

Clinical remission attainment, definitions, and correlates among patients with severe asthma treated with biologics: a systematic review and meta-analysis

Amy Shackleford, Liam G Heaney, Charlene Redmond, P Jane McDowell, John Busby





BİYOLOJİK İLAÇLARLA TEDAVİ EDİLEN ŞİDDETLİ ASTIM HASTALARINDA KLİNİK REMİSYONUN ELDE EDİLMESİ, TANIMLARI VE KORELASYONLARI: SİSTEMATİK BİR İNCELEME VE META-ANALİZ

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
LİTERATÜR SAATİ 13/11/2025 09:00**

MODERATÖR: DOÇ. DR. DANE EDİGER

HAZIRLAYAN: ARAŞ. GÖR. DR. ANIL ÖZGÜR

SUNUM PLANI

- GİRİŞ
- METOD
- BULGULAR
- SONUÇLAR
- TARTIŞMA

GİRİŞ

- Astım, kronik hava yolu iltihabı, değişken hava yolu düz kas aşırı duyarlılığı ve aşırı mukus salgısı gibi karmaşık patofizyoloji ile karakterize, yaygın ve heterojen bir solunum hastalığıdır
- Astımlı toplam nüfusun yaklaşık %5-10'unu etkileyen şiddetli astım, ağır semptomlar, sık alevlenmeler ve geri dönüşü olmayan hava akımı kısıtlamaları nedeniyle önemli sağlık ve sosyoekonomik etkilere sahiptir

GİRİŞ

Son birkaç yılda, astımda altta yatan inflamatuvar yolakların daha iyi anlaşılması ile



İnflamatuvar kaskadın çeşitli efektör moleküllerini hedef alan **monoklonal antikorlar**ın geliştirildi



Oral kortikosteroidlere maruz kalmanın en aza indirilmesini sağladı



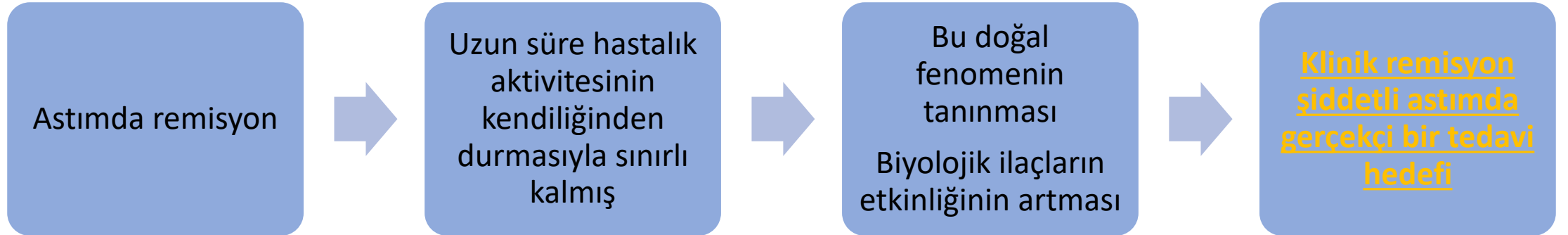
Akciğer fonksiyonlarının hızla bozulmasının önlenmesini sağladı



Hastalığın daha iyi kontrol edilmesini sağladı

GİRİŞ

- **Hastalık remisyonu**, belirli bir süre boyunca hastalık aktivitesinin düşük veya hiç olmadığı bir durum
 - ✓ Kendiliğinden
 - ✓ Tedavinin bir sonucu



- Sonuç olarak, bir dizi çalışma biyolojik tedavilerle klinik remisyonu araştırmıştır ancak bu çalışmalar, popülasyonlar, tanımlar ve yöntemler arasındaki farklılıklar nedeniyle değişken sonuçlar bildirmiştir

GİRİŞ

- Biyolojik ilaçlarla tedavi edilen şiddetli astım hastalarında klinik remisyonun elde edilmesine ilişkin bu sistematik derleme ve meta-analizdeki amaç;
 - ✓ Gelecekteki konsensüsü sağlamak için gerekli olan tanımlardaki farklılıkları açıklamayı ve gerçekçi tedavi hedefleri belirlemek
 - ✓ Gelecekteki prognostik modellerin tasarımına bilgi sağlamak
 - ✓ Klinik remisyon oranlarını artırmayı amaçlayan hedefe yönelik müdahalelerin tasarımına rehberlik etmek için kullanılabilecek klinik remisyonun tedavi öncesi korelasyonlarını araştırmak

METODLAR

➤ ARAMA STRATEJİSİ VE ÇALIŞMA SEÇİMİ



Veritabanlarının başlangıcı → 13 Haziran 2024

"ASTIM"

"REMİSYON"

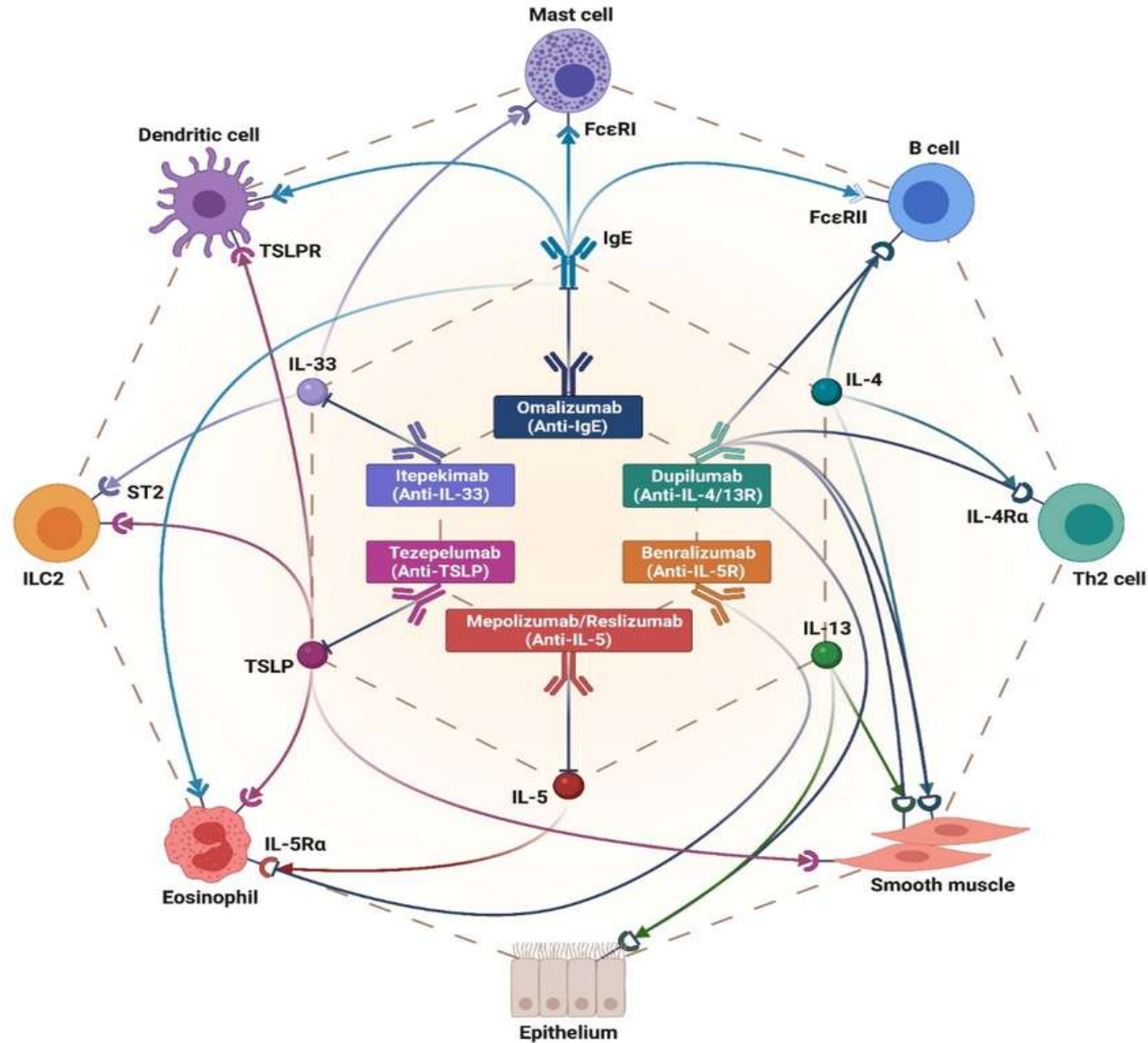
METODLAR

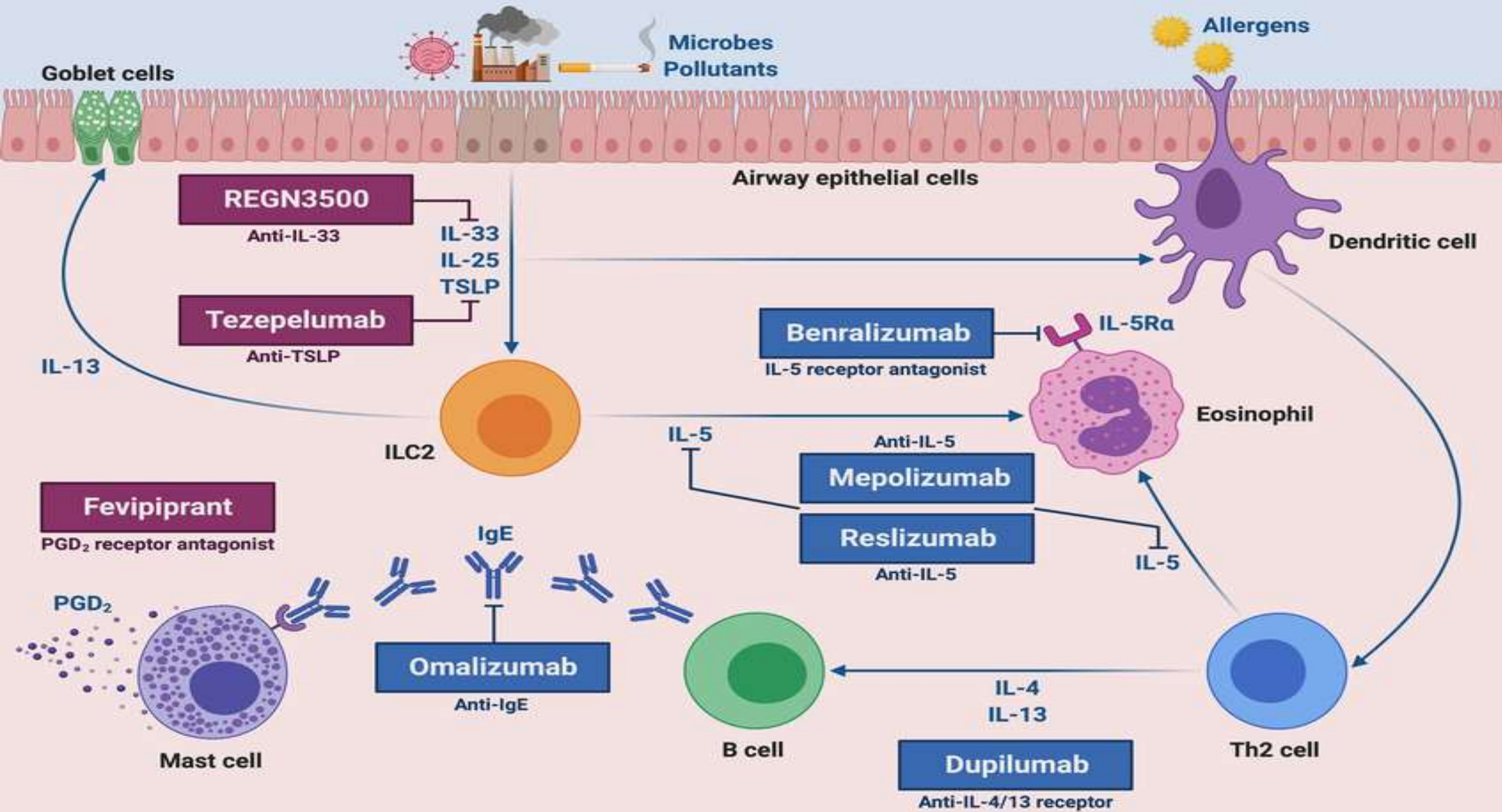
- Hem sistematik inceleme hem de meta-analiz için uygun kabul edilme kriterleri;
 - İngilizce dilinde hakemli bir dergide yayınlanmış
 - Biyolojik ilaçlardan (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab, dupilumab ve tezepilumab) herhangi biri ile tedavi edilen şiddetli astımlı hastalar için klinik remisyon oranlarını bildirmiş
- Farklı çalışmalar aynı popülasyondan uygun veriler bildirdiğinde istatistiksel bağımsızlığı korumak için ilk yayından alınan veriler kullanılmıştır

HATIRLATMA

İLAÇ	HEDEF	ETKİ NOKTASI	ANA MEKANİZMA
Omalizumab (Xolair)	IgE	FcεRI	IgE nötralizasyonu
Mepolizumab (Nucala)	IL-5	Sitokin	IL-5 nötralizasyonu -> eozinofil ↓
Reslizumab (Cinqaero)	IL-5	Sitokin	IL-5 nötralizasyonu
Benralizumab (Fasenra)	IL-5Rα	Reseptör	ADCC ile eozinofili apoptozu
Dupilumab (Dupixent)	IL-4Rα	Reseptör	IL-4 ve IL-13 blokajı
Tezepelumab (Tezspire)	TSLP	Epitel "alarmini"	TSLP blokajı – upstream Th2 baskısı

HATIRLATMA





METODLAR

- Başlangıçta, meta-analize her çalışmadan, çalışma yazarları tarafından birincil tanım olarak belirlenen tek bir klinik remisyon tanımını dahil etmeyi planlamıştır
- Ancak veri çıkarımı sırasında birçok çalışmanın birincil tanımı belirtmediği ve sonuçların sunulduğu sıradan birincil tanımın makul bir şekilde tespit edilemediği ortaya çıkmıştır
- Bu nedenle ayrı ayrı üç bileşenli ve dört bileşenli analizler yapılmıştır

METODLAR

➤ VERİ ANALİZİ

- Çalışma tasarımı ve ortamı, nüfus demografisi ve klinik özellikleri, klinik remisyon tanımları, klinik remisyonun elde edilmesi ve klinik remisyonun korelasyonları hakkında çalışma düzeyindeki veriler manuel olarak çıkarılmıştır
- Birden fazla popülasyondan (Örnek: Farklı hastalık kayıtları veya randomize kontrollü çalışmalar) ayrıntılı veriler sunan makaleler ayrı ayrı çıkarılmıştır
- Klinik remisyon elde etme; klinik remisyon elde eden hastaların, toplam popülasyona oranı olarak tanımlanmıştır
- Klinik remisyonun korelasyonları, değişken ile klinik remisyon elde etme arasındaki oran oranı (OR) ile tanımlanmıştır

METODLAR

- Klinik remisyon tanımlarını şu şekilde sınıflandırılmıştır:
 - ✓ İdame amaçlı oral kortikosteroid kullanımı ve alevlenmeler
 - ✓ İdame amaçlı oral kortikosteroid kullanımı, alevlenmeler ve semptom yükü (üç bileşenli tanım)
 - ✓ İdame amaçlı oral kortikosteroid kullanımı, alevlenmeler, semptom yükü ve akciğer fonksiyonu (dört bileşenli tanım)
 - ✓ Üç bileşenli model ve başka bir faktör
 - ✓ Dört bileşenli model ve başka bir faktör

METODLAR

- Birden fazla uygun tanım bildiren çalışmalar için, en az katı olan tanımı kullanılmıştır
- Bir çalışma birden fazla zaman noktasında klinik remisyon bildirdiğinde, 1 yıla en yakın olan kullanılmıştır
- Her çalışmadan klinik remisyonun korelasyonları için %95 güven aralığı ile tek değişkenli ve çok değişkenli OR'leri çıkarılmıştır
- Hem tek değişkenli hem de çok değişkenli tahminlerin mevcut olduğu çalışmalar için çok değişkenli tahmini çıkarılmıştır

METODLAR

- Sonuçların sağlamlığını değerlendirmek için birini dışarıda bırakma duyarlılık analizi kullanılmıştır
- Klinik remisyonun dört bileşenli tanımlarını kullanan çalışmaların post-hoc duyarlılık analizini, FEV1 normalizasyonu kullananlar ve başlangıç değerinden FEV1'deki değişimi kullananlar olarak ayırarak gerçekleştirilmiştir

BULGULAR

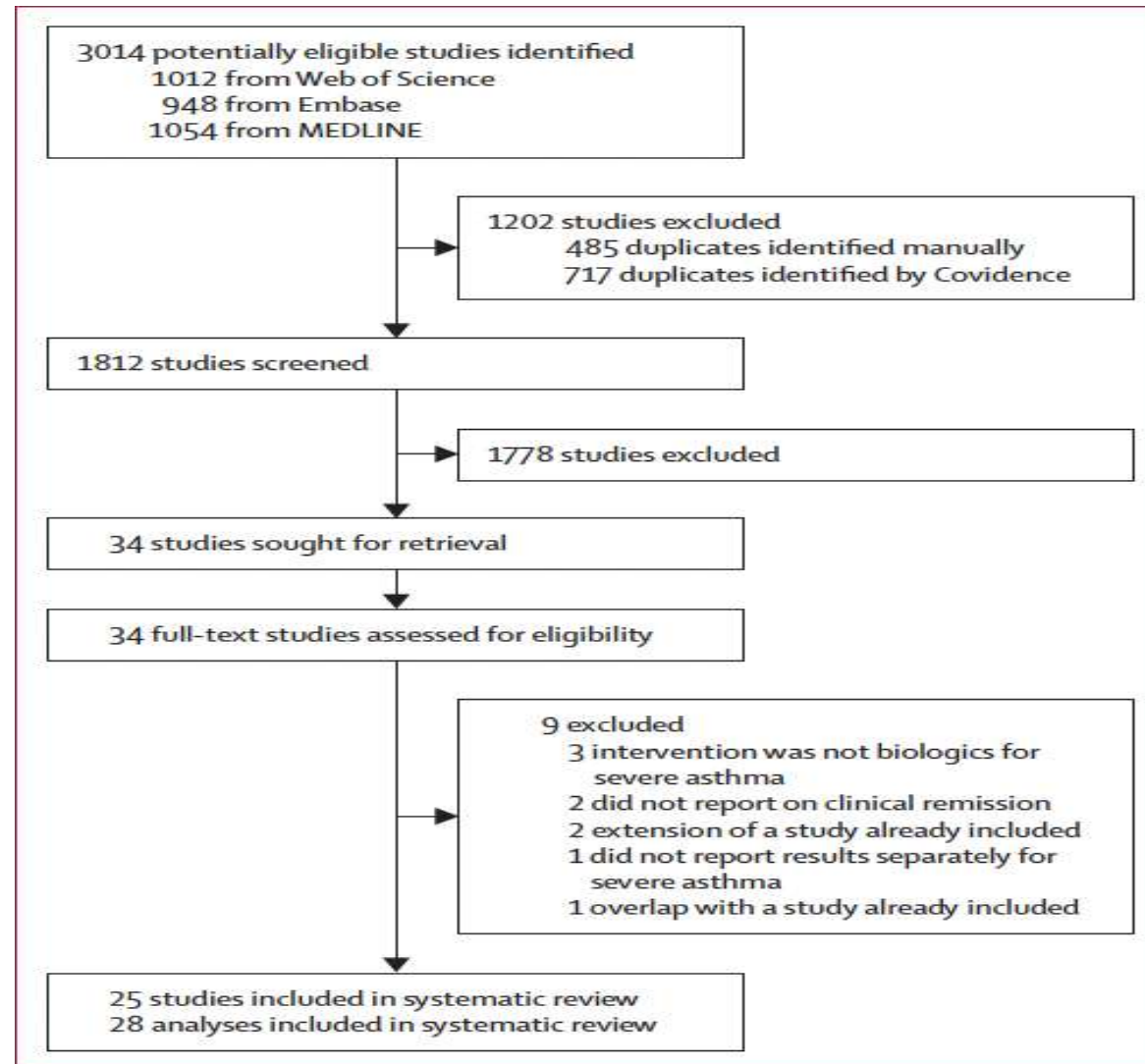
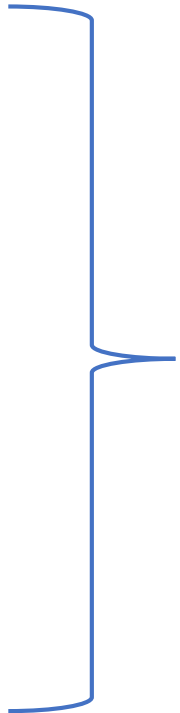


Figure 1: Study flow diagram

BULGULAR

- Hiçbir çalışma Quality in progress studies tool (QUIPS) aracının tüm alanlarında düşük önyargı riski taşımıyordu ve çalışmaların önemli bir kısmı;

- Katılım (25 çalışmanın 15'i [%60])
- Kayıp (25 çalışmanın 19'u [%76])
- Faktör ölçümü (19 çalışmanın 9'u [%47])
- Karıştırıcı faktörler (19 çalışmanın 14'ü [%74])
- Analiz veya raporlama (19 çalışmanın 14'ü [%74])



Yüksek risk altında !!!

BULGULAR

- Tutarlı sorunlar tespit edilmiştir;
 - ❑ Çalışma yerlerinin ve zaman diliminin tanımlanmasında (katılım alanı)
 - ❑ Önemli veya yetersiz tanımlanmış kayıp (kayıp alanı)
 - ❑ Çalışma değişkenlerinin yetersiz veya eksik tanımlanması (faktör ölçümü alanı)
 - ❑ Klinik remisyon tanımının her bir bileşeninin nasıl ölçüldüğünün yetersiz tanımlanması (sonuç alanı)

BULGULAR

- Özellikle, alevlenmelerin ölçüldüğü zaman aralığı bazen atlanmıştı ve spirometri süreçleri genellikle yetersiz tanımlanmıştı
- Bazı çalışmalarda, biyolojik ilaçlarını değiştiren veya bırakan hastalar çalışmadan çıkarılmıştı (kayıp alanı)
- Klinik remisyon için çok değişkenli bir model oluşturmayı amaçlayan çalışmalardan bazıları, model geliştirme gerekçelerini açıklamamış, bazıları ise model performansını değerlendirmek için yeterli doğrulama veya kalibrasyon yapmamıştır

	Study country	Study type	Study population*	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Assessment timepoints (months)	Biologic therapy administered†
Merzies-Gow et al (2022a; SIROCCO) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	293	Mean age 47 years; 64% female; mean BMI 28 kg/m ²	0%	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022b; CALIMA) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	293	Mean age 50 years; 61% female; mean BMI 29 kg/m ²	0%	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022c; ZONDA) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	40	Mean age 55 years; 60% female; mean BMI 29 kg/m ²	100%	ACQ6: 2.3§	3.0§	59%§	NS	6	Anti-IL-5(R): 40 (100%)
Numata et al (2022) ¹⁷	Japan	Observational study	23	Mean age 60 years; 57% female; mean BMI 23 kg/m ²	39%	ACT: 19§	2.5§	77%§	92%§	38§	Anti-IL-5(R): 23 (100%)
Campisi et al (2023) ¹⁸	Italy	Observational study	74	Mean age 55 years; 58% female; mean BMI 26 kg/m ²	73%	ACT: 14¶	6¶	61%¶	78%¶	12	Anti-IL-5(R): 74 (100%)
Maglio et al (2023) ¹⁷	Italy	Observational study	113	Mean age 58 years; 64% female; mean BMI 27 kg/m ²	75%	ACT: 14.2§	4.9§	61%§	78%§	6, 12	Anti-IL-5(R): 113 (100%)
McDowell et al (2023) ⁹	UK	Observational study	925	Median age 52 years; 60% female; Median BMI 30 kg/m ²	58%	ACQ5: 3.2¶	5¶	67%¶	86%¶	12	Anti-IgE: 117 (13%); anti-IL-5(R): 708 (77%); and unknown biologic: 100 (11%)
Milger et al (2023) ¹⁹	Germany	Observational study	210	Mean age 54 years; 54% female; mean BMI 28 kg/m ²	39%	ACQ6: 3.2¶	3¶	64%§	79%§	12	Anti-IgE: 33 (16%); anti-IL-5(R): 122 (58%); and anti-IL-4Rα: 56 (27%)
Moermans et al (2023) ¹⁸	Belgium	Observational study	52	Mean age 52 years; 56% female; mean BMI 28 kg/m ²	19%	ACQ: 2.9§	NS	68%§	81%§	12	Anti-IL-5(R): 52 (100%)
Oishi et al (2023) ¹⁸	Japan	Observational study	54	Median age 61 years; 48% female; median BMI 24 kg/m ²	37%	ACQ5: 1.6¶	NS	77%¶	NS	12	Anti-IgE: 6 (11%); anti-IL-5(R): 22 (41%); anti-IL-4Rα: 13 (24%); and unknown biologic: 13 (24%)
Padilla-Galo et al (2023) ¹⁸	Spain	Observational study	87	Mean age 56 years; 62% female; mean BMI 28 kg/m ²	29%	ACT: 14§	2.5§	67%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 87 (100%)
Pavord et al (2023) ¹⁷	Spain	Observational study	260	Mean age 59 years; 75% female; mean BMI 28 kg/m ²	42%	ACT: 14§	4.2§	76%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 260 (100%)
Pelaia et al (2023) ¹⁸	Italy	Observational study	127	Median age 56 years; 50% female; median BMI 26 kg/m ²	NS	ACT: 14¶	4¶	77%§	NS	6	Anti-IL-4Rα: 127 (100%)
Portacci et al (2023) ¹⁸	Italy	Observational study	18	Mean age 53 years; 39% female; mean BMI 26 kg/m ²	56%	ACT: 13§	2.4§	76%§	93%§	12	Anti-IL-4Rα: 18 (100%)
Sposato et al (2023) ¹⁹	Italy	NS	486	Mean age 55 years; 64% female; mean BMI 27 kg/m ²	38%	ACT: 15§	3.5§**	71%§	NS	29§	Anti-IgE: 302 (62%); anti-IL-5(R): 150 (31%); and anti-IL-4Rα: 34 (7%)
Breslavsky et al (2024) ⁹	Israel	Observational study	39	Mean age 60 years; 72% female; mean BMI 26 kg/m ²	10%	ACQ6: 2§	NS	66%§	75%§	6, 12	Anti-IgE: 5 (13%); anti-IL-5(R): 23 (59%); and anti-IL-4Rα: 11 (28%)
Carpiagnano et al (2024) ¹⁹	Italy	Observational study	266	Median age 58 years; 65% female; median BMI 26 kg/m ²	76%	ACT: 13§	4¶	70%§	85%§	12	Anti-IL-5(R): 266 (100%)
Gili et al (2024) ¹⁹	Türkiye	Observational study	58	Mean age 56 years; 78% female; mean BMI 30 kg/m ²	33%	ACQ6: 2.8§	2.1§	63%§	73%§	12, 24, 36, 48, 60	Anti-IgE: 58 (100%)

(Table continues on next page)

	Study country	Study type	Study population*	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Assessment timepoints (months)	Biologic therapy administered†
(Continued from previous page)											
Gates et al (2024) ¹⁷	UK	Observational study	37	Mean age 41 years; 70% female; mean BMI 29 kg/m ²	54%	ACQ6: 2.9§	3.2§	69%§	NS	12	Anti-IL-4Rα: 37 (100%)
Hamada et al (2024) ¹³	Japan	Observational study	49	Median age 64 years; 69% female; median BMI 24 kg/m ²	12%	NS	3¶	75%¶	NS	12	Anti-IL-4Rα: 49 (100%)
Hansen et al (2024) ¹⁸	Denmark	Observational study	501	Mean age 56 years; 51% female; mean BMI 28 kg/m ²	42%	ACQ6: 2.5§	3¶	69%§	NS	12	Anti-IgE: 47 (9%); anti-IL-5(R): 383 (76%); and anti-IL-4Rα: 71 (14%)
Martinez-Moragon et al (2024) ²⁵	Spain	Observational study	93	Mean age 56 years; 52% female; mean BMI 28 kg/m ²	22%	ACT: 13§	2.8§	76%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 93 (100%)
Pelaia et al (2024) ¹⁸	Italy	Observational study	164	Mean age 54 years; 62% female; median BMI 25 kg/m ²	75%	ACT: 14§	NS	69%§	84%§	24	Anti-IL-5(R): 164 (100%)
Quarato et al (2024) ¹⁸	Italy	Observational study	20	Mean age 52 years; 80% female; mean BMI 30 kg/m ²	50%	ACT: 15§	1.5§	80%§	NS	12, 24	Anti-IL-4Rα: 20 (100%)
Thomas et al (2024a; AMR) ¹⁸	Australia	Observational study	249	Median age 59 years; 59% female; median BMI 30 kg/m ²	42%	ACQ5: 3.4¶	NS	57%§	79%§	12	Anti-IL-5(R): 249 (100%)
Thomas et al (2024b; AXR) ¹⁸	Australia	Observational study	162	Median age 53 years; 60% female; median BMI 29 kg/m ²	41%	ACQ5: 3.6¶	NS	56%§	77%§	12	Anti-IgE: 162 (100%)
Valverde-Monge et al (2024) ²⁰	Spain	Observational study	429	Mean age 55 years; 66% female; mean BMI 28 kg/m ²	74%	ACT: 15§	3.3§	70%§	NS	55§	Anti-IgE: 209 (49%); and anti-IL-5(R): 220 (51%)
Yeşilkaya et al (2024) ¹⁷	Türkiye	Observational study	74	Mean age 52 years; 68% female; mean BMI 30 kg/m ²	62%	ACT: 16§	NS	70%§	NS	12, 36	Anti-IgE: 51 (69%); and anti-IL-5(R): 23 (31%)

ACQ5=asthma control questionnaire version 5. ACQ6=asthma control questionnaire version 6. ACT=asthma control test. AMR=Australian Mepolizumab Registry. AXR=Australian Xolair Registry. NS=not specified. *Largest denominator of the included clinical remission definitions. †Some patients might have received more than one drug type, so numbers might add up to more than N. ‡Only data from the intervention group included in the analysis. §Data are mean. ¶Data are median. ||Measured for past 6 months. **Timepoint of measurement not stated.

Table: Study characteristics

Study country	Study type	Study population*	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Assessment timepoints (months)	Biologic therapy administered†	
Merzies-Gow et al (2022a; SIROCCO) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	293	Mean age 47 years; 64% female; mean BMI 28 kg/m ²	0%	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022b; CALIMA) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	293	Mean age 50 years; 64% female; mean BMI 28 kg/m ²	0%	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022c; ZONDA) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	40	Mean age 50 years; 60% female; mean BMI 29 kg/m ²	100%	ACQ6: 2.3§	3.0§	59%§	NS	6	Anti-IL-5(R): 40 (100%)
Numata et al (2022) ¹⁷	Japan	Observational study	23	Mean age 60 years; 57% female; mean BMI 22 kg/m ²	33%	ACT: 19§	2.5§	77%§	38§		Anti-IL-5(R): 23 (100%)
Campisi et al (2023) ¹⁸	Italy	Observation study									
Maglio et al (2023) ¹⁷	Italy	Observation study									
McDowell et al (2023) ¹⁹	UK	Observation study									
Milger et al (2023) ¹⁶	Germany	Observation study		54% female; mean BMI 26 kg/m ²							
Moermans et al (2023) ¹⁶	Belgium	Observational study	52	Mean age 56 years; 56% female; mean BMI 26 kg/m ²							
Oishi et al (2023) ¹⁶	Japan	Observational study	54	Mean age 54 years; 48% female; median BMI 24 kg/m ²							anti-IL-5(R): 22 (41%); anti-IL-4Rα: 13 (24%); and unknown biologic: 13 (24%)
Padilla-Galo et al (2023) ¹⁶	Spain	Observational study	87	Mean age 56 years; 62% female; mean BMI 28 kg/m ²	29%	ACT: 1.4§	2.5§	67%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 87 (100%)
Pavord et al (2023) ¹⁷	Spain	Observational study	260	Mean age 59 years; 75% female; mean BMI 28 kg/m ²	42%	ACT: 1.4§	4.2§	76%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 260 (100%)
Pelaia et al (2023) ¹⁶	Italy	Observational study	127	Median age 56 years; 50% female; median BMI 26 kg/m ²	NS	ACT: 1.4¶	4¶	77%§	NS	6	Anti-IL-4Rα: 127 (100%)
Portacci et al (2023) ¹⁶	Italy	Observational study	18	Mean age 53 years; 39% female; mean BMI 26 kg/m ²	56%	ACT: 1.3§	2.4§	76%§	93%§	12	Anti-IL-4Rα: 18 (100%)
Sposato et al (2023) ¹⁶	Italy	NS	486	Mean age 55 years; 64% female; mean BMI 27 kg/m ²	38%	ACT: 1.5§	3.5§**	71%§	NS	29§	Anti-IgE: 302 (62%); anti-IL-5(R): 150 (31%); and anti-IL-4Rα: 34 (7%)
Breslavsky et al (2024) ⁹	Israel	Observational study	39	Mean age 60 years; 72% female; mean BMI 26 kg/m ²	10%	ACQ6: 2§	NS	66%§	75%§	6, 12	Anti-IgE: 5 (13%); anti-IL-5(R): 23 (59%); and anti-IL-4Rα: 11 (28%)
Carpiagnano et al (2024) ¹⁶	Italy	Observational study	266	Median age 58 years; 65% female; median BMI 26 kg/m ²	76%	ACT: 1.3§	4¶	70%§	85%§	12	Anti-IL-5(R): 266 (100%)
Gili et al (2024) ¹⁶	Türkiye	Observational study	58	Mean age 56 years; 78% female; mean BMI 30 kg/m ²	33%	ACQ6: 2.8§	2.1§	63%§	73%§	12, 24, 36, 48, 60	Anti-IgE: 58 (100%)

Çalışmalar on farklı ülkede gerçekleştirilmiştir;

- ✓ İtalya (n=8; %29)
- ✓ İspanya (n=4; %14)
- ✓ Japonya (n=3, %11) en yaygın konumlar

Bir çalışma birden fazla ülkede gerçekleştirilmiştir

Çalışmalar on farklı ülkede gerçekleştirilmiştir;

- ✓ İtalya (n=8; %29)
- ✓ İspanya (n=4; %14)
- ✓ Japonya (n=3, %11) en yaygın konumlardı

Bir çalışma birden fazla ülkede gerçekleştirilmiştir

(Table continues on next page)

	Study country	Study type	Study population*	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Assessment timepoints (months)	Biologic therapy administered†	
(Continued from previous page)												
	Gates et al (2024) ¹⁷	UK	Observational study	37	Mean age 41 years; 70% female; mean BMI 29 kg/m ²	54%	ACQ6: 2.9§	3.2§	69%§	NS	12	Anti-IL-4Rα: 37 (100%)
	Hamada et al (2024) ¹⁷	Japan	Observational study	49	Median age 64 years; 69% female; median BMI 24 kg/m ²	12%	NS	3¶	75%¶	NS	12	Anti-IL-4Rα: 49 (100%)
		Denmark	Observational study	501	Mean age 56 years; 51% female; mean BMI 28 kg/m ²	42%	ACQ6: 2.5§	3¶	69%§	NS	12	Anti-IgE: 47 (9%); anti-IL-5(R): 383 (76%); and anti-IL-4Rα: 71 (14%)
		Spain	Observational study	93	Mean age 56 years; 52% female; mean BMI 28 kg/m ²	22%	ACT: 1.3§	2.8§	76%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 93 (100%)
	Pelaia et al (2024) ¹⁶	Italy	Observational study	164	Mean age 54 years; 62% female; median BMI 25 kg/m ²	75%	ACT: 1.4§	NS	69%§	84%§	24	Anti-IL-5(R): 164 (100%)
	Quarato et al (2024) ¹⁶	Italy	Observational study	20	Mean age 52 years; 80% female; mean BMI 30 kg/m ²	50%	ACT: 1.5§	1.5§	80%§	NS	12, 24	Anti-IL-4Rα: 20 (100%)
	Thomas et al (2024a; AMR) ¹⁶	Australia	Observational study	249	Median age 59 years; 59% female; median BMI 30 kg/m ²	42%	ACQ5: 3.4¶	NS	57%§	79%§	12	Anti-IL-5(R): 249 (100%)
	Thomas et al (2024b; AXR) ¹⁶	Australia	Observational study	162	Median age 53 years; 60% female; median BMI 29 kg/m ²	41%	ACQ5: 3.6¶	NS	56%§	77%§	12	Anti-IgE: 162 (100%)
	Valverde-Monge et al (2024) ²⁰	Spain	Observational study	429	Mean age 55 years; 66% female; mean BMI 28 kg/m ²	74%	ACT: 1.5§	3.3§	70%§	NS	55§	Anti-IgE: 209 (49%); and anti-IL-5(R): 220 (51%)
	Yeşilkaya et al (2024) ¹⁷	Türkiye	Observational study	74	Mean age 52 years; 68% female; mean BMI 30 kg/m ²	62%	ACT: 1.6§	NS	70%§	NS	12, 36	Anti-IgE: 51 (69%); and anti-IL-5(R): 23 (31%)

ACQ5=asthma control questionnaire version 5. ACQ6=asthma control questionnaire version 6. ACT=asthma control test. AMR=Australian Mepolizumab Registry. AXR=Australian Xolair Registry. NS=not specified. *Largest denominator of the included clinical remission definitions. †Some patients might have received more than one drug type, so numbers might add up to more than N. ‡Only data from the intervention group included in the analysis. §Data are mean. ¶Data are median. ||Measured for past 6 months. **Timepoint of measurement not stated.

Table: Study characteristics

Study country	Study type	Study population*	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Assessment timepoints (months)	Biologic therapy administered†
Merzies-Gow et al (2022a; SIROCCO) [§]	From multiple countries Randomised controlled trial‡	293	Mean age 47 years; 61% female; mean BMI 29 kg/m ²	0%	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022b; CALIMA) [§]	From multiple countries Randomised controlled trial‡	293	Mean age 47 years; 61% female; mean BMI 29 kg/m ²	0%	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022c; ZONDA) [§]	From multiple countries Randomised controlled trial‡	40	Mean age 55 years; 60% female; mean BMI 29 kg/m ²	1%	ACQ6: 2.3§	3.0§	59%§	NS	6	Anti-IL-5(R): 40 (100%)
Numata et al (2022) [¶]	Japan Observational study	23	Mean age 60 years; 57% female; mean BMI 27 kg/m ²	39%	9§	2.5§	77%§	92%§	38§	Anti-IL-5(R): 23 (100%)
Campisi et al (2023) ^{¶¶}	Italy Observational study	74	Mean age 58 years; 58% female; mean BMI 27 kg/m ²	58%	ACQ5: 3.2¶	5¶	67%¶	86%¶	12	Anti-IgE: 117 (13%); anti-IL-5(R): 708 (77%); and unknown biologic: 100 (11%)
Maglio et al (2023) ^{¶¶}	Italy Observational study	113	Mean age 52 years; 64% female; mean BMI 27 kg/m ²	58%	ACQ5: 3.2¶	5¶	67%¶	86%¶	12	Anti-IgE: 117 (13%); anti-IL-5(R): 708 (77%); and unknown biologic: 100 (11%)
McDowell et al (2023) [¶]	UK Observational study	925	Median age 52 years; 60% female; Median BMI 30 kg/m ²	58%	ACQ5: 3.2¶	5¶	67%¶	86%¶	12	Anti-IgE: 117 (13%); anti-IL-5(R): 708 (77%); and unknown biologic: 100 (11%)
Milger et al (2023) ^{¶¶}	Germany Observational study	210	Mean age 54 years; 54% female; mean BMI 28 kg/m ²	39%	ACQ6: 3.2¶	3¶	64%§	79%§	12	Anti-IgE: 33 (16%); anti-IL-5(R): 122 (58%); and anti-IL-4Rα: 56 (27%)
Moermans et al (2023) ^{¶¶}	Belgium Observational study	52	Mean age 52 years; 56% female; mean BMI 28 kg/m ²	19%	ACQ: 2.9§	NS	68%§	81%§	12	Anti-IL-5(R): 52 (100%)
Oishi et al (2023) ^{¶¶}	Japan Observational study	54	Median age 61 years; 48% female; median BMI 24 kg/m ²	37%	ACQ5: 1.6¶	NS	77%¶	NS	12	Anti-IgE: 6 (11%); anti-IL-5(R): 22 (41%); anti-IL-4Rα: 13 (24%); and unknown biologic: 13 (24%)
Padilla-Galo et al (2023) ^{¶¶}	Spain Observational study	87	Mean age 56 years; 62% female; mean BMI 28 kg/m ²	29%	ACT: 1.4§	2.5§	67%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 87 (100%)
Pavord et al (2023) ^{¶¶}	Spain Observational study	260	Mean age 59 years; 75% female; mean BMI 28 kg/m ²	42%	ACT: 1.4§	4.2§	76%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 260 (100%)
Pelaia et al (2023) ^{¶¶}	Italy Observational study	127	Median age 56 years; 50% female; median BMI 26 kg/m ²	NS	ACT: 1.4¶	4¶	77%§	NS	6	Anti-IL-4Rα: 127 (100%)
Portacci et al (2023) ^{¶¶}	Italy Observational study	18	Mean age 53 years; 39% female; mean BMI 26 kg/m ²	56%	ACT: 1.3§	2.4§	76%§	93%§	12	Anti-IL-4Rα: 18 (100%)
Sposato et al (2023) ^{¶¶}	Italy NS	486	Mean age 55 years; 64% female; mean BMI 27 kg/m ²	38%	ACT: 1.5§	3.5§**	71%§	NS	29§	Anti-IgE: 302 (62%); anti-IL-5(R): 150 (31%); and anti-IL-4Rα: 34 (7%)
Breslavsky et al (2024) [¶]	Israel Observational study	39	Mean age 60 years; 72% female; mean BMI 26 kg/m ²	10%	ACQ6: 2§	NS	66%§	75%§	6, 12	Anti-IgE: 5 (13%); anti-IL-5(R): 23 (59%); and anti-IL-4Rα: 11 (28%)
Carpiagnano et al (2024) ^{¶¶}	Italy Observational study	266	Median age 58 years; 65% female; median BMI 26 kg/m ²	76%	ACT: 1.3§	4¶	70%§	85%§	12	Anti-IL-5(R): 266 (100%)
Gili et al (2024) ^{¶¶}	Türkiye Observational study	58	Mean age 56 years; 78% female; mean BMI 30 kg/m ²	33%	ACQ6: 2.8§	2.1§	63%§	73%§	12, 24, 36, 48, 60	Anti-IgE: 58 (100%)

**Analizler genellikle gözlemsel tasarımlıydı
(28 çalışmanın 24'ü [%86])**

(Table continues on next page)

Study country	Study type	Study population*	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Assessment timepoints (months)	Biologic therapy administered†
(Continued from previous page)										
Gates et al (2024) ^{¶¶}	UK Observational study	37	Mean age 41 years; 70% female; mean BMI 29 kg/m ²	54%	ACQ6: 2.9§	3.2§	69%§	NS	12	Anti-IL-4Rα: 37 (100%)
Uemada et al (2024) ^{¶¶}	Japan Observational study	49	Median age 64 years; 69% female; median BMI 24 kg/m ²	12%	NS	3¶	75%¶	NS	12	Anti-IL-4Rα: 49 (100%)
Wang et al (2024) ^{¶¶}	UK Observational study	501	Mean age 56 years; 51% female; mean BMI 28 kg/m ²	42%	ACQ6: 2.5§	3¶	69%§	NS	12	Anti-IgE: 47 (9%); anti-IL-5(R): 383 (76%); and anti-IL-4Rα: 71 (14%)
Martinez-Moragon et al (2024) ^{¶¶}	Spain Observational study	93	Mean age 56 years; 52% female; mean BMI 28 kg/m ²	22%	ACT: 1.3§	2.8§	76%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 93 (100%)
Pelaia et al (2024) ^{¶¶}	Italy Observational study	164	Mean age 54 years; 62% female; median BMI 25 kg/m ²	75%	ACT: 1.4§	NS	69%§	84%§	24	Anti-IL-5(R): 164 (100%)
Quarato et al (2024) ^{¶¶}	Italy Observational study	20	Mean age 52 years; 80% female; mean BMI 30 kg/m ²	50%	ACT: 1.5§	1.5§	80%§	NS	12, 24	Anti-IL-4Rα: 20 (100%)
Thomas et al (2024a; AMR) ^{¶¶}	Australia Observational study	249	Median age 59 years; 59% female; median BMI 30 kg/m ²	42%	ACQ5: 3.4¶	NS	57%§	79%§	12	Anti-IL-5(R): 249 (100%)
Thomas et al (2024b; AXR) ^{¶¶}	Australia Observational study	162	Median age 53 years; 60% female; median BMI 29 kg/m ²	41%	ACQ5: 3.6¶	NS	56%§	77%§	12	Anti-IgE: 162 (100%)
Valverde-Monge et al (2024) ^{¶¶}	Spain Observational study	429	Mean age 55 years; 66% female; mean BMI 28 kg/m ²	74%	ACT: 1.5§	3.3§	70%§	NS	55§	Anti-IgE: 209 (49%); and anti-IL-5(R): 220 (51%)
Yeşilkaya et al (2024) ^{¶¶}	Türkiye Observational study	74	Mean age 52 years; 68% female; mean BMI 30 kg/m ²	62%	ACT: 1.6§	NS	70%§	NS	12, 36	Anti-IgE: 51 (69%); and anti-IL-5(R): 23 (31%)

ACQ5=asthma control questionnaire version 5. ACQ6=asthma control questionnaire version 6. ACT=asthma control test. AMR=Australian Mepolizumab Registry. AXR=Australian Xolair Registry. NS=not specified. *Largest denominator of the included clinical remission definitions. †Some patients might have received more than one drug type, so numbers might add up to more than N. ‡Only data from the intervention group included in the analysis. §Data are mean. ¶Data are median. ||Measured for past 6 months. **Timepoint of measurement not stated.

Table: Study characteristics

Study country	Study type	Study population*	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Assessment timepoints (months)	Biologic therapy administered†	
Merzies-Gow et al (2022a; SIROCCO) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	293	Mean age 49 years; 64% female; mean BMI 28 kg/m ²	0%	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022b; CALIMA) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	293	Mean age 50 years; 61% female; mean BMI 29 kg/m ²	0%	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022c; ZONDA) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	40	Mean age 55 years; 60% female; mean BMI 29 kg/m ²	100%	ACT: 3.0§	3.0§	59%§	NS	6	Anti-IL-5(R): 40 (100%)
Numata et al (2022) ¹⁷	Japan	Observational study	23	Mean age 60 years; 57% female; mean BMI 23 kg/m ²	39%	ACT: 19§	2.1§	77%§	92%§	38§	Anti-IL-5(R): 23 (100%)
Campisi et al (2023) ¹⁸	Italy	Observational study	74	Mean age 58 years; 58% female; mean BMI 26 kg/m ²							
Maglio et al (2023) ¹⁷	Italy	Observational study	113	Mean age 64 years; 64% female; mean BMI 27 kg/m ²							
McDowell et al (2023) ⁹	UK	Observational study	925	Median age 60 years; 60% female; Median BMI 30 kg/m ²							anti-IL-5(R): 708 (77%); and unknown biologic: 100 (11%)
Milger et al (2023) ¹⁹	Germany	Observational study	210	Mean age 54 years; 54% female; mean BMI 28 kg/m ²	39%	ACQ6: 3.2¶	3¶	64%§	79%§	12	Anti-IgE: 33 (16%); anti-IL-5(R): 122 (58%); and anti-IL-4Rα: 56 (27%)
Moermans et al (2023) ²⁰	Belgium	Observational study	52	Mean age 52 years; 56% female; mean BMI 28 kg/m ²	19%	ACQ: 2.9§	NS	68%§	81%§	12	Anti-IL-5(R): 52 (100%)
Oishi et al (2023) ¹⁵	Japan	Observational study	54	Median age 61 years; 48% female; median BMI 24 kg/m ²	37%	ACQ5: 1.6¶	NS	77%¶	NS	12	Anti-IgE: 6 (11%); anti-IL-5(R): 22 (41%); anti-IL-4Rα: 13 (24%); and unknown biologic: 13 (24%)
Padilla-Galo et al (2023) ²¹	Spain	Observational study	87	Mean age 56 years; 62% female; mean BMI 28 kg/m ²	29%	ACT: 1.4§	2.5§	67%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 87 (100%)
Pavord et al (2023) ¹⁷	Spain	Observational study	260	Mean age 59 years; 75% female; mean BMI 28 kg/m ²	42%	ACT: 1.4§	4.2§	76%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 260 (100%)
Pelaia et al (2023) ¹⁸	Italy	Observational study	127	Median age 56 years; 50% female; median BMI 26 kg/m ²	NS	ACT: 1.4¶	4¶	77%§	NS	6	Anti-IL-4Rα: 127 (100%)
Portacci et al (2023) ¹⁸	Italy	Observational study	18	Mean age 53 years; 39% female; mean BMI 26 kg/m ²	56%	ACT: 1.3§	2.4§	76%§	93%§	12	Anti-IL-4Rα: 18 (100%)
Sposato et al (2023) ¹⁹	Italy	NS	486	Mean age 55 years; 64% female; mean BMI 27 kg/m ²	38%	ACT: 1.5§	3.5§**	71%§	NS	29§	Anti-IgE: 302 (62%); anti-IL-5(R): 150 (31%); and anti-IL-4Rα: 34 (7%)
Breslavsky et al (2024) ⁹	Israel	Observational study	39	Mean age 60 years; 72% female; mean BMI 26 kg/m ²	10%	ACQ6: 2§	NS	66%§	75%§	6, 12	Anti-IgE: 5 (13%); anti-IL-5(R): 23 (59%); and anti-IL-4Rα: 11 (28%)
Carpiagnano et al (2024) ²²	Italy	Observational study	266	Median age 58 years; 65% female; median BMI 26 kg/m ²	76%	ACT: 1.3§	4¶	70%§	85%§	12	Anti-IL-5(R): 266 (100%)
Gili et al (2024) ²³	Türkiye	Observational study	58	Mean age 56 years; 78% female; mean BMI 30 kg/m ²	33%	ACQ6: 2.8§	2.1§	63%§	73%§	12, 24, 36, 48, 60	Anti-IgE: 58 (100%)

Kohortların büyüklüğü değişken göstermekteydi (medyan 103 [IQR 51–263] katılımcı)

Kohortların büyüklüğü değişiklik göstermekteydi (medyan 103 [IQR 51–263] katılımcı)

	Study country	Study type	Study population*	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Assessment timepoints (months)	Biologic therapy administered†
(Continued from previous page)											
Costa et al (2024) ²⁴	UK	Observational study	37	Mean age 41 years; 70% female; mean BMI 29 kg/m ²	54%	ACQ6: 2.9§	3.2§	69%§	NS	12	Anti-IL-4Rα: 37 (100%)
Hamada et al (2024) ²⁵	Iran	Observational study	49	Median age 64 years; 69% female; median BMI 24 kg/m ²	12%	NS	3¶	75%¶	NS	12	Anti-IL-4Rα: 49 (100%)
		Observational study	501	Mean age 56 years; 51% female; mean BMI 28 kg/m ²	42%	ACQ6: 2.5§	3¶	69%§	NS	12	Anti-IgE: 47 (9%); anti-IL-5(R): 383 (76%); and anti-IL-4Rα: 71 (14%)
Martinez-Moragon et al (2024) ²⁵	Spain	Observational study	93	Mean age 56 years; 52% female; mean BMI 28 kg/m ²	22%	ACT: 1.3§	2.8§	76%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 93 (100%)
Pelaia et al (2024) ¹⁸	Italy	Observational study	164	Mean age 54 years; 62% female; median BMI 25 kg/m ²	75%	ACT: 1.4§	NS	69%§	84%§	24	Anti-IL-5(R): 164 (100%)
Quarato et al (2024) ²⁶	Italy	Observational study	20	Mean age 52 years; 80% female; mean BMI 30 kg/m ²	50%	ACT: 1.5§	1.5§	80%§	NS	12, 24	Anti-IL-4Rα: 20 (100%)
Thomas et al (2024a; AMR) ²⁷	Australia	Observational study	249	Median age 59 years; 59% female; median BMI 30 kg/m ²	42%	ACQ5: 3.4¶	NS	57%§	79%§	12	Anti-IL-5(R): 249 (100%)
Thomas et al (2024b; AXR) ²⁸	Australia	Observational study	162	Median age 53 years; 60% female; median BMI 29 kg/m ²	41%	ACQ5: 3.6¶	NS	56%§	77%§	12	Anti-IgE: 162 (100%)
Valverde-Monge et al (2024) ²⁹	Spain	Observational study	429	Mean age 55 years; 66% female; mean BMI 28 kg/m ²	74%	ACT: 1.5§	3.3§	70%§	NS	55§	Anti-IgE: 209 (49%); and anti-IL-5(R): 220 (51%)
Yeşilkaya et al (2024) ³⁰	Türkiye	Observational study	74	Mean age 52 years; 68% female; mean BMI 30 kg/m ²	62%	ACT: 1.6§	NS	70%§	NS	12, 36	Anti-IgE: 51 (69%); and anti-IL-5(R): 23 (31%)

ACQ5=asthma control questionnaire version 5. ACQ6=asthma control questionnaire version 6. ACT=asthma control test. AMR=Australian Mepolizumab Registry. AXR=Australian Xolair Registry. NS=not specified. *Largest denominator of the included clinical remission definitions. †Some patients might have received more than one drug type, so numbers might add up to more than N. ‡Only data from the intervention group included in the analysis. §Data are mean. ¶Data are median. ||Measured for past 6 months. **Timepoint of measurement not stated.

Table: Study characteristics

(Table continues on next page)

Study country	Study type	Study population	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Assessment timepoints (months)	Biologic therapy administered†
Merzies-Gow et al (2022a; SIROCCO) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	293	Mean age 47 years; 64% female; mean BMI 28 kg/m ²	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022b; CALIMA) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	293	Mean age 50 years; 61% female; mean BMI 29 kg/m ²	8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022c; ZONDA) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	40	Mean age 55 years; 60% female; mean BMI 29 kg/m ²	ACQ6: 2.3§		59%§	NS	6	Anti-IL-5(R): 40 (100%)
Numata et al (2022) ¹⁶	Japan	Observational study	23	Mean age 60 years; 57% female; mean BMI 23 kg/m ²	ACT: 19§	2.5§	92%§	38§		Anti-IL-5(R): 23 (100%)
Campisi et al (2023) ¹⁶	Italy	Observational study	74	Mean age 55 years; 58% female; mean BMI 26 kg/m ²						
Maglio et al (2023) ¹⁷	Italy	Observational study	113	Mean age 58 years; 64% female; mean BMI 27 kg/m ²						
McDowell et al (2023) ¹⁶	UK	Observational study	925	Median age 52 years; 60% female; Median BMI 30 kg/m ²						
Milger et al (2023) ¹⁶	Germany	Observational study	210	Mean age 54 years; 54% female; mean BMI 28 kg/m ²						
Moermans et al (2023) ¹⁶	Belgium	Observational study	52	Mean age 52 years; 56% female; mean BMI 28 kg/m ²						
Oishi et al (2023) ¹⁶	Japan	Observational study	54	Median age 61 years; 48% female; median BMI 24 kg/m ²						
Padilla-Galo et al (2023) ¹⁶	Spain	Observational study	87	Mean age 56 years; 62% female; mean BMI 28 kg/m ²						
Pavord et al (2023) ¹⁶	Spain	Observational study	260	Mean age 59 years; 75% female; mean BMI 28 kg/m ²						
Pelaia et al (2023) ¹⁶	Italy	Observational study	127	Median age 56 years; 50% female; median BMI 26 kg/m ²	ACT: 14¶	4¶	77%§	NS	6	Anti-IL-4(R): 127 (100%)
Portacci et al (2023) ¹⁶	Italy	Observational study	18	Mean age 53 years; 39% female; mean BMI 26 kg/m ²	ACT: 13§	2.4§	76%§	93%§	12	Anti-IL-4(R): 18 (100%)
Sposato et al (2023) ¹⁶	Italy	NS	486	Mean age 55 years; 64% female; mean BMI 27 kg/m ²	ACT: 15§	3.5§**	71%§	NS	29§	Anti-IgE: 302 (62%); anti-IL-5(R): 150 (31%); and anti-IL-4(R): 34 (7%)
Breslavsky et al (2024) ⁹	Israel	Observational study	39	Mean age 60 years; 72% female; mean BMI 26 kg/m ²	ACQ6: 2§	NS	66%§	75%§	6, 12	Anti-IgE: 5 (13%); anti-IL-5(R): 23 (59%); and anti-IL-4(R): 11 (28%)
Carpiagnano et al (2024) ¹⁶	Italy	Observational study	266	Median age 58 years; 65% female; median BMI 26 kg/m ²	ACT: 13§	4¶	70%§	85%§	12	Anti-IL-5(R): 266 (100%)
Gili et al (2024) ¹⁶	Türkiye	Observational study	58	Mean age 56 years; 78% female; mean BMI 30 kg/m ²	ACQ6: 2.8§	2.1§	63%§	73%§	12, 24, 36, 48, 60	Anti-IgE: 58 (100%)

(Table continues on next page)

Study country	Study type	Study population	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Assessment timepoints (months)	Biologic therapy administered†
(Continued from previous page)										
Gates et al (2024) ¹⁶	Observational study	37	Mean age 41 years; 70% female; mean BMI 29 kg/m ²	54%	ACQ6: 2.9§	3.2§	69%§	NS	12	Anti-IL-4(R): 37 (100%)
Hamada et al (2024) ¹⁶	Japan	Observational study	49	Median age 64 years; 69% female; median BMI 24 kg/m ²	NS	3¶	75%¶	NS	12	Anti-IL-4(R): 49 (100%)
			Mean age 56 years; 51% female; mean BMI 28 kg/m ²	42%	ACQ6: 2.5§	3¶	69%§	NS	12	Anti-IgE: 47 (9%); anti-IL-5(R): 383 (76%); and anti-IL-4(R): 71 (14%)
			Mean age 56 years; 52% female; mean BMI 28 kg/m ²	22%	ACT: 13§	2.8§	76%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 93 (100%)
			Mean age 54 years; 62% female; median BMI 25 kg/m ²	75%	ACT: 14§	NS	69%§	84%§	24	Anti-IL-5(R): 164 (100%)
			Mean age 52 years; 80% female; mean BMI 30 kg/m ²	50%	ACT: 15§	1.5§	80%§	NS	12, 24	Anti-IL-4(R): 20 (100%)
			Median age 59 years; 59% female; median BMI 30 kg/m ²	42%	ACQ5: 3.4¶	NS	57%§	79%§	12	Anti-IL-5(R): 249 (100%)
			Median age 53 years; 60% female; median BMI 29 kg/m ²	41%	ACQ5: 3.6¶	NS	56%§	77%§	12	Anti-IgE: 162 (100%)
(2024b; AXR) ¹⁶	study									
Valverde-Monge et al (2024) ²⁰	Spain	Observational study	429	Mean age 55 years; 66% female; mean BMI 28 kg/m ²	ACT: 15§	3.3§	70%§	NS	55§	Anti-IgE: 209 (49%); and anti-IL-5(R): 220 (51%)
Yeşilkaya et al (2024) ¹⁷	Türkiye	Observational study	74	Mean age 52 years; 68% female; mean BMI 30 kg/m ²	ACT: 16§	NS	70%§	NS	12, 36	Anti-IgE: 51 (69%); and anti-IL-5(R): 23 (31%)

ACQ5=asthma control questionnaire version 5. ACQ6=asthma control questionnaire version 6. ACT=asthma control test. AMR=Australian Mepolizumab Registry. AXR=Australian Xolair Registry. NS=not specified. †Largest denominator of the included clinical remission definitions. ‡Some patients might have received more than one drug type, so numbers might add up to more than N. ‡Only data from the intervention group included in the analysis. §Data are mean. ¶Data are median. ||Measured for past 6 months. **Timepoint of measurement not stated.

Table: Study characteristics

- Hastalar genellikle orta yaşlıydı (medyan yaş 55 [IQR 53–58])
- Çoğunlukla kadın (%62 [57–67])
- BMI çalışmalar arasında değişiklik göstermiş (28 kg/m² [26–29])
- İrk veya etnik kökenle ilgili veri elde edilememiştir

Study country	Study type	Study population*	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	EV, (%)	FVC (%)	Assessment timepoints (months)	Biologic therapy administered†	
Merzies-Gow et al (2022a; SIROCCO) ¹⁰	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	293	Mean age 47 years; 64% female; mean BMI 28 kg/m ²	0%	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022b; CALIMA) ¹¹	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	293	Mean age 50 years; 61% female; mean BMI 29 kg/m ²	0%	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022c; ZONDA) ¹²	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	40	Mean age 55 years; 60% female; mean BMI 29 kg/m ²	100%	ACQ6: 2.3§	3.0§	59%§	NS	6	Anti-IL-5(R): 40 (100%)
Numata et al (2022) ¹³	Japan	Observational study	23	Mean age 60 years; 57% female; mean BMI 23 kg/m ²	39%	ACT: 19§	2.5§	77%§	38§		Anti-IL-5(R): 23 (100%)
Campisi et al (2023) ¹⁴	Italy	Observational study	74	Mean age 55 years; 58% female; mean BMI 26 kg/m ²	73%	ACT: 14¶	6¶	61%¶	78%¶	12	Anti-IL-5(R): 74 (100%)
Maglio et al (2023) ¹⁵	Italy	Observational study	113	Mean age 58 years; 64% female; mean BMI 28 kg/m ²	75%	ACT: 14.2§	4.9§	61%§	78%§	6, 12	Anti-IL-5(R): 113 (100%)
McDowell et al (2023) ¹⁶	UK	Observational study	925	Mean age 56 years; 60% female; mean BMI 27 kg/m ²	75%	ACT: 14.2§	4.9§	61%§	78%§	6, 12	Anti-IL-5(R): 925 (100%)
Milger et al (2023) ¹⁷	Germany	Observational study	210	Mean age 54 years; 54% female; mean BMI 28 kg/m ²	54%	ACT: 14.2§	4.9§	61%§	78%§	6, 12	Anti-IL-5(R): 210 (100%)
Moermans et al (2023) ¹⁸	Belgium	Observational study	52	Mean age 52 years; 56% female; mean BMI 28 kg/m ²	19%	ACQ: 2.9§	NS	68%§	81%§	12	Anti-IL-5(R): 52 (100%)
Oishi et al (2023) ¹⁹	Japan	Observational study	54	Median age 61 years; 48% female; median BMI 24 kg/m ²	37%	ACQ5: 1.6¶	NS	77%¶	NS	12	Anti-IgE: 6 (11%); anti-IL-5(R): 22 (41%); anti-IL-4Rα: 13 (24%); and unknown biologic: 13 (24%)
Padilla-Galo et al (2023) ²⁰	Spain	Observational study	87	Mean age 56 years; 62% female; mean BMI 28 kg/m ²	29%	ACT: 14§	2.5§	67%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 87 (100%)
Pavord et al (2023) ²¹	Spain	Observational study	260	Mean age 59 years; 75% female; mean BMI 28 kg/m ²	42%	ACT: 14§	4.2§	76%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 260 (100%)
Pelaia et al (2023) ²²	Italy	Observational study	127	Median age 56 years; 50% female; median BMI 26 kg/m ²	NS	ACT: 14¶	4¶	77%§	NS	6	Anti-IL-4Rα: 127 (100%)
Portacci et al (2023) ²³	Italy	Observational study	18	Mean age 53 years; 39% female; mean BMI 26 kg/m ²	56%	ACT: 13§	2.4§	76%§	93%§	12	Anti-IL-4Rα: 18 (100%)
Sposato et al (2023) ²⁴	Italy	NS	486	Mean age 55 years; 64% female; mean BMI 27 kg/m ²	38%	ACT: 15§	3.5§**	71%§	NS	29§	Anti-IgE: 302 (62%); anti-IL-5(R): 150 (31%); and anti-IL-4Rα: 34 (7%)
Breslavsky et al (2024) ⁹	Israel	Observational study	39	Mean age 60 years; 72% female; mean BMI 26 kg/m ²	10%	ACQ6: 2§	NS	66%§	75%§	6, 12	Anti-IgE: 5 (13%); anti-IL-5(R): 23 (59%); and anti-IL-4Rα: 11 (28%)
Carpiagnano et al (2024) ²⁵	Italy	Observational study	266	Median age 58 years; 65% female; median BMI 26 kg/m ²	76%	ACT: 13§	4¶	70%§	85%§	12	Anti-IL-5(R): 266 (100%)
Gili et al (2024) ²⁶	Türkiye	Observational study	58	Mean age 56 years; 78% female; mean BMI 30 kg/m ²	33%	ACQ6: 2.8§	2.1§	63%§	73%§	12, 24, 36, 48, 60	Anti-IgE: 58 (100%)

- Semptomlar (astım kontrol anketi [ACQ])
- Astım kontrol testi [ACT] skoru 14 [14.2]
- Önceki alevlenmeler (son 12 ayda 3,0)

(Table continues on next page)

Study country	Study type	Study population*	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FVC (%)	Assessment timepoints (months)	Biologic therapy administered†		
(Continued from previous page)											
Gates et al (2024) ²⁷	UK	Observational study	37	Mean age 41 years; 70% female; mean BMI 29 kg/m ²	54%	ACQ6: 2.9§	3.2§	69%§	NS	12	Anti-IL-4Rα: 37 (100%)
Hamada et al (2024) ²⁸	Japan	Observational study	49	Median age 64 years; 69% female; median BMI 24 kg/m ²	12%	NS	3¶	75%¶	NS	12	Anti-IL-4Rα: 49 (100%)
Hansen et al (2024) ²⁹	Denmark	Observational study	501	Mean age 56 years; 51% female; mean BMI 27 kg/m ²	42%	ACQ6: 2.5§	3¶	69%§	NS	12	Anti-IgE: 47 (9%); anti-IL-5(R): 383 (76%); and anti-IL-4Rα: 71 (14%)
(2024) ³⁰	study		62% female; median BMI 25 kg/m ²							12	Anti-IL-5(R): 93 (100%)
Quarato et al (2024) ³¹	Italy	Observational study	20	Mean age 52 years; 80% female; mean BMI 30 kg/m ²	50%	ACT: 15§	1.5§	80%§	NS	12, 24	Anti-IL-4Rα: 20 (100%)
Thomas et al (2024a; AMR) ³²	Australia	Observational study	249	Median age 59 years; 59% female; median BMI 30 kg/m ²	42%	ACQ5: 3.4¶	NS	57%§	79%§	12	Anti-IL-5(R): 249 (100%)
Thomas et al (2024b; AXR) ³³	Australia	Observational study	162	Median age 53 years; 60% female; median BMI 29 kg/m ²	41%	ACQ5: 3.6¶	NS	56%§	77%§	12	Anti-IgE: 162 (100%)
Valverde-Monge et al (2024) ³⁴	Spain	Observational study	429	Mean age 55 years; 66% female; mean BMI 28 kg/m ²	74%	ACT: 15§	3.3§	70%§	NS	55§	Anti-IgE: 209 (49%); and anti-IL-5(R): 220 (51%)
Yeşilkaya et al (2024) ³⁵	Türkiye	Observational study	74	Mean age 52 years; 68% female; mean BMI 30 kg/m ²	62%	ACT: 16§	NS	70%§	NS	12, 36	Anti-IgE: 51 (69%); and anti-IL-5(R): 23 (31%)

Q] skoru 2.8 [2.5–3.2 –15]) [2,6–4,0])

YÜKSEK !

ACQ5=asthma control questionnaire version 5, ACQ6=asthma control questionnaire version 6, ACT=asthma control test, AMR=Australian Mepolizumab Registry, AXR=Australian Xolair Registry, NS=not specified. *Largest denominator of the included clinical remission definitions. †Some patients might have received more than one drug type, so numbers might add up to more than N. ‡Only data from the intervention group included in the analysis. §Data are mean. ¶Data are median. ||Measured for past 6 months. **Timepoint of measurement not stated.

ACQ5=asthma control questionnaire version 5. ACQ6=asthma control questionnaire version 6. ACT=asthma control test. AMR=Australian Mepolizumab Registry. AXR=Australian Xolair Registry. NS=not specified. *Largest denominator of the included clinical remission definitions. †Some patients might have received more than one drug type, so numbers might add up to more than N. ‡Only data from the intervention group included in the analysis. §Data are mean. ¶Data are median. ||Measured for past 6 months. **Timepoint of measurement not stated.

Table: Study characteristics

Study country	Study type	Study population*	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Assessment timepoint (months)	Biologic therapy administered†	
Merzies-Gow et al (2022a; SIROCCO) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	293	Mean age 47 years; 64% female; mean BMI 28 kg/m ²	0%	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022b; CALIMA) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	293	Mean age 50 years; 61% female; mean BMI 29 kg/m ²	0%	ACQ6: 2.8§	2.6§	57%§	NS	6, 12	Anti-IL-5(R): 293 (100%)
Merzies-Gow et al (2022c; ZONDA) ¹⁶	From multiple countries	Randomised controlled trial‡	40	Mean age 55 years; 60% female; mean BMI 29 kg/m ²	100%	ACQ6: 2.3§	3.0§	59%§	NS	6	Anti-IL-5(R): 40 (100%)
Numata et al (2022) ¹⁷	Japan	Observational study	23	Mean age 60 years; 57% female; mean BMI 23 kg/m ²	39%	ACT: 19§	2.5§	77%§	92%§	38§	Anti-IL-5(R): 23 (100%)
Campisi et al (2023) ¹⁸	Italy	Observational study	74	Mean age 55 years; 58% female; mean BMI 26 kg/m ²	73%	ACT: 14¶	6¶	61%¶	78%¶	12	Anti-IL-5(R): 74 (100%)
Maglio et al (2023) ¹⁷	Italy	Observational study	113	Mean age 58 years; 64% female; mean BMI 27 kg/m ²	75%	ACT: 14.2§	4.9§	61%§	78%§	6, 12	Anti-IL-5(R): 113 (100%)
McDowell et al (2023) ⁹	UK	Observational study	925	Median age 52 years; 60% female; Median BMI 30 kg/m ²	58%	ACQ5: 3.2¶	5¶	67%¶	86%¶	12	Anti-IgE: 117 (13%); anti-IL-5(R): 708 (77%); and unknown biologic: 100 (11%)
Milger et al (2023) ¹⁹	Germany	Observational study	210	Mean age 54 years; 54% female; mean BMI 28 kg/m ²	39%	ACQ6: 3.2¶	3¶	64%§	79%§	12	Anti-IgE: 33 (16%); anti-IL-5(R): 122 (58%); and anti-IL-4Rα: 56 (27%)
Moermans et al (2023) ²⁰	Belgium	Observational study	52	Mean age 52 years; 56% female; mean BMI 28 kg/m ²	19%	ACQ: 2.9§	NS	68%§	81%§	12	Anti-IL-5(R): 52 (100%)
Oishi et al (2023) ¹⁶	Japan	Observational study	54	Median age 61 years; 48% female; median BMI 24 kg/m ²	37%	ACQ5: 1.6¶	NS	77%¶	NS	12	Anti-IgE: 6 (11%); anti-IL-5(R): 22 (41%); anti-IL-4Rα: 13 (24%); and unknown biologic: 13 (24%)
Padilla-Galo et al (2023) ²¹	Spain	Observational study	87	Mean age 56 years; 62% female; mean BMI 28 kg/m ²	29%	ACT: 14§	2.5§	67%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 87 (100%)
Pavord et al (2023) ¹⁷	Spain	Observational study	260	Mean age 59 years; 75% female; mean BMI 28 kg/m ²	42%	ACT: 14§	4.2§	76%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 260 (100%)
Pelaia et al (2023) ¹⁸	Italy	Observational study	127	Median age 56 years; 50% female; median BMI 26 kg/m ²	NS	ACT: 14¶	4¶	77%§	NS	6	Anti-IL-4Rα: 127 (100%)
Portacci et al (2023) ¹⁸	Italy	Observational study	18	Mean age 53 years; 39% female; mean BMI 26 kg/m ²	56%	ACT: 13§	2.4§	76%§	93%§	12	Anti-IL-4Rα: 18 (100%)
Sposato et al (2023) ¹⁹	Italy	NS	486	Mean age 55 years; 64% female; mean BMI 27 kg/m ²	38%	ACT: 15§	3.5§**	71%§	NS	29§	Anti-IgE: 302 (62%); anti-IL-5(R): 150 (31%); and anti-IL-4Rα: 34 (7%)
Breslavsky et al (2024) ⁹	Israel	Observational study	39	Mean age 60 years; 72% female; mean BMI 26 kg/m ²	10%	ACQ6: 2§	NS	66%§	75%§	6, 12	Anti-IgE: 5 (13%); anti-IL-5(R): 23 (59%); and anti-IL-4Rα: 11 (28%)
Carpiagnano et al (2024) ²²	Italy	Observational study	266	Median age 58 years; 65% female; median BMI 26 kg/m ²	76%	ACT: 13§	4¶	70%§	85%§	12	Anti-IL-5(R): 266 (100%)
Gili et al (2024) ²³	Türkiye	Observational study	58	Mean age 56 years; 78% female; mean BMI 30 kg/m ²	33%	ACQ6: 2.8§	2.1§	63%§	73%§	12, 24, 36, 48, 60	Anti-IgE: 58 (100%)

(Table continues on next page)

Study country	Study type	Study population*	Population demographics	Use of maintenance oral corticosteroids (%)	Symptoms questionnaire score	Number of exacerbations in past 12 months	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Assessment timepoint (months)	Biologic therapy administered†	
(Continued from previous page)											
Gates et al (2024) ²⁴	Observational study	37	Mean age 41 years; 70% female; mean BMI 29 kg/m ²	54%	ACQ6: 2.9§	3.2§	61%§	NS	12	Anti-IL-4Rα: 37 (100%)	
Hamada et al (2024) ²⁵	Japan	Observational study	49	Median age 64 years; 69% female; median BMI 24 kg/m ²	12%	NS	75%¶	NS	12	Anti-IL-4Rα: 49 (100%)	
Hansen et al (2024) ²⁶	Denmark	Observational study	501	Mean age 56 years; 51% female; mean BMI 27 kg/m ²	42%	ACT: 15§	3¶	69%§	NS	12	Anti-IgE: 47 (9%); anti-IL-5(R): 383 (76%); and anti-IL-4Rα: 71 (14%)
Martinez-Mora et al (2024) ²⁷	Spain	Observational study	100	Mean age 54 years; 60% female; mean BMI 27 kg/m ²	42%	ACT: 15§	3¶	69%§	NS	12	Anti-IL-5(R): 93 (100%)
Pelaia et al (2024) ²⁸	Italy	Observational study	127	Median age 56 years; 50% female; median BMI 26 kg/m ²	NS	ACT: 14¶	4¶	77%§	NS	24	Anti-IL-5(R): 164 (100%)
Quaranta et al (2024) ²⁹	Italy	Observational study	20	Median age 56 years; 50% female; median BMI 30 kg/m ²	NS	ACT: 14¶	4¶	77%§	NS	12, 24	Anti-IL-4Rα: 20 (100%)
Thomas et al (2024a; AMR) ³⁰	Australia	Observational study	249	Median age 59 years; 59% female; median BMI 30 kg/m ²	42%	ACQ5: 3.4¶	NS	57%§	79%§	12	Anti-IL-5(R): 249 (100%)
Thomas et al (2024b; AXR) ³¹	Australia	Observational study	162	Median age 53 years; 60% female; median BMI 29 kg/m ²	41%	ACQ5: 3.6¶	NS	56%§	77%§	12	Anti-IgE: 162 (100%)
Valverde-Monge et al (2024) ³²	Spain	Observational study	429	Mean age 55 years; 66% female; mean BMI 28 kg/m ²	74%	ACT: 15§	3.3§	70%§	NS	55§	Anti-IgE: 209 (49%); and anti-IL-5(R): 220 (51%)
Yeşilkaya et al (2024) ³³	Türkiye	Observational study	74	Mean age 52 years; 68% female; mean BMI 30 kg/m ²	62%	ACT: 16§	NS	70%§	NS	12, 36	Anti-IgE: 51 (69%); and anti-IL-5(R): 23 (31%)

Biyolojik ilaç reçetesi hakkında veri bulunan 5083 hastanın 3658'ine (%72) anti-IL-5 veya anti-IL-5(R) ilacı verilmiş, 990'ına (%19) anti-IgE ve 436'sına (%9) anti-IL-4Rα biyolojik ilaç verilmiştir

ACQ5=asthma control questionnaire version 5, ACQ6=asthma control questionnaire version 6, ACT=asthma control test, AMR=Australian Mepolizumab Registry, AXR=Australian Xolair Registry, NS=not specified, *Largest denominator of the included clinical remission definitions, †Some patients might have received more than one drug type, so numbers might add up to more than N, ‡Only data from the intervention group included in the analysis, §Data are mean, ¶Data are median, ||Measured for past 6 months, **Timepoint of measurement not stated.

ACQ5=asthma control questionnaire version 5. ACQ6=asthma control questionnaire version 6. ACT=asthma control test. AMR=Australian Mepolizumab Registry. AXR=Australian Xolair Registry. NS=not specified. *Largest denominator of the included clinical remission definitions. †Some patients might have received more than one drug type, so numbers might add up to more than N. ‡Only data from the intervention group included in the analysis. §Data are mean. ¶Data are median. ||Measured for past 6 months. **Timepoint of measurement not stated.

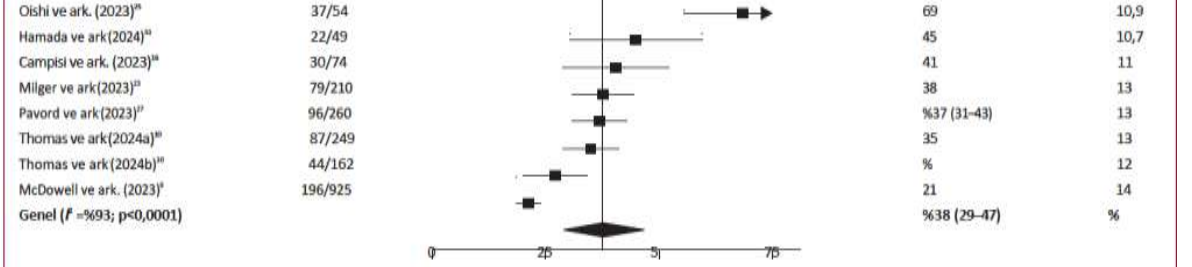
Table: Study characteristics

BULGULAR

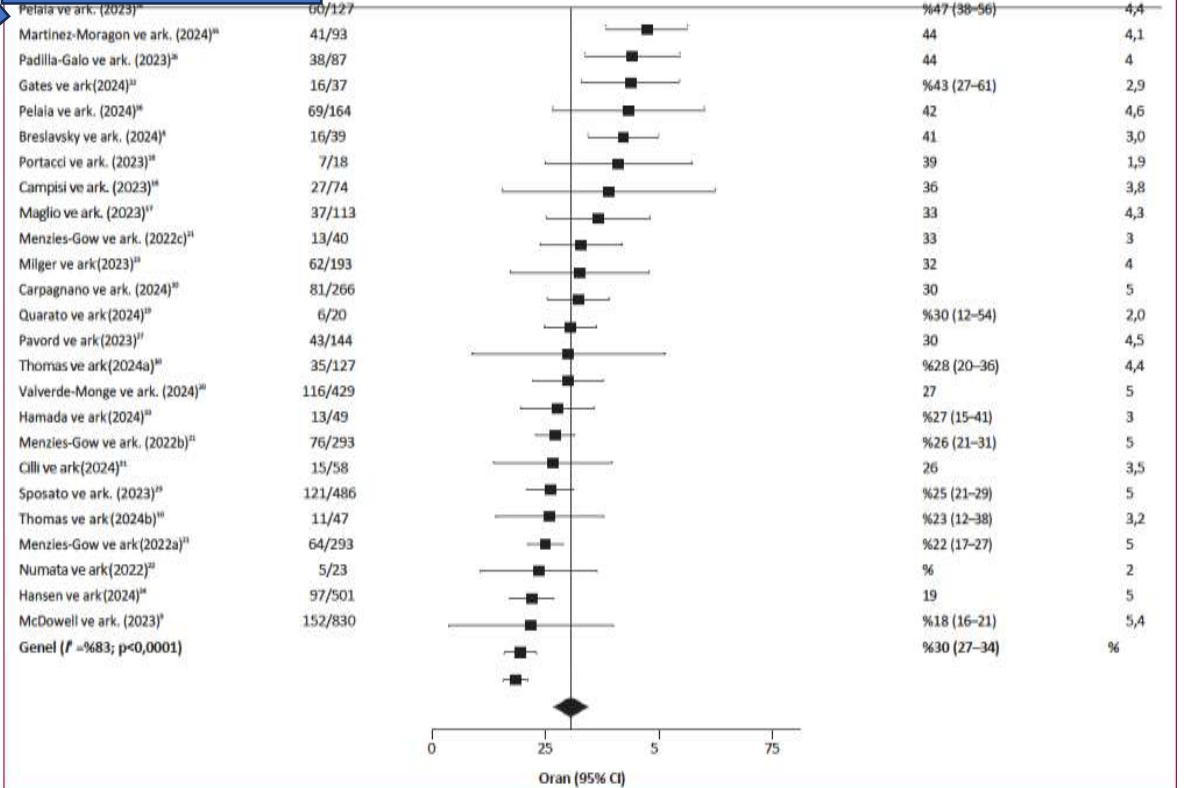
8'i (%29) en az bir üç bileşenli tanımlı araştırmış

25'i (%89) en az bir dört bileşenli tanımlı araştırmış

A Klinik remisyona üç bileşenli tanımlı



B Klinik remisyona dört bileşenli tanımlı



Online Supplement 5: Definitions of clinical remission							
Study ID	Time	mOCS	Exacerbations	Symptoms	Lung Function	Other	Attainment % (95% CI)
Yesilkaya 2024*	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1>10%	Stakeholders Agree	73.0 (61.4,82.6)
Oishi 2023							
D1*†	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5			68.5 (54.4,80.5)
D2	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1≥80%	BEC<300cells/uL AND FeNO <35 ppb	31.5 (19.5,45.6)
Pelaia 2023†	6m	None	None (6m)	ACT≥20	FEV1≥80%		47.2 (38.3,56.3)
Hamada 2024							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23			44.9 (30.7,59.8)
D2*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23	FEV1≥70%		26.5 (14.9,41.1)
D3	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23	FEV1≥80%		24.5 (13.3,38.9)
Martinez-Moragon 2024*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		44.1 (33.8,54.8)
Padilla-Galo 2023†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		43.7 (33.1,54.7)
Gates 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1>-10%		43.2 (27.1,60.5)
Pelaia 2024*†	24m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		42.1 (34.4,50.0)
Campisi 2023							
D1	12m	None	None (12m)				41.9 (30.5,53.9)
D2†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			40.5 (29.3,52.6)
D3*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		36.5 (25.6,48.5)
D4	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		31.1 (20.8,42.9)
Breslavsky 2024							
D1†	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		41.0 (25.6,57.9)
D2	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥10%		35.9 (21.2,52.8)
D3*	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		30.8 (17.0,47.6)
D4	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20	FEV1/FVC≥75%		23.1 (11.1,39.3)
D5	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		41.0 (25.6,57.9)
D6	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥10%		38.5 (23.4,55.4)
D7	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1≥80%		28.2 (15.0,44.9)
D8	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1/FVC≥75%		20.5 (9.3,36.5)
D9	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		30.8 (17.0,47.6)
D10	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥10%		28.2 (15.0,44.9)
D11	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	FEV1≥80%		23.1 (11.1,39.3)
D12	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	FEV1/FVC≥75%		20.5 (9.3,36.5)
Portacci 2023*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		38.9 (17.3,64.3)
D1†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			37.6 (31.0,44.5)
D2*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		32.1 (25.6,39.2)
Pavord 2023							
D1†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			36.9 (31.0,43.1)
D2*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		29.9 (22.5,38.0)
Thomas 2024[a]							
D1†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1.5			34.9 (29.0,41.2)
D2*	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1			29.3 (23.7,35.4)
D3	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤0.75			22.9 (17.8,28.6)
D4	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)			18.9 (14.2,24.3)
D5†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-10%		27.6 (20.0,36.2)
D6	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		25.2 (17.9,33.7)
D7	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		18.1 (11.8,25.9)
Maglio 2023†	12m	None	None (12m)	ACT=20	FEV1≥80%		32.7 (24.2,42.2)
Menzies-Gow 2022[c]							
D1†	6m	None	None (6m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		32.5 (18.6,49.1)
D2*	6m	None	None (6m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		22.5 (10.8,38.5)
Carpagnano 2024*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		30.5 (25.0,36.4)
Quarato 2024†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		30.0 (11.9,54.3)
Thomas 2024[b]							
D1†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1.5			27.2 (20.5,34.7)
D2*	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1			22.8 (16.6,30.1)
D3	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤0.75			11.7 (7.2,17.7)
D4	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)			12.3 (7.7,18.4)
D5†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-10%		23.4 (12.3,38.0)
D6	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		19.1 (9.1,33.3)
D7	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		10.6 (3.5,23.1)
Valverde-Monge 2024*†	Mean: 55m	<5mg	None	ACT≥20	FEV1≥80%		27.0 (22.9,31.5)
Menzies-Gow 2022[b]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		25.9 (21.0,31.4)
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		15.7 (11.7,20.4)
Cilli 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6≤1 OR ACT≥20	FEV1≥80%		25.9 (15.3,39.0)
Sposato 2023*†	Mean: 29m	None	None	ACT≥20	FEV1≥80%		24.9 (21.1,29.0)
Menzies-Gow 2022[a]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		21.8 (17.2,27.0)
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		13.3 (9.6,17.7)
Numata 2022*†	Mean: 38m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		21.7 (7.5,43.7)
McDowell 2023							
D1†	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5			21.2 (18.6,24.0)
D2	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5		≤2 puffs SABA / day	19.4 (16.9,22.2)
D3	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5		No SABA	13.8 (11.6,16.2)
D4*†	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-100ml		18.3 (15.7,21.1)
D5	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-5%		18.3 (15.7,21.1)
D6	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥0		17.7 (15.2,20.5)
D7	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5≤0.75	FEV1>LLN OR Δ≥-100ml		11.9 (9.8,14.3)
Moermans 2023*	12m	None	None (12m)	ACQ ⁹ <1.5 OR ACT≥20	FEV1≥80% OR Δ≥10%	BEC<300cells/uL	21.2 (11.1,34.7)
Hansen 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6≤1.5	FEV1≥80%		19.4 (16.0,23.1)

Study ID	Time	mOC5	Exacerbations	Symptoms	Lung Function	Other	Attainment % (95% CI)
Yesilkaya 2024* Oishi 2023	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1>10%	Stakeholders Agree	73.0 (61.4,82.6)
D1*†	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5			68.5 (54.4,80.5)
D2	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1≥80%	BEC<300cells/uL AND FeNO <35 ppb	31.5 (19.5,45.6)
Pelaia 2023† Hamada 2024	6m	None	None (6m)	ACT≥20	FEV1≥80%		47.2 (38.3,56.3)
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23			44.9 (30.7,59.8)
D2*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23	FEV1≥70%		26.5 (14.9,41.1)
D3	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23	FEV1≥80%		24.5 (13.3,38.9)
Martinez-Moragon 2024	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		44.1 (33.8,54.8)
Padilla-Galo 2023†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		43.7 (33.1,54.7)
Gates 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1>-10%		43.2 (27.1,60.5)
Pelaia 2024*†	24m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		42.1 (34.4,50.0)
Campisi 2023							
D1	12m	None	None (12m)				41.9 (30.5,53.9)
D2†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			40.5 (29.3,52.6)
D3*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		36.5 (25.6,48.5)
D4	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		31.1 (20.8,42.9)
Breslavsky 2024							
D1†	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		41.0 (25.6,57.9)
D2	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥10%		35.9 (21.2,52.8)
D3*	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		30.8 (17.0,47.6)
D4	12m	None (12m)	None (12m)				(11.1,39.3)
D5	12m	None (12m)	None (12m)				(25.6,57.9)
D6	12m	None (12m)	None (12m)				(23.4,55.4)
D7	12m	None (12m)	None (12m)				(15.0,44.9)
D8	12m	None (12m)	None (12m)				(9.3,36.5)
D9	12m	None (12m)	None (12m)				(17.0,47.6)
D10	12m	None (12m)	None (12m)				(15.0,44.9)
D11	12m	None (12m)	None (12m)				(11.1,39.3)
D12	12m	None (12m)	None (12m)				(9.3,36.5)
Portacci 2023*†	12m	None	None (12m)				(17.3,64.3)
D1†	12m						31.0,44.5)
D2*†	12m						25.6,39.2)
Pavord 2023							
D1†	12m	None	None (12m)				31.0,43.1)
D2*†	12m	None	None (12m)				22.5,38.0)
Thomas 2024[a]							
D1†	12m	None (6m)	None (6m)				29.0,41.2)
D2*	12m	None (6m)	None (6m)				23.7,35.4)
D3	12m	None (6m)	None (6m)				17.8,28.6)
D4	12m	None (6m)	None (6m)				14.2,24.3)
D5†	12m	None (6m)	None (6m)				20.0,36.2)
D6	12m	None (6m)	None (6m)				17.9,33.7)
D7	12m	None (6m)	None (6m)				11.8,25.9)
Maglio 2023†	12m	None	None (12m)				24.2,42.2)
Menzies-Gow 2022[c]							
D1†	6m	None	None (6m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		32.5 (18.6,49.1)
D2*	6m	None	None (6m)	ACQ6<0.75	ΔFEV1≥100ml		22.5 (10.8,38.5)
Carpagnano 2024*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		30.5 (25.0,36.4)
Quarato 2024†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		30.0 (11.9,54.3)
Thomas 2024[b]							
D1†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1.5			27.2 (20.5,34.7)
D2*	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1			22.8 (16.6,30.1)
D3	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤0.75			11.7 (7.2,17.7)
D4	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)			12.3 (7.7,18.4)
D5†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-10%		23.4 (12.3,38.0)
D6	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		19.1 (9.1,33.3)
D7	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		10.6 (3.5,23.1)
Valverde-Monge 2024*†	Mean: 55m	≤5mg	None	ACT≥20	FEV1≥80%		27.0 (22.9,31.5)
Menzies-Gow 2022[b]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		25.9 (21.0,31.4)
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75	ΔFEV1≥100ml		15.7 (11.7,20.4)
Cilli 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6≤1 OR ACT≥20	FEV1≥80%		25.9 (15.3,39.0)
Sposato 2023*†	Mean: 29m	None	None	ACT≥20	FEV1≥80%		24.9 (21.1,29.0)
Menzies-Gow 2022[a]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		21.8 (17.2,27.0)
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75	ΔFEV1≥100ml		13.3 (9.6,17.7)
Numata 2022*†	Mean: 38m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		21.7 (7.5,43.7)
McDowell 2023							
D1†	12m	5mg	None (12m)	ACQ5<1.5			21.2 (18.6,24.0)
D2	12m	5mg	None (12m)	ACQ5<1.5		≤2 puffs SABA / day	19.4 (16.9,22.2)
D3	12m	5mg	None (12m)	ACQ5<1.5		No SABA	13.8 (11.6,16.2)
D4*†	12m	5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-100ml		18.3 (15.7,21.1)
D5	12m	5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-5%		18.3 (15.7,21.1)
D6	12m	5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥0		17.7 (15.2,20.5)
D7	12m	5mg	None (12m)	ACQ5≤0.75	FEV1>LLN OR Δ≥-100ml		11.9 (9.8,14.3)
Moermans 2023*	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5 OR ACT≥20	FEV1≥80% OR Δ≥10%	BEC<300cells/uL	21.2 (11.1,34.7)
Hansen 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6≤1.5	FEV1≥80%		19.4 (16.0,23.1)

- 28 analizden;
 - 22'si (%79) 12 aylık klinik remisyonu değerlendirmiş
 - 4 analiz (%14) ortalama 55 aya kadar daha uzun süreler kullanmış
 - 2 analiz (%7) sadece 6 aylık klinik remisyonu değerlendirmiş

Online Supplement 5: Definitions of clinical remission		Car remission	Exacerbations	Symptoms	Lung Function	Other	Attainment % (95% CI)
Study ID	Time	mOC5					
Yesilkaya 2024*	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1>10%	Stakeholders Agree	73.0 (61.4,82.6)
Oishi 2023							
D1*†	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5			68.5 (54.4,80.5)
D2	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1≥80%	BEC<300cells/uL AND FeNO <35 ppb	31.5 (19.5,45.6)
Pelaia 2023†	6m	None	None (6m)	ACT≥20			
Hamada 2024							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACQ5<1.5			
D2*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACQ5<1.5			
D3	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACQ5<1.5			
Martinez-Moragon 2024*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
Padilla-Galo 2023†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
Gates 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5			
Pelaia 2024*†	24m	None	None (12m)	ACT≥20			
Campisi 2023							
D1	12m	None	None (12m)				
D2†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
D3*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
D4	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
Breslavsky 2024							
D1†	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20			
D2	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20			
D3*	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20			
D4	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20			
D5	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5			
D6	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5			
D7	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5			
D8	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5			
D9	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75			
D10	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75			
D11	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75			
D12	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75			
Portacci 2023*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
D1†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
D2*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
Pavord 2023							
D1†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
D2*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
Thomas 2024[a]							
D1†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1.5			22.9 (17.6,29.0)
D2*	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1			18.9 (14.2,24.3)
D3	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤0.75			27.6 (20.0,36.2)
D4	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)			25.2 (17.9,33.7)
D5†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δz-10%		18.1 (11.8,25.9)
D6	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δz-5%		32.7 (24.2,42.2)
D7	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)	FEV1≥80% OR Δz-5%		
Maglio 2023†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		
Menzies-Gow 2022[c]							
D1†	6m	None	None (6m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		32.5 (18.6,49.1)
D2*	6m	None	None (6m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		
Carpagnano 2024*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		
Quarato 2024†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		
Thomas 2024[b]							
D1†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1.5			
D2*	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1			
D3	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤0.75			
D4	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)			
D5†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	FEV1≥80%		
D6	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	FEV1≥80%		
D7	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)	FEV1≥80%		
Valverde-Monge 2024*†	Mean: 55	≤5mg	None (6m)	ACQ5≤1.5			
Menzies-Gow 2022[b]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		
Cilli 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6≤1 OR ACT≥20	FEV1≥80%		
Sposato 2023*†	Mean: 25	None	None	ACT≥20	FEV1≥80%		
Menzies-Gow 2022[a]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		
Numata 2022*†	Mean: 38	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		
McDowell 2023							
D1†	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5			
D2	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5			
D3	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5			
D4*†	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN		
D5	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δz-5%		18.3 (15.7,21.1)
D6	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δz0		17.7 (15.2,20.5)
D7	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5≤0.75	FEV1>LLN OR Δz-100ml		11.9 (9.8,14.3)
Moermans 2023*	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5 OR ACT≥20	FEV1≥80% OR Δz10%	BEC<300cells/uL	21.2 (11.1,34.7)
Hansen 2024*†	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ6≤1.5	FEV1>80%		19.4 (16.0,23.1)

- Klinik remisyonun 60 tanımı (%88) inceleme sırasında oral kortikosteroidlerin kesilmiş olması gerektiğini belirtmiştir
 - 34 (50%) tanım, gerekli oral kortikosteroid içermeyen bakım süresini belirtmemiş
 - 14 (21%) tanım bu sürenin 6 ay olması gerektiğini belirtmiş
 - 12 (18%) tanım ise 12 ay olması gerektiğini belirtmiş

- İki analizden elde edilen sekiz (12%) tanım, hipotalamus - hipofiz - adrenal eksen baskılanmasını sağlamak için inceleme sırasında düşük dozda oral kortikosteroidlerin (örn. <5 mg) kullanımına izin verildiğini belirtmiştir

Online Supplement 5: Definitions of clinical remission							
Study ID	Time	mOC5	Exacerbations	Symptoms	Lung Function	Other	Attainment % (95% CI)
Yesilkaya 2024*	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1>10%	Stakeholders Agree	73.0 (61.4,82.6)
Oishi 2023							
D1*†	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5			68.5 (54.4,80.5)
D2	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1≥80%	BEC<300cells/uL AND FeNO <35 ppb	31.5 (19.5,45.6)
Pelaia 2023†	6m	None	None (6m)	ACT≥20	FEV1≥80%		47.2 (38.3,56.3)
Hamada 2024							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23			44.9 (30.7,59.8)
D2*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23	FEV1≥70%		26.5 (14.9,41.1)
D3	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23	FEV1≥80%		24.5 (13.3,38.9)
Martinez-Moragon 2024*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		44.1 (33.8,54.8)
Padilla-Galo 2023†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		43.7 (33.1,54.7)
Gates 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1>-10%		43.2 (27.1,60.5)
Pelaia 2024*†	24m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		42.1 (34.4,50.0)
Campisi 2023							
D1	12m	None	None (12m)				41.9 (30.5,53.9)
D2†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			40.5 (29.3,52.6)
D3*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		36.5 (25.6,48.5)
D4	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		31.1 (20.8,42.9)
Breslavsky 2024							
D1†	12m	None (12	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		41.0 (25.6,57.9)
D2	12m	None (12	None (12m)	ACT≥20			
D3*	12m	None (12	None (12m)	ACT≥20			
D4	12m	None (12	None (12m)	ACT≥20			
D5	12m	None (12	None (12m)	ACQ6<1.5			
D6	12m	None (12	None (12m)	ACQ6<1.5			
D7	12m	None (12	None (12m)	ACQ6<1.5			
D8	12m	None (12	None (12m)	ACQ6<1.5			
D9	12m	None (12	None (12m)	ACQ6≤0.75			
D10	12m	None (12	None (12m)	ACQ6≤0.75			
D11	12m	None (12	None (12m)	ACQ6≤0.75			
D12	12m	None (12	None (12m)	ACQ6≤0.75			
Portacci 2023*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
D1†	12m	None	None (12m)	CT≥20			
D2*†	12m	None	None (12m)	CT≥20			
Pavord 2023							
D1†	12m	None	None (12m)	CT≥20			
D2*†	12m	None	None (12m)	CT≥20			
Thomas 2024[a]							
D1†	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤1.5			
D2*	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤1			
D3	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤0.75			
D4	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤1 (6 & 12m)			
D5†	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤1			
D6	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤1			
D7	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤1 (6 & 12m)			
Maglio 2023†	12m	None	None (12m)	CT≥20			
Menzies-Gow 2022[c]							
D1†	6m	None	None (6m)	CQ6<1.5			
D2*	6m	None	None (6m)	CQ6≤0.75			
Carpagnano 2024*†	12m	None	None (12m)	CT≥20			
Quarato 2024†	12m	None	None (12m)	CT≥20			
Thomas 2024[b]							
D1†	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤1.5			
D2*	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤1			
D3	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤0.75			
D4	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤1 (6 & 12m)			
D5†	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-10%		23.4 (12.3,38.0)
D6	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		19.1 (9.1,33.3)
D7	12m	None (6m	None (6m)	CQ5≤1 (6 & 12m)	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		10.6 (3.5,23.1)
Valverde-Monge 2024*†	Mean: 55m	<5mg	None	CT>20	FEV1≥80%		27.0 (22.9,31.5)
Menzies-Gow 2022[b]							
D1†	12m	None	None (12m)	CQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		25.9 (21.0,31.4)
D2*	12m	None	None (12m)	CQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		15.7 (11.7,20.4)
Cilli 2024*†	12m	None	None (12m)	CQ6≤1 OR ACT≥20	FEV1≥80%		25.9 (15.3,39.0)
Sposato 2023*†	Mean: 29m	None	None	CT≥20	FEV1≥80%		24.9 (21.1,29.0)
Menzies-Gow 2022[a]							
D1†	12m	None	None (12m)	CQ6=1.5	ΔFEV1≥100ml		21.8 (17.2,27.0)
D2*	12m	None	None (12m)	CQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		13.3 (9.6,17.7)
Numata 2022*†	Mean: 38m	None	None (12m)	CT≥20	FEV1≥80%		21.7 (7.5,43.7)
McDowell 2023							
D1†	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5<1.5			21.2 (18.6,24.0)
D2	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5<1.5		≤2 puffs SABA / day	19.4 (16.9,22.2)
D3	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5<1.5		No SABA	13.8 (11.6,16.2)
D4*†	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-100ml		18.3 (15.7,21.1)
D5	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-5%		18.3 (15.7,21.1)
D6	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥0		17.7 (15.2,20.5)
D7	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5≤0.75	FEV1>LLN OR Δ≥-100ml		11.9 (9.8,14.3)
Moermans 2023*	12m	None	None (12m)	CQ5<1.5 OR ACT≥20	FEV1≥80% OR Δ≥10%	BEC<300cells/uL	21.2 (11.1,34.7)
Hansen 2024*†	12m	None	None (12m)	CQ6≤1.5	FEV1≥80%		19.4 (16.0,23.1)

- Tüm tanımlar, hastanın takip öncesinde alevlenme yaşamamış olmasını şart koşmuştur
 - 49 tanım (%72) alevlenme görülmeyen sürenin en az 12 ay sürmesi gerektiğini belirtirmiş
 - 17 tanım (%25) daha kısa bir 6 aylık süre öngörmüş
 - 2 tanım (%3) gerekli alevlenme görülmeyen süreyi açıkça tanımlamamıştır

Online Supplement 5: Definitions of clinical remission

Study ID	Time	mOC5	Exacerbation	Symptoms	Lung Function	Other	Attainment % (95% CI)
Yesilkaya 2024*	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1>10%	Stakeholders Agree	73.0 (61.4,82.6)
Oishi 2023							
D1††	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5			68.5 (54.4,80.5)
D2	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5	EV1≥80%	BEC<300cells/uL AND FeNO <35 ppb	31.5 (19.5,45.6)
Pelaia 2023†	6m	None	None (6m)	ACT≥20	EV1≥80%		47.2 (38.3,56.3)
Hamada 2024							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23			44.9 (30.7,59.8)
D2*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23	EV1≥70%		26.5 (14.9,41.1)
D3	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23	EV1≥80%		24.5 (13.3,38.9)
Martinez-Moragon 2024*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	EV1≥80%		44.1 (33.8,54.8)
Padilla-Galo 2023†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥100ml		43.7 (33.1,54.7)
Gates 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1>-10%		43.2 (27.1,60.5)
Pelaia 2024*†	24m	None	None (12m)	ACT≥20	EV1≥80%		42.1 (34.4,50.0)
Campisi 2023							
D1	12m	None	None (12m)				41.9 (30.5,53.9)
D2†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			40.5 (29.3,52.6)
D3*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	EV1≥80%		36.5 (25.6,48.5)
D4	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥100ml		31.1 (20.8,42.9)
Braslavsky 2024							
		None (12m)	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥100ml		
		None (12m)	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥10%		
		None (12m)	None (12m)	ACT≥20	EV1≥80%		
		None (12m)	None (12m)	ACT≥20	EV1/FVC≥75%		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1≥100ml		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1≥10%		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	EV1≥80%		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	EV1/FVC≥75%		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	FEV1≥100ml		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	FEV1≥10%		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	EV1≥80%		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	EV1/FVC≥75%		
		None (12m)	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥100ml		
		None (12m)	None (12m)	ACT≥20			
		None (12m)	None (12m)	ACT≥20	EV1≥80%		
		None (12m)	None (12m)	ACT≥20			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1.5			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤0.75			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	EV1≥80% OR Δ≥-10%		
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	EV1≥80% OR Δ≥-5%		
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)	EV1≥80% OR Δ≥-5%		
		None (6m)	None (12m)	ACT≥20	EV1≥80%		
		None	None (6m)	ACQ6<1.5	FEV1≥100ml		
		None	None (6m)	ACQ6≤0.75	FEV1≥100ml		
		None	None (12m)	ACT≥20	EV1≥80%		
		None	None (12m)	ACT≥20	EV1≥80%		
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1.5			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤0.75			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	EV1≥80% OR Δ≥-10%		
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	EV1≥80% OR Δ≥-5%		
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)	EV1≥80% OR Δ≥-5%		
		None	None	ACT≥20	EV1≥80%		
Valverde-Monge 2024*†	Mean: 55m	<5mg	None	ACT≥20			
Menzies-Gow 2022[b]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1≥100ml		21.8 (17.2,27.0)
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6≤0.75	FEV1≥100ml		13.3 (9.6,17.7)
Cilli 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6≤1 OR ACT≥20	EV1≥80%		
Sposato 2023*†	Mean: 29m	None	None	ACT≥20	EV1≥80%		
Menzies-Gow 2022[a]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1≥100ml		
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6≤0.75	FEV1≥100ml		
Numata 2022*†	Mean: 38m	None	None (12m)	CT≥20	EV1≥80%		21.7 (7.5,43.7)
McDowell 2023							
D1†	12m	≤5mg	None (12m)	EQ5<1.5			21.2 (18.6,24.0)
D2	12m	≤5mg	None (12m)	EQ5<1.5		≤2 puffs SABA / day	19.4 (16.9,22.2)
D3	12m	≤5mg	None (12m)	EQ5<1.5		No SABA	13.8 (11.6,16.2)
D4*†	12m	≤5mg	None (12m)	EQ5<1.5	EV1>LLN OR Δ≥-100ml		18.3 (15.7,21.1)
D5	12m	≤5mg	None (12m)	EQ5<1.5	EV1>LLN OR Δ≥-5%		18.3 (15.7,21.1)
D6	12m	≤5mg	None (12m)	EQ5<1.5	EV1>LLN OR Δ≥0		17.7 (15.2,20.5)
D7	12m	≤5mg	None (12m)	EQ5≤0.75	EV1>LLN OR Δ≥-100ml		11.9 (9.8,14.3)
Moermans 2023*	12m	None	None (12m)	EQ5<1.5 OR ACT≥20	EV1≥80% OR Δ≥10%	BEC<300cells/uL	21.2 (11.1,34.7)
Hansen 2024*†	12m	None	None (12m)		EV1≥80%		19.4 (16.0,23.1)

- 28 analizden;
 - 15'i (%54) semptom yükünü tanımlamak için yalnızca ACT'yi kullanmış
 - 9'u (%32) yalnızca ACQ'yu kullanmış
 - 4'ü (%14) bu iki anketi birlikte kullanmış

- 28 tanımda astım semptom yükünü tanımlamak için ACT kullanılmış;
 - 23'ünde (%82) 20 veya daha fazla puan eşik değeri kullanılmıştır
 - 3'ünde (%11) 23 veya daha fazla puan eşik değeri kullanılmıştır
 - 2'sinde 20'den fazla puan eşik değeri kullanılmıştır

Online Supplement 5: Definitions of clinical remission

Study ID	Time	mOCS	Exacerbation	Symptoms	Lung Function	Other	Attainment % (95% CI)
Yesilkaya 2024*	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1>10%	Stakeholders Agree	73.0 (61.4,82.6)
Oishi 2023							
D1*†	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5			68.5 (54.4,80.5)
D2	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5	EV1≥80%	BEC<300cells/uL AND FeNO <35 ppb	31.5 (19.5,45.6)
Pelaia 2023†	6m	None	None (6m)	ACT≥20	EV1≥80%		47.2 (38.3,56.3)
Hamada 2024							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23			44.9 (30.7,59.8)
D2*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23	EV1≥70%		26.5 (14.9,41.1)
D3	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23	EV1≥80%		24.5 (13.3,38.9)
Martinez-Moragon 2024*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	EV1≥80%		44.1 (33.8,54.8)
Padilla-Galo 2023†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥100ml		43.7 (33.1,54.7)
Gates 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1>10%		43.2 (27.1,60.5)
Pelaia 2024*†	24m	None	None (12m)	ACT≥20	EV1≥80%		42.1 (34.4,50.0)
Campisi 2023							
D1	12m	None	None (12m)				41.9 (30.5,53.9)
D2†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			40.5 (29.3,52.6)
D3*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	EV1≥80%		36.5 (25.6,48.5)
D4	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥100ml		
Breslavsky 2024							
D1†	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥100ml		
D2	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥10%		
D3*	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20	EV1≥80%		
D4	12m	None (12m)	None (12m)	ACT≥20	EV1/FVC≥75%		
D5	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1≥100ml		
D6	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1≥10%		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	EV1≥80%		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6<0.75	EV1/FVC≥75%		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	FEV1≥100ml		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	FEV1≥10%		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	EV1≥80%		
		None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	EV1/FVC≥75%		
		None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥100ml		
		None	None (12m)	ACT≥20			
		None	None (12m)	ACT≥20			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1.5			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤0.75			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)			
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	V1≥80% OR Δ≥-10%		
		None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)	V1≥80% OR Δ≥-5%		
		None (6m)	None (12m)	ACT≥20	V1≥80% OR Δ≥-5%		
					V1≥80%		
D1†	6m	None	None (6m)	ACQ6<1.5	FEV1≥100ml		
D2*	6m	None	None (6m)	ACQ6≤0.75	FEV1≥100ml		
Carpagnano 2024*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	V1≥80%		
Quarato 2024†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	V1≥80%		
Thomas 2024[b]							
D1†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1.5			
D2*	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1			
D3	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤0.75			
D4	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)			
D5†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	V1≥80% OR Δ≥-10%		
D6	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1	V1≥80% OR Δ≥-5%		
D7	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1 (6 & 12m)	V1≥80% OR Δ≥-5%		
Valverde-Monge 2024*†	Mean: 55m	<5mg	None	ACT≥20	V1≥80%		
Menzies-Gow 2022[b]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1≥100ml		
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6≤0.75	FEV1≥100ml		
Cilli 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6≤1 OR ACT≥20	V1≥80%		
Sposato 2023*†	Mean: 29m	None	None	ACT≥20	V1≥80%		
Menzies-Gow 2022[a]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1≥100ml		
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6≤0.75	FEV1≥100ml		
Numata 2022*†	Mean: 38m	None	None (12m)	CT≥20	V1≥80%		
McDowell 2023							
D1†	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5<1.5			
D2	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5<1.5			
D3	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5<1.5			
D4*†	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5<1.5	V1>LLN OR Δ≥-100ml		
D5	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5<1.5	V1>LLN OR Δ≥-5%		
D6	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5<1.5	V1>LLN OR Δ≥0		
D7	12m	≤5mg	None (12m)	CQ5≤0.75	V1>LLN OR Δ≥-100ml		
Moermans 2023*	12m	None	None (12m)	CQ5<1.5 OR ACT≥20	V1≥80% OR Δ≥10%	BEC<300cells/uL	
Hansen 2024*†	12m	None	None (12m)		V1>80%		

u kullanan 13 analizden; i (%62) altı soruluk iyonu (ACQ6) kullanmış ü (%31) ise beş soruluk iyonu (ACQ5) kullanmış

Astım semptom yükünü tanı için ACQ'yu kullanan 44 arasında, kontrolü tanımlam kullanılan eşiklerde önemli fa tespit edilmiş ancak;

- 1,5'ten düşük (44'ün 17'si [
- 0,75 veya daha düşük (on [

En yaygın olanlar

- ACQ'yu kullanan 13 analizden;
 - 8'i (%62) altı soruluk versiyonu (ACQ6) kullanmış
 - 4'ü (%31) ise beş soruluk versiyonu (ACQ5) kullanmış

- Astım semptom yükünü tanımlamak için ACQ'yu kullanan 44 tanım arasında, kontrolü tanımlamak için kullanılan eşiklerde önemli farklılıklar tespit edilmiş ancak;
 - 1,5'ten düşük (44'ün 17'si [%39])
 - 0,75 veya daha düşük (on [%23])

En yaygın olanlar

Online Supplement 5: Definitions of clinical remission

Study ID	Time	mOCS	Exacerbations	Symptoms	Lung Function	Other	Attainment % (95% CI)
Yesilkaya 2024*	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1>10%	Stakeholders Agree	73.0 (61.4,82.6)
Oishi 2023							
D1*†	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5			68.5 (54.4,80.5)
D2	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1≥80%	BEC<300cells/uL AND FeNO <35 ppb	31.5 (19.5,45.6)
Pelaia 2023†	6m	None	None (6m)	ACT≥20	FEV1≥80%		47.2 (38.3,56.3)
Hamada 2024							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥20	FEV1≥70%		44.9 (30.7,59.8)
D2*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥20	FEV1≥80%		26.5 (14.9,41.1)
D3	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥20	FEV1≥80%		24.5 (13.3,38.9)
Mar Pad				ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		44.1 (33.8,54.8)
Gatr				ACT≥20	ΔFEV1>-10%		43.7 (33.1,54.7)
Pela				ACT≥20	FEV1≥80%		43.2 (27.1,60.5)
Can							42.1 (34.4,50.0)
D							41.9 (30.5,53.9)
D							40.5 (29.3,52.6)
D							36.5 (25.6,48.5)
Brez							31.1 (20.8,42.9)
D							41.0 (25.6,57.9)
D							35.9 (21.2,52.8)
D							
D5	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		
D6	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥10%		
D7	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1≥80%		
D8	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6<1.5	FEV1/FVC≥75%		
D9	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		
D10	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥10%		
D11	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	FEV1≥80%		
D12	12m	None (12m)	None (12m)	ACQ6≤0.75	FEV1/FVC≥75%		
Portacci 2023*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		
D1†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
D2*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
Pavord 2023							
D1†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		
D2*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20			
Thomas 2024[a]							
D1†	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1.5			
D2*	12m	None (6m)	None (6m)	ACQ5≤1			
D3				ACQ5≤0.75			
D4				ACQ5≤1 (6 & 12m)			
D5				ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-10%		
D6				ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		
D7				ACQ5≤1 (6 & 12m)	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		
Magl				ACT≥20	FEV1≥80%		
Men:							
D1				ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		
D2				ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		
Carp				ACT≥20	FEV1≥80%		
Quar				ACT≥20	FEV1≥80%		
Thon							
D1				ACQ5≤1.5			
D2				ACQ5≤1			
D3				ACQ5≤0.75			
D4				ACQ5≤1 (6 & 12m)			
D5				ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-10%		
D6				ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		
D7				ACQ5≤1 (6 & 12m)	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		
Valve							
Men:							
D1				ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		
D2				ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		
CIII 2				ACQ6≤1 OR ACT≥20	FEV1≥80%		15.7 (11.7,20.4)
Spos				ACT≥20	FEV1≥80%		25.9 (15.3,39.0)
Men:							24.9 (21.1,29.0)
D1				ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		21.8 (17.2,27.0)
D2				ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		13.3 (9.6,17.7)
Numa				CT≥20			
McDo					FEV1≥80%		21.7 (7.5,43.7)
D1†				CQ5<1.5			
D2				CQ5<1.5			
D3				CQ5<1.5			
D4*				CQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-100n		21.2 (18.6,24.0)
D5				CQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-5%		19.4 (16.9,22.2)
D6				CQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥0		13.8 (11.6,16.2)
D7				CQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-100n		18.3 (15.7,21.1)
Moermans 2023*	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5≤0.75	FEV1>LLN OR Δ≥-100n		18.3 (15.7,21.1)
Hansen 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5 OR ACT≥20	FEV1>LLN OR Δ≥-10%		17.7 (15.2,20.5)
	12m	None	None (12m)	ACQ6≤1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-10%		11.9 (9.8,14.3)
					FEV1≥80%		21.2 (11.1,34.7)
					FEV1≥80%		19.4 (16.0,23.1)

- Tüm analizlerde akciğer fonksiyonunu ölçmek için FEV1 kullanılmıştır; ancak bir analizde bazı tanımlarda ek olarak FEV1/FVC kullanılmıştır

- 28 analizden;
 - 14'ünde (%50) klinik remisyonu belirlemek için FEV1 normalizasyonu kullanılmıştır
 - 8'inde (%29) başlangıç değerinden sapma kullanılmıştır
 - 6'sında (%21) bir dizi ölçüm kombinasyonu kullanılmıştır

- 30 tanımda FEV1 normalizasyonu kullanılmış;
 - 23'ünde (%77) öngörülen FEV1'in %80'i veya daha yüksek bir eşik değeri kullanılmış
 - 4'ünde (%13) ise normalin alt sınırı kullanılmış

Online Supplement 5: Definitions of clinical remission

Study ID	Time	mOC5	Exacerbations	Symptoms	Lung Function	Other	Attainment % (95% CI)
Yesilkaya 2024*	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1>10%	Stakeholders Agree	73.0 (61.4,82.6)
Oishi 2023							
D1††	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5			68.5 (54.4,80.5)
D2	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1≥80%	BEC<300cells/uL AND FeNO <35 ppb	31.5 (19.5,45.6)
Pelaia 2023‡	6m	None	None (6m)	ACT≥20	FEV1≥80%		47.2 (38.3,56.3)
Hamada 2024							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥20			44.9 (30.7,59.8)
D2††	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥20	FEV1≥70%		26.5 (14.9,41.1)
D3	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥20	FEV1≥80%		24.5 (13.3,38.9)
Martinez-Moragon 2024*‡	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		44.1 (33.8,54.8)
Padilla-Galo 2023‡	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		43.7 (33.1,54.7)
Gates 2024*‡	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1>-10%		43.2 (27.1,60.5)
Pelaia 2024*‡	24m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		42.1 (34.4,50.0)
Camacho 2023							
D1†				ACT≥20			41.9 (30.5,53.9)
D2†				ACT≥20			40.5 (29.3,52.6)
D3†				ACT≥20	FEV1≥80%		36.5 (25.6,48.5)
Breider 2023					ΔFEV1≥100ml		31.1 (20.8,42.9)
D1†				ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		41.0 (25.6,57.9)
D2†				ACT≥20	ΔFEV1≥10%		35.9 (21.2,52.8)
D3†				ACT≥20	FEV1≥80%		30.8 (17.0,47.6)
D4†				ACT≥20	FEV1/FVC≥75%		23.1 (11.1,39.3)
D5†				ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		41.0 (25.6,57.9)
D6†				ACQ6<1.5	ΔFEV1≥10%		38.5 (23.4,55.4)
D7†				ACQ6<1.5	FEV1≥80%		28.2 (15.0,44.9)
D8†				ACQ6<1.5	FEV1/FVC≥75%		20.5 (9.3,36.5)
D9†				ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		30.8 (17.0,47.6)
D10†				ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥10%		28.2 (15.0,44.9)
D11†				ACQ6≤0.75	FEV1≥80%		23.1 (11.1,39.3)
D12†				ACQ6≤0.75	FEV1/FVC≥75%		20.5 (9.3,36.5)
Porter 2023				ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		38.9 (17.3,64.3)
D1†				ACT≥20			37.6 (31.0,44.5)
D2†				ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		32.1 (25.6,39.2)
Pavoni 2023				ACT≥20			36.9 (31.0,43.1)
D1†				ACT≥20	FEV1≥80%		29.9 (22.5,38.0)
Thorpy 2023							
D1†				ACQ5≤1.5			34.9 (29.0,41.2)
D2†				ACQ5≤1			29.3 (23.7,35.4)
D3†				ACQ5≤0.75			22.9 (17.8,28.6)
D4†				ACQ5≤1 (6 & 12m)			18.9 (14.2,24.3)
D5†				ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-10%		27.6 (20.0,36.2)
D6†				ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		25.2 (17.9,33.7)
D7†				ACQ5≤1 (6 & 12m)	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		18.1 (11.8,25.9)
D8†				ACT≥20	FEV1≥80%		32.7 (24.2,42.2)
Magnum 2023							
D1†				ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		32.5 (18.6,49.1)
D2†				ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		22.5 (10.8,38.5)
Carpenter 2023				ACT≥20	FEV1≥80%		30.5 (25.0,36.4)
Quaranta 2023				ACT≥20	FEV1≥80%		30.0 (11.9,54.3)
Thorpy 2023							
D1†				ACQ5≤1.5			27.2 (20.5,34.7)
D2†				ACQ5≤1			22.8 (16.6,30.1)
D3†				ACQ5≤0.75			11.7 (7.2,17.7)
D4†				ACQ5≤1 (6 & 12m)			12.3 (7.7,18.4)
D5†				ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-10%		23.4 (12.3,38.0)
D6†				ACQ5≤1	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		19.1 (9.1,33.3)
D7†				ACQ5≤1 (6 & 12m)	FEV1≥80% OR Δ≥-5%		10.6 (3.5,23.1)
D8†				ACT≥20	FEV1≥80%		27.0 (22.9,31.5)
Valverde 2023							
Menzies-Gow 2022[b]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		25.9 (21.0,31.4)
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		15.7 (11.7,20.4)
Cilli 2024*‡	12m	None	None (12m)	ACQ6≤1 OR ACT≥20	FEV1≥80%		25.9 (15.3,39.0)
Sposato 2023*‡	Mean: 29m	None	None	ACT≥20	FEV1≥80%		24.9 (21.1,29.0)
Menzies-Gow 2022[a]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		21.8 (17.2,27.0)
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		13.3 (9.6,17.7)
Numata 2022*‡	Mean: 38m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		21.7 (7.5,43.7)
McDowell 2023							
D1†	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5			21.2 (18.6,24.0)
D2	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5		≤2 puffs SABA / day	19.4 (16.9,22.2)
D3	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5		No SABA	13.8 (11.6,16.2)
D4*‡	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-100ml		18.3 (15.7,21.1)
D5	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-5%		18.3 (15.7,21.1)
D6	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥0		17.7 (15.2,20.5)
D7	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5≤0.75	FEV1>LLN OR Δ≥-100ml		11.9 (9.8,14.3)
Moermans 2023*	12m	None	None (12m)	ACQ9<1.5 OR ACT≥20	FEV1≥80% OR Δ≥10%	BEC<300cells/uL	21.2 (11.1,34.7)
Hansen 2024*‡	12m	None	None (12m)	ACQ6≤1.5	FEV1≥80%		19.4 (16.0,23.1)

- Başlangıç değerine göre FEV1'deki değişimi kullanan 29 tanım arasında önemli farklılıklar tespit edilmiş ancak en yaygın olanlar;

➤ En az 100 mL'lik bir iyileşme (13 [%45])

➤ Öngörülen FEV1 yüzdesinde %5'ten fazla olmayan bir düşüş (beş [%17])

➤ Öngörülen FEV1 yüzdesinde en az %10'luk bir artış (dört [%14])

Online Supplement 5: Definitions of clinical remission

Study ID	Time	mOCS	Exacerbations	Symptoms	Lung Function	Other	ainment % (95% CI)
Yesilkaya 2024*	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1>10%	Stakeholders Agree	0 (61.4,82.6)
Oishi 2023							
D1††	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5			5 (54.4,80.5)
D2	12m	None	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1≥80%	BEC<300cells/uL AND FeNO <35 ppb	5 (19.5,45.6)
Pelaia 2023†	6m	None	None (6m)	ACT≥20	FEV1≥80%		2 (38.3,56.3)
Hamada 2024							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23			9 (30.7,59.8)
D2*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23	FEV1≥70%		5 (14.9,41.1)
D3	12m	None	None (12m)	ACQ6<0.75 OR ACT≥23	FEV1≥80%		5 (13.3,38.9)
Martinez-Moragon 2024*†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		1 (33.8,54.8)
Padilla-Galo 2023†	12m	None	None (12m)	ACT≥20	ΔFEV1≥100ml		7 (33.1,54.7)
Gates 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1>-10%		2 (27.1,60.5)
Pelaia 2024*†	24m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		1 (34.4,50.0)
Campisi 2023							
D1							9 (30.5,53.9)
D2†							5 (29.3,52.6)
D3*†					FEV1≥80%		5 (25.6,48.5)
D4					ΔFEV1≥100ml		1 (20.8,42.9)
Breslavsky 2023							
D1†					ΔFEV1≥100ml		0 (25.6,57.9)
D2					ΔFEV1≥10%		9 (21.2,52.8)
D3*					FEV1≥80%		8 (17.0,47.6)
D4					FEV1/FVC≥75%		1 (11.1,39.3)
D5					ΔFEV1≥100ml		0 (25.6,57.9)
D6					ΔFEV1≥10%		5 (23.4,55.4)
D7					FEV1≥80%		2 (15.0,44.9)
D8					FEV1/FVC≥75%		5 (9.3,36.5)
D9					ΔFEV1≥100ml		8 (17.0,47.6)
D10					ΔFEV1≥10%		2 (15.0,44.9)
D11					FEV1≥80%		1 (11.1,39.3)
D12					FEV1/FVC≥75%		5 (9.3,36.5)
Portacci 2023					ΔFEV1≥100ml		9 (17.3,64.3)
D1†							6 (31.0,44.5)
D2*†							1 (25.6,39.2)
Pavord 2023							
D1†							9 (31.0,43.1)
D2*†					FEV1≥80%		9 (22.5,38.0)
Thomas 2023							
D1†							9 (29.0,41.2)
D2*							3 (23.7,35.4)
D3							9 (17.8,28.6)
D4							9 (14.2,24.3)
D5†							6 (20.0,36.2)
D6					FEV1≥80% OR Δ≥-10%		2 (17.9,33.7)
D7					FEV1≥80% OR Δ≥-5%		1 (11.8,25.9)
Maglio 2023					FEV1≥80%		7 (24.2,42.2)
Menzies-Gow 2022[b]							
D1†					ΔFEV1≥100ml		5 (18.6,49.1)
D2*					ΔFEV1≥100ml		5 (10.8,38.5)
Carpagnano 2023					FEV1≥80%		5 (25.0,36.4)
Quarato 2023					FEV1≥80%		0 (11.9,54.3)
Thomas 2023							
D1†							2 (20.5,34.7)
D2*							8 (16.6,30.1)
D3							7 (7.2,17.7)
D4							3 (7.7,18.4)
D5†					FEV1≥80% OR Δ≥-10%		4 (12.3,38.0)
D6					FEV1≥80% OR Δ≥-5%		1 (9.1,33.3)
D7					FEV1≥80% OR Δ≥-5%		6 (3.5,23.1)
Valverde-Monge 2023					FEV1≥80%		0 (22.9,31.5)
Menzies-Gow 2022[a]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		9 (21.0,31.4)
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		7 (11.7,20.4)
Cilli 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6≤1 OR ACT≥20	FEV1≥80%		9 (15.3,39.0)
Sposato 2023*†	Mean: 29m	None	None	ACT≥20	FEV1≥80%		9 (21.1,29.0)
Menzies-Gow 2022[a]							
D1†	12m	None	None (12m)	ACQ6<1.5	ΔFEV1≥100ml		8 (17.2,27.0)
D2*	12m	None	None (12m)	ACQ6≤0.75	ΔFEV1≥100ml		3 (9.6,17.7)
Numata 2022*†	Mean: 38m	None	None (12m)	ACT≥20	FEV1≥80%		7 (7.5,43.7)
McDowell 2023							
D1†	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5			2 (18.6,24.0)
D2	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5		≤2 puffs SABA / day	4 (16.9,22.2)
D3	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5		No SABA	8 (11.6,16.2)
D4*†	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-10%		8 (15.7,21.1)
D5	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥-5%		3 (15.7,21.1)
D6	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5<1.5	FEV1>LLN OR Δ≥0		7 (15.2,20.5)
D7	12m	≤5mg	None (12m)	ACQ5≤0.75	FEV1>LLN OR Δ≥-10%		9 (9.8,14.3)
Moermans 2023*	12m	None	None (12m)	ACQ9<1.5 OR ACT≥20	FEV1≥80% OR Δ≥10%	BEC<300cells/uL	2 (11.1,34.7)
Hansen 2024*†	12m	None	None (12m)	ACQ6≤1.5	FEV1≥80%		4 (16.0,23.1)

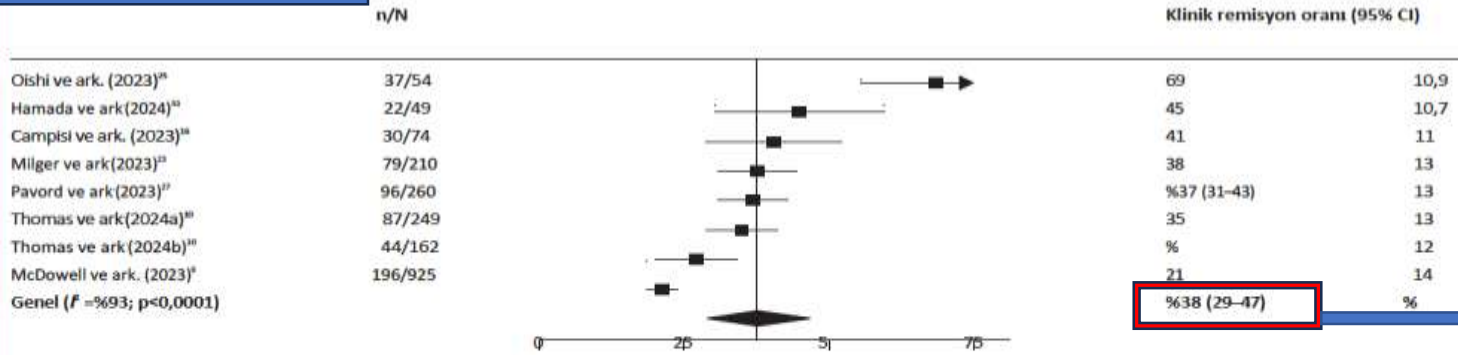
- Klinik remisyon tanımları içinde ek bileşenleri inceleyen çok az sayıda analiz vardı ancak 28 analizden;

➤2 analiz (%7) T2 biyobelirteçlerini içeriyordu

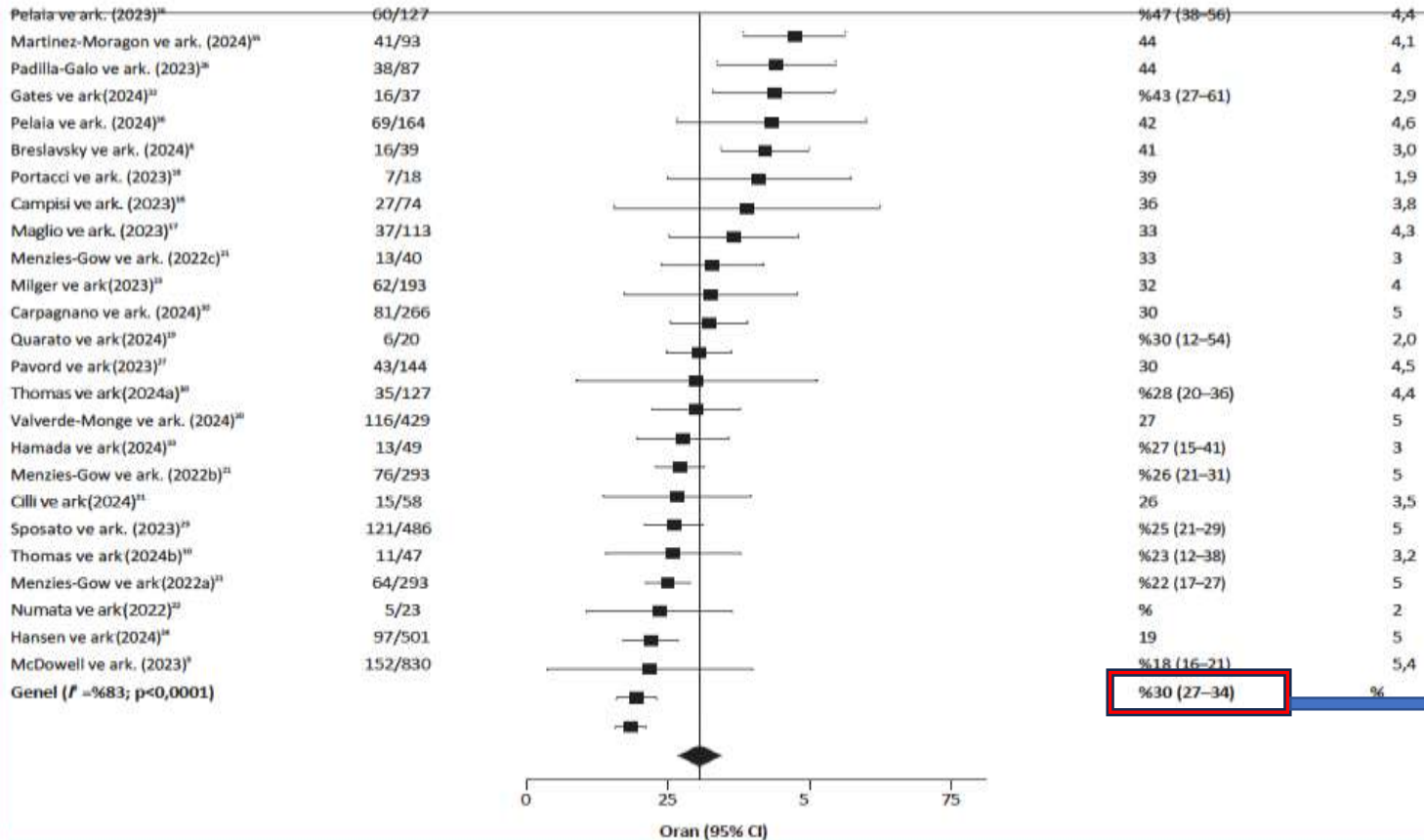
➤1 analiz (%4) klinik remisyonun sağlandığına dair paydaşların mutabakatını içeriyordu

➤1 analiz (%4) bazı tanımlarında kısa etkili β-agonist (SABA) kullanımını içeriyordu

A Klinik remisyonun üç bileşenli tanımı



B Klinik remisyonun dört bileşenli tanımı



• Klinik remisyonun üç bileşenli tanımını inceleyen sekiz analiz arasında, klinik remisyon ulaşan hastaların birleştirilmiş oranı %38 idi (95% CI 29–47; $I^2=93\%$)

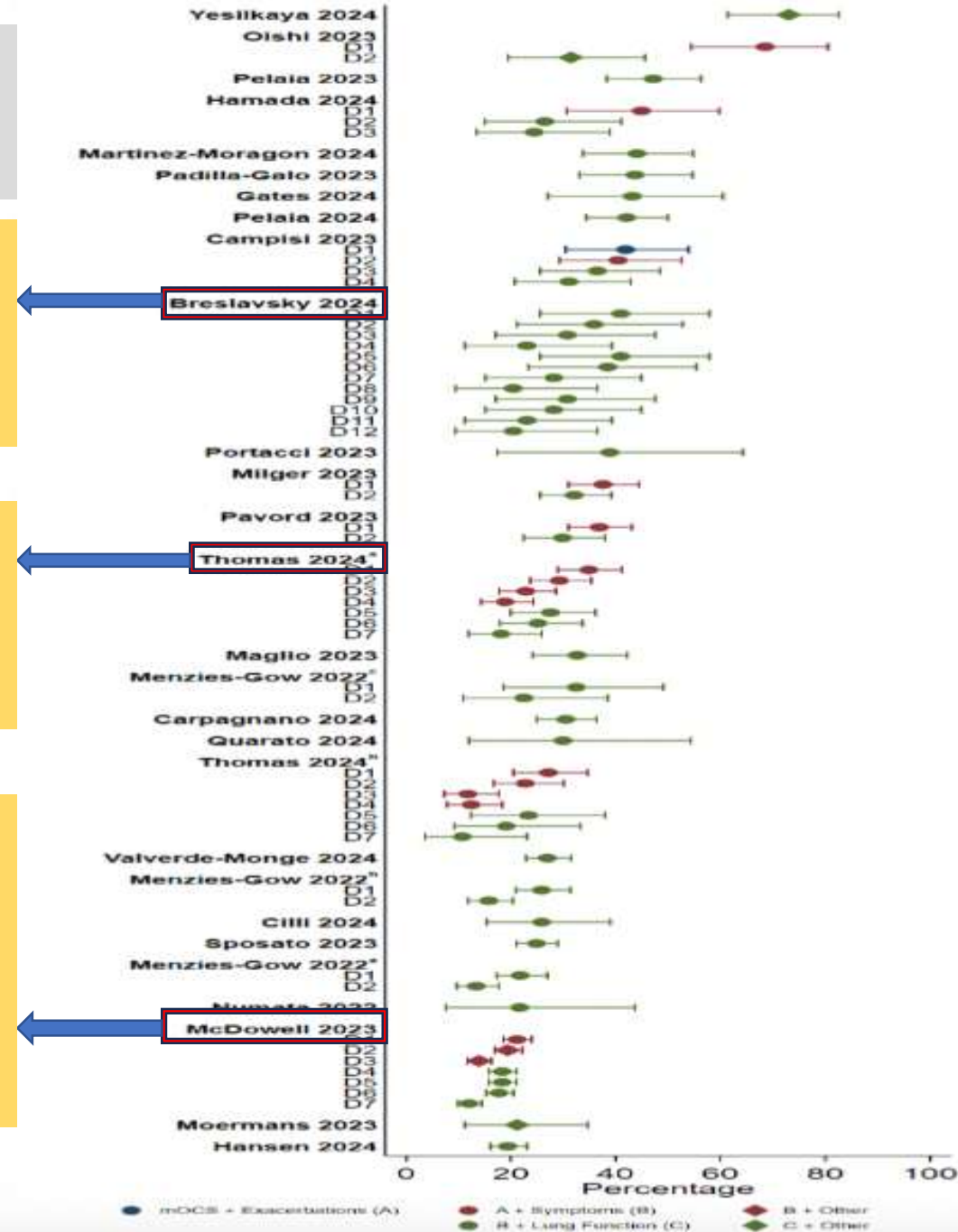
• Dört bileşenli tanımını uygulayan 25 analiz arasında, klinik remisyon ulaşan hastaların birleştirilmiş oranı %30 idi (27–34; $I^2=83\%$)

- Farklı tanımları inceleyen birkaç çalışmada da klinik remisyon ulaşanların oranında önemli farklılıklar vardı

- İsrail'de yapılan ve 12 dört bileşenli tanımı inceleyen Breslavsky ve ark. 8 çalışmasında klinik remisyon oranları %20,5 ile %41,0 arasında değişmiştir

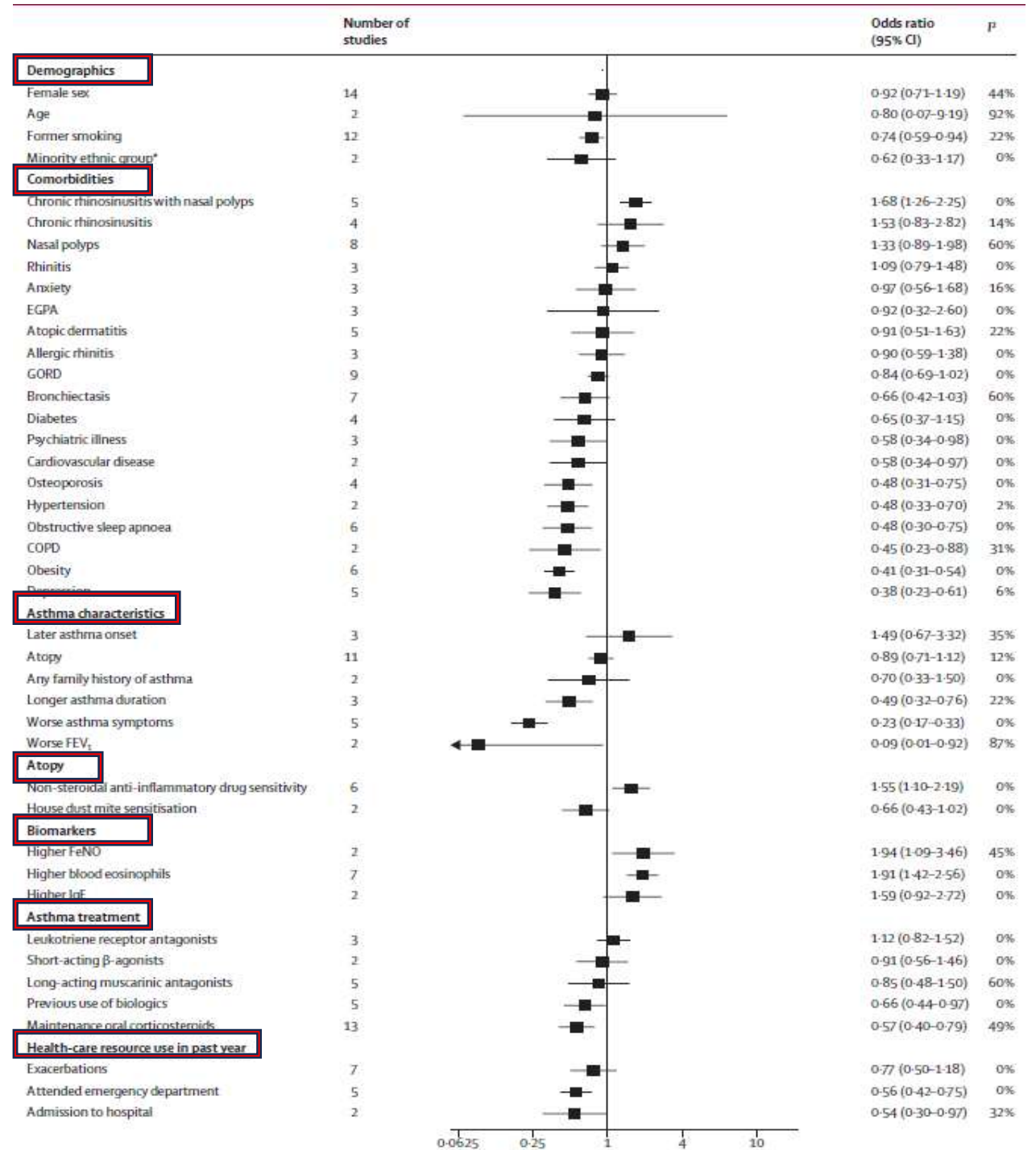
- Avustralyalı hastaları inceleyen ve dört üç bileşenli tanımı benimseyen Thomas ve ark. çalışmasında klinik remisyon oranları %18,9 ile %34,9 arasında değişmiştir

- İngiltere'de yapılan McDowell ve ark. çalışmasında, klinik remisyon elde etmek için hastaların SABA kullanmaması şartının, benzer bir üç bileşenli tanıma kıyasla başarı oranlarını %21,2'den %13,8'e düşürdüğü bulunmuştur



- Klinik remisyona ulaşan ve ulaşmayan hastaların özelliklerini karşılaştıran 19 çalışmadan;
 - Demografik özellikler
 - Komorbiditeler
 - Astım özellikleri
 - Atopi
 - Biyobelirteçler
 - Tedaviler
 - Sağlık hizmetleri kaynak kullanımı

Yukarıdaki verileri kapsayan 78 potansiyel korelasyonla ilgili 237 OR çıkarılmış



- Demografik özellikler açısından;

❑ Cinsiyete göre (OR 0,92 [%95 CI 0,71–1,19]; $p=0,51$; $I^2=44\%$)

VEYA

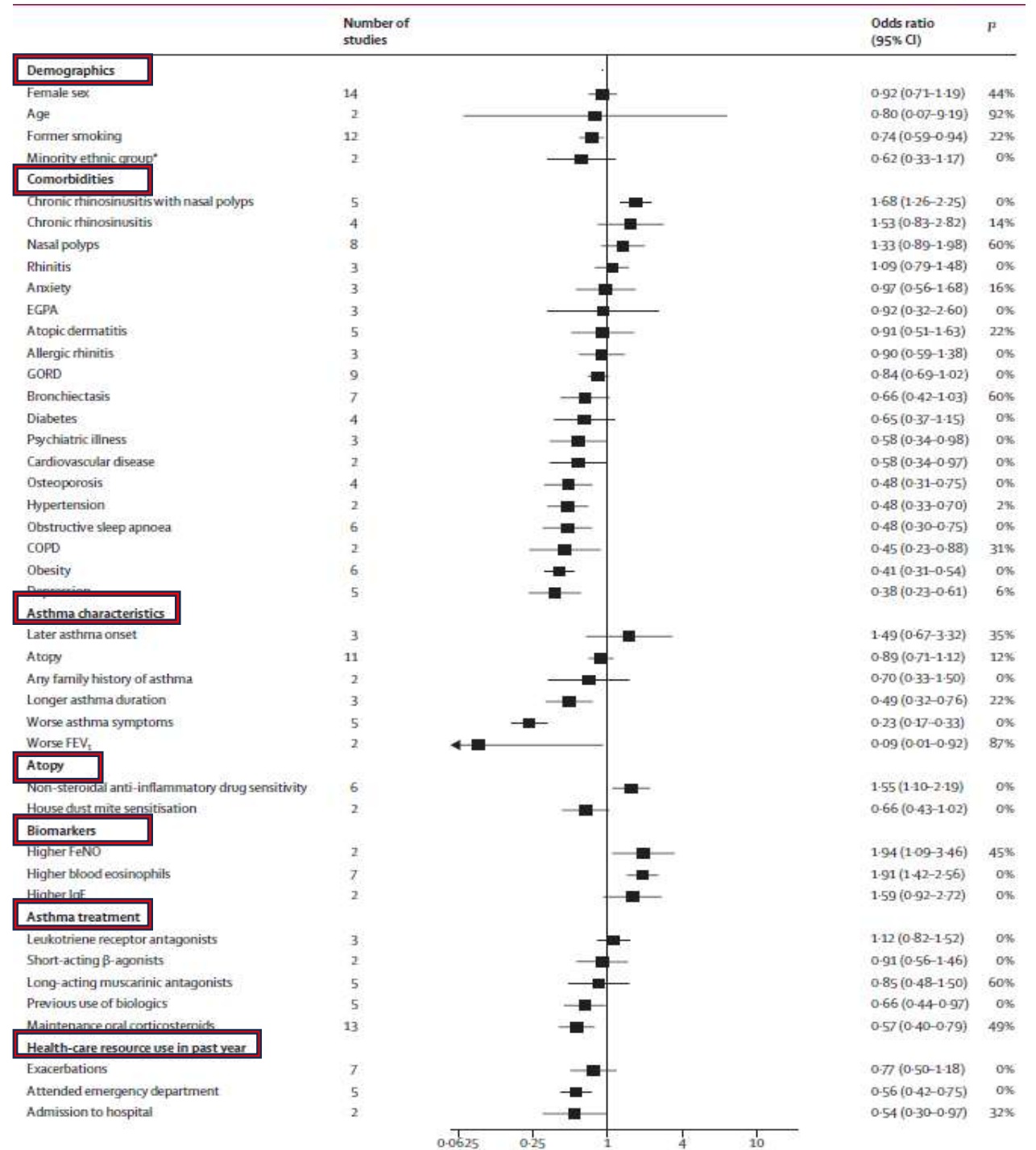
❑ Yaşa göre (0,80 [0,07–9,19]; $p=0,85$; $I^2=92\%$)

Klinik remisyon oranlarında bir fark bulanamamış

ANCAK



- Eski veya mevcut sigara içenler arasında hiç sigara içmemişlere göre klinik remisyon oranlarının daha düşük olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmuştur (0,74 [0,59–0,94]; $p=0,013$; $I^2=22\%$)



SONUÇLAR

- Klinik remisyonun önündeki engeller olarak çeşitli komorbiditeler tespit edildi;
 - ✓ Depresyon
 - ✓ Obezite
 - ✓ Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)
 - ✓ Obstrüktif uyku apnesi
 - ✓ Osteoporoz

SONUÇLAR

FEV1 değeri daha kötü hastalar

Astım semptomları daha şiddetli hastalar

Astım süresi daha uzun olan hastalar

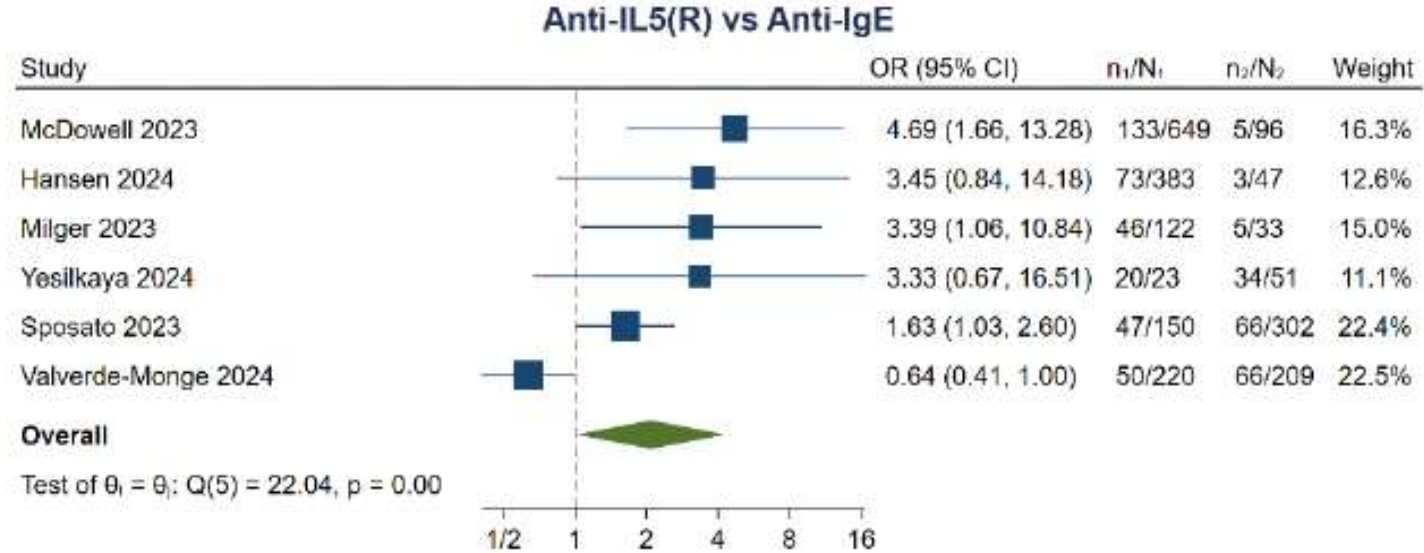
Klinik remisyon elde etme olasılığının daha düşük olduğuna dair tutarlı kanıtlar bulundu

SONUÇLAR

- Oral kortikosteroidlerin idame tedavisi, biyolojik ilaçların önceki kullanımı gibi, tutarlı bir şekilde daha düşük klinik remisyon oranları ile ilişkiliydi
- Son 12 ayda daha fazla sağlık hizmeti kullanımı, özellikle hastaneye yatışlar ve acil servis ziyaretleri için, daha düşük klinik remisyon oranları ile ilişkiliydi
- FeNO ve kan eozinofilleri dahil olmak üzere daha yüksek T2 biyobelirteçleri, klinik remisyonu kolaylaştırıcı faktörlerdi

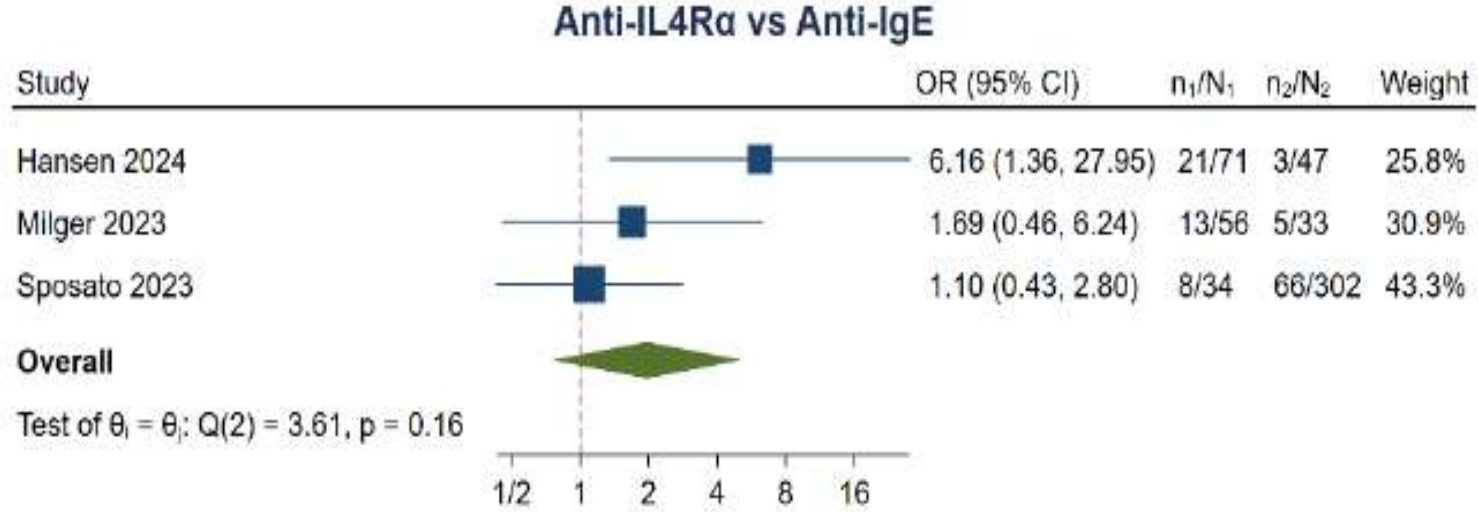
SONUÇLAR

- Altı çalışma, biyolojik sınıflarına göre klinik remisyonun elde edilmesine ilişkin veriler sağlamıştır



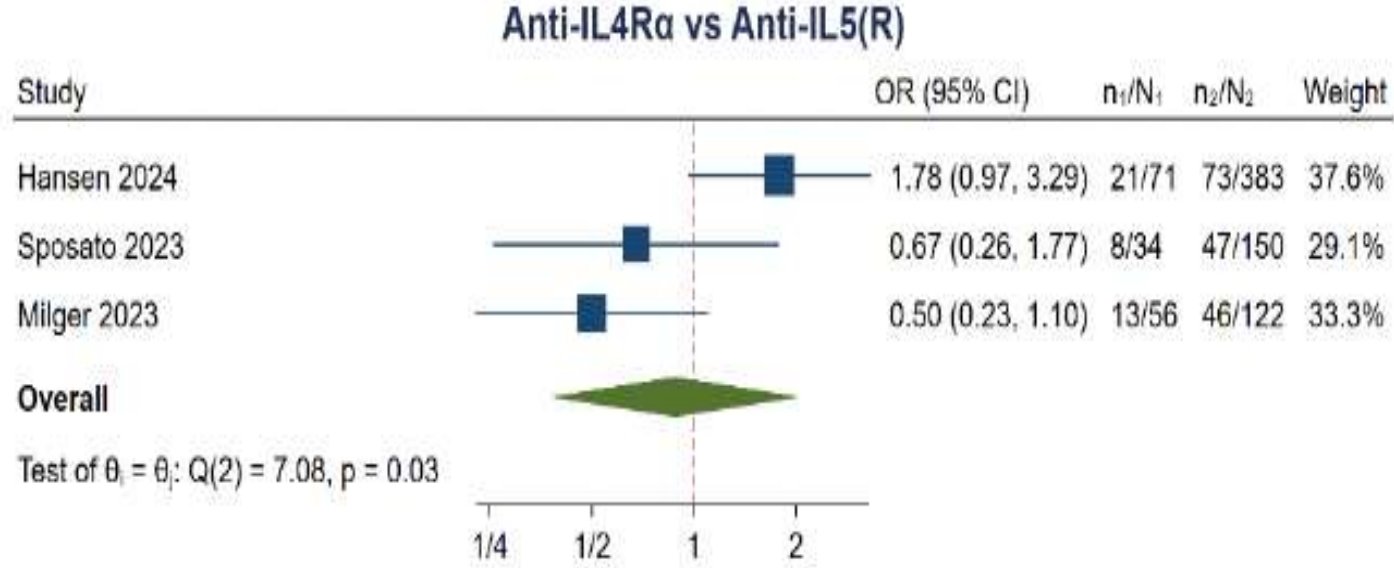
Anti-IgE verilen hastalara kıyasla anti-IL-5(R) verilen hastalarda daha yüksek klinik remisyon oranları gözlemlenmiştir (OR 2,08 [%95 CI 1,02–4,27]; $p=0,045$; $I^2=77\%$)

SONUÇLAR



Anti-IgE tedavisi alan hastalara kıyasla anti-IL4Rα tedavisi alan hastalarda da daha yüksek klinik remisyon oranları gözlemlenmiştir (1,96 [0,76–5,08]; $p=0,17$; $I^2=45\%$), ancak bu ilişkinin büyüklüğü belirsiz ve anlamlı değildir

SONUÇLAR



Üç çalışma, anti-IL-5(R) ve anti-IL-4Rα ile tedavi edilen hastalar arasında klinik remisyon oranlarını karşılaştırmış, iki grup arasında fark olduğuna dair çok az kanıt bulunmuş (0,88 [0,38–2,05]; $p=0,77$; $I^2=72\%$) ve çalışmalar arasında önemli heterojenlik gözlemlenmiştir

SONUÇLAR

Eski sigara kullanımı

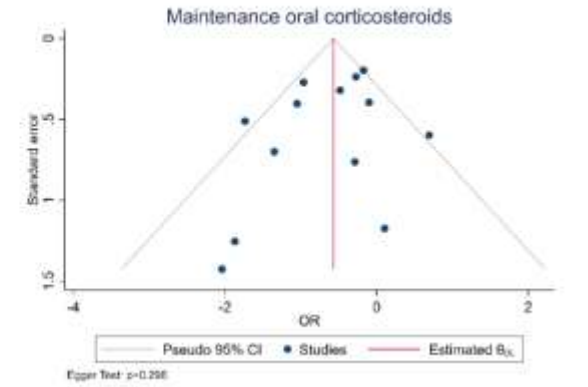
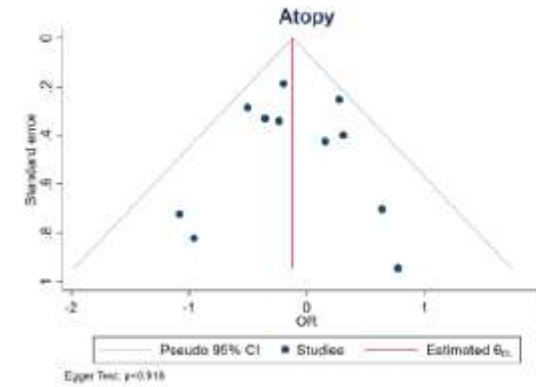
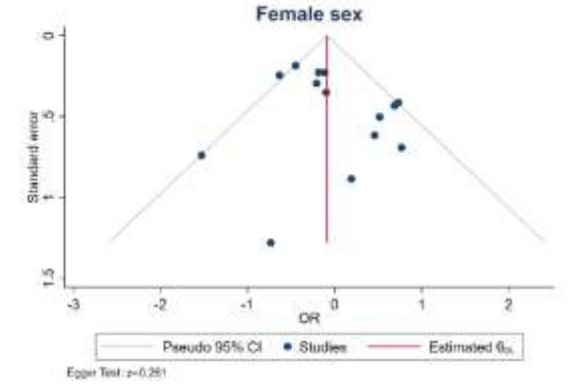
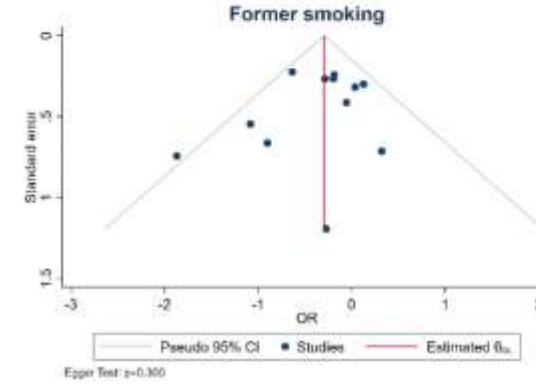
Cinsiyet

Atopi

Oral kortikosteroidler

Klinik remisyonla ilişkisi
konusunda küçük çalışma
etkilerine dair herhangi bir kanıt
bulunamamıştır

Online Supplement 14: Examination of small-study effects



SONUÇLAR

- Post-hoc analizde, FEV1 eşikleri normalizasyona (31% [95% CI 27–36]; $I^2=81\%$) veya başlangıç değerinden değişime (32% [27–38]; $I^2=69\%$) dayandığında, dört bileşenli klinik remisyon tanımının birleştirilmiş başarısı benzerdi
- Daha ileri post-hoc analizlerde, popülasyonları çakışmış olabilecek beş çalışmayı hariç tuttuğumuzda sonuçlarımız büyük ölçüde değişmemiştir

TARTIŞMA

- Klinik remisyon, biyolojik ilaçlarla tedavi edilen şiddetli astımlı hastaların azınlığı için ulaşılabilir bir tedavi hedefidir, ancak çalışmalar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır
- Klinik remisyonun önündeki birkaç engel tespit edilmiştir;
 - ✓ Astımın daha uzun sürmesi
 - ✓ Semptom kontrolünün ve akciğer fonksiyonunun daha kötü olması
 - ✓ Oral kortikosteroidlerin idame tedavisinde kullanılması
 - ✓ Sağlık hizmetleri kaynaklarının daha fazla kullanılması
 - ✓ Anti-IgE ilaçlarla tedavi

TARTIŞMA

- Obezite ve depresyon gibi komorbiditelerin varlığı, klinik remisyonun önündeki önemli pulmoner olmayan engeller olarak tespit edilmiştir
- Klinik remisyonun tanımları, çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermekte ve klinik remisyon elde eden hastaların oranını etkilemektedir

TARTIŞMA

- Süper yanıt, şiddetli astımda tedavi yanıtının alternatif bir bileşik ölçüsü olarak ortaya çıkmıştır
- Süper yanıt, üç veya daha fazla kriterde (en az iki ana kriter dahil) iyileşme gerektirir



TARTIŞMA

- Klinik remisyon ve süper yanıt tanımları arasında önemli ölçüde örtüşme olsa da, klinik remisyon basit bir tedavi yanıtı ölçüsünün ötesine geçer
 - Tüm alanlarda minimal aktiviteye sahip daha iddialı bir hastalık durumunu temsil eder, uzun vadede hastalığın seyrini ve ilerlemesini değiştirme potansiyeline sahiptir
- Çalışmadaki bulgularla uyumlu olarak, çeşitli çalışmalar obezite, daha uzun hastalık süresi, komorbiditelerin varlığı ve daha düşük kan eozinofil sayılarının **biyolojik ilaçlara yanıtın önündeki önemli engeller** olduğunu belirlemiştir

TARTIŞMA

- Önceki çalışmalar, hastalığın şiddetinin artmasının biyolojik ilaçlara verilen yanıtın artmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir
- Bu durum, incelediğimiz çalışmadaki bulgular ile çelişmekle birlikte, biyolojik tedavi öncesinde en şiddetli bozukluğu olan hastaların klinik remisyona ulaşmak için en büyük iyileşmeye ihtiyaç duymaları nedeniyle beklenen bir durumdur

TARTIŞMA

- Klinik remisyon, şiddetli astımı olan hastalar için önemli bir tedavi hedefi olarak ortaya çıkmış ve son zamanlarda birçok ulusal kılavuzda benimsenmiştir
- Bu çalışmadaki sonuçlar, biyolojik ilaçlarla tedavi edilen hastaların az bir kısmında klinik remisyonun elde edilebileceğini göstermektedir
- Çalışmalar arasında gözlemlenen klinik remisyon oranlarındaki önemli farklılıklar, muhtemelen popülasyonlar arasındaki farklılıkları yansıtmaktadır
 - Klinik remisyon oranları en yüksek; astım şiddeti, hastalık süresi ve tedavi yükü daha düşük olan daha sağlıklı popülasyonlarda gözlemlenmiştir

TARTIŞMA

- Bu faktörler, çalışmalar içinde klinik remisyonun önündeki önemli engeller olarak da tanımlanmıştır ve klinik remisyon oranlarını artırmak için, tedaviye bağlı zararların ve kalıcı hava akımı obstrüksiyonunun gelişmesinden önce, etkili biyolojik tedavi ile erken müdahale gerektiğini gösterebilir
- Bu çalışmadaki sonuçlar, biyolojik seçiminin klinik remisyonun önemli bir itici gücü olabileceğini göstermektedir
- Anti-IgE ilaçlarına kıyasla anti-IL-5(R) ve anti-IL-4R α biyolojiklerinin üstün steroid tasarruf etkileri göz önüne alındığında, bu belki de şaşırtıcı değildir

TARTIŞMA

- Bununla birlikte, biyolojik tedavilerin bu karşılaştırmaları, farklı biyolojik seçim kriterleri nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır ve daha hedefli anti-IgE kullanımı, muhtemelen daha yüksek klinik remisyon oranlarına yol açabilir
- Sonuçlar, komorbiditelerin varlığının klinik remisyon oranları üzerinde önemli bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir
- Bu da, klinik remisyon oranlarını artırmak için komorbiditelere özel önem veren daha bütünsel bir tedavi yaklaşımının gerekli olabileceğini düşündürmektedir

TARTIŞMA

- Özellikle obezite ve depresyonun klinik remisyonun önündeki önemli engeller olduğu tutarlı bir şekilde tespit edilmiştir ve daha önce de şiddetli astım semptomlarının yükünde cinsiyet farklılıklarını etkilediği bildirilmiştir
- Obezite ile düşük klinik remisyon oranları arasındaki güçlü ilişki kısmen kortikosteroidlerin toksisitesinden kaynaklanıyor olabilir, ancak obezite pulmoner fonksiyonun azalması, astım semptomlarının kötüleşmesi ve kortikosteroid direnci ile de ilişkilidir
- Astım ve eşlik eden obezite hastaları genellikle heterojen bir inflamatuvar profil sergilerler ve bu da hedefe yönelik biyolojik tedavilerin etkinliğini azaltabilir

TARTIŞMA

- Benzer şekilde, depresyon ve anksiyete daha önce şiddetli astımı olan hastalarda daha kötü hastalık kontrolü ve artan alevlenmelerle ilişkilendirilmiş ve biyolojik tedaviye yanıtın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir
- Astım ve depresyon semptomları, nefes darlığı ve solunum bozukluğu dahil olmak üzere büyük ölçüde örtüşmektedir ve bu da semptomların yanlış değerlendirilmesine ve tedavinin uygun olmayan şekilde yoğunlaştırılmasına neden olabilir
- Bilgimiz dahilinde, etnik kökenin etkisini araştıran sadece iki çalışma vardır ve bu faktörler astım sağlık sonuçlarının önemli belirleyicileri olmasına rağmen, sosyoekonomik duruma göre klinik remisyonadaki farklılıkları değerlendiren hiçbir çalışma yoktur

TARTIŞMA

- Klinik remisyon oranlarının kullanılan tanımlara oldukça duyarlı olduğunu tespit edilmiş; ancak en uygun tanım konusunda çok az fikir birliği bulunmaktadır
- Klinik remisyonun oral kortikosteroidlerin kesilmesini gerektirdiği konusunda yaygın bir fikir birliği olsa da, remisyonun ilan edilebilmesi için kortikosteroidlerin ne kadar süreyle kesilmesi gerektiği konusunda hala farklılıklar bulunmaktadır
- Alevlenmelerin stokastik ve mevsimsel doğası göz önüne alındığında, bazı çalışmalarda kullanılan 6 aylık süre, bir hastanın alevlenme yaşamadığını ilan etmek için yeterli olmayabilir

TARTIŞMA

- Semptomların nasıl değerlendirildiğine dair de çok az fikir birliği olduğunu ve çalışmalar arasında, özellikle ACQ için eşik değerlerinde önemli farklılıklar olduğu görüldü
- Önceki araştırmalar, iyi kontrol edilen astımı tanımlamak için optimal ACQ kesme noktasının 0,75 olduğunu ve klinik remisyonu tanımlamak için daha yaygın olarak kullanılan 1,5 kesme noktasından ziyade bu daha sağlam eşik değerinin kullanılmasının tercih edilebilir olabileceğini göstermektedir

TARTIŞMA

- ACT için kullanılan eşik değerlerde bir miktar tutarlılık tespit edildi; çoğu çalışmada kontrolü tanımlamak için en az 20 puanlık bir eşik değeri kullanılıyordu
- ACT ve ACQ, kontrolsüz astımı tanımlamada orta ila önemli düzeyde uyum gösteriyor; ancak, semptomları ölçmek için kullanılan spesifik yöntemlerin klinik remisyon oranlarını nasıl etkilediğini anlamak için daha fazla çalışma yapılması gerekiyor

TARTIŞMA

- Çalışmalarda genellikle akciğer fonksiyonunu ölçmek için FEV1 kullanılmış olsa da, eşik değerler önemli ölçüde farklılık göstermiş ve normalleşme mi yoksa başlangıç değerinden sapma mı en uygun ölçüt olduğu konusunda çok az fikir birliği sağlanabilmiştir
- Biyolojik ilaçlar alan birçok hastada, akciğer fonksiyonlarının hızla bozulmasıyla ilişkili olan alevlenmelerin önemli ve uzun vadeli yükü göz önüne alındığında, akciğer fonksiyonlarının normalleşmesi birçok hasta için gerçekçi bir tedavi hedefi olmaktan uzaktır
- Tersine, akciğer fonksiyonundaki değişikliklerin ölçülmesi, tedaviye yanıt olmaktan ziyade bir hastalık durumu olarak klinik remisyon kavramıyla tutarlı olmayabilir

TARTIŞMA

- Klinik remisyonun uygun tanımları hakkındaki tartışmalar muhtemelen gelişmeye devam edecek ve bazı uzmanlar, reliver kullanımı, hava yolu iltihabı ve astımın iş veya eğitim üzerindeki etkisinin de dikkate alınması gerektiğini öne sürüyor
- Her halükarda, klinik remisyonun sağlık hizmetleri ve araştırma amaçları için yararlı bir sonuç haline gelmesi için, hastalar da dahil olmak üzere şiddetli astım topluluğunun, belirli araçlar ve eşikler içeren standart bir tanım üzerinde anlaşması gerekmektedir

TARTIŞMA

- Çalışmamızda dikkate alınması gereken birkaç sınırlama bulunmaktadır
- Çalışmalar arasında klinik remisyon oranlarında önemli farklılıklar tespit edilmiş, bu nedenle toplu tahminleri bireysel hasta gruplarına uygularken dikkatli olunmalıdır
- Faktörler arasında karşılaştırma yapabilmek için klinik remisyonun korelasyonlarını kategorik değişkenlerle sınırlandırılmış; ancak sürekli karşılaştırmalar sunulmakta ve belirli faktörlerin daha hedefli bir sentezini yapmak isteyenler için yararlı bir başlangıç noktası sağlamaktadır

TARTIŞMA

- Dahil edilen çalışmalar genel olarak orta veya yüksek düzeyde önyargı riski taşımaktaydı ve tezepelumab ile tedavi edilen hastaların klinik remisyonunu araştıran herhangi bir çalışma tespit edilememiştir
- Klinik remisyonun korelasyonlarını araştırılırken, çoğu ilişki tek değişkenliydi ve bu nedenle karıştırıcı faktörlere açıktı
- Klinik remisyonun nedensel faktörlerini ve özellikle hangi komorbiditelerin astım şiddetinin veya önceki kortikosteroid yükünün belirteçleri değil, klinik remisyonun bağımsız engelleri olduğunu anlamak için ek çok değişkenli modelleme çalışmalarına ihtiyaç vardır

TARTIŞMA

- Sonuç olarak, klinik remisyon, biyolojik tedavi gören şiddetli astımlı hastaların azınlığı için ulaşılabilir bir tedavi hedefidir
- Daha uzun hastalık süresi, daha yüksek hastalık şiddeti ve komorbiditelerin varlığı, klinik remisyonun önündeki önemli engeller olarak tanımlanmış olup, daha erken müdahale veya tedavi edilebilir özellikler yaklaşımlarına uygun olabilir
- Klinik remisyon tanımları, çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermiş ve başarıyı önemli ölçüde etkilemiştir, bu da acil olarak konsensüs odaklı tanımların geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir



H. Otaturk