarcza informację o odsetku pacjentów otrzymujących tezepelumab w badaniu *NAVIGATOR*, którzy osiągnęli remisję kliniczną po leczeniu, natomiast doniesienie *Jackson 2023* – o odsetku pacjentów którzy uzyskali dwukrotność minimalnej istotnej klinicznie poprawy. W doniesieniu *Bourdin 2022* przedstawiono z kolei informacje odnośnie zaostrzeń wymagających podania dożylnych kortykosteroidów.

15.11.1.4 SOURCE

Tabela 347. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *SOURCE*.

<i>SOURCE</i> (NCT03406078, publikacje <i>Wechsler 2020</i> , <i>Wechsler 2022</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	60 w 7 krajach (w tym 3 w Polsce)	Sponsor	AstraZeneca/Amgen
Okres obserwacji	60 tygodnie (4 tygodnie fazy wstępnej + 36 tygodni leczenia + 8 tygodni leczenia podtrzymującego + 12 tygodni obserwacji)		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Oszacowano, że włączenie około 76 pacjentów na grupę pozwoli na uzyskanie mocy statystycznej na poziomie 90% przy dwustronnym poziomie istotności $\alpha = 0,05$ i przy założeniach ilorazu szans równego 2,75 oraz, że proporcje pacjentów w grupie PBO w pięciu kategoriach redukcji dawki były podobne do tych obserwowanych w badaniu <i>SIRIUS</i> (NCT01691508). Dla PBO przyjęto następujące proporcje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kategoria 1 (redukcja o 90-100%): 10% pacjentów ▪ Kategoria 2 (<90% redukcja): 10% pacjentów ▪ Kategoria 3 (<75% redukcja): 15% pacjentów ▪ Kategoria 4 (<50% redukcji): 15% pacjentów ▪ Kategoria 5 (brak zmniejszenia lub zwiększenie): 50% pacjentów 		

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

SOURCE (NCT03406078, publikacje *Wechsler 2020*, *Wechsler 2022*)

	<p>Minimalny wykrywalny iloraz szans nadal pozostający istotny przy powyższych założeniach wynosił 1,86. Dla kluczowego drugorzędowego punktu końcowego oszacowano, że około 76 pacjentów w każdej grupie leczenia zapewni co najmniej 80% mocy statystycznej przy dwustronnym poziomie istotności $\alpha = 0,05$ i przy założeniu, że współczynnik zaostżeń w grupie PBO wynosi 1-3 zaostżenia/rok, parametr rozproszenia wynosi 2-4, a odsetek utraty pacjentów wynosi 10%.</p>
<p>Analiza statystyczna</p>	<p>Analiza skuteczności i bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji składającej się z pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo.</p> <p>W całej populacji analizowano AAER i wskaźnik zaostżeń związanych z wizytą na oddziale ratunkowym lub hospitalizacją w ciągu 48 tygodni przy użyciu modelu regresji dwumianowej ujemnej. Czas do pierwszego zaostżenia oceniano za pomocą krzywych Kaplana-Meiera i modelu regresji Coxa.</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<p>▪ Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Procentowe zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dziennej dawki doustnych kortykosteroidów (OCS, z ang. <i>Oral Corticosteroids</i>) w 48 tygodniu bez utraty kontroli astmy. Kategorie zostały zdefiniowane jako: <ul style="list-style-type: none"> - 1. 90-100% redukcja - 2. < 90% redukcja - 3. < 75% redukcja - 4. < 50% redukcja - 5. brak zmian lub dowolny wzrost <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Częstość występowania zaostżeń objawów astmy w ciągu roku (z ang. <i>Asthma Exacerbation Rate</i>, AER) – czas do pierwszego zaostżenia astmy, częstość zaostżeń astmy związanych z wizytami na ostrym dyżurze, wizytami w pilnej placówce lub hospitalizacją, odsetek osób, u których nie wystąpiło zaostżenie astmy ▪ Odsetek pacjentów z 100% redukcją w stosunku do wartości wyjściowej dziennej dawki OCS w 48. tygodniu ▪ Odsetek pacjentów z dzienną dawką OCS ≤ 5 mg w tygodniu 48 ▪ Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją od linii podstawowej dziennej dawki OCS w 48 tygodniu ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (z ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>, FEV1) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w średniego tygodniowego wyniku dziennika objawów astmy (z ang. <i>Asthma Symptom Diary</i>, ASD) ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie średniego tygodniowego zużycia leków ratunkowych, średniego tygodniowego porannego i wieczornego szczytowego przepływu wydechowego (z ang. <i>Peak Expiratory Flow</i>, PEF) oraz średniej tygodniowej liczby nocnych przebudzeń ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej kwestionariusza ACQ-6 (z ang. <i>six-item Asthma Control Questionnaire</i>) ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu AQLQ(S)+12 i EQ-5D-5L ▪ Wykorzystanie zasobów specyficznych dla astmy (np. nieplanowane wizyty lekarskie, stosowanie innych leków na astmę) ▪ Wynik kwestionariuszy WPAI (z ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment</i>) i CIQ (z ang. <i>Classroom Impairment Questionnaire</i>) ▪ Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie frakcji wydychanego tlenu azotu i eozynofili we krwi obwodowej ▪ Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

SOURCE (NCT03406078, publikacje *Wechsler 2020*, *Wechsler 2022*)

- Po dwutygodniowym okresie skryningu, po którym nastąpiła faza optymalizacji doustnych kortykosteroidów trwająca do 8 tygodni (w celu potwierdzenia kwalifikowalności pacjenta) pacjenci byli randomizowani i otrzymywali interwencję
- **Tezepelumab (TEZ)** podskórnie wstrzykiwany (przy użyciu jednorazowej fiolki i strzykawki) w dawce 210 mg raz na cztery tygodnie (Q4W) w okresie 48 tygodni leczenia
- **Placebo (PBO)** raz na cztery tygodnie (Q4W)
- Leki zabronione w trakcie badania, chyba że zaznaczono inaczej:
 - LABA stosowany jako lek łagodzący
 - inhibitor cytokin Th2 (tosylan suplatastu)
 - żywe szczepionki atenuowane
 - wszelkie immunomodulatory lub środki immunosupresyjne (z wyj. doustnych kortykosteroidów stosowanych w leczeniu astmy/zaostżeń astmy lub kortykosteroidów w leczeniu niedoczynności kory nadnerczy i ostrej anafilaksja)
 - immunoglobuliny lub produkty krwiopochodne
 - wszelkie leki biologiczne wprowadzone do obrotu (np. omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab) lub które są przedmiotem badań
 - inne badane produkty (w tym badane zastosowanie zatwierdzonego leku)
 - środki ziołowe do leczenia chorób alergicznych, zapalnych lub układu oddechowego
 - leki, które nie są obecnie dopuszczone do stosowania w leczeniu astmy, np. leki dopuszczone do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc
 - termoplastyka oskrzelowa
- **Leki dozwolone:** leczenie podtrzymujące za pomocą kortykosteroidów wziewnych i długo działających leków rozszerzających oskrzela (w tym kombinacji ICS/LABA), SABA, dodatkowe leczenie podtrzymujące, krótko działające leki antycholinergiczne (np. ipratropium), nieaktywne szczepionki (np. nieaktywna grypa), immunoterapia alergenowa, inne niż wymienione leki, które uważa się za niezbędne dla zachowania dobrego samopoczucia i bezpieczeństwa pacjenta, za zgodą badacza

	Populacja
Kryteria włączenia (na podstawie publikacji <i>Wechsler 2020</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 do ≤ 80 lat, masa ciała ≥ 40 kg podczas 1. wizyty ▪ Udokumentowana zdiagnozowana przez lekarza astma ≥ 12 miesięcy przed 1. wizytą oraz otrzymywanie średniej lub wysokiej dawki glikokortykoidów wziewnych (z ang. <i>Inhaled Corticosteroids</i>, ICS) przez 12 miesięcy przed 1. wizytą ▪ Udokumentowane przepisane przez lekarza długo działających $\beta 2$-mimetyków (z ang. <i>Long-Acting Beta-Agonist</i>, LABA) i ICS w dużej dawce (całkowita dawka dobową odpowiadająca propionianowi flutykazonu > 500 μg ekwiwalentu suchego proszku) przez ≥ 3 miesiące przed 1. wizytą ▪ Dodatkowe leki kontrolujące przebieg astmy (np. LAMA, LTRA, teofilina, wtórne ICS i kromony) są dozwolone, jeśli są udokumentowane przez ≥ 3 miesiące przed 1. wizytą ▪ Otrzymywanie OCS w leczeniu astmy przez ≥ 6 miesięcy przed 1. wizytą i otrzymywanie stabilnej dawki prednizonu lub prednizolonu 7,5-30 mg dziennie lub ekwiwalentu dziennego przez ≥ 1 miesiąc przed 1. wizytą ▪ Poranna wartość należytnej FEV1 preBD $< 80\%$ podczas 1. lub 2. wizyty ▪ Udokumentowana w wywiadzie odwracalność obturacji postBD mierzona za pomocą FEV1 $\geq 12\%$ i ≥ 200 ml (15-30 min po podaniu 4 wziewów albuterolu/salbutamolu) w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą lub podczas 1. lub 2. wizyty ▪ Wystąpienie ≥ 1 zaostrzenia astmy w wywiadzie ≤ 12 miesięcy przed 1. wizytą ▪ Otrzymywanie optymalnej dawki OCS przez ≥ 2 tygodnie przed randomizacją ▪ Określone przestrzeganie (<i>compliance</i>) wytycznych odnośnie korzystania z <i>eDiary</i>; ≥ 10 dni z uzupełnionym Dziennikiem Astmy <i>eDiary</i> wieczorem i rano w okresie 14 dni przed randomizacją
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jakakolwiek klinicznie istotna choroba płuc, inna niż astma, związana z wysoką liczbą eozynofili obwodowych

SOURCE (NCT03406078, publikacje *Wechsler 2020*, *Wechsler 2022*)

- (na podstawie publikacji *Wechsler 2020*)
- Wszelkie zaburzenia, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta lub wpłynąć na wyniki badania
 - Jakiegokolwiek klinicznie istotne zakażenie wymagające leczenia antybiotykami lub lekami przeciwwirusowymi w ciągu 2 tygodni przed 1. wizytą lub w okresie rejestracji do badania
 - Zakażenie pasożytnicze w ciągu 6 miesięcy przed 1. wizytą, która nie została wyleczona lub nie reaguje na standardowe leczenie
 - Choroba nowotworowa, zakażenie HIV, zapalenie wątroby typu B lub C w wywiadzie
 - Obecni palacze lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat
 - Przewlekłe nadużywanie alkoholu lub substancji psychoaktywnych w okresie ≤ 12 miesięcy przed 1. wizytą
 - Gruźlica wymagająca leczenia ≤ 12 miesięcy przed 1. wizytą
 - Stosowanie jakichkolwiek znaczących lub będących w fazie badań leków biologicznych w okresie 4 miesięcy lub 5 półokresów przed pierwszą wizytą lub jakichkolwiek będących w fazie badań leków niebiologicznych w okresie 30 dni lub 5 półokresów przed 1. wizytą
 - Stosowanie jakichkolwiek leków immunosupresyjnych w okresie 12 tygodni przed randomizacją
 - Reakcja anafilaktyczna w wywiadzie po terapii biologicznej
 - Ciąża, karmienie piersią lub laktacja
 - Jeśli w okresie optymalizacji kontrola astmy wymaga zastosowania dawki OCS $< 7,5$ mg lub > 30 mg i/lub jeśli kontrola astmy jest nadal utrzymywana po trzech kolejnych redukcjach dawki OCS

Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba mężczyzn	FEV ₁ przed rozszerzeniem oskrzeli (SD) [litry]	Skala ACQ-6 (SD)	Skala AQLQ(S)+12 (SD)
TEZ N = 74	53,5 (12,1)	25 (34%)	1,56 (0,50)	2,48 (1,07)	4,14 (1,18)
PBO N = 76	53,4 (11,9)	31 (41%)	1,59 (0,64)	2,46 (1,03)	4,11 (1,02)

Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zrównoważona pomiędzy grupami.

Przeływ chorych	Skrining	Randomizacja (ITT)	Otrzyma- nie lecze- nia (pop. bezpie- czeństwa)	Przedwczesne zakończenie leczenia					Ukończenie leczenia
				Ogółem	AEs	Wycofa- nie zgody	Utraceni z obserwa- cji	Inne	
TEZ		74 (100,0%)	74 (100,0%)	8 (10,8%)	1 (1,4%)	4 (5,4%)	0 (0,0%)	2 (2,7%)	66 (89,2%)
PBO	243	76 (100,0%)	76 (100,0%)	5 (6,6%)	2 (2,6%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	71 (93,4%)
Ogółem		150 (100,0%)	150 (100,0%)	13 (8,7%)	3 (2,0%)	6 (4,0%)	1 (0,7%)	2 (1,3%)	137 (91,3%)

Wyniki

Analiza skuteczności

Punkt końcowy, populacja	Źródło	TEZ	PBO	OR (95% CI)
--------------------------	--------	-----	-----	-------------

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

SOURCE (NCT03406078, publikacje *Wechsler 2020*, *Wechsler 2022*)

Zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dziennej dawki OCS w 48 tygodniu	<i>Wechsler 2022</i>	–	–	1,28 (0,69; 2,35), p=0,43
▪ 90-100% redukcja dawki	<i>Wechsler 2022</i>	40 (54%)	35 (46%)	
▪ <90% redukcja dawki	<i>Wechsler 2022</i>	5 (7%)	4 (5%)	
▪ <75% redukcja dawki	<i>Wechsler 2022</i>	10 (14%)	14 (18%)	
▪ <50% redukcja dawki	<i>Wechsler 2022</i>	5 (7%)	9 (12%)	
▪ brak zmian lub dowolny wzrost	<i>Wechsler 2022</i>	14 (19%)	14 (18%)	
Pacjenci z 100% redukcją wartości wyjściowej dziennej dawki OCS w tygodniu 48	<i>Wechsler 2022</i>	40 (54%)	35 (46%)	1,35 (0,68; 2,68)
Pacjenci z ≥50% redukcją wartości wyjściowej dziennej dawki OCS w tygodniu 48	<i>Wechsler 2022</i>	55 (74%)	53 (70%)	1,24 (0,60; 2,57)
Pacjenci z dzienną dawką OCS ≤5 mg w tygodniu 48	<i>Wechsler 2022</i>	53 (72%)	55 (72%)	0,88 (0,40; 1,94)
Zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej dziennej dawki OCS według wyjściowej liczby eozynofili we krwi w 48 tygodniu				
<300 komórek/ μ l (95% CI)	<i>Wechsler 2022</i>	46 (62,2%)	52 (68,4%)	0,70 (0,33; 1,47)
≥300 komórek/ μ l (95% CI)	<i>Wechsler 2022</i>	28 (37,8%)	24 (31,6%)	3,49 (1,16; 10,49)
<150 komórek/ μ l (95% CI)	<i>Wechsler 2022</i>	27 (36,5%)	24 (31,6%)	0,40 (0,14; 1,13)
≥150 komórek/ μ l (95% CI)	<i>Wechsler 2022</i>	47 (63,5%)	52 (68,4%)	2,58 (1,16; 5,75)
AAER				
AAER w 48 tygodniu w populacji ITT (95% CI)	<i>Wechsler 2022</i>	1,38 (0,98; 1,95)	2,00 (1,46; 2,74)	RR = 0,69 (0,44; 1,09)
AAER w 52 tygodniu w populacji pacjentów z liczbą eozynofili we krwi <150 komórek/ μ l (95% CI)	<i>Wechsler 2022</i>	2,27 (1,35; 3,81)	1,68 (0,96; 2,95)	RR = 1,35 (0,64; 2,87)
AAER w 52 tygodniu w populacji pacjentów z liczbą eozynofili we krwi ≥150 komórek/ μ l (95% CI)	<i>Wechsler 2022</i>	0,92 (0,58; 1,44)	2,15 (1,49; 3,09)	RR = 0,43 (0,24; 0,76), IS

SOURCE (NCT03406078, publikacje Wechsler 2020, Wechsler 2022)

AAER w 52 tygodniu w populacji pacjentów z liczbą eozynofili we krwi <300 komórek/ μ l (95% CI)	Wechsler 2022	1,71 (1,14; 2,57)	1,53 (1,04; 2,26)	RR = 1,12 (0,64; 1,95)
AAER w 52 tygodniu w populacji pacjentów z liczbą eozynofili we krwi \geq 300 komórek/ μ l (95% CI)	Wechsler 2022	0,87 (0,48; 1,56)	2,94 (1,79; 4,84)	RR = 0,29 (0,14; 0,63), IS
AAER związane z hospitalizacją i wizytą na oddziale ratunkowym (95% CI)	Wechsler 2022	0,16 (0,06; 0,44)	0,28 (0,13; 0,58)	RR = 0,59 (0,19; 1,82)
Procentowe zmniejszenie stosowania OCS od wartości wyjściowej dziennej dawki podtrzymującej w 48 tygodniu [mediana] (95% CI)	Wechsler 2022	100% (70; 100)	75% (67; 100)	
Końcowa dzienna dawka OCS [mediana] (95% CI)	Wechsler 2022	0,0 mg (0,0; 25,0)	2,5 mg (0,0; 35,0)	
Pacjenci z dzienną dawką OCS \leq 5 mg	Wechsler 2022	53 (72%)	55 (72%)	
FEV1 przed rozszerzeniem oskrzeli				
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 48 tygodniu [litry]	Wechsler 2022	0,21	-0,04	Różnica vs PBO (95% CI) 0,26 (0,13; 0,39)
Ocena objawów przy użyciu kwestionariusza ACQ-6				
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w 48 tygodniu	Wechsler 2022	-0,87	-0,51	Różnica vs PBO (95% CI) -0,37 (-0,71; -0,02)
Ocena objawów przy użyciu ASD				
	Wechsler 2022	-0,36	-0,26	Różnica vs PBO (95% CI) -0,10 (-0,29; 0,09)
Ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza AQLQ(S)+12				
	Wechsler 2022	0,94	0,58	Różnica vs PBO (95% CI) 0,36 (0,01; 0,70)

Analiza bezpieczeństwa

AEs	TEZ	PBO
Jakiegokolwiek AEs	53 (72%)	65 (86%)
AEs prowadzące do śmierci	1 (1%)	0 (0%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	12 (16%)	16 (21%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	2 (3%)	2 (3%)
Najczęstsze AEs (które wystąpiły u \geq 3% pacjentów)		
Zapalenie nosogardzieli	12 (16%)	19 (25%)

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

SOURCE (NCT03406078, publikacje *Wechsler 2020*, *Wechsler 2022*)

Astma	9 (12%)	13 (17%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	9 (12%)	8 (11%)
Bakteryjne zapalenie oskrzeli	6 (8%)	7 (9%)
Zapalenie oskrzeli	4 (5%)	3 (4%)
Mialgia	4 (5%)	1 (1%)
Kandydoza jamy ustnej	4 (5%)	4 (5%)
Jesień	3 (4%)	1 (1%)
Ból głowy	3 (4%)	8 (11%)
Nadciśnienie	2 (3%)	6 (8%)
Zaćma	1 (1%)	3 (4%)
Zapalenie zatok	1 (1%)	5 (7%)
Choroba grypopodobna	0 (0%)	5 (7%)
Skurcze mięśni	0 (0%)	3 (4%)
Polipy nosa	0 (0%)	4 (5%)

Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1 za pomocą wygenerowanej komputerowo listy randomizacyjnej; stratyfikacja względem: regionu (Europa Środkowa i Wschodnia vs Europa Zachodnia i Ameryka Północna vs reszta świata)
- Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Tezepelumab i placebo nie różniły się od siebie wizualnie. Leczenie przydzielano za pomocą listy materiałowej, która łączyła każdy kod randomizacyjny z zestawem leczniczym zawierającym tezepelumab lub placebo, w sposób zaślepiony. Personel biorący udział w badaniu był zaślepiony. Populacja badana była monitorowana w celu zapewnienia, że u około 35% pacjentów liczba eozynofili we krwi wynosiła co najmniej 300 komórek/ μL w momencie włączenia do badania
- W głównej publikacji *Wechsler 2022* oraz w suplemencie do tej publikacji przedstawiono wyniki badania SOURCE; w *Wechsler 2020* podano ogólne informacje dotyczące badania

15.11.1.5 DESTINATION

Tabela 348. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania DESTINATION.

DESTINATION (NCT03706079, publikacja *Menzies-Gow 2020*, plakat konferencyjny *Menzies-Gow 2023*)

Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną		
Zaślepienie	Podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	182 w 18 krajach	Sponsor	AstraZeneca/Amgen
Okres obserwacji	140 tygodnie (52 tygodni leczenia poprzedzającego badania + 52 tygodni leczenia + 36 tygodni obserwacji po ostatniej dawce leku)		

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

DESTINATION (NCT03706079, publikacja *Menzies-Gow 2020*, plakat konferencyjny *Menzies-Gow 2023*)

Oszacowanie wielkości próby	W tym badaniu nie były formalnie testowane żadne hipotezy statystyczne. Wszystkie dane zostaną przedstawione oddzielnie, zgodnie z poprzednim badaniem.
Analiza statystyczna	Zestawy danych dotyczących bezpieczeństwa i pełnej analizy będą obejmować wszystkich pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo w którymkolwiek z poprzedzających badań, otrzymali co najmniej jedną dawkę tezepelumabu lub placebo w którymkolwiek z poprzedzających badań, niezależnie od ich włączenia do badania <i>DESTINATION</i> . Punkty końcowe skuteczności i bezpieczeństwa dla badania <i>DESTINATION</i> będą analizowane w okresie 2 lat, łącznie z okresem leczenia w poprzedzających badaniach <i>NAVIGATOR</i> lub <i>SOURCE</i> .
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pierwszorzędowe punkty końcowe: ▪ Częstość występowania AEs, AESI i SAEs w ciągu 104 tygodni ▪ Drugorzędowe punkty końcowe: ▪ Częstość występowania zaostrzeń objawów astmy w ciągu roku (z ang. <i>Annualized Asthma Exacerbation Rate, AAER</i>)

Interwencja i komparatory

- **Tezepelumab (TEZ)** podskórnie wstrzykiwany w dawce 210 mg raz na cztery tygodnie (Q4W) przez 52 tygodnie
- **Placebo (PBO)** raz na cztery tygodnie (Q4W) przez 52 tygodnie
- **Leki dozwolone:** leczenie podtrzymujące za pomocą kortykosteroidów wziewnych i długo działających leków rozszerzających oskrzela (w tym LABA, LTRA, teofilina, kromony), OCS w leczeniu astmy
- **Modyfikacja dawkowania:** dopuszczalne były zmiany (zmniejszenie/zwiększenie) dawkowania leków kontrolujących astmę u chorych z dobrą kontrolą objawów i stabilnym funkcjonowaniem płuc w okresie ≥ 3 miesięcy począwszy od 1 wizyty; stopniowa redukcja dawek obejmowała:
 - o krok 1.: OCS + wysokie dawki ICS/LABA + inny lek*
 - o krok 2.: zmniejszenie dawki OCS o 25-50% co 3 miesiące aż do 0 mg oraz kontynuację ICS/LABA + inny lek*
 - o krok 3.: zmniejszenie dawki ICS o 25-50% co 3 miesiące aż do dawek średnich ICS/LABA** oraz kontynuację innego leku*
 - o krok 4.: zmniejszenie dawki ICS o 25-50% co 3 miesiące aż do małych dawek ICS/LABA** $\times 2$ dziennie oraz kontynuację innego leku*

*na każdym z etapów możliwe było zmniejszenie/zwiększenie dawkowania innych leków kontrolujących astmę lub zmiana stosowanego preparatu

**w przypadku pacjentów niestosujących skojarzenia ICS/LABA zmniejszano wyłącznie dawkę ICS

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kryteria włączenia do fazy randomizowanej: ▪ Pacjenci płci żeńskiej lub męskiej, którzy nie spełnili kryteriów przerwania leczenia tezepelumabem i uczestniczyli w wizycie kończącej leczenie w badaniu <i>NAVIGATOR</i> (NCT03347279) lub badaniu <i>SOURCE</i> (NCT03406078) ▪ Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Negatywny wynik testu ciążyowego wśród kobiet w wieku rozrodczym przed podaniem badanego produktu podczas 1. wizyty ▪ Kobiety w wieku rozrodczym, które są aktywne seksualnie z niesterylizowanym mężczyzną, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji od czasu skryningu i muszą zgodzić się na kontynuowanie takich metod przez 16 tygodni po ostatniej dawce badanego produktu ▪ Kobiety lub mężczyźni, którzy nie spełnili kryteriów przerwania badania i uczestniczyli w wizycie EOT w badaniu D5180C00007 (<i>NAVIGATOR</i>) lub D5180C00009 (<i>SOURCE</i>). ▪ Kryteria włączenia z przedłużonego okresu obserwacji: ▪ Pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu ▪ Pacjenci, którzy zostali włączeni z badania <i>NAVIGATOR</i> (NCT03347279), którzy:
--------------------	---

DESTINATION (NCT03706079, publikacja *Menzies-Gow 2020*, plakat konferencyjny *Menzies-Gow 2023*)

- o ukończyli pełne dawkowanie tezepelumabu lub placebo do tygodnia 100
- o nie przerwali leczenia tezepelumabem lub placebo
- o uczestniczyli w wizycie na zakończenie leczenia (tydzień 104)

- Kryteria wykluczenia z fazy randomizowanej:**
- Kobiety w ciąży; kobiety karmiące piersią
 - Jakakolwiek klinicznie istotna choroba płuc, inna niż astma związana z podwyższoną liczbą eozynofili obwodowych
 - Wszelkie zaburzenia, które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta w trakcie badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub utrudnić pacjentowi ukończenie badania
 - Obecny nowotwór złośliwy lub nowotwór złośliwy, który rozwinął się podczas poprzedniego badania
 - Leczenie ogólnoustrojowymi lekami immunosupresyjnymi/immunomodulującymi (np. metotreksatem, cyklosporyną) w ciągu 12 tygodni przed randomizacją, z wyjątkiem doustnych kortykosteroidów stosowanych w leczeniu zaostrzeń astmy/astmy
 - Równoczesny udział w innym badaniu klinicznym z udziałem badanego produktu
 - Jakiegokolwiek istotne klinicznie nieprawidłowe wyniki podczas poprzedniego badania (wykazane w badaniu fizykalnym, parametrach życiowych, EKG, hematologii, biochemiczne lub badaniu moczu), które w opinii badacza mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo pacjenta w trakcie badania, wpłynąć na wyniki badania lub ich interpretację lub utrudnić pacjentowi ukończenie badania.
 - Pacjenci z istotnymi odchyleniami od protokołu w którymkolwiek z poprzednich badań, ocenionymi według uznania sponsora
 - Historia przewlekłego nadużywania alkoholu lub narkotyków w ciągu 12 miesięcy przed 1. wizytą
 - Planowane zabiegi chirurgiczne wymagające znieczulenia ogólnego lub wymagającego hospitalizacji pacjenta przez > 1 dzień w trakcie prowadzenia badania
- Kryteria wykluczenia z przedłużonego okresu obserwacji:**
- Przerwanie stosowania tezepelumabu w okresie leczenia w badaniu *DESTINATION*
 - Pacjenci, którzy zostali włączeni z badania *SOURCE* (NCT03406078)

Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba mężczyzn	FEV ₁ przed rozszerzeniem oskrzeli (SD) [% przewidywanej wartości normalnej]	Skala ACQ-6 (SD)	Skala AQLQ(S)+12 (SD)	
<i>NAVIGATOR</i>	TEZ N = 528	49,9 (16,3)	193 (36,6%)	62,8% (18,0)	2,8 (0,8)	3,9 (1,0)
	PBO N = 531	49,0 (15,0)	194 (36,5%)	62,7% (18,0)	2,8 (0,8)	3,9 (1,0)
<i>SOURCE</i>	TEZ N = 74	53,5 (12,1)	25 (34%)	54,3% (18,1)	2,48 (1,07)	4,14 (1,18)
	PBO N = 76	53,4 (11,9)	31 (41%)	53,3% (18,4)	2,46 (1,03)	4,11 (1,02)
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była dobrze zrównoważona pomiędzy grupami.					

DESTINATION (NCT03706079, publikacja *Menzies-Gow 2020*, plakat konferencyjny *Menzies-Gow 2023*)

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja (ITT)	Otrzymanie leczenia (pop. bezpieczeństwa)	Ukończenie leczenia	Ukończenie badania
TEZ→TEZ	bd.	475 (100,0%)	475 (100,0%)	448 (94,3%)	448 (94,3%)
PBO→TEZ		238 (100,0%)	237 (99,6%)	219 (92,0%)	219 (92,0%)
PBO→PBO		238 (100,0%)	238 (100,0%)	225 (94,5%)	225 (94,5%)
Ogółem		951 (100,0%)	950 (99,9%)	892 (93,8%)	892 (93,8%)

Wyniki**Analiza skuteczności**

Punkt końcowy, populacja	Źródło	TEZ	PBO	RR (95% CI)
AAER				
AAER w 104 tygodniu u pacjentów z NAVIGATOR (95% CI)	<i>Menzies-Gow 2023</i>	0,82 (0,71; 0,95)	1,93 (1,70; 2,20)	0,42 (0,35; 0,51), IS
AAER w 104 tygodniu u pacjentów z SOURCE (95% CI)	<i>Menzies-Gow 2023</i>	1,07 (0,76; 1,51)	1,76 (1,27; 2,45)	0,61 (0,38; 0,96), IS
AAER w 104 tygodniu związane z hospitalizacją lub wizytą na oddziale ratunkowym u pacjentów z NAVIGATOR (95% CI)	<i>Menzies-Gow 2023</i>	0,05 (0,03; 0,08)	0,25 (0,17; 0,35)	0,21 (0,13; 0,36), IS
AAER w 104 tygodniu związane z hospitalizacją lub wizytą na oddziale ratunkowym wśród pacjentów z SOURCE (95% CI)	<i>Menzies-Gow 2023</i>	0,10 (0,04; 0,27)	0,24 (0,12; 0,51)	0,41 (0,14; 1,22), NS
AAER wśród pacjentów z badania NAVIGATOR				
AAER w 104 tygodniu wśród pacjentów z liczbą eozynofili we krwi <300 komórek/ μ l	<i>Menzies-Gow 2023</i>	0,88	1,60	0,55 (0,44; 0,70), IS
AAER w 104 tygodniu wśród pacjentów z liczbą eozynofili we krwi \geq 300 [komórek/ μ l]	<i>Menzies-Gow 2023</i>	0,73	2,46	0,30 (0,22; 0,39), IS
AAER w 104 tygodniu wśród pacjentów z liczbą eozynofili we krwi <150 komórek/ μ l	<i>Menzies-Gow 2023</i>	0,82	1,55	0,53 (0,37; 0,76), IS
AAER w 104 tygodniu wśród pacjentów z liczbą eozynofili we krwi \geq 150 komórek/ μ l	<i>Menzies-Gow 2023</i>	0,82	2,08	0,40 (0,32; 0,49), IS
AAER w 104 tygodniu wśród pacjentów z poziomem FeNO <25 ppb	<i>Menzies-Gow 2023</i>	0,90	1,40	0,64 (0,48; 0,86), IS
AAER w 104 tygodniu wśród pacjentów z poziomem FeNO \geq 25 ppb	<i>Menzies-Gow 2022b</i>	0,75	2,37	0,32 (0,25; 0,40), IS
AAER w 104 tygodniu wśród pacjentów z pozytywnym wynikiem FEIA dla jakiegokolwiek z aeroalergenów wieloletnich	<i>Menzies-Gow 2022b</i>	0,77	1,84	0,42 (0,33; 0,53), IS

TEZSPIRE™
(tezepelumab)

w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym osób powyżej 12 roku życia z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym

DESTINATION (NCT03706079, publikacja *Menzies-Gow 2020*, plakat konferencyjny *Menzies-Gow 2023*)

AAER w 104 tygodniu wśród pacjentów z pozytywnym wynikiem FEIA dla wszystkich aeroalergenów wieloletnich	<i>Menzies-Gow 2022b</i>	0,94	2,09	0,45 (0,33; 0,61), IS
--	--------------------------	------	------	------------------------------

Analiza bezpieczeństwa (dane pochodzą z plakatu konferencyjnego *Menzies-Gow 2023*)

Pacjenci z badania NAVIGATOR		
AEs	TEZ N = 528	PBO N = 531
Jakiegokolwiek AEs	455 (86,2%)	438 (82,5%)
Jakiegokolwiek SAEs	72 (13,6%)	87 (16,4%)
Jakiegokolwiek AEs prowadzące do przerwania leczenia	15 (2,8%)	21 (4,0%)
Jakiegokolwiek AEs prowadzące do zgonu	7 (1,3%)	1 (0,2%)
Najczęstsze AEs (które wystąpiły ≥10% pacjentów w każdej grupie leczenia)		
Zapalenie nosa i gardła	129 (24,4%)	123 (23,2%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	71 (13,4%)	88 (16,6%)
Ból głowy	56 (10,6%)	53 (10,0%)
Astma	27 (5,1%)	61 (11,5%)
Bakteryjne zapalenie oskrzeli	30 (5,7%)	18 (3,4%)
Pacjenci z badania SOURCE		
	TEZ N = 74	PBO N = 76
Jakiegokolwiek AEs	61 (82,4%)	70 (92,1%)
Jakiegokolwiek SAEs	17 (23,0%)	18 (23,7%)
Jakiegokolwiek AEs prowadzące do przerwania leczenia	2 (2,7%)	2 (2,6%)
Jakiegokolwiek AEs prowadzące do zgonu	2 (2,7%)	0
Najczęstsze AEs (które wystąpiły ≥10% pacjentów w każdej grupie leczenia)		
Zapalenie nosa i gardła	17 (23,0%)	22 (28,9%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	12 (16,2%)	8 (10,5%)
Ból głowy	9 (12,2%)	10 (13,2%)
Astma	8 (10,8%)	14 (18,4%)
Bakteryjne zapalenie oskrzeli	8 (10,8%)	7 (9,2%)
Uwagi		

- W czasie wizyty kończącej badania NAVIGATOR oraz SOURCE, nastąpiła randomizacja do badania DESTINATION. Pacjenci, którzy zostali wcześniej randomizowani do otrzymywania placebo Q4W w którymkolwiek z poprzednich badań, zostali ponownie randomizowani w stosunku 1:1 podczas skryningu w badaniu DESTINATION, aby otrzymać tezepelumab 210 mg Q4W lub placebo Q4W. Pacjenci, którzy zostali wcześniej randomizowani do otrzymywania tezepelumabu 210 mg Q4W w jednym z poprzednich badań, nadal otrzymywali tezepelumab 210 mg Q4W.
- Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji. Zaślepienie zostało utrzymane za pomocą interaktywnego systemu internetowego (ang. *interactive voice-web response system*).

DESTINATION (NCT03706079, publikacja *Menzies-Gow 2020*, plakat konferencyjny *Menzies-Gow 2023*)

- Pacjenci, którzy zakończyli leczenie zostali włączeni do jednego z dwóch okresów obserwacyjnych. Pacjenci rekrutowani z badania *NAVIGATOR* mogli zostać włączeni do 12-tygodniowego okresu obserwacji lub 36-tygodniowego okresu przedłużonej obserwacji. Pacjenci kwalifikujący się do przedłużonego okresu obserwacji musieli zakończyć dawkowanie tezepelumabu lub placebo do 100 tygodnia, nie mogli spełniać kryteriów przerwania leczenia i musieli uczestniczyć w wizycie kończącej leczenie w 104 tygodniu. Pacjenci włączeni do badania z próby *SOURCE* mogli być włączeni jedynie do 12-tygodniowego okresu obserwacji.
- W publikacji *Menzies-Gow 2020* podano ogólne informacje dotyczące badania; publikacja *Menzies Gow 2023* wraz z suplementem przedstawia długoterminowe wyniki bezpieczeństwa i skuteczności terapii tezepelumabem w porównaniu do placebo w ciągu 2 lat leczenia.

15.11.2 Tezepelumab – badania bez randomizacji

15.11.2.1 NOZOMI

Tabela 349. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *NOZOMI*.

NOZOMI (NCT04048343; publikacja <i>Shinkai 2023</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie eksperymentalne badanie III fazy		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	7/8 [1+; 2+; 3+; 4+; 5+; 6–; 7+; 8+]	Klasyfikacja AOTMiT	IID
Liczba ośrodków	5 (Japonia)	Sponsor	AstraZeneca i Amgen
Okres obserwacji	52 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	Na podstawie liczby pacjentów pochodzenia japońskiego randomizowanych do badania <i>PATHWAY</i> i oczekiwanej liczby poddanych randomizacji do badania <i>NAVIGATOR</i> zaplanowano zarejestrować do badania około 66 pacjentów pochodzenia japońskiego, spośród których oczekiwano ukończenia badania przez 59 pacjentów. Liczba ta miała zapewnić, że łącznie około 100 japońskich pacjentów będzie otrzymywało tezepelumab przez 52 tygodnie we wszystkich badaniach.		
Analiza statystyczna	Analiza bezpieczeństwa, skuteczności i przeciwciał była wykonana w populacji bezpieczeństwa, składającej się ze wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Populacja PK – składała się z pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli wykonaną ocenę po podaniu pierwszej dawki, bez naruszeń protokołu.		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowy: <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo i tolerancja leku Eksploracyjne: <ul style="list-style-type: none"> • Zaostrzenia astmy • Ocena czynności płuc • Ocena uzyskania kontroli astmy Pozostałe: <ul style="list-style-type: none"> • Farmakokinetyka 		

NOZOMI (NCT04048343; publikacja *Shinkai 2023*)

- Immunogenność – ocena wystąpienia przeciwciał przeciwko lekowi (ADA, z ang. *anti-drug antibodies*)

Interwencja i komparatory

- Interwencja: **Tezepelumab (TEZ)** 210 mg co 4 tygodnie (Q4W) podskórnie (sc)
- Leczenie dodatkowe: pacjenci kontynuowali stosowanie przepisanych wziewnych kortykosteroidów (ICS) i ≥ 1 dodatkowego leku kontrolującego astmę w takich samych dawkach, jak te stosowane podczas skryningu
- W momencie rozpoczęcia badania chorzy otrzymywali:
 - ICS: 65 (100%)
 - umiarkowana dawka: 39 (60,0%)
 - wysoka dawka: 26 (40,0%)
 - OCS: 1 (1,5%)
 Leczenie podtrzymujące dodatkowo do ICS:
 - LABA 36 (55,4%)
 - dawka ustalona + ICS: 36 (55,4%)
 - LABA + LTRA 24 (36,9%)
 - LABA w dawce ustalonej + ICS 23 (35,4%)
 - Pochodne ksantyny: 7 (10,8%)
 - LABA + LAMA: 2 (3,1%)
 - LABA w dawce ustalonej + ICS 2 (3,1%)
 - LABA + LAMA + LTRA 2 (3,1%)
 - LABA w dawce ustalonej + ICS 2 (3,1%)
 - LTRA: 1 (1,5%)
- Stosowanie się do zaleceń lekarskich odnośnie tezepelumabu (*compliance*): średnia 99,4% (SD: 2,47), mediana 100% (zakres: 84,6-100,0)
- Mediana czasu ekspozycji na lek: 370,0 dni (zakres: 251-375)
- Całkowita ekspozycja na lek: 64,8 pacjento-lat

Populacja

Kryteria włączenia

- Wiek 12-80 lat
- Astma, diagnoza potwierdzona przez lekarza ≥ 12 miesięcy wcześniej
- Stosowanie ≥ 3 miesiące terapii astmy w postaci: kortykosteroidy wziewne (ICS) o umiarkowanej (*medium*) lub wysokiej (*high*) dawce (równoważna całkowitej dawce dobowej ≥ 500 μ g propionianu flutykazonu w postaci suchego proszku) + ≥ 1 dodatkowy lek kontrolujący astmę (długodziałający $\beta 2$ -agoniści [LABA], antagoniści receptora leukotrienowego [LTRA], długo działający antagoniści muskarynowi [LAMA], kromony lub teofilina), z podtrzymującymi doustnymi kortykosteroidami (OCS) lub bez nich; schemat leczenia utrzymany od momentu skryningu przez całe badanie, w tym okres obserwacji po zakończeniu leczenia tezepelumabem
- ≥ 1 zaostrzenie astmy stwierdzone przez lekarza w poprzednim roku
- Wynik kwestionariusza ACQ-6 $\geq 1,5$ w momencie skryningu lub rejestracji

Kryteria wykluczenia

- Choroba płuc inna niż astma
- Nowotwór w wywiadzie w okresie < 5 lat przed skryningiem (lub < 1 rok w przypadku raka podstawonokomórkowego, zlokalizowanego raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy *in situ*)
- Przebyta niedawno klinicznie istotna infekcja (tj. wymagająca leczenia antybiotykami lub lekami przeciwvirusowymi zakończone < 2 tygodnie przed skryningiem)
- Aktualne palenie tytoniu lub historia palenia wynosząca ≥ 10 paczko-lat
- Historia przewlekłego nadużywania alkoholu/narkotyków w ciągu ostatniego roku
- Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, C lub HIV
- Cięża lub laktacja
- Reakcja anafilaktyczna po jakiegokolwiek terapii biologicznej w wywiadzie
- Wcześniejsze uczestnictwo w bieżącym badaniu lub we wcześniejszych badaniach dotyczących tezepelumabu

NOZOMI (NCT04048343; publikacja Shinkai 2023)

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Liczba kobiet (%)	BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	% należytnej FEV1 preBD, średnia (SD)	ACQ-6, średnia (SD)
TEZ, N=65	51,3 (127)	33 (50,8%)	24,23 (4,53)	78,616 (18,389)	1,96 (0,72)

- Kilku pacjentów miało przerwy w badaniu z powodu pandemii COVID-19
- Istotne naruszenia protokołu w trakcie badania: 8/65 (12,3%)
- Żaden pacjent nie zgłosił żadnych obaw dotyczących ogólnego przebiegu lub jakości badania, obserwowanego profilu bezpieczeństwa ani interpretacji wyników badania

Wyjściowe różnice między grupami Nie dotyczy – badanie jednoramienne.

Przebieg chorych	Rekrutacja	Wykluczenie	Analiza bezpieczeństwa	Zakończenie leczenia	Ukończenie leczenia
	71	6	65	4 (6,2%)	61 (93,8%)
		<ul style="list-style-type: none"> • Niepowodzenie skryningu: 5 • Inne: 1 [prawnie upoważniony przedstawiciel podjął decyzję o wycofaniu pacjenta z udziału, ponieważ ośrodek badawczy nie mógł uzyskać wystarczających informacji od lekarza pierwszego kontaktu pacjenta] 		<ul style="list-style-type: none"> • Wycofanie (decyzja pacjenta): 2 (3,1%) • AEs: 1 (1,5%) • W wyniku pandemii COVID-19: 1 (1,5%) 	

Wyniki**Analiza bezpieczeństwa**

- Czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs: 6 (9,2%)
 - 2 (31%): ominięcie jednej dawki z powodu senności i wirusowego zapalenia żołądka i jelit
 - 4 (6,2%): odmówiono wizyt na miejscu z powodu obaw związanych z pandemią COVID-19, pomijając odpowiednio 1, 2, 2 i 4 kolejne dawki
 - AEs ogółem: 39 (60,0%), 94 zdarzenia AEs
 - AEs prowadzące do zgonu: 0
 - SAEs (w tym zgony): 4 (6,2%)
 - AEs prowadzące do zakończenia leczenia TEZ: 1 (1,5%)
- AEs raportowane u >3% pacjentów otrzymujących TEZ:
- Zapalenie nosa i gardła: 13 (20,0%)
 - Zapalenie gardła: 4 (6,2%)
 - Ból pleców: 3 (4,6%)
 - Półpasiec: 3 (4,6%)
 - Zapalenie górnych dróg oddechowych: 3 (4,6%)
 - Zapalenie oskrzeli: 2 (3,1%)
 - Zapalenie żołądka i jelit: 2 (3,1%)
 - Rumień w miejscu wstrzyknięcia: 2 (3,1%)
 - Bezsenność: 2 (3,1%)
 - Skurcze mięśni: 2 (3,1%)

NOZOMI (NCT04048343; publikacja *Shinkai 2023*)

- Opryszczka jamy ustnej: 2 (3,1%)
- Świąd: 2 (3,1%)
- Katar: 2 (3,1%)
- Złamanie żebra: 2 (3,1%)

AEs o szczególnym znaczeniu

- Ciężkie (*severe*) zakażenia: 9 (13,9%), zwykle nie związane z TEZ
- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia: 2 (3,1%), zwykle związane z TEZ

Analiza skuteczności

- Roczna częstość zaostrzeń astmy (AAER): 0,11 zdarzeń/pacjento-lat
- 1 zaostrzenie: 3/65 (4,6%)
- 2 zaostrzenia: 2/65 (3,1%)
- Średnia zmiana preBD FEV1: 2,257 (SD: 0,744) l na początku badania, 2,329 (SD: 0,711) l w 52 tyg., średnia zmiana 0,075 (SD: 0,226) l
- Odpowiedź wg ACQ-6 (zmniejszenie wyniku o $\geq 0,5$ punktu): 45/63 (71,4%)
- Dobrze kontrolowana astma (Acq-6 $\leq 0,75$): 23/63 (36,5%) w 52 tyg. vs 1/65 (1,5%) na początku badania
- Częściowo kontrolowana astma (Acq-6 $> 0,75$ do $< 1,5$): 23/63 (36,5%) w 52 tyg. vs 9/65 (13,8%) na początku badania
- TEZ otrzymywało 65 (100%) pacjentów i mieli ≥ 1 wykrywalne stężenie tezepelumabu w surowicy z próbki pobranej po pierwszej dawce. Średnie arytmetyczne (SD) stężenia tezepelumabu w surowicy podawanego podskórnie w dawce 210 mg co 4 tygodnie były podobne w tygodniu 24 (25,5 [8,61] $\mu\text{g/ml}$) i tygodniu 52 (27,0 [8,11] $\mu\text{g/ml}$), co wskazuje, że stan stacjonarny został osiągnięty do tygodnia 24, pierwszy punkt czasowy pobierania próbek PK
- Analiza immunogenności: obecność ADA: 3/65 (4,6%), w tym 2/65 (3,1%) tylko na początku badania, 1/65 (1,5%) na początku badania i w 64 tyg. Żaden z tych przypadków ADA-dodatnich nie został uznany za wynik leczenia (*treatment-emergent*), a żaden pacjent nie był nAb-dodatni w żadnym momencie badania

Uwagi

- Ramy czasowe badania: czerwiec 2019 – czerwiec 2021 (data zamknięcia bazy danych: czerwiec 2021)
- Schemat badania: skryning [2 tygodnie], okres leczenia: 52 tygodnie [od początku badania do 52 tygodnia, *on-treatment period*], okres pozostawiania w badaniu: okres obserwacji po leczeniu: 12 tygodni [od początku badania do 64 tygodnia lub daty wycofania z badania]
- Analiza bezpieczeństwa – w populacji chorych, którzy ukończyli leczenie i badanie, oraz u chorych, którzy zakończyli leczenie przedwcześnie, ale ukończyli pełną ocenę w badaniu. Jeden pacjent, który nie ukończył pełnego okresu obserwacji został przydzielony jako – nieukończenie badania (ale ukończył pełne leczenie)
- Analiza skuteczności – w populacji analizy bezpieczeństwa
- ACQ-6 oceniano w 7-stopniowej skali, gdzie 0 = całkowicie kontrolowana, a 6 = ciężko niekontrolowana. Średni wynik $\leq 0,75$: dobrze kontrolowana astma, wynik $> 0,75$ i $< 1,5$: astma częściowo kontrolowana, wynik $\geq 1,5$: astma niekontrolowana. Poszczególne zmiany $\geq 0,5$: uznano za klinicznie istotne (CID). Odpowiedź wg ACQ-6: zmniejszenie wyniku o $\geq 0,5$ punktu
- Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami etycznymi Deklaracji Helsińskiej i wytycznymi Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) oraz innymi obowiązującymi lokalnymi wymogami regulacyjnymi dotyczącymi prowadzenia badań klinicznych. Protokół badania klinicznego i jego zmiany zostały zatwierdzone przez wymagane komisje instytucjonalne lub niezależne komisje etyczne, a wszyscy pacjenci wyrazili pisemną świadomą zgodę przed rejestracją. Badanie zostało zarejestrowane na stronie ClinicalTrials.gov (NCT04048343)
- W związku z pandemią COVID-19 wprowadzono zmiany w protokole badania klinicznego, aby zapewnić bezpieczeństwo uczestników, zachować zgodność z GCP i zminimalizować potencjalne ryzyko dla integralności badania. Tam, gdzie było to dozwolone przez lokalne władze służby zdrowia, komisje bioetyki i wytyczne świadczeniodawców, zmiany te obejmowały opcję podawania tezepelumabu w domu przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia oraz wizyty telefoniczne i/lub wirtualne w celu zastąpienia wizyt na miejscu

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań wtórnych, badania RCT dla TEZ vs PBO (opis metodyki, kryteria selekcji), obliczenia i opis bezpieczeństwa analizy NMA, opis badania bez randomizacji, opis skrótowych wyników, dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis skuteczności i bezpieczeństwa badań RCT dla TEZ vs PBO, opis metodyki analizy NMA oraz obliczenia i opis skuteczności analizy NMA, opis skrótowych wyników, ograniczenia, wnioski
[BADANIA]	badania RCT dla TEZ vs PBO (opis metodyki, kryteria selekcji, charakterystyki włączonej populacji, wiarygodność zewnętrzna, interwencja), badania RCT uwzględnione w NMA (opis metodyki, kryteria selekcji, charakterystyki włączonej populacji, wiarygodność zewnętrzna, interwencja)
[OPIS]	opis badań wtórnych, badania RCT dla TEZ vs PBO (opis metodyki, charakterystyki włączonej populacji, interwencja), badania w toku, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, EMA, FDA, URPL, charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badań RCT dla tezepelumabu, dyskusja i ograniczenia, skróty i piśmiennictwo
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	43
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	44
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	44
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	45
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	53
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	53
Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie tezepelumabu (TEZ) w leczeniu ciężkiej astmy.....	57
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badań RCT porównujących TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> , <i>CASCADE</i> , <i>DESTINATION</i>	78
Tabela 9. Źródła danych badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> , <i>CASCADE</i> , <i>DESTINATION</i>	78
Tabela 10. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach RCT porównujących TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> , <i>CASCADE</i> , <i>UPSTREAM</i> , <i>DESTINATION</i>	84
Tabela 11. Przepływ pacjentów w badaniach RCT.....	87
Tabela 12. Przepływ pacjentów w badaniu <i>DESTINATION</i> (<i>Menzies-Gow 2023</i>).....	88
Tabela 13. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach RCT porównujących TEZ vs PBO według narzędzia RoB2; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> , <i>CASCADE</i> , <i>DESTINATION</i>	90
Tabela 14. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań RCT; TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> , <i>CASCADE</i> , <i>DESTINATION</i>	97
Tabela 15. Ogólna charakterystyka demograficzna pacjentów w badaniach RCT (średnia wieku, płeć, rasa, BMI); TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> , <i>CASCADE</i> , <i>DESTINATION</i>	114
Tabela 16. Ogólna charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniach RCT (status palenia, skala ACQ-6, skala AQLQ(S)+12, ocena objawów astmy, średni tygodniowy wynik Dzienniczka Astmy); TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> , <i>CASCADE</i> , <i>DESTINATION</i>	114
Tabela 17. Szczegółowa charakterystyka kliniczna pacjentów w badaniach RCT (FEV1, FeNO); TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> , <i>CASCADE</i> , <i>DESTINATION</i>	115
Tabela 18. Szczegółowa charakterystyka kliniczna pacjentów w badaniach RCT (liczba eozynofili we krwi, całkowite IgE w surowicy, status IgE swoistych dla alergenów wieloletnich, IL-5 i IL-13 w surowicy); TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> , <i>CASCADE</i> , <i>DESTINATION</i>	116

Tabela 19. Szczegółowa charakterystyka stosowanego leczenia pacjentów w badaniach RCT; TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, DESTINATION</i>	117
Tabela 20. Szczegółowa charakterystyka dziennych dawek doustnych kortykosteroidów wśród pacjentów w badaniach RCT; TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, DESTINATION</i>	118
Tabela 21. Szczegółowa charakterystyka stosowanego leczenia podtrzymującego z wyłączeniem wziewnych kortykosteroidów wśród pacjentów w badaniach RCT; TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, DESTINATION</i>	118
Tabela 22. Szczegółowa charakterystyka liczby zaostrzeń i chorób współistniejących wśród pacjentów w badaniach RCT; TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, DESTINATION</i>	119
Tabela 23. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w proponowanym programie lekowym oraz w badaniach RCT: <i>PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, DESTINATION</i>	122
Tabela 24. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji w badaniach porównujących TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY, NAVIGATOR, SOURCE, CASCADE, DESTINATION</i>	130
Tabela 25. Podsumowanie punktów końcowych ocenianych w badaniach <i>PATHWAY, NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	136
Tabela 26. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT.....	140
Tabela 27. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii.	142
Tabela 28. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii – dodatkowe podgrupy analizowanych badań.	144
Tabela 29. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS.	146
Tabela 30. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem obecności alergii ogółem, badanie <i>PATHWAY (Corren 2017)</i>	149
Tabela 31. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych względem statusu alergii całorocznej, badania <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	150
Tabela 32. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem kwalifikacji do leczenia omalizumabem według kryteriów USA lub EU, publikacje <i>Corren 2021a (PATHWAY)</i> oraz <i>Corren 2023 (NAVIGATOR)</i>	152
Tabela 33. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), analiza w dodatkowych podgrupach wyróżnionych pod względem statusu alergii – dodatkowe podgrupy w badaniach <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	154
Tabela 34. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), analiza w podgrupach wyróżnionych względem wielkości dawki stosowanych ICS.	156
Tabela 35. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) – dodatkowe podgrupy analizowanych badań.....	158
Tabela 36. Roczna częstość ciężkich zaostrzeń (AAER), analiza w populacji ITT.	166

Tabela 37. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, analiza w populacji ITT.	166
Tabela 38. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii, badania <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>).....	168
Tabela 39. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS, badania <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>).....	169
Tabela 40. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem obecności alergii ogółem, badania <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>).....	169
Tabela 41. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, analiza w podgrupach wyróżnionych względem wielkości dawki stosowanych ICS, badania <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>).....	170
Tabela 42. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, analiza w dodatkowych podgrupach, badania <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>).....	171
Tabela 43. Roczna częstość zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji, analiza w populacji ITT.	172
Tabela 44. Czas do pierwszego zaostrzenia astmy, analiza w populacji ITT; TEZ vs PBO/SoC; badanie <i>PATHWAY</i>	173
Tabela 45. Odsetek pacjentów z określoną liczbą zaostrzeń, analiza w populacji ITT; badanie <i>NAVIGATOR</i>	173
Tabela 46. Podsumowanie charakterystyki zaostrzeń astmy odnotowanych w badaniach <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	174
Tabela 47. Informacje odnośnie zaostrzeń astmy wymagających stosowania dożylnych kortykosteroidów, badanie <i>NAVIGATOR</i> (doniesienie <i>Bourdin 2022</i>).	176
Tabela 48. CompEx – zdarzenie ostrego pogorszenia – kryteria.	178
Tabela 49. Roczna częstość zdarzeń CompEx w okresie 52 tygodni obserwacji; TEZ vs PBO/SoC; badanie <i>NAVIGATOR</i>	178
Tabela 50. Absolutna wartość FEV1 preBD, analiza w populacji ITT.....	179
Tabela 51. Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii.....	181
Tabela 52. Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii –połączona populacja badań <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>).....	182
Tabela 53. Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD; analiza w podgrupach względem wyjściowego stosowania OCS, badania <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i> (połączone populacje, publikacja <i>Corren 2023b</i>).....	183

Tabela 54. Zamiana absolutnej wartości FEV1 preBD, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem obecności alergii ogółem, badanie <i>PATHWAY</i> (<i>Corren 2017</i>).	184
Tabela 55. Zamiana absolutnej wartości FEV1 preBD; analiza w podgrupach wyróżnionych względem obecności alergii na całoroczne alergeny wziewne, badania <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	184
Tabela 56. Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD; analiza w dodatkowych wyróżnionych podgrupach, badania <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	186
Tabela 57. Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 postBD, analiza w populacji ITT.	191
Tabela 58. Należna dla płci i wieku wartość FEV1 preBD, analiza w populacji ITT.	191
Tabela 59. Zmiana absolutnej wartości FVC preBD, analiza w populacji ITT.	192
Tabela 60. Bezwzględna wartość FVC postBD, analiza w populacji ITT.	192
Tabela 61. Zmiany PEF, analiza w populacji ITT; TEZ vs PBO/SoC, badanie <i>NAVIGATOR</i> (<i>Menzies-Gow 2021</i>). ...	192
Tabela 62. Zmiany średniego wyniku ACQ-6, analiza w populacji ITT.	193
Tabela 63. Zmiany średniego wyniku ACQ-6, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii, badania <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	195
Tabela 64. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofili, połączona populacja badań <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (<i>Corren 2023b</i>).	196
Tabela 65. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS, badania <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i> (połączone populacje, publikacja <i>Corren 2023b</i>).	197
Tabela 66. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), analiza w podgrupach wyróżnionych względem obecności ogólnej alergii; badanie <i>PATHWAY</i>	197
Tabela 67. Zmiany średniego wyniku ACQ-6, analiza w podgrupach wyróżnionych względem obecności alergii na całoroczne alergeny wziewne; badania <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	198
Tabela 68. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), analiza w dodatkowych wyróżnionych podgrupach.	198
Tabela 69. Ocena odpowiedzi na leczenie według wskaźnika ACQ-6; TEZ vs PBO/SoC, analiza w populacji ITT, badanie <i>PATHWAY</i> (<i>Corren 2021</i>).	202
Tabela 70. Zmiany średniego wyniku ASD, analiza w populacji ITT.	203
Tabela 71. Zmiany średniego wyniku ASD, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii; badanie <i>NAVIGATOR</i>	204
Tabela 72. Zmiany średniego wyniku ASD, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej alergii na całoroczne alergeny wziewne; badanie <i>NAVIGATOR</i>	204
Tabela 73. Ocena odpowiedzi na leczenie według wskaźnika ASD; TEZ vs PBO/SoC, analiza w populacji ITT, badanie <i>PATHWAY</i> (<i>Corren 2021</i>).	206

Tabela 74. Zmiany średniego wyniku kwestionariusza ASMA; TEZ vs PBO/SoC, populacja ITT, badanie <i>PATHWAY</i>	206
Tabela 75. Zmiany średniego wyniku kwestionariusza ASMA, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii; TEZ vs PBO/SoC, badanie <i>PATHWAY</i>	207
Tabela 76. Zmiany średniego wyniku kwestionariusza ASMA, analiza w podgrupach wyróżnionych względem statusu alergii; TEZ vs PBO/SoC, badanie <i>PATHWAY</i>	207
Tabela 77. Zmiany średniego wyniku kwestionariusza ASMA, analiza w dodatkowych wyróżnionych podgrupach.	208
Tabela 78. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12, analiza w populacji ITT.....	210
Tabela 79. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii; badanie <i>NAVIGATOR</i>	211
Tabela 80. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12 (po 48 tygodniach), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej eozynofilii, połączona populacja badań <i>PATHWAY/NAVIGATOR (Corren 2023b)</i>	212
Tabela 81. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12 (po 48 tygodniach), analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowego stosowania OCS, badania <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i> (połączone populacje, publikacja <i>Corren 2023b</i>).	213
Tabela 82. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12 (po 48 tygodniach), analiza w podgrupach wyróżnionych względem statusu alergii; badanie <i>PATHWAY</i>	213
Tabela 83. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12, analiza w podgrupach wyróżnionych względem statusu alergii na całoroczne alergeny wziewne; badania <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	214
Tabela 84. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12 (po 48 tygodniach), analiza w dodatkowych wyróżnionych podgrupach; TEZ vs PBO/SoC, badania <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>PATHWAY</i>	214
Tabela 85. Ocena odpowiedzi na leczenie według wskaźnika AQLQ(S)+12; TEZ vs PBO/SoC, analiza w populacji ITT, badanie <i>PATHWAY (Corren 2021)</i>	217
Tabela 86. Zmiana całkowitego wyniku SGRQ, analiza w populacji ITT.....	218
Tabela 87. Zmiana całkowitego wyniku SGRQ, analiza w podgrupach wyróżnionych pod względem wyjściowej alergii na całoroczne alergeny wziewne; badanie <i>NAVIGATOR</i>	218
Tabela 88. Zmiana wyniku skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L, analiza w populacji ITT.	219
Tabela 89. Ocena ogólnej poprawy stanu zdrowia według lekarza oraz pacjenta; TEZ vs PBO/SoC, analiza w populacji ITT, badanie <i>NAVIGATOR</i>	220
Tabela 90. Odsetek pacjentów z określoną kategorią zmniejszenia dziennej dawki OCS przy braku kontroli astmy, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badanie <i>SOURCE</i>	222
Tabela 91. Odsetek pacjentów z określoną kategorią zmniejszenia dziennej dawki OCS przy braku kontroli astmy, TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii, badanie <i>SOURCE</i>	223

Tabela 92. Odsetek pacjentów z określonym zmniejszeniem dziennej dawki OCS przy braku kontroli astmy, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badanie <i>SOURCE</i>	226
Tabela 93. Odsetek pacjentów z przynajmniej 50% zmniejszeniem dziennej dawki OCS przy braku kontroli astmy, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji z eozynofilią, badanie <i>SOURCE</i>	227
Tabela 94. Średnie zużycie leków ratunkowych; TEZ vs PBO/SoC, analiza w populacji ITT.....	227
Tabela 95. Średni odsetek wybudzeń nocnych wymagających podania leczenia ratunkowego, analiza w populacji ITT.....	228
Tabela 96. Ocena klinicznie istotnej remisji w trakcie leczenia prowadzonego w ramach badania <i>NAVIGATOR</i> (doniesienie <i>Castro 2022</i>).	228
Tabela 97. Ocena prawdopodobieństwa uzyskania dwukrotności minimalnej istotnej klinicznie różnicy wartości ocenianego parametru w ramach badania <i>NAVIGATOR</i> (doniesienie <i>Jackson 2023</i>).	230
Tabela 98. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badanie <i>DESTINATION</i> (<i>Menzies-Gow 2023</i>).	231
Tabela 99. Roczna częstość zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupach wśród pacjentów wcześniej uczestniczących w badaniu <i>NAVIGATOR</i> , badanie <i>DESTINATION</i> (<i>Menzies-Gow 2023</i>).	233
Tabela 100. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs); badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i>	235
Tabela 101. Ryzyko wystąpienia ciężkich (<i>serious</i>) zdarzeń niepożądanych (SAEs); badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i>	237
Tabela 102. Ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i>	238
Tabela 103. Ryzyko wystąpienia objawów astmy; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	240
Tabela 104. Ryzyko wystąpienia bakteryjnego zapalenia oskrzeli; badania <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	241
Tabela 105. Ryzyko wystąpienia bólu głowy; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i>	242
Tabela 106. Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego; badania <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	243
Tabela 107. Ryzyko wystąpienia objawów grypopodobnych; badania <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	244
Tabela 108. Ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i>	244
Tabela 109. Ryzyko wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; badania <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	246
Tabela 110. Ryzyko wystąpienia zapalenia oskrzeli; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	246
Tabela 111. Ryzyko wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i>	248
Tabela 112. Ryzyko wystąpienia zapalenia zatok; badania <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	250
Tabela 113. Ryzyko wystąpienia zgonu; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	250

Tabela 114. Bezpieczeństwo w podgrupie chorych otrzymujących leczenie w ciężkiej astmie, populacja połączonych badań <i>PATHWAY/NAVIGATOR</i> (publikacja <i>Corren 2023a</i>).	251
Tabela 115. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane w okresie leczenia) w badaniu <i>DESTINATION</i>	253
Tabela 116. Charakterystyka metodyki badania <i>NOZOMI, TEZ</i>	255
Tabela 117. Przepływ pacjentów w badaniu <i>NOZOMI</i>	256
Tabela 118. Istotne naruszenie protokołu w badaniu <i>NOZOMI</i>	256
Tabela 119. Przerwy w badaniu <i>NOZOMI</i> wynikające z pandemii COVID-19.	257
Tabela 120. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>NOZOMI (Shinkai 2023)</i>	259
Tabela 121. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania <i>NOZOMI (Shinkai 2023)</i>	260
Tabela 122. Charakterystyka interwencji podawanej chorym w badaniu <i>NOZOMI</i>	262
Tabela 123. Ocena skuteczności klinicznej tezepelumabu – eksploracyjne punkty końcowe; badanie <i>NOZOMI (Shinkai 2023)</i>	264
Tabela 124. Ocena bezpieczeństwa i tolerancji tezepelumabu – pierwszorzędowy punkt końcowy; badanie <i>NOZOMI (Shinkai 2023)</i>	265
Tabela 125. Zestawienie dostępności określonych punktów końcowych w uwzględnionych badaniach klinicznych.	271
Tabela 126. Zestawienie definicji zaostrzeń astmy w badaniach, które uwzględniono ostatecznie w ocenie tego punktu końcowego.	274
Tabela 127. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.	276
Tabela 128. Charakterystyka metodyki badań włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	285
Tabela 129. Procedury randomizacji oraz utrzymywania zaślepienia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	291
Tabela 130. Przepływ pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	298

Tabela 131. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	303
Tabela 132. Najważniejsze kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	313
Tabela 133. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – charakterystyki ogólne/demograficzne; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	327
Tabela 134. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – charakterystyki dot. czynności płuc i kontroli objawów; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	332
Tabela 135. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – charakterystyki dot. zaostrzeń astmy; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	339
Tabela 136. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – liczba eozynofili, stężenie IgE oraz poziom FeNO; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	344
Tabela 137. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – leczenie stosowane przed włączeniem do badania oraz wejściowo; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	351

Tabela 138. Zalecana droga podania oraz dawkowanie wnioskowanej interwencji oraz komparatorów na podstawie Charakterystyk Produktu Leczniczego.....	362
Tabela 139. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.</i>	364
Tabela 140. Ocena zgodności populacji włączonych badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wnioskowanym programem lekowym; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016.</i>	373
Tabela 141. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	385
Tabela 142. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	387
Tabela 143. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	388
Tabela 144. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.....	390
Tabela 145. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.	391
Tabela 146. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.....	392
Tabela 147. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.....	394
Tabela 148. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER) prowadzących do hospitalizacji: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	394
Tabela 149. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER) prowadzących do hospitalizacji: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	396

Tabela 150. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER) prowadzących do hospitalizacji, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	397
Tabela 151. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	397
Tabela 152. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wartości FEV1: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	399
Tabela 153. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmian wartości FEV1, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	401
Tabela 154. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ACQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	401
Tabela 155. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	403
Tabela 156. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	404
Tabela 157. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	405
Tabela 158. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	406
Tabela 159. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena AQLQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	408
Tabela 160. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny jakości życia według kwestionariusza SGRQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	408
Tabela 161. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena SGRQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	409
Tabela 162. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena SGRQ, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	411
Tabela 163. Wyniki porównania pośredniego: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	412
Tabela 164. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	414

Tabela 165. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	416
Tabela 166. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.....	417
Tabela 167. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.	418
Tabela 168. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	419
Tabela 169. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.....	421
Tabela 170. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	421
Tabela 171. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	423
Tabela 172. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmian wartości FEV1, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.....	425
Tabela 173. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ACQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	425
Tabela 174. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.....	427
Tabela 175. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena SGRQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.....	428
Tabela 176. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny jakości życia według kwestionariusza AQLQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	429
Tabela 177. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	430
Tabela 178. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena AQLQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.....	432

Tabela 179. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny jakości życia według kwestionariusza SGRQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.....	432
Tabela 180. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena SGRQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.	433
Tabela 181. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena SGRQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μ l) oraz OMA.....	434
Tabela 182. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.	435
Tabela 183. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny klinicznie istotnej poprawy wyniku ACQ: TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.	436
Tabela 184. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku ACQ: TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.....	437
Tabela 185. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku ACQ, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.....	439
Tabela 186. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny klinicznie istotnej poprawy wyniku AQLQ: TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.	439
Tabela 187. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku AQLQ: TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.....	440
Tabela 188. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku AQLQ, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.....	441
Tabela 189. Wyników porównania pośredniego: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.	442
Tabela 190. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.	445
Tabela 191. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.	447
Tabela 192. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.	448

Tabela 193. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μl	448
Tabela 194. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μl	449
Tabela 195. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μl	450
Tabela 196. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μl	450
Tabela 197. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μl	451
Tabela 198. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μl	452
Tabela 199. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny zakończenia stosowania OCS: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.	453
Tabela 200. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zakończenia stosowania OCS: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.	454
Tabela 201. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena zakończenia stosowania OCS, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.	455
Tabela 202. Wyniki porównania pośredniego: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	457
Tabela 203. Dane wyjściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	458
Tabela 204. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	459
Tabela 205. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów stałych (<i>fixed</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	460

Tabela 206. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	460
Tabela 207. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	462
Tabela 208. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena FEV1, model efektów stałych (<i>fixed</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	463
Tabela 209. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ACQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	463
Tabela 210. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	464
Tabela 211. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ACQ, model efektów losowych (<i>random</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	465
Tabela 212. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny AQLQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	465
Tabela 213. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	466
Tabela 214. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena AQLQ, model efektów stałych (<i>fixed</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	467
Tabela 215. Wyniki porównania pośredniego: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	468
Tabela 216. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	469
Tabela 217. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	470
Tabela 218. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	471
Tabela 219. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	471
Tabela 220. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	473

Tabela 221. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena FEV1, model efektów stałych (<i>fixed</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	473
Tabela 222. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ACQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	474
Tabela 223. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	475
Tabela 224. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ACQ, model efektów stałych (<i>fixed</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	476
Tabela 225. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny AQLQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	476
Tabela 226. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	477
Tabela 227. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena AQLQ, model efektów stałych (<i>fixed</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	478
Tabela 228. Wyniki porównania pośredniego: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).....	479
Tabela 229. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).....	481
Tabela 230. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).....	482
Tabela 231. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).....	483
Tabela 232. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl); populacja kwalifikująca się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ.	483
Tabela 233. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl); populacja kwalifikująca się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ.	485
Tabela 234. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): astma alergiczna –	

TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl); populacja kwalifikująca się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ.	485
Tabela 235. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny AAER: alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.	486
Tabela 236. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.	487
Tabela 237. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów stałych (<i>fixed</i>): alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.	488
Tabela 238. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).	488
Tabela 239. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).	490
Tabela 240. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena FEV1, model efektów losowych (<i>random</i>): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).	490
Tabela 241. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.	491
Tabela 242. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1: alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.	492
Tabela 243. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena FEV1, model efektów stałych (<i>fixed</i>): alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.	492
Tabela 244. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ACQ: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).	493
Tabela 245. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).	494
Tabela 246. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ACQ, model efektów losowych (<i>random</i>): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).	495
Tabela 247. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny AQLQ: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).	495
Tabela 248. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).	496

Tabela 249. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena AQLQ, model efektów losowych (<i>random</i>): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l).....	497
Tabela 250. Wyniki porównania pośredniego: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	498
Tabela 251. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	500
Tabela 252. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	502
Tabela 253. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).....	502
Tabela 254. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań); pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.	503
Tabela 255. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań); pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.	505
Tabela 256. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań); pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.	506
Tabela 257. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny FEV1: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).....	506
Tabela 258. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	508
Tabela 259. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena FEV1, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	509
Tabela 260. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny ACQ: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).....	509
Tabela 261. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	511
Tabela 262. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena ACQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	512
Tabela 263. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny AQLQ: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).....	512

Tabela 264. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	514
Tabela 265. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu skuteczności, ocena AQLQ, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań). ..	515
Tabela 266. Podsumowanie wyników skuteczności klinicznej TEZ w porównaniu z lekami biologicznymi na podstawie porównania pośredniego NMA.	516
Tabela 267. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: AEs ogółem.	522
Tabela 268. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory: AEs ogółem.	524
Tabela 269. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka wystąpienia AEs ogółem.	526
Tabela 270. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: SAEs.	526
Tabela 271. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory: SAEs.	528
Tabela 272. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka wystąpienia SAEs.	530
Tabela 273. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: zgony.	530
Tabela 274. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory (metoda Buchera): zgony.	532
Tabela 275. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: zakończenie leczenia z powodu AEs.	534
Tabela 276. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory: zakończenie leczenia z powodu AEs.	536
Tabela 277. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs.	537
Tabela 278. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: SAEs związane z leczeniem.	537
Tabela 279. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory (metoda Buchera): SAEs związane z leczeniem.	539
Tabela 280. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: reakcje w miejscu iniekcji.	540
Tabela 281. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory: reakcje w miejscu iniekcji.	542
Tabela 282. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji.	544
Tabela 283. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: SAEs związane z zaostrzeniami astmy.	544
Tabela 284. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory: SAEs związane z zaostrzeniami astmy.	546
Tabela 285. Wyniki porównania pośredniego, tabela rankingowa: ocena ryzyka wystąpienia wystąpienia SAEs związanych z zaostrzeniami astmy.	547
Tabela 286. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: nowotwory.	547
Tabela 287. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory (metoda Buchera): nowotwory.	549

Tabela 288. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: ciężkie zdarzenia sercowe.....	550
Tabela 289. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory (metoda Buchera): ciężkie zdarzenia sercowe.	552
Tabela 290. Dane wejściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim TEZ vs komparatory: AEs ogółem.	553
Tabela 291. Wyniki porównania pośredniego TEZ vs komparatory (metoda Buchera): reakcje anafilaktyczne... 554	
Tabela 292. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa TEZ w porównaniu z wybranymi komparatorami na podstawie porównania pośredniego.	555
Tabela 293. Działania niepożądane u pacjentów leczonych tezepelumabem biorących udział w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu (<i>ChPL Tezspire 2023</i>).	556
Tabela 294. Badania w toku oceniające tezepelumab.	560
Tabela 295. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – jednostka chorobowa oraz choroby towarzyszące; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	620
Tabela 296. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wcześniejsze leczenie towarzyszące, do którego dodawany jest badany lek lub placebo; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	649
Tabela 297. Kryteria selekcji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – pozostałe kryteria; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	659
Tabela 298. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	666
Tabela 299. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	668
Tabela 300. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	668
Tabela 301. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	669
Tabela 302. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	670

Tabela 303. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	670
Tabela 304. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	670
Tabela 305. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	671
Tabela 306. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	671
Tabela 307. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	673
Tabela 308. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	674
Tabela 309. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	676
Tabela 310. Opis badania <i>PATHWAY</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	684
Tabela 311. Opis badania <i>NAVIGATOR</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	686
Tabela 312. Opis badania <i>SOURCE</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	688
Tabela 313. Opis badania <i>CASCADE</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	690
Tabela 314. Opis badania <i>DESTINATION</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	692
Tabela 315. Opis badania <i>Bardelas 2012</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	694
Tabela 316. Opis badania <i>Busse 2013</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	696
Tabela 317. Opis badania <i>Chanez 2010</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	698
Tabela 318. Opis badania <i>ETOPA</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	700
Tabela 319. Opis badania <i>EXALT</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	702
Tabela 320. Opis badania <i>EXTRA</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	704
Tabela 321. Opis badania <i>Holgate 2004</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	706
Tabela 322. Opis badania <i>Hoshino 2012</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	708
Tabela 323. Opis badania <i>INNOVATE</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	710
Tabela 324. Opis badania <i>Li 2016</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	711
Tabela 325. Opis badania <i>Ohta 2009</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	713
Tabela 326. Opis badania <i>Trischler 2021</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	715
Tabela 327. Opis badania <i>QUALITX</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	717
Tabela 328. Opis badania <i>MENSA</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	718
Tabela 329. Opis badania <i>MUSCA</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	720
Tabela 330. Opis badania <i>SIRIUS</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	722
Tabela 331. Opis badania <i>ALIZE</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	724
Tabela 332. Opis badania <i>ANDHI</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	726
Tabela 333. Opis badania <i>CALIMA</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	728
Tabela 334. Opis badania <i>SIROCCO</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	730
Tabela 335. Opis badania <i>SOLANA</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.....	732

Tabela 336. Opis badania <i>ZONDA</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	734
Tabela 337. Opis badania <i>QUEST</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	736
Tabela 338. Opis badania <i>VENTURE</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	738
Tabela 339. Opis badania <i>Wenzel 2016</i> przy użyciu narzędzia ROB 2.	740
Tabela 340. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	743
Tabela 341. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	771
Tabela 342. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	771
Tabela 343. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	772
Tabela 344. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>CASCADE</i>	773
Tabela 345. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>PATHWAY</i>	779
Tabela 346. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>NAVIGATOR</i>	787
Tabela 347. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>SOURCE</i>	798
Tabela 348. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>DESTINATION</i>	804
Tabela 349. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>NOZOMI</i>	809

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	76
Wykres 2. Schemat badania <i>PATHWAY</i>	81
Wykres 3. Schemat badania <i>NAVIGATOR</i>	81
Wykres 4. Schemat badania <i>SOURCE</i>	82
Wykres 5. Schemat badania <i>DESTINATION</i>	82
Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach RCT porównujących TEZ vs PBO; badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> , <i>CASCADE</i> , <i>DESTINATION</i>	92
Wykres 7. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badania <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	142
Wykres 8. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych stosujących wyjściowo OCS.....	147
Wykres 9. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych nie stosujących wyjściowo OCS.....	148
Wykres 10. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza wśród chorych stosujących wyjściowo OCS (<i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i>).....	149
Wykres 11. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych z obecną wyjściowo alergią na całoroczne alergeny wziewne.....	151
Wykres 12. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych bez wyjściowo obecnej alergii na całoroczne alergeny wziewne.....	151
Wykres 13. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem według kryteriów USA.....	153
Wykres 14. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem według kryteriów EU.....	153
Wykres 15. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych z wyjściowo średnią dawką ICS.....	157
Wykres 16. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych z wyjściowo wysoką dawką ICS.....	157
Wykres 17. Roczna liczba zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>NAVIGATOR</i>	162
Wykres 18. Roczna liczba zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>NAVIGATOR</i> (ciąg dalszy).....	163
Wykres 19. Roczna liczba zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>PATHWAY</i>	164

Wykres 20. Roczna liczba zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>SOURCE</i>	165
Wykres 21. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT.....	172
Wykres 22. Metaanaliza zmiany wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badania <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	181
Wykres 23. Metaanaliza zmiany wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych z obecną wyjściowo alergią na całoroczne alergeny wziewne.	185
Wykres 24. Metaanaliza zmiany wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupie chorych bez wyjściowo obecnej alergii na całoroczne alergeny wziewne.	185
Wykres 25. Zmiana bezwzględnej wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>PATHWAY</i>	189
Wykres 26. Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>NAVIGATOR</i>	190
Wykres 27. Zmiana absolutnej wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>SOURCE</i>	190
Wykres 28. Zmiana średniego wyniku ACQ-6, TEZ vs PBO/SoC; populacja ITT, badania <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	194
Wykres 29. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>PATHWAY</i>	200
Wykres 30. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>NAVIGATOR</i>	201
Wykres 31. Zmiany średniego wyniku ACQ-6 (po 50 tygodniach), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>SOURCE</i>	201
Wykres 32. Zmiany średniego wyniku ASD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>NAVIGATOR</i>	205
Wykres 33. Zmiany średniego wyniku kwestionariusza ASMA, TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>PATHWAY</i>	209
Wykres 34. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12, TEZ vs PBO/SoC; populacja ITT, badania <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	211
Wykres 35. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12 (po 48 tygodniach), TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>PATHWAY</i>	216
Wykres 36. Zmiany średniego wyniku AQLQ(S)+12, TEZ vs PBO/SoC; analiza w wybranych podgrupach chorych, badanie <i>NAVIGATOR</i>	217

Wykres 37. Zmiany średniego wyniku kwestionariusza SGRQ, TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupach chorych względem statusu alergii, badanie <i>NAVIGATOR</i>	219
Wykres 38. Szansa uzyskania wyższej kategorii procentowego zmniejszenia dziennej dawki OCS, TEZ vs PBO/SoC; analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej eozynofilii, badanie <i>SOURCE</i>	225
Wykres 39. Ryzyko względne (RR) jakichkolwiek AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	236
Wykres 40. Różnica ryzyka (RD) jakichkolwiek AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	236
Wykres 41. Ryzyko względne (RR) pojawienia się SAEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	237
Wykres 42. Różnica ryzyka (RD) pojawienia się SAEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	238
Wykres 43. Ryzyko względne (RR) zakończenia leczenia z powodu AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	239
Wykres 44. Różnica ryzyka (RD) zakończenia leczenia z powodu AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	239
Wykres 45. Ryzyko względne (RR) nasilenia objawów astmy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	240
Wykres 46. Różnica ryzyka (RD) nasilenia objawów astmy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> oraz <i>NAVIGATOR</i>	241
Wykres 47. Ryzyko względne (RR) wystąpienia bólu głowy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i>	242
Wykres 48. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia bólu głowy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i>	243
Wykres 49. Ryzyko względne (RR) wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i>	245
Wykres 50. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i>	245
Wykres 51. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zapalenia oskrzeli; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i>	247
Wykres 52. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zapalenia oskrzeli; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i>	248
Wykres 53. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i>	249

Wykres 54. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> i <i>NAVIGATOR</i>	249
Wykres 55. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim.	283
Wykres 56. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach włączonych do porównania pośredniego; badania <i>CASCADE</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>PATHWAY</i> , <i>SOURCE</i> , <i>Bardelas 2012</i> , <i>Busse 2013</i> , <i>Chanez 2010</i> , <i>ETOPA</i> , <i>EXALT</i> , <i>EXTRA</i> , <i>Holgate 2004</i> , <i>Hoshino 2012</i> , <i>INNOVATE</i> , <i>Li 2016</i> , <i>Ohta 2009</i> , <i>Trischler 2021</i> , <i>QUALITX</i> , <i>MENSA</i> , <i>MUSCA</i> , <i>SIRIUS</i> , <i>ALIZE</i> , <i>ANDHI</i> , <i>CALIMA</i> , <i>SIROCCO</i> , <i>SOLANA</i> , <i>ZONDA</i> , <i>QUEST</i> , <i>VENTURE</i> , <i>Wenzel 2016</i>	309
Wykres 57. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – liczba włączonych pacjentów; badania <i>CASCADE</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>PATHWAY</i> , <i>SOURCE</i> , <i>Bardelas 2012</i> , <i>Busse 2013</i> , <i>Chanez 2010</i> , <i>ETOPA</i> , <i>EXALT</i> , <i>EXTRA</i> , <i>Holgate 2004</i> , <i>Hoshino 2012</i> , <i>INNOVATE</i> , <i>Li 2016</i> , <i>Ohta 2009</i> , <i>Trischler 2021</i> , <i>QUALITX</i> , <i>MENSA</i> , <i>MUSCA</i> , <i>SIRIUS</i> , <i>ALIZE</i> , <i>ANDHI</i> , <i>CALIMA</i> , <i>SIROCCO</i> , <i>SOLANA</i> , <i>ZONDA</i> , <i>QUEST</i> , <i>VENTURE</i> , <i>Wenzel 2016</i>	331
Wykres 58. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – ACQ; badania <i>CASCADE</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>PATHWAY</i> , <i>SOURCE</i> , <i>Bardelas 2012</i> , <i>Busse 2013</i> , <i>Chanez 2010</i> , <i>ETOPA</i> , <i>EXALT</i> , <i>EXTRA</i> , <i>Holgate 2004</i> , <i>Hoshino 2012</i> , <i>INNOVATE</i> , <i>Li 2016</i> , <i>Ohta 2009</i> , <i>Trischler 2021</i> , <i>QUALITX</i> , <i>MENSA</i> , <i>MUSCA</i> , <i>SIRIUS</i> , <i>ALIZE</i> , <i>ANDHI</i> , <i>CALIMA</i> , <i>SIROCCO</i> , <i>SOLANA</i> , <i>ZONDA</i> , <i>QUEST</i> , <i>VENTURE</i> , <i>Wenzel 2016</i>	336
Wykres 59. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – wartość należytą FEV1 [%]; badania <i>CASCADE</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>PATHWAY</i> , <i>SOURCE</i> , <i>Bardelas 2012</i> , <i>Busse 2013</i> , <i>Chanez 2010</i> , <i>ETOPA</i> , <i>EXALT</i> , <i>EXTRA</i> , <i>Holgate 2004</i> , <i>Hoshino 2012</i> , <i>INNOVATE</i> , <i>Li 2016</i> , <i>Ohta 2009</i> , <i>Trischler 2021</i> , <i>QUALITX</i> , <i>MENSA</i> , <i>MUSCA</i> , <i>SIRIUS</i> , <i>ALIZE</i> , <i>ANDHI</i> , <i>CALIMA</i> , <i>SIROCCO</i> , <i>SOLANA</i> , <i>ZONDA</i> , <i>QUEST</i> , <i>VENTURE</i> , <i>Wenzel 2016</i>	337
Wykres 60. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – odwracalność obturacji FEV1 [%]; badania <i>CASCADE</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>PATHWAY</i> , <i>SOURCE</i> , <i>Bardelas 2012</i> , <i>Busse 2013</i> , <i>Chanez 2010</i> , <i>ETOPA</i> , <i>EXALT</i> , <i>EXTRA</i> , <i>Holgate 2004</i> , <i>Hoshino 2012</i> , <i>INNOVATE</i> , <i>Li 2016</i> , <i>Ohta 2009</i> , <i>Trischler 2021</i> , <i>QUALITX</i> , <i>MENSA</i> , <i>MUSCA</i> , <i>SIRIUS</i> , <i>ALIZE</i> , <i>ANDHI</i> , <i>CALIMA</i> , <i>SIROCCO</i> , <i>SOLANA</i> , <i>ZONDA</i> , <i>QUEST</i> , <i>VENTURE</i> , <i>Wenzel 2016</i>	338
Wykres 61. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnia liczba zaostrzeń astmy [pacjenta/rok]; badania <i>CASCADE</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>PATHWAY</i> , <i>SOURCE</i> , <i>Bardelas 2012</i> , <i>Busse 2013</i> , <i>Chanez 2010</i> , <i>ETOPA</i> , <i>EXALT</i> , <i>EXTRA</i> , <i>Holgate 2004</i> , <i>Hoshino 2012</i> , <i>INNOVATE</i> , <i>Li 2016</i> , <i>Ohta 2009</i> , <i>Trischler 2021</i> , <i>QUALITX</i> , <i>MENSA</i> , <i>MUSCA</i> , <i>SIRIUS</i> , <i>ALIZE</i> , <i>ANDHI</i> , <i>CALIMA</i> , <i>SIROCCO</i> , <i>SOLANA</i> , <i>ZONDA</i> , <i>QUEST</i> , <i>VENTURE</i> , <i>Wenzel 2016</i>	343
Wykres 62. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnia liczba eozynofili we krwi [komórek/ μ l]; badania <i>CASCADE</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>PATHWAY</i> , <i>SOURCE</i> , <i>Bardelas 2012</i> , <i>Busse 2013</i> , <i>Chanez 2010</i> , <i>ETOPA</i> , <i>EXALT</i> , <i>EXTRA</i> , <i>Holgate 2004</i> , <i>Hoshino 2012</i> , <i>INNOVATE</i> , <i>Li 2016</i> , <i>Ohta 2009</i> , <i>Trischler 2021</i> , <i>QUALITX</i> , <i>MENSA</i> , <i>MUSCA</i> , <i>SIRIUS</i> , <i>ALIZE</i> , <i>ANDHI</i> , <i>CALIMA</i> , <i>SIROCCO</i> , <i>SOLANA</i> , <i>ZONDA</i> , <i>QUEST</i> , <i>VENTURE</i> , <i>Wenzel 2016</i>	348

Wykres 63. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średnie całkowite IgE w surowicy [IU/ml]; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i>	349
Wykres 64. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego – średni poziom FeNO [10 ⁹]; badania <i>CASCADE, NAVIGATOR, PATHWAY, SOURCE, Bardelas 2012, Busse 2013, Chanez 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Holgate 2004, Hoshino 2012, INNOVATE, Li 2016, Ohta 2009, Trischler 2021, QUALITX, MENSA, MUSCA, SIRIUS, ALIZE, ANDHI, CALIMA, SIROCCO, SOLANA, ZONDA, QUEST, VENTURE, Wenzel 2016</i> .	350
Wykres 65. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.	388
Wykres 66. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.	389
Wykres 67. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.	392
Wykres 68. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.	393
Wykres 69. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER) prowadzących do hospitalizacji: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.	395
Wykres 70. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER) prowadzących do hospitalizacji, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.....	396
Wykres 71. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmian wartości FEV1: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.	399
Wykres 72. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wartości FEV1, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.	400
Wykres 73. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA. ...	402
Wykres 74. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μ l) oraz OMA.	404

Wykres 75. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena AQLQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	406
Wykres 76. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	407
Wykres 77. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena SGRQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	409
Wykres 78. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena SGRQ, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) oraz OMA.	410
Wykres 79. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	415
Wykres 80. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	417
Wykres 81. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.	419
Wykres 82. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA; pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.	420
Wykres 83. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmian wartości FEV1: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	423
Wykres 84. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wartości FEV1, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	424
Wykres 85. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA. ...	426
Wykres 86. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmian wyniku kwestionariusza ACQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	428
Wykres 87. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena AQLQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	430
Wykres 88. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	431
Wykres 89. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena SGRQ: TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	433
Wykres 90. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena SGRQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) oraz OMA.	434

Wykres 91. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku ACQ: TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.	437
Wykres 92. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku ACQ, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.	438
Wykres 93. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku AQLQ: TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.	440
Wykres 94. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena klinicznie istotnej poprawy wyniku AQLQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs MEP, BEN (populacja ogólna) oraz OMA – analiza dodatkowych punktów końcowych.	441
Wykres 95. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.	446
Wykres 96. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.	447
Wykres 97. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μl	449
Wykres 98. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 150 komórek/ μl	450
Wykres 99. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μl	451
Wykres 100. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zmniejszenia zużycia OCS o przynajmniej 50%, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS z liczbą eozynofili ≥ 300 komórek/ μl	452
Wykres 101. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena zakończenia stosowania OCS: TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.	453
Wykres 102. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena zakończenia stosowania OCS, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs BEN, MEP, DUP, OMA – populacja chorych stosujących przewlekle OCS.	455

Wykres 103. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	459
Wykres 104. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów stałych (<i>fixed</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	460
Wykres 105. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena FEV1: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	461
Wykres 106. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1, model efektów stałych (<i>fixed</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	462
Wykres 107. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena ACQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	464
Wykres 108. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ, model efektów losowych (<i>random</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	465
Wykres 109. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena AQLQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	466
Wykres 110. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ, model efektów stałych (<i>fixed</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	467
Wykres 111. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	470
Wykres 112. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	471
Wykres 113. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena FEV1: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	472
Wykres 114. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1, model efektów stałych (<i>fixed</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	473
Wykres 115. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena ACQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	475
Wykres 116. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ, model efektów stałych (<i>fixed</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	476
Wykres 117. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena AQLQ: astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.	477

Wykres 118. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ, model efektów stałych (<i>fixed</i>): astma eozynofilowa (eozynofilia ≥ 300 komórek/ μl) – TEZ vs BEN, MEP, DUP.....	478
Wykres 119. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).....	482
Wykres 120. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).....	483
Wykres 121. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl); populacja kwalifikująca się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ.....	484
Wykres 122. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl); populacja kwalifikująca się do OMA wg kryteriów EU po stronie TEZ.....	485
Wykres 123. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.....	487
Wykres 124. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów stałych (<i>fixed</i>): alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.....	488
Wykres 125. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena FEV1: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).....	489
Wykres 126. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1, model efektów losowych (<i>random</i>): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).....	490
Wykres 127. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena FEV1: alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.....	491
Wykres 128. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1, model efektów stałych (<i>fixed</i>): alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl – TEZ vs DUP.....	492
Wykres 129. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena ACQ: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).....	494
Wykres 130. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ, model efektów losowych (<i>random</i>): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).....	495
Wykres 131. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena AQLQ: astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).....	496
Wykres 132. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ, model efektów losowych (<i>random</i>): astma alergiczna – TEZ vs OMA oraz DUP (alergia + eozynofilia ≥ 150 komórek/ μl).....	497

Wykres 133. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	501
Wykres 134. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	502
Wykres 135. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: ocena rocznej częstości zaostrzeń astmy (AAER): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań); pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.	504
Wykres 136. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena rocznej częstości zaostrzeń (AAER), model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań); pacjenci z wyjściowo wysokimi dawkami ICS.	505
Wykres 137. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena FEV1: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	508
Wykres 138. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena FEV1, model efektów stałych (<i>fixed</i>): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	509
Wykres 139. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena ACQ: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	511
Wykres 140. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena ACQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	512
Wykres 141. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, ocena AQLQ: TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	514
Wykres 142. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena AQLQ, model efektów losowych (<i>random</i>): TEZ vs leki biologiczne (populacje ogólne badań).	515
Wykres 143. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie AEs ogółem.	524
Wykres 144. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia AEs ogółem.	525
Wykres 145. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie SAEs.	528
Wykres 146. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia SAEs.	529
Wykres 147. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie zgonów.	532
Wykres 148. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia zgonu.	533
Wykres 149. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie zakończenia leczenia z powodu AEs.	535
Wykres 150. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia zakończenia leczenia z powodu AEs.	536
Wykres 151. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie SAEs związane z leczeniem.	539
Wykres 152. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia SAEs związanych z leczeniem.	540
Wykres 153. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie reakcji w miejscu iniekcji.	542
Wykres 154. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji.	543

Wykres 155. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie SAEs związanych z zaostrzeniami astmy.....	545
Wykres 156. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia SAEs związanych z zaostrzeniami astmy.	546
Wykres 157. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie nowotworów.....	549
Wykres 158. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia nowotworów.	550
Wykres 159. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie ciężkich zdarzeń sercowych.	551
Wykres 160. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowych.	552
Wykres 161. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie reakcji anafilaktycznych.....	553
Wykres 162. Wyniki porównania pośredniego: ocena ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznych.	554
Wykres 163. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER), TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	603
Wykres 164. Metaanaliza rocznej częstości zaostrzeń (AAER) wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badania <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	603
Wykres 165. Metaanaliza zmiany wartości FEV1 preBD, TEZ vs PBO/SoC; analiza w populacji ITT, badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	604
Wykres 166. Zmiana średniego wyniku ACQ-6, TEZ vs PBO/SoC; populacja ITT, badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	604
Wykres 167. Metaanaliza zmian średniego wyniku AQLQ(S)+12, TEZ vs PBO/SoC; populacja ITT, badania <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	605
Wykres 168. Metaanaliza zmian średniego wyniku ASD, TEZ vs PBO/SoC; populacja ITT, badania <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	605
Wykres 169. Ryzyko względne (RR) pojawienia się jakichkolwiek AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> , <i>CASCADE</i>	606
Wykres 170. Różnica ryzyka (RD) pojawienia się jakichkolwiek AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> , <i>CASCADE</i>	606
Wykres 171. Ryzyko względne (RR) pojawienia się SAEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i>	607
Wykres 172. Różnica ryzyka (RD) pojawienia się SAEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i>	607
Wykres 173. Ryzyko względne (RR) zakończenia leczenia z powodu AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i>	608
Wykres 174. Różnica ryzyka (RD) zakończenia leczenia z powodu AEs; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i>	608

Wykres 175. Ryzyko względne (RR) nasilenia objawów astmy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i> .	609
Wykres 176. Różnica ryzyka (RD) nasilenia objawów astmy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i> .	609
Wykres 177. Ryzyko względne (RR) wystąpienia bakteryjnego zapalenia oskrzeli; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i> .	610
Wykres 178. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia bakteryjnego zapalenia oskrzeli; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i> .	610
Wykres 179. Ryzyko względne (RR) wystąpienia bólu głowy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i> .	611
Wykres 180. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia bólu głowy; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i> .	611
Wykres 181. Ryzyko względne (RR) wystąpienia nadciśnienia tętniczego; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i> .	612
Wykres 182. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia nadciśnienia tętniczego; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i> .	612
Wykres 183. Ryzyko względne (RR) wystąpienia objawów grypopodobnych; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i> .	613
Wykres 184. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia objawów grypopodobnych; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i> .	613
Wykres 185. Ryzyko względne (RR) wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i> .	614
Wykres 186. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i> .	614
Wykres 187. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i> .	615
Wykres 188. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i> .	615
Wykres 189. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zapalenia oskrzeli; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> .	616
Wykres 190. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zapalenia oskrzeli; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> .	616
Wykres 191. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i> .	617

Wykres 192. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zapalenia śluzówki nosa i gardła; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>PATHWAY</i> , <i>NAVIGATOR</i> , <i>SOURCE</i> oraz <i>CASCADE</i>	617
Wykres 193. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zapalenia zatok; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	618
Wykres 194. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zapalenia zatok; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	618
Wykres 195. Ryzyko względne (RR) wystąpienia zgonu; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	619
Wykres 196. Różnica ryzyka (RD) wystąpienia zgonu; TEZ vs PBO/SoC; metaanaliza badań <i>NAVIGATOR</i> oraz <i>SOURCE</i>	619

Piśmiennictwo

- Abdelgalil 2022** Shaban Abdelgalil M, Ahmed Elrashedy A, Awad A K, Reda Gad E, Ali M, Abdelmoez Farahat R, Hassan Shawki B, Abd-ElGawad . Safety and efficacy of tezepelumab vs. placebo in adult patients with severe uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12(1):20905
- Ando 2022** Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, Sagara . Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells* 2022; 11(5)
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Tezpire 2023** Kaczor MP, Homa M, Łukiewicz B, Pawlik D, Wójcik R. Analiza problemu decyzyjnego Tezpire (tezepelumab) w podtrzymującym leczeniu uzupełniającym u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 12 lat i starszych z ciężką astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania dużych dawek wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z innym produktem leczniczym stosowanym w leczeniu podtrzymującym
- Ayres 2004** Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59(7):701-708
- Bardelas 2012** Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. *J Asthma* 2012; 49(2):144-152
- Bel 2014** Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord I. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1189-1197
- Bleecker 2016** Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting $\beta(2)$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056):2115-2127
- Bleecker 2018** Bleecker ER, Wechsler ME, FitzGerald JM, Menzies-Gow A, Wu Y, Hirsch I, Goldman M, Newbold P, Zangrilli J. Baseline patient factors impact on the clinical efficacy of benralizumab for severe asthma. *Eur Respir J* 2018; 52(4)
- Bourdin 2021** Bourdin A, Papi AA, Corren J, Virchow JC, Rice MS, Deniz Y, Djandji M, Rowe P, Pavord I. Dupilumab is effective in type 2-high asthma patients receiving high-dose inhaled corticosteroids at baseline. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2021; 76(1):269-280
- Bourdin 2022** Bourdin A, Martin N, Ambrose C, Ponnarambil S, Hunter G, Molfino N, Cook B. Effect of tezepelumab on exacerbation-related intravenous corticosteroid use in patients with severe, uncontrolled asthma in NAVIGATOR. *European Respiratory Journal* 2022; 60.
- Bousquet 2011** Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey . Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011; 66(5):671-678
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.

- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.
- Brusselle 2022** Brusselle G, Martin N, Ponnarambil S, et al. Effect of tezepelumab on a composite of asthma exacerbations and acute worsening events, CompEx, in the phase 3 NAVIGATOR study. *European Respiratory Society*; 2022.
- Brusselle 2022a** Brusselle G, Spahn J, Hunter G, Martin N, Llanos-Ackert J, Ponnarambil S. Efficacy of tezepelumab according to age at asthma onset in NAVIGATOR. In: 05.01 - Airway Pharmacology and Treatment. *European Respiratory Society*; 2022:1835.
doi:10.1183/13993003.congress-2022.1835
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6): 683-91.
- Busse 2013** Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan . High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(2):485-600000000000
- 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 . 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. *Adv Ther* 2018; 35(5):737-748
- Busse 2020** 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 . Efficacy of dupilumab on clinical outcomes in patients with asthma and perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125(5):565-5760
- Busse 2021** Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, FitzGerald JM, Rice MS, Daizadeh N, Deniz Y, Patel N, Harel S, Rowe PJ, Graham NMH, O'Riordan T, Pavord I. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis. *Lancet Respir Med* 2021; 9(10):1165-1173
- 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 . Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26):2486-2496
- 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 . Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *ERJ Open Res* 2020; 6(1)
- Castro 2022** Castro M, Ambrose CS, Colice G, et al. On-treatment clinical remission with tezepelumab among patients with severe, uncontrolled asthma in the phase 3 NAVIGATOR study. In: 05.01 - Airway Pharmacology and Treatment. *European Respiratory Society*; 2022:2287.
doi:10.1183/13993003.congress-2022.2287
- 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 . Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104(11):1608-1617

- Chen 2023** Chen M L, Nopsopon T, Akenroye A. Incidence of Anti-Drug Antibodies to Monoclonal Antibodies in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2023; 11(5):1475-1484.e20
- Cheng 2021** Cheng S. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma: Focus on Benralizumab and Tezepelumab. *Life (Basel)* 2021; 11(8)
- Chipps 2018** Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120(5):504-5110000
- ChPL Dupixent 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dupixent - EMEA/H/C/004390 - II/0060 z dnia 23.03.2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>
Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- ChPL Tezspire 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tezspire z dnia 19 kwietnia 2023 roku. Dostęp on-line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 04.05.2023 r.
- ChPL Tezspire 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tezspire z dnia 19.04.2023 r. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>
- Chupp 2017** Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke . Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(5):390-400
- Chupp 2019** Chupp G, Lugogo NL, Kline JN, Ferguson GT, Hirsch I, Goldman M, Zangrilli JG, Trudo . Rapid onset of effect of benralizumab on morning peak expiratory flow in severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122(5):478-485
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Corren 2017** Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377(10):936-946
- Corren 2019** Corren J, Castro M, Chanez P, Fabbri L, Joish VN, Amin N, Graham NMH, Mastey V, Abbé A, Taniou C, Mahajan P, Teper A, Pirozzi G, Eckert. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019; 122(1):41-4900
- Corren 2019a** Corren J, Castro M, Ford LB, Bernstein JA, Jayawardena S, Maroni J, Rowe P, Amin N, Pirozzi G, Graham NMH, et a. Dupilumab improves asthma outcomes irrespective of frequency of previous asthma exacerbation history. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2019; 123(2):222-2240
- Corren 2020** Corren J, Chen S, Callan L, Gil E. The effect of tezepelumab on hospitalizations and emergency department visits in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125(2):211-214
- Corren 2020a** 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 . Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2):516-526

- Corren 2021** Corren J, Garcia Gil E, Griffiths JM, Parnes JR, van der Merwe R, Sařapa K, O'Quinn. Tezepelumab improves patient-reported outcomes in patients with severe, uncontrolled asthma in PATHWAY. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021; 126(2):187-193
- Corren 2021a** Corren J, Ambrose CS, Sařapa K, Roseti SL, Griffiths JM, Parnes JR, Colice . Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma and Perennial Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(12):4334-4342000000
- Corren 2021b** Corren J, Katelaris CH, Castro M, Maspero JF, Ford LB, Halpin DMG, Rice MS, Radwan A, Deniz Y, Rowe PJ, Teper A, Djandji . Effect of exacerbation history on clinical response to dupilumab in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2021; 58(4)
- Corren 2023** Corren J, Ambrose C S, Griffiths J M, Hellqvist Å, Lindsley A W, Llanos J P, Colice G, Menzies-Gow A. Efficacy of tezepelumab in patients with evidence of severe allergic asthma: results from the phase 3 NAVIGATOR study. *Clinical and experimental allergy* 2023; 53(4):417-428. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975
- Corren 2023a** Corren J, Wechsler M E, Chupp G, Roseti S L, Hellqvist Å, Martin N, Llanos J P, Ambrose C S, Colice. Efficacy and safety of tezepelumab in patients with uncontrolled disease while receiving maintenance therapy for moderate or severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Mar;11(3):943-945.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2022.10.042
- Corren 2023b** Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, Israel E, Korn S, Cook B, Ambrose C S, Hellqvist Å, Roseti S L, Molfino N A, Llanos J P, Martin N, Bowen K, Griffiths J M, Parnes J R, Colice G. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of PATHWAY and NAVIGATOR Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2023
- Dafauce 2021** Dafauce L, Romero D, Carpio C, Barga P, Quirce S, Villasante C, Bravo MF, Álvarez-Sala R. Psycho-demographic profile in severe asthma and effect of emotional mood disorders and hyperventilation syndrome on quality of life. *BMC Psychol*. 2021 Jan 6;9(1):3.
- Dias 2016** Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012 Apr Available from: <http://www.nicesdu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%20Mar2013.pdf>. Published online January 1, 2011, last updated: September 2016.
- Diver 2021** Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, Johnston J, Molfino N, Parnes JR, Megally A, Colice G, Brightling C. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(11):1299-1312
- Edris 2019** Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse . Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res* 2019; 20(1):179
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009;63(6):841-54
- EMA 2015** European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Dostęp online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-asthma-revision-1_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 30.01.2023 r.
- EMA 2022** European Medicines Agency (EMA). Assessment report – Tezspire (tezepelumab). Procedure No. EMEA/H/C/005588/0000. Dostępne pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>

Data ostatniego dostępu: 10.05.2023

- EMA 2023** European Medicines Agency. Tezspire (tezpelumab)
Dostęp online pod adresem:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>
Data ostatniego dostępu: 08.05.2023
- Emson 2020** Emson C, Diver S, Chachi L, Megally A, Small C, Downie J, Parnes JR, Bowen K, Colice G, Brightling C. CASCADE: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the effect of tezpelumab on airway inflammation in patients with uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020; 21(1):265
- Emson 2021** Emson C, Corren J, Sałapa K, Hellqvist Å, Parnes JR, Colice . Efficacy of Tezpelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with and without Nasal Polyposis: A Post Hoc Analysis of the Phase 2b PATHWAY Study. *J Asthma Allergy* 2021; 14:91-99
- EudraVigilance 2023** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.
Dostęp online pod adresem:
https://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html
Data ostatniego dostępu: 08.05.2023
- FDA 2023** Highlights of prescribing information. Tezspire (tezpelumab)
Dostęp online pod adresem:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761224s001lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 08.05.2023
- FDA 2023a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).
Dostęp online pod adresem:
<https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/33a0f68e-845c-48e2-bc81-8141c6aaf772/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 08.05.2023
- Feist 2023** Feist J, Lipari M, Kale-Pradhan . Tezpelumab in the Treatment of Uncontrolled Severe Asthma. *Annals of Pharmacotherapy* 2023; 57(1):62-70
- 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 . 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. *Lancet* 2016; 388(10056):2128-2141
- FitzGerald 2018** FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, Goldman. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6(1):51-64
- 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. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013; 144(2):411-419
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Gauvreau 2020** Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths J. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets* 2020; 24(8):777-792

- GINA 2022** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2022.
Dostępne online pod adresem: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess.* 2005; 9(26):1-134.
- Goldman 2017** Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(9):1605-1613
- Hanania 2011** Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse . Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154(9):573-582
- Hanania 2013** Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse . Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8):804-811
- Harrison 2021** Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, Lugogo NL, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli J. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(3):260-274
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health.* 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Holgate 2004** Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF, Bousquet J, Kerstjens HA, Fox H, Thirlwell J, Cioppa G. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4):632-638
- Hoshino 2012** Hoshino M, Ohtawa . Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012; 83(6):520-528
- Humbert 2005** Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgercock S, Fox H, Blogg M, Surrey. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60(3):309-316
- Humbert 2008** Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2008; 63(5):592-596
- Jackson 2023** Jackson D, Cook B, Martin N, Clarke N, Hunter G, Llanos-Ackert J P, Ponnarambil S. The proportions of tezepelumab-treated patients with severe, uncontrolled asthma who achieved twice the minimum clinically important difference in patient-reported outcome measures in the phase 3 NAVIGATOR study. *Allergy* 2023; 78:3-4.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Jones 1991** Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85: 25–31.

- Jones 2005** Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005;2:75-79.
- Juniper 1992** Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992; 47(2):76-83.
- Juniper 1999** Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265-1270. doi:10.1378/chest.115.5.1265
- Juniper 2005** Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:58. doi:10.1186/1477-7525-3-58
- Kupryś-Lipińska 2015** Kupryś-Lipińska I, Łęcka D, Dąbrowiecki P. Raport – astma ciężka sytuacja pacjentów w Polsce. Polska Federacja Stowarzyszeń Chorych na Astmę, Alergię i POChP 2015.
- Kurihara 2023** Kurihara M, Kabata H, Irie M, Fukunaga K. Current summary of clinical studies on anti-TSLP antibody, Tezepelumab, in asthma. *Allergology International* 2023; 72(1):24-30.
- Kuźniar 2000** Kuźniar T, Patkowski J. Kwestionariusz Szpitala Św. Jerzego jako narzędzie oceny jakości życia w chorobach układu oddechowego. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 104: 401–412.
- Li 2016** Li J, Kang J, Wang C, Yang J, Wang L, Kottakis I, Humphries M, Zhong . Omalizumab Improves Quality of Life and Asthma Control in Chinese Patients With Moderate to Severe Asthma: A Randomized Phase III Study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8(4):319-328
- Li 2020** Li J, Wang C, Liu C, Kang J, Kong L, Huang Y, Liu S, Huang M, Wang L, Fogel R, Jaumont X, Yang J, Zhong . Efficacy predictors of omalizumab in Chinese patients with moderate-to-severe allergic asthma: Findings from a post-hoc analysis of a randomised phase III study. *World Allergy Organ J* 2020; 13(12):100469
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65–W-94.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20):3105-3124.
- Menzies-Gow 2020** Menzies-Gow A, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Ponnarambil S, Kaur P, Ruberto G, Bowen K, Hellqvist Å, Mo M, Garcia Gil . NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020; 21(1):266
- Menzies-Gow 2020a** Menzies-Gow A, Ponnarambil S, Downie J, Bowen K, Hellqvist Å, Colice . DESTINATION: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the long-term safety and tolerability of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *Respir Res* 2020; 21(1):279
- Menzies-Gow 2021** Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist Å, Bowen K, Kaur P, Almqvist G, Ponnarambil S, Colice . Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021; 384(19):1800-1809
- Menzies-Gow 2022a** Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, Martin N, Ackert JL, Quinton. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022; 25(1):679-690
- Menzies-Gow 2023** Menzies-Gow A, Wechsler M E, Brightling C E, Korn S, Corren J, Israel E, Chupp G, Bednarczyk A, Ponnarambil S, Caveney S, Almqvist G, Gołąbek M, Simonsson L, Lawson K, Bowen K, Colice . Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe,

- uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* 2023;
DOI: 10.1056/NEJMoa2034975
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- Mukherjee 2019** Mukherjee M, Kjarsgaard M, Radford K, Huang C, Leigh R, Dorscheid DR, Lemiere C, Boulet LP, Wasserman S, Martin J, Nair. Omalizumab in patients with severe asthma and persistent sputum eosinophilia. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15:21
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Nair 2017** Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule S, Ponnambal S, Goldman. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017; 376(24.01.1900):2448-2458
- NICE 2015** Quality assessment for Case series.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Niven 2008** Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med* 2008; 102(10):1371-1378
- Nopsopon 2023** Nopsopon T, Lassiter G, Chen M L, Alexander G C, Keet C, Hong H, Akenroye A. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151(3):747-755.
- Nordenmark 2022** Nordenmark L, Emson C, Hellqvist Å, et al. Tezepelumab reduces mucus plugging in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: the phase 2 CASCADE study. *European Respiratory Society*; 2022.
- Ohta 2009** Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto . Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology* 2009; 14(8):1156-1165
- Ong 2021** Ong ASE, Chan AKW, Sultana R, Koh MS. Impact of psychological impairment on quality of life and work impairment in severe asthma. *J Asthma.* 2021;58(11):1544-1553.
- Ortega 2014** Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13):1198-1207
- Ortega 2016** Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, Gunsoy NB, Keene ON, Bleecker ER, Brightling CE, Pavord I. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016; 4(7):549-556
- Panettieri 2020** Panettieri RA Jr, Welte T, Shenoy KV, Korn S, Jandl M, Kerwin EM, Feijoo R, Barker P, Olsson RF, Martin U. 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). *J Asthma Allergy* 2020; 13:115-126
- Pelaia 2021** Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Gallelli L, Terracciano R, Vatrella A. Tezepelumab: A Potential New Biological Therapy for Severe Refractory Asthma. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 22;22(9):4369.
- Pianigiani 2023** Pianigiani T, Alderighi L, Meocci M, Messina M, Perea B, Luzzi S, Bergantini L, D'Alessandro M, Refini R M, Bargagli E, Cameli P. Exploring the Interaction between Fractional Exhaled Nitric Oxide and Biologic Treatment in Severe Asthma: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12(2)
- 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 C. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur Respir J* 2016; 48(6):1593-1601
- Pitre 2023** Pitre T, Jassal T, Angjeli A, Jarabana V, Nannapaneni S, Umair A, Hussain M, Leung G, Kirsh S, Su J, Desai K, Coyne J, Mohan S, Zeraatkar D. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130(5):595-606.
- PRAC 2023** European Medicines Agency: EMEA/H/C/005588/II/0001. Tezspire (tezepelumab)
Dostęp online pod adresem:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 07.02.2023
- Prazma 2021** Prazma CM, Idzko M, Douglass JA, Bourdin A, Mallett S, Albers FC, Yancey S. Response to Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma and Atopic Phenotypes. *J Asthma Allergy* 2021; 14:675-683
- PTA 2019** Polskie Towarzystwo Alergologiczne. Kupczyk M, Bartuzi Z, Bodzenta-Łukaszyk A, Kulus M, Kuna P, Kupryś-Lipińska I, Mazurek H. Polish Society of Allergology statement on the diagnosis and treatment of severe, difficult-to-control bronchial asthma. *Adv Dermatol Allergol* 2019; XXXVI (2): 147–157. Data ostatniego dostępu: 09.05.2023 r.
- R 2022** R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- 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 . Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26):2475-2485
- Rabe 2020** Rabe KF, Nair P, Maspero JF, Castro M, Rice MS, Deniz Y, Rowe P, Staudinger HW, Pirozzi G, Akinlade B, et a. The effect of dupilumab on lung function parameters in patients with oral corticosteroid-dependent severe asthma. *Respiratory medicine: x* 2020; 2
- Rabe 2022** Rabe KF, FitzGerald JM, Bateman ED, Castro M, Pavord ID, Maspero JF, Busse WW, Izuhara K, Daizadeh N, Ortiz B, Pandit-Abid N, Rowe PJ, Deniz . Dupilumab Is Effective in Patients With Moderate-to-Severe Uncontrolled GINA-Defined Type 2 Asthma Irrespective of an Allergic Asthma Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022
- Ragnoli 2022** Ragnoli B, Morjaria J, Pignatti P, Montuschi P, Barbieri M, Mondini L, Ruggiero L, Trotta L, Malerba . Dupilumab and tezepelumab in severe refractory asthma: new opportunities. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13:2,04062232210973E+58
- Rogala 2020** Rogala B, Kupczyk M, Bochenek G, Śliwiński P, Moniuszko M, Glück J, Dobek R, Kulus M. Terapia biologiczna astmy – Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA) i

- Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc (PTChP). *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2020; 7, 2: 64–80.
- Roy 2022** Roy P, Rafa Z I, Haque S N, Tasha T, Arko S B, Agrawal H, Razu M I, Parisapogu A, Maisha S, Siddique M A, Abbasi F K, Shama N, Dev Nath S, Ghosh A S, Quader . The Impact of Tezepelumab in Uncontrolled Severe Asthma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus* 2022; 14(12):e32156
- Rubin 2012** Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo T. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma* 2012; 49(3):288-293
- Rücker 2015** Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Medical Research Methodology*. 2015;15(1):58. doi:10.1186/s12874-015-0060-8
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Shinkai 2023** Shinkai M, Ebisawa M, Fukushima Y, Takeuchi S, Okada H, Tokiyo T, Hayashi N, Takikawa M, Colice G, Almqvist G. One-year safety and tolerability of tezepelumab in Japanese patients with severe uncontrolled asthma: results of the NOZOMI study. *Journal of Asthma* 2023; 60(3):616-624.
- Siergiejko 2011** Siergiejko Z, Świebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut . Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(11):2223-2228
- Solèr 2001** Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, Thirlwell J, Gupta N, Della Cioppa . The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18(2):254-261
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Trischler 2021** Trischler J, Bottoli I, Janocha R, Heusser C, Jaumont X, Lowe P, Gautier A, Pethe A, Woessner R, Zerwes HG, Zielen . Ligelizumab treatment for severe asthma: learnings from the clinical development programme. *Clin Transl Immunology* 2021; 10(3):e1255
- Urata 2021** Urata Y. Interpretation of network meta-analyses of the efficacy of rheumatoid arthritis drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. n/a(n/a). doi:10.1111/jcpt.13379
- Valkenhoef 2021** Gert van Valkenhoef and Joel Kuiper (2021). gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods. R package version 1.0-1. <https://CRAN.R-project.org/package=gemtc>
- VigiAccess 2023** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring.
Dostęp online pod adresem: <https://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 08.05.2023
- Wechsler 2020** Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, Almqvist G, Skärby T, Piechowiak T, Kaur P, Bowen K, Hellqvist Å, Mo M, Garcia Gil . SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab

- in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res* 2020; 21(1):264
- Wechsler 2022** Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, Griffiths JM, Sałapa K, Hellqvist Å, Almqvist G, Lal H, Kaur P, Skärby T, Colice . Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022; 10(7):650-660
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- 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 . Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016; 388(10039):31-44
- Wyrwich 2011** Wyrwich, KW; Khan, SA; Navaratnam, P et al. Validation and agreement across four versions of the asthma control questionnaire in patients with persistent asthma. *Respiratory Medicine*. 2011;105(5):698-712.
- Zeitlin 2018** Zeitlin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, Goldman. 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. *J Asthma Allergy* 2018; 11:181-192
- Zoumot 2022** Zoumot Z, Al Busaidi N, Tashkandi W, Aljohaney A A, Isse S, Vidyasagar K, Ukwaja K. Tezepelumab for Patients with Severe Uncontrolled Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Asthma Allergy* 2022; 15:1665-1679