



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

Wniosek o objęcie refundacją leków

- 1)Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań,
150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka,
kod EAN 5909990708406;**
- 2)Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań,
75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka,
kod EAN 5909990708376;**

w ramach programu lekowego:

**Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej
omalizumabem (ICD-10 J 45)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-2/2012

Data ukończenia: sierpień 2012

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████: wyszukiwanie w bazach publikacji medycznych, ocena analizy klinicznej, ocena analizy ekonomicznej, ocena analizy wpływu na budżet, ocena analizy racjonalizacyjnej, opracowanie dokumentu Analiza Weryfikacyjna;
2. ██████████: koordynacja prac, opracowanie dokumentu Analiza Weryfikacyjna;
3. ██████████: przegląd rekomendacji, korespondencja z ekspertami klinicznymi;
4. ██████████: ocena analizy wpływu na budżet, ocena analizy racjonalizacyjnej, opracowanie dokumentu Analiza Weryfikacyjna;
5. ██████████: pomoc w pozyskaniu tekstów publikacji.

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE); data wpłygnięcia do Agencji	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████ ██████████	Tak 10.07.2012	Nie	Tak
██████████████████ ██████████████████	Nie (ekspert wskazał innego eksperta)	Nie dotyczy	Nie dotyczy
██████████████████ ██████████████████████████████	Tak 16.07.2012	Nie	Tak
██████████████████ ██████████████████████████	Tak 05.07.2012	Nie	Tak
██████████████████ ██████████████████████████	Tak 04.07.2012	Nie	Tak
██████████████████ ██████████████████████████	Tak 05.07.2012	Tak	Tak
██████████████████ ██████████████████████████	Tak 15.07.2012	Nie	Tak

*w związku z wpływaniem do AOMT większości opinii eksperckich, AOTM nie wystąpił dodatkowo do wskazanego eksperta,

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej: nie dotyczy

Wykaz skrótów

ACT – (ang. <i>asthma control test</i>) test kontroli astmy
ACQ – (ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i>) kwestionariusz oceniający kontrolę astmy
Agencja, AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AIAT – aminotransferaza alaninowa
AspAT – aminotransferaza asparagianowa
ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna leków
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AQLQ – (ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>) kwestionariusz do oceny jakości życia w astmie
BDP – (ang. <i>beclomethasone dipropionate</i>) dipropionian beklometazonu
BSC – (ang. <i>Best Standard Care</i>) najlepsza standardowa opieka medyczna
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CRP – stężenie białka C-reaktywnego
CRD – The Centre for Reviews and Dissemination
CT – (ang. <i>computed tomography</i>) tomografia komputerowa
DDD – (ang. <i>defined daily dose</i>) określona dawka dobowa
DNA – kwas deoksyrybonukleinowy
EMA – <i>European Medicines Agency</i>
ERG – Evidence Review Group
FDA – <i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FEV₁ – (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>) natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
GETE – (ang. <i>Global Evaluations of Treatment Effectiveness</i>) całościowa ocena skuteczności leczenia
GINA – (ang. <i>Global Initiative for Asthma</i>) Światowa Inicjatywa na Rzecz Zwalczenia Astmy
GKS – glikokortykosteroidy
GUS – Główny Urząd Statystyczny
HTA – (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) ocena technologii medycznych
ICER – (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICS – (ang. <i>inhaled corticosteroids</i>) wziewne kortykosteroidy
IgE – immunoglobuliny E
kg – kilogram
komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA – (ang. <i>Long Acting Beta Agonist</i>) długo działające leki będące agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych
MD – (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnic
mg – miligram
ml – mililitr
mini-AQLQ – (ang. ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>) zmodyfikowany kwestionariusz do oceny jakości życia w astmie AQLQ
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute
NICE – <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNT – (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NNH – (ang. <i>Number Needed to Harm</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie niekorzystnego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
NS – brak istotności statystycznej
OB – badanie opadania czernych krwinek w osoczu krwi
OCS – doustnymi kortykosteroidami
OML – omalizumab
OR – (ang. <i>odds ratio</i>) iloraz szans; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji szansę wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
PBO, PLA – placebo
PEF – (ang. <i>peak expiratory flow</i>) szczytowy przepływ wydechowy
PP – (ang. <i>per protocol</i>) populacja zgodna z protokołem badania
PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
RB – (ang. <i>relative benefit</i>) korzyść względna; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego korzystnego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora
QALY – (ang. <i>quality-adjusted life years</i>) lata życia skorygowane o jakość

QALYG – (ang. *quality-adjusted life years gained*) zyskane lata życia skorygowane o jakość

RCT – (ang. *randomized controlled trial*) randomizowane badanie z grupą kontrolną

RK – Rada Konsultacyjna

RP – Rada Przejrzystości

RR – (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – (ang. *risk sharing scheme*) instrument dzielenia ryzyka

SABA – (ang. *Short Acting Beta Agonist*) krótko działające leki będące agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych

SCS – (ang. *systemic corticosteroids*) kortykosteroidy systemowe

SD – (ang. *standard deviation*) odchylenie standardowe

SE – (ang. *standard error*) błąd standardowy

ST – standardowa terapia

TASS – *total asthma symptom severity score*

SMD – (ang. *standardized mean difference*) standaryzowana średnia różnic

WHO – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

WMD – (ang. *weighted mean difference*) średnia ważona różnic

WTP – (ang. *willingness to pay*) gotowość do płacenia

VAT – podatek od towarów i usług

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2011 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
2.5.2. Status rejestracyjny	19
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	21
3. Ocena analizy klinicznej	27
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	27
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	27
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	34
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	34
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	35
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	50
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	53
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności.....	54
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	68
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	73
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	75
4. Ocena analizy ekonomicznej	76
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	76
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	79
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	87
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	88
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	88
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	88
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	90
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	91
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	97
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	97
5. Ocena analizy wpływu na budżet	98
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	98
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	101

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	103
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	103
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	107
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	110
■ [REDACTED]	110
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	111
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	112
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	115
9.1. Rekomendacje kliniczne	115
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	115
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	120
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	120
11. Opinie ekspertów.....	121
12. Kluczowe informacje i wnioski	124
13. Źródła.....	127
14. Strategia wyszukiwania kontrolnego Agencji	132
15. Załączniki	133

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

21 maja 2012 r.
znak: MZ-PLA-460-12525-176/KKU/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

1. Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406
2. Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376

Wnioskowane wskazanie:

program lekowy: Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

1. Xolair, 150 mg/1 ml: bezpłatnie
2. Xolair, 75 mg/0,5 ml: bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

1. ██████████
2. ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■ ■

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna (w tym analiza problemu decyzyjnego jako jeden z rozdziałów)
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego (jako oddzielny rozdział analizy klinicznej)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:
Novartis Poland Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:
Novartis Europharm Ltd. (wytwórca Novartis Pharma S.A.S.)

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:
nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych (leki stosowane w terapii astmy):

Np.	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa (substancja czynna)
1	+pharma arzneimittel gmbh	Montenorm (Montelukastum)
2	1A Pharma GmbH	Montelukast-1A Pharma (Montelukastum)
3	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Montelukast Accord (Montelukastum)
4	Actavis Group PTC ehf.	Actamone (Montelukastum)
5	Adamed Sp. z o.o.	Flutixon (Fluticasoni propionas), Milukante (Montelukastum), Zafiron (Formoteroli fumaras)
6	Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.	Baladex (Theophyllinum + Guaifenesinum)
7	Apotex Europe B.V.	Montelukast Apotex, Montessan (Montelukastum)
8	ARTI FARMA Sp. z o.o. Sp. komandytowa	Alvokast (Montelukastum)
9	AstraZeneca AB	Budfor, Edofo, Symbicort Turbuhaler (Budesonidum + Formoteroli fumaras dihydricus), Pulmicort, Pulmicort Turbuhaler (Budesonidum), Oxis Turbuhaler (Formoteroli fumaras dihydricus)
10	AstraZeneca UK Ltd.	Accolate (Zafirlukastum)
11	Baxter Polska Sp. z o.o.	Theophyllinum Baxter (Theophyllinum)
12	Biofarm Sp. z o.o.	Montespir (Montelukastum), Theospirex (Theophyllinum), Theospirex retard, Theospirex retard 300 mg (Theophyllinum anhydricum)
13	BLUBIT Sp. z o.o.	Airuno (Montelukastum)
14	Bluefish Pharmaceuticals AB	Montelukast Bluefish (Montelukastum)
15	Boehringer Ingelheim International GmbH	Atrovent, Atrovent N (Ipratropii bromidum), Berodual, Berodual N (Fenoteroli hydrobromidum + Ipratropii bromidum), Berotec N 100 (Fenoteroli hydrobromidum), Spiriva, Spiriva Respimat (Tiotropium)
16	Chiesi Pharmaceuticals GmbH	Budair, Ribuspir (Budesonidum), Formodual, Fostex (Beclometasoni dipropionas + Formoteroli fumaras dihydricus)
17	Farma Project Sp. z o.o.	Astmontex (Montelukastum)
18	Galex d.d.	Brogalast (Montelukastum)
19	Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.	Eonic (Montelukastum)
20	Generics [UK] Ltd.	Telumyl (Montelukastum)
21	Genexo Sp. z o.o.	Montest (Montelukastum)
22	GlaxoSmithKline Export Ltd.	Flixotide, Flixotide Dysk (Fluticasoni propionas), Seretide 50, Seretide 125, Seretide 250, Seretide Dysk 100, Seretide Dysk 250, Seretide Dysk 500 (Fluticasoni propionas + Salmeterolum), Serevent, Serevent Dysk (Salmeterolum), Ventolin (Salbutamololum), Ventolin Dysk (Salbutamololum), VIZENDO 4 mg, VIZENDO 5 mg, VIZENDO 10 mg (Montelukastum)
23	GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.	Theovent 100, Theovent 300, Theovent 350 (Theophyllinum)
24	Grodziskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" Sp. z o.o.	Eonic (Montelukastum)
25	Helm AG	Montelukast Bluefish (Montelukastum)
26	ICN Polfa Rzeszów S.A.	Forastmin (Formoteroli fumaras dihydricus), Montexal, Promonta 4 mg, Promonta 5 mg, Promonta 10 mg (Montelukastum)
27	Invent Farma S.L.	Montelukast Invent Farma (Montelukastum)
28	Krka d.d., Novo mesto	Monkasta (Montelukastum)
29	MEDA Pharma GmbH & Co. KG	Budelin Novolizer 200 (Budesonidum), Ventilastin Novolizer (Salbutamololum)
30	Medreg s.r.o.	Montelak (Montelukastum)
31	Menarini International Operations Luxembourg S.A.	Buventol Easyhaler (Salbutamololum), Neplit Easyhaler 100, Neplit Easyhaler 200, Neplit Easyhaler 400 (Budesonidum)
32	Miklich Laboratorios S.L.	Montelukast Miklich (Montelukastum)
33	MSD Polska Sp. z o.o.	Montelukast MSD, PolmonteSingulair Mini (Montelukastum), Singulair 4, Singulair

Np.	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa handlowa (substancja czynna)
		lair 5, Singulair 10 (Montelukastum natricum)
34	ITEC PHARMA GMBH, NIEMCY	Nocasio (Prednisonum)
35	NORPHARMA A/S, DANIA	Lotodra (Prednisonum)
36	Novartis Pharma GmbH	Foradil (Formoteroli fumaras), Zomexil (Formoteroli fumaras dihydricus), Miflonide (Budesonidum)
37	Nycomed Pharma Sp. z o.o.	Alvesco 80, Alvesco 160 (Ciclesonidum), Euphyllin CR retard, Euphyllin long (Theophyllinum)
38	Orion Corporation	Beclonasal Aqua (Beclometasoni dipropionas), Orilukast (Montelukastum), Metypred (Methylprednisolonum)
39	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	Lamoten (Montelukastum), Encorton (Prednisonum), Encortolon (Prednisolonum)
40	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA	Medrol (Methylprednisolonum)
41	Pharmathen S.A.	Montelukast Pharmaten (Montelukastum)
42	PLIVA Kraków Zakłady Farmaceutyczne S.A.	Hardic (Montelukastum)
43	Polfarmex S.A.	Astmodil (Montelukastum)
44	Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Lek-AM Sp. z o.o.	Foramed (Formoteroli fumaras dihydricus), Pulmoterol (Salmeterolum)
45	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCOLEK S.A.	Salbutamol Hasco (Salbutamolium)
46	ratiopharm GmbH	Montelukast-ratiopharm (Montelukastum)
47	Rhône-Poulenc Rorer Fisons Ltd.	Intal (Natrii cromoglicas)
48	Sandoz GmbH	CromoHexal, Cromoxal (Natrii cromoglicas), Montelukast Sandoz (Montelukastum), Pulveril (Salmeterolum), Sabumalin (Salbutamolium)
49	Sigillata Ltd	Montetrias, Montulind, Sigilukad, Sitemortak, Telumantes (Montelukastum)
50	Specifar S.A.	Elukan (Montelukastum)
51	STADA Arzneimittel AG	Montelukast Stada (Montelukastum)
52	Sun-Farm Sp. z o.o.	Monteflow (Montelukastum), Meprelon (Methylprednisolonum)
53	SymPhar Sp. z o.o.	Symlukast 4, Symlukast 5, Symlukast 10 (Montelukastum)
54	Synthon B.V.	Montelukastum Synthon (Montelukastum)
55	Temapharm Sp. z o.o.	Aspulmo (Salbutamolium), Astmirex (Montelukastum)
56	Teva Operations Poland Sp. z o.o.	Hardic (Montelukastum)
57	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	Cortare (Beclometasoni dipropionas), Qvar (Beclometasonum), Drimon (Montelukastum), Ipramol Steri-Neb (Ipratropii bromidum + Salbutamolium), Nebbud (Budesonidum), Steri-Neb Ipratropinum (Ipratropii bromidum), Steri-Neb Salamol, Velaspir (Salbutamolium)
58	URSAPHARM Poland Sp. z o.o.	Allergocrom aerozol do nosa (Natrii cromoglicas)
59	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A.	Polcrom 2% (Natrii cromoglicas), Salbutamol WZF (Salbutamolium)
60	Zakład Farmaceutyczny Adamed Pharma S.A.	Miralust (Montelukastum)
61	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.	Asmenol, Montelukast Polpharma (Montelukastum), Oxodil, Oxodil PPH (Formoteroli fumaras dihydricus), Solovent (Salmeterolum)
62	Zentiva k.s.	Spirokast (Montelukastum)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406;
- Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376

w ramach programu lekowego: *Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45)* zostały przekazane do AOTM pismem z dnia 21.05.2012 r., znak: MZ-PLA-460-12525-176/KKU/12 (data wpływu do AOTM 23.05.2012 r.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawa prawna wskazana w piśmie MZ to art. 31n pkt. 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych z 27 sierpnia 2004 r. (Dz.U. z 2008 Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 35. ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

Analiza kliniczna:

Analiza ekonomiczna:

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia:

Analiza racjonalizacyjna:

Agencja zweryfikowała przekazane przez wnioskodawcę analizy HTA w zakresie spełniania wymagań zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388) i wystąpiła do Ministerstwa Zdrowia z informacją o stwierdzonych niezgodnościach (pismo z dnia 06.06.2012 r. znak: AOTM-OT-4351-2(7)/JMu/2012).

W dniu 10.07.2012 r. MZ pismami z dnia 06.07.2012 r., (znak: MZ-PLR-460-15447-3/BR/12, MZ-PLR-460-15448-3/BR/12) przekazało do Agencji analizy dostarczone przez wnioskodawcę dnia 04.07.2012 r.

Agencja zweryfikowała przekazane analizy ponownie identyfikując niezgodności względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań.

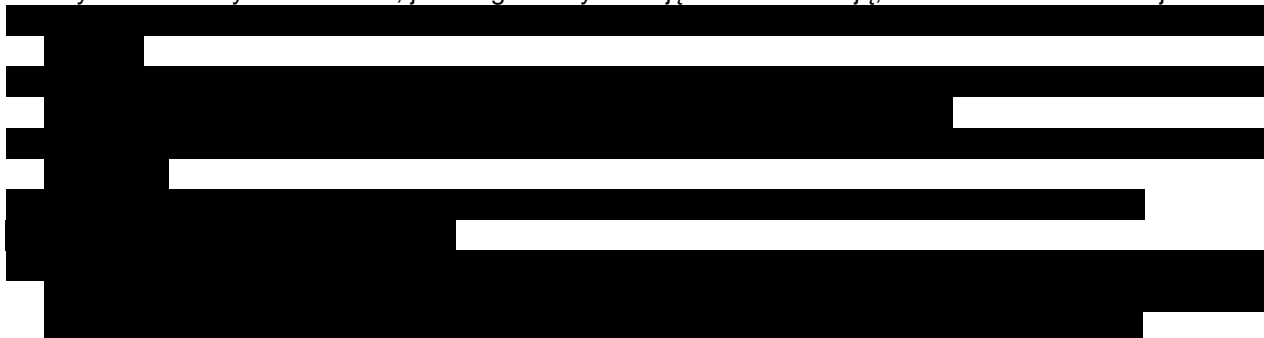
Dnia 20 lipca 2012 r. Agencja wystosowała pisma do MZ (znak: AOTM-OT-4351-2(39)/JMu_JC/2012) z informacją o niezgodnościach przekazanych analiz względem wymagań określonych Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań, wraz z wyszczególnieniem wszystkich zidentyfikowanych niezgodności.

Wnioskodawca w odpowiedzi na kolejne pismo MZ w sprawie uzupełnienia minimalnych wymagań, dnia 25.07.2012 r. przekazał Ministrowi Zdrowia uzupełnione analizy, które zostały przekazane w tym samym dniu do Agencji (pismo z dnia 25 lipca 2012 r. znak pisma: MZ-PLR-460-15447-4/BR/12, MZ-PLR-460-15448-4/BR/12).

Niniejsza Analiza weryfikacyjna została przeprowadzona w oparciu o analizy wnioskodawcy przekazane Ministrowi Zdrowia dnia 06 lipca 2012 r. – dotyczy analizy efektywności klinicznej oraz dnia 25 lipca 2012 r. –

dotyczy analiz: ekonomicznej, wpływu na system ochrony zdrowia oraz racjonalizacyjną (pismo Agencji z dnia 20 lica 2012 r. nie dotyczyło analizy efektywności klinicznej). Wykonanie analiz zostało sfinansowane przez wnioskodawcę (firmę Novartis Polska Sp. z o.o.).

W każdym ze złożonych wniosków, jako argumenty za objęciem refundacją, wnioskodawca wskazuje:



2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xolair® (omalizumab) był trzykrotnie przedmiotem prac Agencji. Produkt Xolair® uzyskał dwa pozytywne stanowiska RK (w roku 2009 i 2011) i jedną negatywną rekomendację RK (w roku 2008) oraz jedną pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (w roku 2011). Ostatnia jak dotąd ocena, przeprowadzona przez Agencję w roku 2011 dotyczyła utworzenia terapeutycznego programu zdrowotnego w populacji zbliżonej do stanowiącej przedmiot niniejszej analizy weryfikacyjnej.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania (referencja)	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK nr 84/2011 z dnia 26.09.2011 r. (rek_fin_RK_AOTM_8_4_2011_Xolair)</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 69/2011 z dnia 26.09.2011 r. (rek_fin_Prezes_AOTM_69_2011_Xolair)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10: J45)” przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Omalizumab jest jedynym skutecznym lekiem w populacji, do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie omalizumabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wąskiej grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna i jest rekomendowana przez międzynarodowe i polskie towarzystwa alergologiczne. Pomimo braku wiarygodnego oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych, jak również rekomendacje dotyczące finansowania omalizumabu w innych krajach pozwalają wnioskować, że stosowanie omalizumabu w ściśle wyselekcjonowanej grupie pacjentów, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do opiniowanego programu, może być opłacalne dla płatnika publicznego.”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10:J45) przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do argumentów podanych przez Radę Konsultacyjną w stanowisku Rady.</p>
<p>Stanowisko RK nr 7/02/2009 z dnia 19.01.2009 r. (rek_fin_RK_AOTM_7_02_2009_Xolair)</p>	<p><u>Zalecenia</u> „Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu, opornej na leczenie, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, zgłoszonego przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Omalizumab jest jedynym skutecznym preparatem w leczeniu IgE-zależnej astmy oskrzelowej opornej na leczenie. Umożliwia on poprawę stanu i jakości życia wąskiej grupy pacjentów z astmą oskrzelową, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Niezbędne jest ściśle przestrzeganie wskazań do stosowania omalizumabu oraz monitorowanie skuteczności leczenia. Wobec tego lek ten powinien być finansowany ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.”</p>	-
<p>Rekomendacja RK z dnia 19.02.2008 r. (rek_fin_RK_AOTM_0_3_02_2008_Xolair)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych preparatu omalizumab w leczeniu astmy alergicznej o ciężkim przebiegu”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>	-

Dokumenty Nr i data wydania (referencja)	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>„1. Dostępne dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej omalizumabu w astmie alergicznej o ciężkim przebiegu (populacja określona w proponowanym programie terapeutycznym), są niskiej jakości i wiarygodności, przy braku oceny wpływu na śmiertelność.</p> <p>2. Szerokie i mało precyzyjne kryteria w proponowanym programie terapeutycznym stosowania omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy, zwiększające ryzyko niekontrolowanych nakładów.</p> <p>3. Brak wiarygodnego oszacowania kosztu uzyskania QALY dla warunków polskich, odpowiadających proponowanemu programowi terapeutycznemu.”</p>	

W ostatnim Stanowisku RK oraz Rekomendacji Prezesa Agencji zaopiniowano pozytywnie finansowanie omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej, powołując się na wyniki badań klinicznych dowodzących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania omalizumabu.

W październiku 2011 roku Ministerstwo Zdrowia opublikowało projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych. Zakładał wprowadzenie do wykazu świadczeń gwarantowanych terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD 10: J 45)”. Zgodnie z projektem rozporządzenie miało wejście w życie z datą 15 listopada 2011 r. Termin zgłaszania uwag upłynął z dniem 14 października 2011 r. Rozporządzenie to nie zostało opublikowane w dzienniku ustaw.

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=382&ml=pl&mi=382&mx=0&mt=&my=131&ma=018443>
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/projekt_polzdoro_prozdoro_07102011.pdf (ostatni dostęp 08.08.2012)

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem prac Agencji były już technologie medyczne inne niż produkt Xolair® stosowane w astmie. Prace dotyczyły produktów zawierających wziewne glikokortykosteroidy, które zgodnie z wytycznymi leczenia astmy nie stanowią bezpośrednio technologii opcjonalnej (patrz: Tabela 5, str. 17) – glikokortykosteroidy podawane wziewnie stosowane są w etapach leczenia poprzedzających potencjalne zastosowanie przeciwciała anty-IgE (tj. omalizumabu), mogą być także stosowane w skojarzeniu z omalizumabem.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń stosowanych w astmie.

Świadczenie	Dokumenty, Nr i data wydania (referencja)	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Ciclesonidum; wziewny glikokortykosteroid			
Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80) we wskazaniu astma oskrzelowa	<p>Stanowisko RK Nr 82/2011 z dnia 26.09.2011 r. (rek_fin_RK_AOTM_82_2011_Alvesco)</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 67/2011 z dnia 26.09.2011 r. (rek_fin_Prezes_67_2011_Alvesco)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu: astma oskrzelowa, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny. Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie porównań cyklozonidu z aktywnymi komparatorami można przyjąć, że lek ten jest porównywalny z dostępnymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi w zakresie skuteczności klinicznej. Lek wyróżnia spośród wziewnych glikokortykosteroidów korzystniejszy profil bezpieczeństwa wynikający z formy technologicznej (inhalator ciśnieniowy z nośnikiem HFA – hydroksyfluoroalkanem), postaci farmakologicznej (forma proleku), profilu farmakokinetycznego (99% leku metabolizowane w pierwszym przejściu przez wątrobę), co przekłada się na zmniejszenie miejscowych i ogólnoustrojowych objawów niepożądanych w porównaniu z innymi dostępnymi wziewnymi glikokortykosteroidami.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu: astma oskrzelowa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej.</p>
Fluticasonum; wziewny glikokortykosteroid			
Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk) w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc.	<p>Stanowisko RK Nr 83/2011 z dnia 26.09.2011 r. (rek_fin_RK_AOTM_83_2011_Flixotide_Flixotide_Dysk)</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 68/2011 z dnia 26.09.2011 r. (rek_fin_R_68_2011_flixotide)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” (w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych. Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Flutykazon w zakresie skuteczności klinicznej jest porównywalny z innymi refundowanymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi i pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa (szczególnie w porównaniu z cyklozonidem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową podczas stosowania w dużych dawkach), zajmuje istotną pozycję w długotrwałej terapii astmy.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej</p>
propionian flutykazonu z salmeterolem; wziewny glikokortykosteroid i długo działający β2-mimetyk			
Seretide® w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w i długo działających β2-mimetyków	<p>Stanowisko RK Nr 49/12/2008 z dnia 10.09.2008 r. (rek_fin_RK_AOTM_49_12_2008_Seretide)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide®) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków poprzez umieszczenie w wykazie leków refundowanych, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Lek kombinowany Seretide® może być stosowany w miejsce terapii wziewnej osobno inhalowanymi preparatami propionian flutykazonu i salmeterol u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do obu leków stosowanych osobno (w postaci kolejnych inhalacji). Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest większy komfort pacjenta.</p>	-

Świadczenie	Dokumenty, Nr i data wydania (referencja)	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
budezonid z formoterolem; wziewny glikokortykosteroid i sympatykomimetyk			
Symbicort Turbuhaler® w leczeniu astmy oskrzelowej	Stanowisko RK Nr 6/02/2008 z dnia 19.02.2008 r. (rek_fin_RK_AOTM_6_02_20_08_Symbicort_Turbuhaler)	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia finansowanie budezonidu z formoterolem (Symbicort Turbuhaler®) w leczeniu astmy u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków , pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie). <u>Uzasadnienie:</u> Lek kombinowany Symbicort Turbuhaler® może być stosowany w miejsce terapii wziewnej osobno inhalowanymi lekami Symbicort i Turbuhaler u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β2-mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do obu leków stosowanych osobno (w postaci kolejnych inhalacji). Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta.	-
furoinian mometazonu; wziewny glikokortykosteroid (źródło:)			
Asmanex Twisthaler® w leczeniu podtrzymującym astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat	Stanowisko RK Nr 2/01/2009 z dnia 05.01.2009 r. (rek_fin_RK_AOTM_2_01_20_09_Asmanex_Twisthaler)	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych furoinianu mometazonu (Asmanex Twisthaler®) w leczeniu podtrzymującym astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową w chorobach przewlekłych, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania (obniżenia ceny leku poniżej ceny najtańszego leku w tej grupie terapeutycznej i w tej postaci farmaceutycznej). <u>Uzasadnienie:</u> Efektywność kliniczna furoinianu mometazonu jest porównywalna z innymi lekami z tej grupy znajdującymi się w wykazie leków refundowanych. Również podobny jest poziom bezpieczeństwa. Lek mógłby być dostępny chorym na astmę oskrzelową pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny, zapewniającej lepszą efektywność kosztową w porównaniu z lekami dostępnymi obecnie.	-

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: J.45 (według zapisu projektu przedmiotowego programu terapeutycznego)

J.45 – dychawica oskrzelowa, astma oskrzelowa (łac. *asthma bronchiale*)

Astmę definiuje się jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie skutkuje nadreaktywnością oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli prowadzi do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, które to objawy występują głównie w nocy i nad ranem. Napadom objawów towarzyszą zwykle rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która często ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia. U podłoża astmy alergicznej (dotyczącej przede wszystkim dzieci i młodych dorosłych) leżą mechanizmy IgE-zależne. U chorych z alergią kontakt z alergenem skutkuje wczesną fazą reakcji alergicznej, co wynika ze związania antygeny z przeciwciałami IgE na powierzchni mastocytów. Następuje uwolnienie mediatorów (m.in. enzymów proteolitycznych, heparyny, histaminy) z ziarnistości tych komórek oraz wytwarzanych *de novo* (leukotrienów cysteinylowych, prostaglandyny D2, heparyny). Skutkiem działania mediatorów następuje obturacja oskrzeli. (*Szczeklik 2011, GINA 2011*)

Kryteria włączenia do przedmiotowego programu lekowego „Program lekowy: Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J.45)” przedstawia Tabela 11 (str. 22).

Epidemiologia

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Szacuje się, że chorobowość w dorosłej populacji waha się od 3-15%, przy czym istnieją różnice pomiędzy poszczególnymi krajami (*Szczeklik 2011*). W Polsce chorobowość kształtuje się na poziomie 5,4% (*Liebhart 2007*). Około 1500 osób rocznie umiera w Polsce z powodu astmy (*Szczeklik 2011*). W oparciu o wyniki ogólnopolskiego badania epidemiologicznego *ECAP* (przeprowadzonego w latach 2006-2008) częstość występowania astmy w Polsce oszacowano na 9% w grupie wiekowej 6-7 lat, 10% w grupie 13-14 lat oraz 7% w grupie 20-44 lat. Wedle tych danych na astmę w Polsce może chorować ok. 4 mln osób. 3-4 krotnie częściej na astmę chorują mieszkańcy dużych miast w porównaniu do mieszkańców wsi (*Antczak 2010*). Literatura tematyczna nie skupia się na zapadalności.

Według stanowiska grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie programu terapeutycznego dotyczącego leczenia omalizumabem ciężkiej astmy alergicznej liczba kwalifikujących się do leczenia omalizumabem szacuje się na **około 1000 chorych** (oszacowanie „*Na podstawie danych z innych krajów, wyników badania Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce oraz liczby chorych na ciężką astmę alergiczną, z poziomem IgE w surowicy w przedziale 30–1500 IU/ml, leczonych w poszczególnych ośrodkach w Polsce*” (*rek_klin_PTA_2010*)).

Etiologia i patogenez

Przewlekły stan zapalny oskrzeli (przede wszystkim nacieki eozynofili, mastocytów, limfocytów T) powoduje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność. Ograniczenie przepływu powietrza wynika ze:

- skurczu mięśni gładkich oskrzeli,
- obrzęku błony śluzowej oskrzeli,
- tworzenia czopów śluzowych,
- przebudowy oskrzeli.

Główne czynniki ryzyka zachorowania na astmę dzieli się na czynniki osobnicze (predyspozycje genetyczne, płeć żeńska u dorosłych oraz płeć męska u dzieci, rasa czarna, otyłość) oraz czynniki środowiskowe (alergeny, czynniki zawodowe o działaniu uczulającym, dym tytoniowy, wirusowe zakażenia układu oddechowego, środowisko życia, status ekonomiczno-społeczny, dieta).

Do czynników wyzwalających napady i zaostrzenia astmy lub powodujących ich utrzymywanie się zaliczane są: alergeny, zanieczyszczenia powietrza, zakażenia układu oddechowego, wysiłek fizyczny, bardzo silne emocje, zmiany pogody, szczególne pokarmy (w tym dodatki do żywności), leki (β -blokery, kwas acetylosalicylowy i niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne), dym tytoniowy. (*Szczeklik 2011*)

Klasyfikacja

Tabela 3. Podział astmy ze względu na stopień kontroli choroby (wg GINA).

Kryterium	Stopnie kontroli astmy		
	Astma kontrolowana muszą być spełnione wszystkie kryteria	Astma częściowo kontrolowana musi być spełnione ≥ 1 kryterium w ≥ 1 tygodniu	Astma niekontrolowana
objawy dzienne	nie częściej niż 2 razy w tygodniu	częściej niż 2 razy w tygodniu	≥ 3 kryteria astmy częściowo kontrolowanej spełnione w którymkolwiek tygodniu
ograniczenie aktywności życiowej	nie ma	jakikolwiek	
objawy nocne, przebudzenie	nie występują	Jakikolwiek	
potrzeba leczenia doraźnego	nie częściej niż 2 razy w tygodniu	częściej niż 2 razy w tygodniu	
czynność płuc (PEF lub FEV ₁)	prawidłowa	<80% wn. lub wm.	1 w którymkolwiek tygodniu*
zaostrzenia	nie występują	częściej niż raz w roku*	

* każdy tydzień z zaostrzeniem astmy uznaje się za tydzień z astmą niekontrolowaną.

wm. – wartość maksymalna u chorego, wn. – wartość niezależna.

Źródło: Szczeklik 2011 (na podstawie GINA). Zgodne z GINA 2011.

Tabela 4. Klasyfikacja ciężkości astmy (dotyczy jedynie chorych przez rozpoczęciem leczenia).

Stopień ciężkości	Objawy dzienne	Objawy nocne	Czynność płuc	
			PEF lub FEV ₁	Zmienność PEF
Stopień 1 – astma sporadyczna	<ul style="list-style-type: none"> <1 raz w tygodniu zaostrzenie krótkotrwałe 	≤ 2 razy w miesiącu	$\geq 80\%$	<20%
Stopień 2 – astma przewlekła lekka	<ul style="list-style-type: none"> > 1raz w tygodniu, ale < 1raz dziennie zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność 	>2 razy w tygodniu	$\geq 80\%$	20-30%
Stopień 3 – astma przewlekła umiarkowana	<ul style="list-style-type: none"> codzienne konieczność inhalacji krótko działającego B2-mimetyku codziennie zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność 	>1 raz w tygodniu	60-80%	>30%
Stopień 4 – astma przewlekła ciężka	<ul style="list-style-type: none"> codzienne częste zaostrzenia ograniczenie aktywności fizycznej 	częste	$\leq 60\%$	>30%

Źródło: Szczeklik 2011, na podstawie GINA.

Obraz kliniczny

Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą nie występować poza napadami i zaostrzeniami astmy. Do objawów podmiotowych zalicza się: duszność (głównie wydechowawą), ściskanie w klatce piersiowej, świszający oddech, kaszel, współistnienie objawów innych chorób alergicznych (najczęściej nieżyty nosa). Do objawów przedmiotowych zalicza się objawy osłuchowe (świsty, furczenia, wydłużony wydech). Przy nasileniu duszności możliwe jest zaobserwowanie pracy dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardię. (Szczeklik 2011)

Diagnostyka

Na rozpoznanie astmy składają się:

- wywiad;
- objawy przedmiotowe (jeśli występują);
- zaobserwowanie w badaniach pomocniczych: zmniejszonego PEF lub zwiększonej dobowej zmienności PEF, odwracalnej obturacji płuc albo - w przypadku braku obturacji - nadreaktywności oskrzeli w spirometrycznej próbie prowokacyjnej.

Badania przy kwalifikacji do przedmiotowego programu przedstawia Tabela 11 (str. 22).

Leczenie i cele leczenia

Astma jest chorobą nieuleczalną. Leczenie ma na celu wydłużenie życia chorego (poprzez niedopuszczenie do zgonu z powodu zaostrzeń choroby) oraz poprawę jakości życia (poprzez kontrolę objawów choroby). Celami leczenia astmy są zatem w szczególności:

- osiągnięcie oraz utrzymanie kontroli objawów;
- utrzymanie normalnej aktywności życiowej chorego;

- utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie optymalnie zbliżonym do prawidłowego;
- zapobieganie zaostrzeniom astmy;
- unikanie działań i efektów niepożądanych stosowanych leków przeciwastmatycznych;
- niedopuszczenie do zgonu z powodu astmy.

Schemat wdrożonego leczenia powinien być uzależniony od aktualnego stopnia kontroli astmy oraz dotychczasowego leczenia. Wyróżnia się pięć stopni leczenia.

Tabela 5. Stopnie leczenia przewlekłego u dorosłych chorych na astmę.

Stopień leczenia	Schemat leczenia
stopień 1	<ul style="list-style-type: none"> • szybko działający β_2-mimetyk wziewny doraźnie • kontrola czynników środowiskowych • edukacja
stopień 2	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie jak w stopniu 1 + <ul style="list-style-type: none"> • GKS wziewny w małej dawce alternatywa: lek przeciwleukotrienowy
stopień 3	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie jak w stopniu 1 + <ul style="list-style-type: none"> • GKS wziewny w małej dawce + LABA alternatywa: GKS wziewny w średniej lub dużej dawce GKS w małej dawce + lek przeciwleukotrienowy GKS w małej dawce + teofilina o przedłużonym uwalnianiu
stopień 4	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie jak w stopniu 1 + <ul style="list-style-type: none"> • GKS wziewny w średniej lub dużej dawce + LABA alternatywa: GKS wziewny w średniej dawce + LABA + lek przeciwleukotrienowy GKS wziewny w średniej lub dużej dawce + LABA + teofilina o przedłużonym uwalnianiu GKS wziewny w średniej lub dużej dawce + lek przeciwleukotrienowy
stopień 5	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie jak w stopniu 4 + <ul style="list-style-type: none"> • GKS doustny (najmniejsza dawka) \pm przeciwciało anti-IgE

Źródło: Szczeklik 2011, na podstawie GINA 2009 (zmodyfikowane).

W leczeniu przewlekłym do leków kontrolujących przebieg choroby zaliczają się:

- długo działające β_2 -mimetyki wziewne (LABA): formoterol, salmeterol;
- glikokortykosteroidy (GKS) wziewne: beklometazon, budesonid, cyklozonid, flutykazon;
- glikokortykosteroidy (GKS) doustne: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon;
- preparaty złożone LABA + GKS w jednym inhalatorze: formoterol+budezond, salmeterol+flutykazon;
- długo działające leki przeciwcholinergiczne: tiotropium (alternatywa dla LABA, gdy mała dawka GKS wziewnego nie wystarcza do kontroli astmy);
- leki przeciwleukotrienowe: montelukast, zafirlukast;
- metyloksantyny o przedłużonym uwalnianiu: teofilina;
- przeciwciało anti-IgE: omalizumab.

W leczeniu przewlekłym do leków stosowanych doraźnie zaliczają się:

- szybko i krótko działające β_2 -mimetyki wziewne: salbutamol, fenoterol, formoterol, terbutalina;
- krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne: bromek ipratropium;
- (leczenie w warunkach szpitalnych).

W leczeniu zaostrzeń do schematów postępowania zaliczają się:

- podanie szybko i krótko działających β_2 -mimetyków wziewnych: salbutamol, fenoterol, formoterol, terbutalina;
- podanie krótko działających wziewnych leków przeciwcholinergicznych: bromek ipratropium;
- leczenie w warunkach szpitalnych;
- podanie tlenu;
- glikokortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo;
- podanie siarczynu magnezu;
- podanie krótko działającej metyloksantyny: teofilina;
- podanie antybiotyków (w przypadku bakteryjnego zakażenia układu oddechowego).

Źródło: Szczeklik 2011

Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku astmy zdiagnozowanej w okresie niemowlęctwa i wczesnego dzieciństwa objawy zwykle poprzedzone są zakażeniem wirusowym układu oddechowego. Astma często ma przebieg epizodyczny (ze skłonnościami do remisji). Gdy astma rozpocznie się w wieku dorosłych, cechuje ją cięższy przebieg oraz charakter niealergicznego. Zaostrzenia występujące w przebiegu astmy, mogą rozwijać się stopniowo lub gwałtownie. Przy rozwoju stopniowym objawy narastają w czasie (w ciągu godzin, dni lub tygodni); w tym przypadku odpowiedź na leczenie jest powolna. Przy rozwoju gwałtownym choroby objawy rozwijają się szybko (w ciągu minut lub godzin); w tym przypadku odpowiedź na leczenie jest najczęściej szybsza. Zaostrzenia mogą przebiegać łagodnie, umiarkowanie lub ciężko. Nielezione zaostrzenie może doprowadzić do śmierci chorego. Skutkiem astmy wieloletniej, nieleczonej lub źle leczonej jest postępujące i nieodwracalne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe. (Szczeklik 2011)

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych (Xolair®, omalizumab)

Nazwy, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13*	Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406 Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376
Substancja czynna*	Omalizumab Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych. Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1 kappa, zawierające ludzkie regiony zębrowe wraz z regionami określającymi komplementarność (<i>complementary-determining regions</i> – CDR) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE. Kod ATC: R03DX05 (DDD = 16 mg; droga podania: pozajelitowa) [^]
Droga podania**	Tyko do podania podskórnego. Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo. Wstrzyknięcia podskórne wykonuje się w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo. Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego Xolair przed podaniem jak również informacje dla pracowników służby zdrowia znajdują się w ulotce dla pacjenta.
Mechanizm działania**	Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI o wysokim powinowactwie, w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazoofilach.

* na podstawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny ; ** na podstawie ChPL Xolair; [^] na podstawie WHO http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=R03DX05 (ostatni dostęp 08.06.2012)

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (patrz: Tabela 6) dopuszczone do obrotu są również produkty Xolair® w innych opakowaniach (dotyczy mocy, rodzaju opakowania, zawartości oraz wielkości opakowania; patrz Tabela 7).

Tabela 7. Opakowania produktu leczniczego Xolair® zarejestrowane w procedurze centralnej (EMA)

Numer EU	Moc	Postać farmaceutyczna	Rodzaj opakowania	Zawartość	Wielkość opakowania
EU/1/05/319/001	75 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Proszek: fiolka (szkło) Rozpuszczalnik: ampułka (szkło)	Proszek: 75 mg Rozpuszczalnik: 2 ml	1 fiolka + 1 ampułka
EU/1/05/319/002	150 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Proszek: fiolka (szkło) Rozpuszczalnik: ampułka (szkło)	Proszek: 150 mg Rozpuszczalnik: 2 ml	1 fiolka + 1 ampułka
EU/1/05/319/003	150 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Proszek: fiolka (szkło) Rozpuszczalnik: ampułka (szkło)	Proszek: 150 mg Rozpuszczalnik: 2 ml	4 opakowania pośrednie (1 fiolka + 1 ampułka)

Numer EU	Moc	Postać farmaceutyczna	Rodzaj opakowania	Zawartość	Wielkość opakowania
EU/1/05/319/004	150 mg	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Proszek: fiolka (szkło) Rozpuszczalnik: ampułka (szkło)	Proszek: 150 mg Rozpuszczalnik: 2 ml	10 opakowań pośrednich (1 fiolka + 1 ampułka)
EU/1/05/319/005*	75 mg	Roztwór do wstrzykiwań	ampułko-strzykawka (szkło)	0,5 ml	1 ampułko-strzykawka
EU/1/05/319/006	75 mg	Roztwór do wstrzykiwań	ampułko-strzykawka (szkło)	0,5 ml	4 opakowania pośrednie (1 ampułko-strzykawka)
EU/1/05/319/007	75 mg	Roztwór do wstrzykiwań	ampułko-strzykawka (szkło)	0,5 ml	10 opakowań pośrednich (1 ampułko-strzykawka)
EU/1/05/319/008*	150 mg	Roztwór do wstrzykiwań	ampułko-strzykawka (szkło)	1 ml	1 ampułko-strzykawka
EU/1/05/319/009	150 mg	Roztwór do wstrzykiwań	ampułko-strzykawka (szkło)	1 ml	4 opakowania pośrednie (1 ampułko-strzykawka)
EU/1/05/319/010	150 mg	Roztwór do wstrzykiwań	ampułko-strzykawka (szkło)	1 ml	10 opakowań pośrednich (1 ampułko-strzykawka)

* produkty stanowiące przedmiot wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny.

Tabela przedstawia opakowania produktu Xolair (omalizumab) podskórną drogą podania.

Źródło informacji w tabeli: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_All_Authorised_presentations/human/000606/WC500057294.pdf (ostatni dostęp 08.06.2012)

2.5.2. Status rejestracyjny

Status rejestracyjny – Polska/Europa

Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych Xolair® (omalizumab)

Procedura rejestracyjna*	Centralna. Numer procedury: EMEA/H/C/000606
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/05/319/008 - Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406 EU/1/05/319/005 - Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu* 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu*	1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.10.2005 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.10.2010 2. 25.10.2005
Podmiot odpowiedzialny*	Novartis Europharm Ltd.
Wnioskowane wskazanie**	Ciężka astma alergiczna IgE zależna (ICD-10 J.45)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu**	Leczenie produktem leczniczym Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy. Dawkowanie Na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem pierwszej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach. Patrz: Tabela 9 (str. 20)

	Pacjenci, u których wyjściowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekraczają wartości podane w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego**	<p>Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie u tych pacjentów, w przypadku których wiadomo, że astma została wywołana za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E) (patrz punkt 4.2).</p> <p>Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)</p> <p>- do poprawy kontroli astmy w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność <i>in vitro</i> na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc (FEV1 <80%), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.</p> <p>Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)</p> <p>- do stosowania w leczeniu skojarzonym, w celu lepszego kontrolowania objawów astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność <i>in vitro</i> na całoroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.</p>
Przeciwwskazania**	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)*	Nie

* http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC-0b01ac058001d124 (ostatni dostęp 08.06.2012); ** na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Xolair).

Kryteria włączenia do przedmiotowego programu lekowego (pacjenci powyżej 12 roku życia spełniający kryteria włączenia zgodnie z zapisem projektu programu, patrz Tabela 11, str. 22) obejmują część chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem według wskazań rejestracyjnych. Zapis projektu programu nie obejmuje dzieci (w wieku od 6 do <12 lat) oraz pacjentów w wieku 12 lat i starszych nie spełniających kryteriów włączenia do programu (kryteria włączenia nie pokrywają się ściśle ze wskazaniami rejestracyjnymi).

Tabela 9. Dawkowanie produktu leczniczego Xolair® (omalizumab) we wstrzyknięciu podskórnym

IgE [j.m./ml]	Masa ciała [kg]									
	20-25	25-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-125	125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300
>200-300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375
>300-400	225	225	300	225	225	225	300	300	450	525
>400-500	225	300	225	225	300	300	375	375	525	600
>500-600	300	300	225	300	300	375	450	450	600	NP
>600-700	300	225	225	300	375	450	450	525	NP	NP
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600	NP	NP
>800-900	225	225	300	375	450	525	600	NP	NP	NP
>900-1000	225	300	375	450	525	600	NP	NP	NP	NP
>1000-1100	225	300	375	450	600	NP	NP	NP	NP	NP
>1100-1200	300	300	450	525	600	NP	NP	NP	NP	NP
>1200-1300	300	375	450	525	NP	NP	NP	NP	NP	NP
>1300-1500	300	375	525	600	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Oznaczenie kolorów	Lek podawany co 4 tygodnie					Lek podawany co 2 tygodnie				

NP - nie podawać: dane dotyczące zalecanej dawki są niedostępne

Tabela opracowana na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL Xolair).

Według informacji zawartych we wniosku o objęcie refundacją i o ustalenie ceny przedmiotowe produkty objęte są wyłącznością danych, wyłącznością rynku oraz ochroną patentową.

Status rejestracyjny - FDA

Produkt Xolair[®], w dawce 150 mg oraz 75 mg, został zarejestrowany przez FDA dnia 20.06.2003 r.

Źródło: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103291.htm> (ostatni dostęp 08.06.2012)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktów leczniczych Xolair[®]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

* na podstawie wniosku o objęcie refundacją i o ustalenie ceny; ** na podstawie analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Opis proponowanego programu lekowego.

Tabela 11. Opis wnioskowanego programu lekowego w porównaniu z opisem programu, stanowiącego podstawę prac Agencji w roku 2011.

Rok oceniań programu lekowego	2012 r. – Przedmiotowy program lekowy†	2011 r. – Program stanowiący przedmiot prac AOTM w roku 2011 [^]
Nazwa programu	Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J.45)	Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD 10: J 45)
Cel programu	(brak wyszczególnionego opisu celu w programie w zapisie projektu programu lekowego)	Poprawa kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono: <ul style="list-style-type: none"> – dodatni wynik testu skórno lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne; – zmniejszoną czynność płuc (FEV1<60%); – częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy; – wielokrotne ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek glikokortykosteroidów w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta 2.
Leki stosowane w programie	Omalizumab (wniosek obejmuje produktu lecznicze Xolair [®] w dawce 150 mg/ 1ml oraz 75 mg/0,5 ml)	Omalizumab
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci powyżej 12 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg GINA 2009) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE. 2. Konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny). 3. Częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, w tym w okresie ostatnich 6 miesięcy. 4. Całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml. 5. Stwierdzenie jednoznacznej reaktywności <i>in vitro</i> (RAST) na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml; 6. Spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • Objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w teście kontroli astmy ACQ>1.5 pkt); • 3 lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe; • Hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy; 	<ul style="list-style-type: none"> • konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora beta-2, lek antyleukotrienny, pochodne teofiliny) i • częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, w tym w okresie ostatnich 6 miesięcy • całkowite IgE 30-1500 IU/ml • stwierdzenie jednoznacznej reaktywności <i>In vitro</i> (RAST) na alergeny całoroczne u pacjentów ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml • masa ciała 20-150 kg • wiek powyżej 12 roku życia <p>oraz spełnienie 3 z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w teście kontroli astmy ACQ > 1,5 pkt.) • 3 i więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększenia ich dawki, u osób, które stosują je przewlekłe • hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzeń astmy • incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości

Rok oceniań programu lekowego	2012 r. – Przedmiotowy program lekowy†	2011 r. – Program stanowiący przedmiot prac AOTM w roku 2011^
	<ul style="list-style-type: none"> • Incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości; • Utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechu pierwszo sekundowa FEV₁<60% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%); • Pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ<5,6 punktów). <p>7. Masa ciała 20-150 kg;</p> <p>8. Niepalenie tytoniu;</p> <p>9. Wykluczenie innych mechanizmów (chorób współistniejących) powodujących ciężki przebieg astmy innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergen wziewne.</p> <p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechu pierwszosekundowa FEV₁<60% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%) • pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ <5,0 punktów)
Kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej, świadczenia za zgodą płatnika lub w ramach jednorodnych grup pacjentów	Do programu włączeni są również chory, którzy uprzednio byli już leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej lub według świadczeń za zgodą płatnika, lub w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) omalizumabem, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia terapii omalizumabem spełnili oni kryteria włączenia do programu. Jeżeli terapia ta była nieprzerwana do momentu wejścia w życie programu i wykazano w tym czasie skuteczność podawanego leku, wtedy terapia powinna być kontynuowana zgodnie z zapisami programu.	(opis nie zawierał kryteriów)
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Astmie Alergicznej powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>Kryteria włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wystąpienie zaostrzeń astmy w okresie leczenia omalizumabem w ilości równej lub przekraczającej okres poprzedzający leczenie w obserwacji rocznej; 2. Niespełnienie kryteriów skuteczności leczenia: <ol style="list-style-type: none"> a) Ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa kontroli astmy); b) Spełnienie 2 z 3 poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • poprawa kontroli astmy w teście kontroli astmy ACQ o $\geq 0,5$ punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem); • poprawa jakości życia w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ o $\geq 0,5$ punktu (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem); • zmniejszenie dawki doustnego glikokortykosteroidy o ≥ 5 mg w przeliczeniu na prednizon (w porównaniu z wizytą w tygodniu zakwalifikowania pacjenta do leczenia omalizumabem); 	<ul style="list-style-type: none"> • palący tytoń; • niestosujący się do zaleceń lekarskich lub niepoprawnie przyjmujący leki; • osoby, u których ciężki przebieg astmy wynika z innych współistniejących chorób; • chorzy aktualnie leczeni immunosupresyjnie, przeciwnowotworowo, wlewami z immunoglobulin lub otrzymujący inne leczenie biologiczne; • z przeciwwskazaniami do stosowania omalizumabu (nadwrażliwość na omalizumab lub substancje pomocnicze, jeśli ryzyko związane z ich wystąpieniem jest wyższe niż ryzyko wynikające z ciężkiego niekontrolowanego przebiegu astmy); • w ciąży lub w okresie karmienia piersią.

Rok oceniania programu lekowego	2012 r. – Przedmiotowy program lekowy†	2011 r. – Program stanowiący przedmiot prac AOTM w roku 2011^
	<p>3. Palenie tytoniu;</p> <p>4. Niestosowanie się do zaleceń lekarskich lub niepoprawne przyjmowanie leków;</p> <p>5. Podjęcie lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi;</p> <p>6. Wystąpienie któregośkolwiek z przeciwwskazań do stosowania omalizumabu;</p> <p>7. Ciąża lub karmienie piersią.</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania omalizumabu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nadwrażliwość na omalizumab lub na substancje pomocnicze; 2. Występowanie chorób współistniejących powodujących ciężki przebieg astmy; 3. Ciąża; 4. Karmienie piersią; 5. Jednoczesna terapia lekami immunosupresyjnymi, przeciwnowotworowymi, wlewami z immunoglobulin lub innymi lekami biologicznymi. 	
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Omalizumab podawany jest w dawce od 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięć. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu przy schemacie dawkowania co 2 tygodnie.</p> <p>Szczegółowy schemat dawkowania określony na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) należy odczytać z tabel dawkowania zawartych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Lek powinien być podawany w ramach hospitalizacji w oddziale alergologicznym lub pulmonologicznym, ty ko przez lekarza specjalistę z zakresu alergologii lub pulmonologii, doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej astmy alergicznej oraz leczeniu anafilaksji. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny po pierwszym podaniu leku. Jeżeli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane, przy każdym następnym podaniu pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.</p>	<p>Omalizumab podawany jest w dawce od 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięć. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu przy schemacie podawania co dwa tygodnie.</p> <p>Szczegółowy schemat dawkowania określany jest na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczonego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) należy odczytać z tabel dawkowania zawartych w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>Lek powinien być podawany ty ko przez lekarza specjalistę z zakresu alergologii lub pulmonologii doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu anafilaksji. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej 2 godziny przy pierwszym podaniu leku. Jeżeli pierwsze podanie leku było dobrze tolerowane, przy każdym następnym podaniu leku pacjent powinien być obserwowany przez 30 minut.</p>
Badania przy kwalifikacji do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Całkowite stężenie IgE (aktualny wynik – ważność badań maksymalnie 4 tygodnie); 2. Test RAST (opcjonalnie); 3. Pomiar masy ciała; 4. Punktowe testy skórne lub swoiste IgE (mogą być z dokumentacji medycznej); 5. Test kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu - 1 tydzień); 6. Test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu - 2 tygodnie); 7. Spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 8. Badania morfologiczne i biochemiczne: <ol style="list-style-type: none"> a) Stężenie kreatyniny, 	<ul style="list-style-type: none"> • całkowite stężenie IgE (aktualny wynik – ważność badań maksymalnie 4 tygodnie) • test RAST (opcjonalnie) • masa ciała • punktowe testy skórne lub swoiste IgE (mogą być z dokumentacji medycznej) • test kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu 1 tydzień) • test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu 2 tygodnie) • spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF • badania morfologiczne i biochemiczne:

Rok oceniania programu lekowego	2012 r. – Przedmiotowy program lekowy†	2011 r. – Program stanowiący przedmiot prac AOTM w roku 2011^
	b) Stężenie mocznika, c) OB, d) Stężenie białka C-reaktywnego (CRP), e) Stężenie AIAT, f) Stężenie AspAT. 9. Próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym. Ponadto przeprowadzona jest: 1. Ocena ogólnego stanu zdrowia pacjentów na podstawie wywiadu; 2. Analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3. Analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.	– poziom kreatyniny – poziom mocznika – OB. – stężenia białka C-reaktywnego (CRP) – poziom AIAT – poziom ASpAT Przeprowadzana jest: • ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu • analiza leków przeciwhistaminowych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej • analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej. Wykaz badań przeprowadzanych przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania • spirometria • test kontroli astmy ACQ • test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (co 4-tygodnie) Ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu.
Monitorowanie leczenia	Badania przeprowadzone przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania: 1. Spirometria; 2. Test kontrolny astmy ACQ; 3. Test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (co 4 tygodnie); 4. Ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie przeprowadzonego wywiadu. Po 16, 52 i 104 tygodniu leczenia wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia: 1. Test kontrolny astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, - ważność testu - 1 tydzień); 2. Test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, - ważność testu - 2 tygodnie); 3. Spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF; 4. Badania morfologiczne i biochemiczne: a) stężenie kreatyniny, b) stężenie mocznika, c) OB, g) Stężenie białka C-reaktywnego (CRP),	Po 16, 52 i 104 tygodniach leczenia wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia: • test kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu 1 tydzień) • test kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu 2 tygodnie) • spirometria (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia) lub badanie szczytowego przepływu wydechowego PEF • badania morfologiczne i biochemiczne: – poziom kreatyniny – poziom mocznika – OB. – stężenia białka C-reaktywnego (CRP) – poziom AIAT – poziom ASpAT Przeprowadzana jest: • ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu • analiza leków przeciwhistaminowych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej

Rok oceniania programu lekowego	2012 r. – Przedmiotowy program lekowy‡	2011 r. – Program stanowiący przedmiot prac AOTM w roku 2011^
	h) Stężenie AIAT, i) Stężenie AspAT. 5. Próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym. Ponadto przeprowadzona jest: 1. Ocena ogólnego stanu zdrowia pacjentów na podstawie wywiadu, 2. Analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej; 3. Analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.	<ul style="list-style-type: none"> analiza liczby i ciężkości zaostrzeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.
Kryteria zakończenia udziału w programie	Określony czas leczenia w programie: Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy leczenia omalizumabem może ono być przerwane, a pacjent powinien być obserwowany w zakresie kontroli astmy przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy. W przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy, pacjent może być ponownie włączony do programu, jeśli spełnia warunki określone w kryteria włączenia do programu.	Czas leczenia określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy leczenia omalizumabem, może ono być przerwane, a pacjent powinien być obserwowany w zakresie kontroli astmy przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy. W przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy, pacjent może być ponownie włączony do programu.
Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego	(opis nie zawierał wyszczególnienia wymagań)	Świadczenie jest realizowane w ośrodkach udzielających świadczeń z zakresu alergologii lub pulmonologii zapewniających świadczeniobiorcy dostęp do niezbędnych badań oraz specjalistycznej opieki lekarskiej i pielęgniarskiej, udzielających świadczeń w jednym z następujących trybów: ambulatoryjnym lub jednodniowym lub hospitalizacji.

‡ koresp_MZ_Progr_lekowy_Xolair_12.05.18; ^ koresp_MZ_modyfikacja_zlecenia_11.06.22.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 12 (str. 27) zawiera Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej.

Tabela 12. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej.

Kraj / region	Referencja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Podręcznik, Choroby Wewnętrzne, 2011 Źródło: Szczeklik 2011	Stopień 5 (wg GINA): leki stosowane w Stopniu 4 z dołączonymi do nich: GKS doustny (najmniejsza dawka) ± przeciwciało anty-IgE.
	PTA stanowisko_PTA_2010, stanowisko_PTA	Omalizumab (brak ewentualnego opisu technologii medycznych stosowanych w połączeniu z omalizumabem).
Świat	GINA 2011	Leki stosowane w Stopniu 4 z dołączonymi do nich: GKS doustny (najmniejsza dawka) ± przeciwciało anty-IgE.

* Schematy leczenia z uwzględnieniem stopni – zobacz Tabela 5, str. 17

Tabela 13 (str. 28) zawiera Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Szczegółowe informacje zawarte w wytycznych leczenia astmy przedstawiono w rozdziale 9.1. Rekomendacje kliniczne (str. 115).

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	Glikokortykosteroidy wziewne w b. dużych dawkach oraz glikokortykosteroidy doustne (systemowe).	Doustne (systemowe) stosowanie gl kokortykosteroidów.	Gl kokortykosteroidy doustne. „Koszty odległe stosowania tych leków z powodu powikłań mogą być większe niż stosowane omalizumabu.”	Omalizumab.	Omalizumab (jako stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego).
[REDAKTOWANE]	„Nie ma.”	„Nie ma.”	„Nie ma.”	„Nie ma.”	„Nie ma.”
[REDAKTOWANE]	Wysokie dawki steroidów, długodziałające agonści receptorów beta- 2, leki antyleukotrienowe.	Leczenie wysokimi dawkami wszystkich leków wymienionych jako technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo – hospitalizacje.	Nie istnieje taka technologia (w leczeniu astmy alergicznej opornej na leczenie konwencjonalne).	Omalizumab.	Omalizumab*
[REDAKTOWANE]	Długodziałający agonista receptorów beta-2 w skojarzeniu z kortykosteroidami oraz z terapią antyleukotrienową lub długodziałającymi metyloksantynami, sterydy doustne.	Nie istnieje taka technologia (terapia z dodaniem omalizumabu nie stanowi porównania z leczeniem konwencjonalnym).	Nie istnieje taka technologia (w leczeniu astmy alergicznej opornej na leczenie konwencjonalne).	Aktualnie nie ma takiej technologii, z którą można porównać wnioskowaną technologię.	anty-IgE (omalizumab)**
[REDAKTOWANE]	Wysokie dawki steroidów wziewnych, długodziałające agonści receptorów beta-2, leki antyleukotrienowe, teofilina o przedłużonym działaniu, steroidy systemowe, leki immunosupresyjne cyklosporyna, methotrexat, makrolity, tlenoterapia, W Polsce: wszyscy pacjenci otrzymują wszystkie wymienione leki z wyjątkiem leczenia immunosupresyjnego.	Nie istnieje taka technologia. (ew. leczenie systemowymi steroidami i leczeniem immunosupresyjnym, z którymi wiążą się niewielka skuteczność i powikłania).	Leczenie systemowymi steroidami i leczeniem immunosupresyjnym może generować powikłania, których koszty są trudne do oszacowania. Stosowanie omalizumabu nie powoduje takich powikłań.	Omalizumab. Z obecnie stosowanych: wysokie dawki steroidów systemowych i leki immunosupresyjne.	Omalizumab***
[REDAKTOWANE]	Steroidy wziewne w połączeniu z β_2 -mimetyki, leki przeciwleukotrienowe i pochodne metyloksantyn oraz często steroidy systemowe.	Leczenie z zastosowaniem omalizumabu pozwala uniknąć konieczności stosowania kortykosteroidów systemowych oraz hospitalizacji (na skutek zaostrzeń).	Kortykosteroidy systemowe.	Terapia wielolekowa wymieniona w kolumnie drugiej w połączeniu z terapią anti-IgE (omalizumab). [odwołanie do wytycznych GINA]	Należy rozważyć zastosowanie preparatu anti-IgE (omalizumab).

Źródła na które powoływali się eksperci: * Gina 2011; ** Wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące postępowania w astmie oskrzelowej (red. J.Kruszewski), Warszawa 2008; *** zgodnie ze standardami PTA, PTChP, GINA i innych międzynarodowych i narodowych towarzystw naukowych i stowarzyszeń praktyków.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla omalizumabu stosowanego w przedmiotowym wskazaniu w analizie wnioskodawcy wskazano optymalne leczenie standardowe. Zestawienie informacji o wyborze komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 14.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Optymalne leczenie standardowe (według GINA)	<i>„Omalizumab jest stosowany jako leczenie wspomagające do optymalnego leczenia standardowego astmy przewlekłej ciężkiej. Optymalne leczenie standardowe zdefiniowano w oparciu o aktualne wytyczne kliniczne obowiązujące w Polsce (GINA 2009). Jest ono zgodne także z wytycznymi NICE i obejmuje stosowanie co najmniej wziewnych kortykosteroidów w wysokiej dawce (> 1000 µg beklometazonu) i długo działających β2 agonistów oraz dodatkowo, kiedy to konieczne, antagonistów receptorów leukotrienowych, teofiliny, doustnych steroidów.”</i>	<u>Wybór komparatora prawidłowy.</u> Wytyczne leczenia astmy oraz opinie polskich ekspertów klinicznych (praktyków) wskazują na poprawny wybór komparatora w analizie klinicznej. W przedmiotowym wskazaniu omalizumab jest dodawany do leczenia standardowego (zgodnie z wytycznymi leczenia). Wybór komparatora spełnia wymogi ustawowe (art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze ustawy o refundacji oraz rozporządzenie ws. minimalnych wymagań)

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych, mianowicie raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews - Cochrane Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects - Other Reviews, Health Technology Assessment Database - Technology Assessments);
- The Centre for Reviews and Dissemination (CRD) (Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE, NHS Economic Evaluation Database - NHS EED, Health Technology Assessment (HTA) Database, Ongoing Reviews Database);
- Embase;
- MEDLINE (przez Pubmed).

Strategię wyszukiwania skonstruowano według kwerend opisanych przy strategii wyszukiwania badań pierwotnych; stosując jedynie inne ograniczenie na typ publikacji (hasła „*meta-analysis*”, „*systematic*”/”*systematic review*”). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 14 czerwca 2012 r.

Do analizy wnioskodawcy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa omalizumabu, „*pod warunkiem określenia przez autorów metodyki wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (...). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (...)*”. W analizie wnioskodawcy nie opisano szczegółowo kolejnych etapów selekcjonowania opracowań wtórnych, zamieszczając jedynie sformułowanie: „*W analizie wnioskodawcy w wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania odnaleziono 114 publikacji, które przeanalizowano na podstawie tytułów oraz streszczeń. Po wstępnej ocenie, do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 18 publikacji. Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 10 opracowań wtórnych opisujących przeglądy systematyczne i/lub metaanalizy danych pierwotnych*”. Opracowaniami wtórnymi opisanymi w analizie wnioskodawcy były publikacje: Davis 2004, Bousquet 2005, Chipps 2006, Niebauer 2006, Hendeles 2007, Maykut 2008, Walker 2008, Jones 2009, Jonas 2011, Rodrigo 2011.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne w celu potwierdzenia (sprawdzenia i ewentualnego dodania nowo odnalezionych dowodów naukowych) informacji opisanych w analizie wnioskodawcy. Wyszukiwanie Agencji obejmowało opracowania wtórne porównujące stosowanie omalizumabu z dowolnym komparatorem, opublikowanych do 2012 r. w języku polskim albo angielskim, w bazach publikacji medycznych Cochrane, Embase oraz PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 14 czerwca 2012 r.) Krytyczna ocena opracowań wtórnych objęła podanie w publikacji: celu opracowania, przeszukanych baz informacji naukowych, zakresu czasowego wyszukiwania, oceny wiarygodności opracowań pierwotnych.

W trakcie wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych innych niż opisane w analizie wnioskodawcy. Tabela 15 (str. 31) przedstawia 3 przeglądy systematyczne zarówno opisane w analizie wnioskodawcy jak i zidentyfikowane w trakcie wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję: publikacje *Walker 2008*, *Jonas 2011*, *Rodrigo 2011*. Siedem przeglądów opisanych w analizie wnioskodawcy nie zakwalifikowano w ramach wyszukiwania Agencji w związku z niespełnieniem warunków krytycznej oceny opracowań: *Davis 2004* (w publikacji nie podano oceny wiarygodności opracowań pierwotnych), *Bousquet 2005* (brak informacji o: przeszukanych bazach danych, zakresie wyszukiwania oraz ocenie wiarygodności opracowań pierwotnych), *Chipps 2006* (brak informacji o: przeszukanych bazach danych, zakresie wyszukiwania oraz ocenie wiarygodności opracowań pierwotnych), *Niebauer 2006* (brak informacji o zakresie wyszukiwania oraz ocenie wiarygodności opracowań pierwotnych), *Hendeles 2007* (brak informacji o ocenie wiarygodności opracowań pierwotnych), *Maykut 2008* (brak informacji o: przeszukanych bazach danych, zakresie wyszukiwania oraz ocenie wiarygodności opracowań pierwotnych), *Jones 2009* (brak informacji o: przeszukanych bazach danych, zakresie wyszukiwania oraz ocenie wiarygodności opracowań pierwotnych).

Publikacje opisane w analizie wnioskodawcy, a niezakwalifikowane przy wyszukiwaniu Agencji, zostały w analizie wnioskodawcy opisane mimo, że nie spełniały kryteriów selekcji opracowań wtórnych deklarowanych przez autorów analizy wnioskodawcy. Należy zaznaczyć, że do przeglądów systematycznych opisanych w niniejszym podrozdziale włączono opracowania pierwotne ujęte w przeglądach opisanych w analizie wnioskodawcy w części poświęconej badaniom wtórnym (rozdział 2.3. str. 76) a nie opisanych w niniejszej analizie.

W opisanych tabelarycznie przeglądach systematycznych (zobacz Tabela 15, str. 31) przedstawiono dane na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania omalizumabu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną, co może nie odpowiadać ściśle kryteriom włączenia do programu („pacjenci powyżej 12 roku życia z ciężką niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg Gina 2009)...”).

Opisane przeglądy systematyczne są przeglądami niezależnymi z tym zastrzeżeniem, że niektórzy autorzy zgłosili konflikty interesów wynikające z uczestnictwa w konferencjach sponsorowanych przez firmy farmaceutyczne.

W wynikach przeglądów systematycznych stwierdzono znamienne różnice na korzyść omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną (placebo) w częstości występowania zaostrzeń astmy. Wyniki metaanaliz w przeglądach *Rodrigo 2011* i *Walker 2008* wskazują, że chorzy leczeni omalizumabem wykazują istotną redukcję dawek stosowanych leków przeciw astmie (tj. wziewnych kortykosteroidów lub leków ratunkowych). Omalizumab w porównaniu z kontrolą w istotnie większym stopniu poprawia jakość życia chorych z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną, co potwierdzono w metaanalizach przeprowadzonych w przeglądach *Jonas 2011* i *Rodrigo 2011*. W badaniach krótkoterminowych (z maksymalnym czasem obserwacji wynoszącym 52 tygodnie) profil bezpieczeństwa omalizumabu jest zbliżony do grupy kontrolnej. Istotne statystycznie różnice: odsetek chorych z reakcją w miejscu iniekcji leku, RR = 1,43 (95% CI: 1,15; 1,79), NNH = 14 (95% CI: 10; 24), p = 0,002, oraz w odsetek pacjentów raportujących wystąpienie działania niepożądanego związanego z leczeniem, RR = 1,61 (95% CI: 1,05; 2,47), NNH = 56 (95% CI: 28; 975), p = 0,03. Łącznie w badaniach klinicznych odnotowano 2 przypadki nowotworów (po jednym w grupie interwencji i kontroli) oraz 3 działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym (wszystkie odnotowano w grupie placebo). Brak jest danych na temat bezpieczeństwa stosowania omalizumabu w długim horyzoncie czasowym.

Tabela 15. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Rodrigo 2011 (przegląd uwzględniony w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji; autorzy podali informacje o konfliktach interesów.</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z placebo, podawanymi w skojarzeniu z aktualną terapią kortykosteroidami u chorych z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny i metaanaliza.</p> <p>Źródła informacji naukowych: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, www.fda.gov i http://www.novartisclinicaltrials.com.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Od stycznia 1980 do kwietnia 2010 r.</p>	<p>Populacja: chorzy z astmą alergiczną (dorośli i dzieci).</p> <p>Interwencja: omalizumab + aktualna terapia kortykosteroidami.</p> <p>Komparatory: placebo + aktualna terapia kortykosteroidami.</p> <p>Punkty końcowe: główne: zmniejszenie częstości stosowania leków steroidowych (wziewnych, doustnych lub łącznie) w czasie, zaostrzenie astmy (hospitalizacja, przyjęcie na szpitalny oddział ratunkowy lub zwiększenie stosowania terapii ratunkowej, albo kortykosteroidów); dodatkowe: pomiar funkcji płuc (FEV1, PEF), ocena częstości stosowania leczenia ratunkowego, objawów astmy, jakości życia związanej ze zdrowiem, ocena bezpieczeństwa.</p> <p>Metodyka: badania RCT z kontrolą placebo; ocena wiarygodności według <i>the Cochrane five risk of bias domains tool</i>.</p> <p>Inne: nie zastosowano kryteriów językowych.</p>	<p>Włączone badania: 8 badań RCT (<i>INNOVATE, Busse 2001, Soler 2001, Lanier 2009, Ohta 2009, Milgrom 2001, Holgate 2004, Vingola 2004</i>), w tym 2 badania dotyczące dzieci. Łącznie we wszystkich badaniach oceniano 3429 chorych, 1883 w grupie omalizumabu i 1546 w grupie placebo.</p> <p>Kluczowe wyniki: ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy w grupach omalizumabu w porównaniu do grup placebo było niższe o 43%, RR = 0,57 (95% CI: 0,48; 0,66; p < 0,00001), NNT=10 (95% CI: 7; 13). Wynik ten został potwierdzony w analizie w podgrupach wyróżnionych na podstawie długości okresu leczenia, wieku, nasilenia objawów astmy i ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (liczba pacjentów z co najmniej jednym napadem – porównanie wg ciężkości astmy: astma umiarkowana-ciężka vs ciężka RR= 0.55 (0.45-0,66) vs 0.68 (0.49-0.94) p =0.27). W badaniach z fazą leczenia zmniejszonymi dawkami kortykosteroidów, chorzy w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą istotnie częściej zmniejszyli o więcej niż połowę dawkę kortykosteroidów lub całkowicie rezygnowali z ich przyjmowania, odpowiednio 76% vs 56,0%, RR = 1,34 (95% CI: 1,23; 1,46) i NNT = 5 (95% CI: 4; 6) oraz 41,8% vs 21%, RR = 1,80 (95% CI: 1,42; 2,28; p=0.00001) i NNT = 5 (95% CI: 4; 6). Odsetek chorych z przynajmniej jednym zaostrzeniem astmy był niższy o 45% w grupach omalizumabu w porównaniu z grupami placebo, RR = 0,55 (95% CI: 0,47; 0,64), NNT = 8 (95% CI: 6; 10). Skuteczność kliniczną ocenianej interwencji względem placebo wykazano także w ocenie większości dodatkowych punktów końcowych (stosowanie leków ratunkowych, jakość życia w ocenie AQLQ, objawy astmy), z wyjątkiem oceny funkcji płuc (FEV1 lub PEF; brak znaczących różnic).</p> <p>Bezpieczeństwo: terapia omalizumabem odznaczała się zbliżonym do placebo profilem bezpieczeństwa pod względem oceny odsetka chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych, z przynajmniej jednym działaniem niepożądanym lub z poważnym działaniem niepożądanym. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania pokrzywki i reakcji anafilaktycznych. Jedyne istotne statystycznie różnice: odsetek chorych z reakcją w miejscu iniekcji leku, (na niekorzyść omalizumabu) RR = 1,43 (95% CI: 1,15; 1,79), NNH = 14 (95% CI: 10; 24), p = 0,002, oraz w odsetek pacjentów raportujących wystąpienie działania niepożądanego związanego z leczeniem (na niekorzyść omalizumabu) (TRAEs, treatment-related adverse events), RR = 1,61 (95% CI: 1,05; 2,47), NNH = 56 (95% CI: 28; 975), p = 0,03. Łącznie w badaniach klinicznych odnotowano 2 przypadki nowotworów (po jednym w grupie interwencji i kontroli) oraz 3 działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym (wszystkie odnotowano w grupie placebo). Dodatkowo w grupach placebo odnotowano jeden zgon z powodu zatrzymania akcji serca.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Leczenie dodatkowe w postaci omalizumabu w porównaniu z placebo, podawanymi w skojarzeniu z kortykosteroidami charakteryzuje się większą skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa w leczeniu dzieci i dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Jonas 2011 (przegląd uwzględniony w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Kanadyjskie agencje medyczne; autorzy zgłosili brak finansowego konfliktu interesów.</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wziewnych kortykosteroidów, długo działających β2-mimetyków (LABA), leków przeciwleukotrienowych (LMs), przeciwciał anti-IgE, preparatów złożonych i tiotropium w leczeniu chorych z przewlekłą astmą.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny i metaanaliza.</p> <p>Źródła informacji naukowych: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, the Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstract, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), the Canadian Agency for Drugs and Technology in Health, strony internetowe NICE; przeszukiwano referencje włączonych badań; pozyskiwano dane od producentów farmaceutycznych.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 27 sierpień 2010 r. (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania).</p>	<p>Populacja: dzieci lub dorośli chorzy z przewlekłą astmą, rozpoczynający leczenie jedną z ocenianych interwencji.</p> <p>Interwencja: doustne kortykosteroidy, β2-mimetyki długo działające, modyfikatory leukotrienów (LMs), przeciwciała anti-IgE (w tym omalizumab), preparaty złożone i tiotropium.</p> <p>Komparatory: nie predefiniowano.</p> <p>Punkty końcowe: Skuteczność: punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach. Bezpieczeństwo: działania niepożądane odnotowane we włączonych badaniach.</p> <p>Metodyka: badania RCT z jedną z ocenianych interwencji i aktywną kontrolą (lub kontrolą placebo w przypadku braku prób z porównaniem bezpośrednim), z ≥ 6-tygodniowym okresem obserwacji i liczbą włączonych chorych ≥ 40; badania obserwacyjne z ≥ 6-miesięcznym okresem obserwacji i liczbą włączonych chorych ≥ 100; przeglądy systematyczne; ocena wiarygodności według zmodyfikowanej skali GRADE.</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: 8 badań RCT (<i>INNOVATE</i>, <i>Busse 2001</i> i <i>Soler 2001</i> z kolejnymi publikacjami <i>Finn 2003</i>, <i>Lanier 2003</i> i <i>Buhl 2002</i>, <i>Buhl 2002a</i>; <i>Holgate 2004</i>, <i>Lanier 2009</i>, <i>Lemanske 2002</i>, <i>Ohta 2009</i>, <i>Vingola 2004</i>), w tym 2 badania dotyczące dzieci; 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą (<i>Niebauer 2006</i>, <i>Walker 2006</i>).</p> <p>Kluczowe wyniki: w 5 badaniach RCT, w których oceniano populację chorych w wieku ≥ 12 lat odnotowano większą skuteczność kliniczną omalizumabu w porównaniu z placebo w ogólnej poprawie objawów astmy, ale różnice między interwencjami utraciły istotność statystyczną w przypadku porównania przeprowadzonego wyłącznie w obrębie populacji dorosłych chorych. Wynik metaanalizy danych z 7 badań wykazał istotnie mniejszą, na korzyść omalizumabu, liczbę zaostrzeń astmy przypadającą na pacjenta, WMD = -0,18 (95% CI: -0,24; -0,11). Większą skuteczność ocenianego leku wobec kontroli potwierdzono w redukcji ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zaostrzenia astmy, OR = 0,51 (95% CI: 0,40; 0,67). Ponadto leczenie omalizumabem wykazywało istotnie większą skuteczność w poprawie jakości życia chorych w ocenie AQLQ, SMD = 0,26 (95% CI: 0,18; 0,35) vs placebo. Odnotowano większą redukcję częstości stosowania leków ratunkowych w grupach omalizumabu wobec placebo, ale różnice były istotne jedynie w 5 spośród 7 prób oceniających ten punkt końcowy (z uwagi na niewystarczające dane nie przeprowadzono metaanalizy prawdopodobieństwa zmniejszenia stosowania leków ratunkowych). Wyniki powyższych metaanaliz zostały potwierdzone przez autorów dwóch włączonych przeglądów systematycznych.</p> <p>Bezpieczeństwo: nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa omalizumabu we wskazaniu ocenianym w niniejszym raporcie.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: omalizumab w porównaniu z placebo, stosowany u chorych z astmą w różnym wieku, wykazuje większą skuteczność kliniczną w poprawie objawów choroby i jakości życia uwarunkowanej zdrowiem, jak również w redukcji częstości występowania zaostrzeń astmy.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Walker 2008 (przegląd uwzględniony w analizie wnioskodawcy)</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Przegląd Cochrane; 3 z 5 autorów zgłosiło konflikt interesów.</p>	<p>Cel: Określenie efektywności leczenia przeciwciałem anti-IgE w porównaniu z placebo u pacjentów z astmą alergiczną.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Źródła informacji naukowych: Rejestr badań Cochrane Airways Group Asthma and Wheeze, www.fda.gov, www.clinicalstudyresults.org</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: luty 2006 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z przewlekłą astmą alergiczną (dorośli i dzieci).</p> <p>Interwencja i komparatory: terapia omalizumabem vs placebo; badania z leczeniem wspóttwarzającym były włączane do analizy, jeśli dodatkowe leczenie było zastosowane w obu ramionach badania.</p> <p>Punkty końcowe: główne: redukcja lub zakończenie leczenia steroidami (wziewnymi lub doustnymi lub łącznie) używanych od początku badania lub od okresu wstępnego; zaostrzenia astmy definiowane jako przyjęcie do szpitala, wizyty na oddziale pomocy doraźnej, dni wolne od pracy i szkoły, nieplanowane wizyty lekarskie oraz wzrost użycia leków; dotądowe: objawy astmy, jakość życia związana ze zdrowiem, użycie leków ratunkowych, pomiar funkcji płuc (FEV1 lub PEF) oraz działania niepożądane.</p> <p>Metodyka: badania z randomizacją oceniające przyjmowanie omalizumabu w każdym okresie czasowym w porównaniu do placebo; ocena wiarygodności według skali Jadad.</p> <p>Inne: nie zastosowano kryteriów językowych.</p>	<p>Włączone badania: 14 badań RCT, obejmujących łącznie 3143 pacjentów z astmą w postaci łagodnej do ciężkiej oraz wysokim poziomem IgE.</p> <p>Kluczowe wyniki: Leczenie dożylnie i podskórnie omalizumabem skutkuje istotną redukcją poziomu wolnych IgE w porównaniu do placebo. Terapia omalizumabem prowadziła do znamiennej redukcji w zużyciu wziewnych kortykosteroidów (ICS) w porównaniu do kontroli: - 119 µg/dzień (95% CI: -154; -83). Odnotowano znaczący wzrost liczby pacjentów, u których zredukowano dawkę ICS o więcej niż 50% (OR = 2,50 [95% CI: 2,02; 3,10]), a także pacjentów z całkowitym zaprzestaniem dziennych ICS (OR = 2,50 [95% CI: 2,00; 3,13]). Pacjenci leczeni omalizumabem jako terapią dodatkową do ICS charakteryzowali się mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia zaostrzeń astmy (OR = 0,52 [95% CI: 0,41; 0,65]; podobny efekt odnotowano w przypadku zastosowania omalizumabu jako leku zmniejszającego zużycie ICS (OR = 0,47 [95% CI: 0,37; 0,60]).</p> <p>Bezpieczeństwo: w krótkim horyzoncie działania niepożądane o nasileniu łagodnym do umiarkowanego; brak danych z obserwacji długoterminowych.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: omalizumab był istotnie bardziej skuteczny niż placebo, powodując wzrost liczby pacjentów, którzy byli zdolni do redukcji dawki stosowanych ICS lub całkowitego zaprzestania ich stosowania. Kliniczne wyniki powinny być jednak rozpatrywane przez pryzmat kosztów leczenia omalizumabem. Znaczący „efekt placebo” obserwowany w badaniach w grupie kontrolnej stawia pod wątpliwość prawdziwy efekt działania badanego leku. Omalizumab redukował liczbę zaostrzeń astmy jako terapia dodatkowa do ICS, ale także w fazie ich odstawiania. Leczenie omalizumabem było ogólnie dobrze tolerowane, jednak powodowało istotny wzrost reakcji w miejscu iniekcji w porównaniu do placebo. Zarówno ocena lekarzy, jak i pacjentów jest pozytywna. Dalsze badania powinny objąć ocenę skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w populacji dziecięcej, jak i bezpośrednie, podwójnie maskowane porównania z ICS.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziły:

- przeszukanie, w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania (kwerendy), baz danych informacji medycznych: MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Elsevier) oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
- przeszukanie piśmiennictwa odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych;
- wyszukiwanie materiałów konferencyjnych towarzystw naukowych: *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) (z lat 2005-2012); *American Thoracic Society* (ATS) (z lat 2005-2012); *Respiratory Society* (ERS) (lat 2006-2011);
- konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie alergologii i pneumologii (Prof. dr hab. med. Piotr Kuna, Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi).

Powyższa metodologia jest zgodna z Wytycznymi AOTM i adekwatna do przedmiotu analizy.

Strategię wyszukiwania oparto na trzech obszarach znaczeniowych:

- interwencja (słowa: omalizumab, Xolair),
- jednostka chorobowa (słowo: asthma),
- typ badań (słowa na oznaczenie badań randomizowanych oraz nierandomizowanych – obserwacyjnych pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, z prospektywnym zbieraniem danych i okresem obserwacji co najmniej 16 tygodni; wykluczano opisy przypadków, serii przypadków, oraz kohorty poniżej 50 chorych).

W analizie wnioskodawcy zamieszczono informację, że do analizy skuteczności klinicznej włączano przede wszystkim poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Nie zdecydowano się na włączanie badań, których wyniki opublikowano jedynie w postaci streszczeń, ze względu na brak możliwości pełnej oceny poprawności metodycznej i wyników, z wyjątkiem doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do włączonych prób pełnotekstowych lub w dłuższym okresie obserwacji. W przypadku prób RCT nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji ani okresu obserwacji.

Wykorzystane hasła oraz sposób ich łączenia (łączenie haseł w obszarach znaczeniowych za pomocą łącznika *OR*, łączenie obszarów znaczeniowych za pomocą łącznika *AND* oraz zastosowane deskryptory) a także kryteria selekcji stanowią odpowiednio czułą strategię wyszukiwania.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 14 czerwca 2012 r.

W obszarze odpowiadającym interwencji można było wykorzystać następujące hasła użyte w strategiach wyszukiwania na potrzeby odnalezionych przeglądów systematycznych: „anti-immunoglobulin E”, „anti-IgE antibody”, „anti-immunoglobulin E antibody” oraz „rhuMAb-E25”. W ramach analizy odnalezionych przeglądów systematycznych (opisanych w niniejszej analizie weryfikacyjnej w rozdziale 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne, str. 29) oraz wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez Agencję, nie odnaleziono informacji naukowych innych niż zidentyfikowane w analizie wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi) z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz zmniejszoną czynność płuc (FEV1 <80%), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz wielokrotnie udokumentowane ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długodziałającym agonistą receptorów beta-2.</i>	Brak (nie podano).	Kryterium włączenia dotyczące populacji, będące dosłownym przytoczeniem wskazań do stosowania zamieszczonych w ChPL_Xolair, literalnie nie pokrywa się z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego – kryteria włączenia do programu definiują subpopulację spośród pacjentów spełniających kryteria rejestracyjne (wskazanie rejestracyjne – zobacz Tabela 8, str. 19).
Interwencja	<i>Omalizumab podawany w standardowej dawce, dostosowanej do masy ciała oraz stężenia przeciwciał IgE w surowicy według wskazań opisanych w charakterystyce produktu leczniczego Xolair (ChPL Xolair); stosowany jako leczenie wspomagające standardową terapię medyczną.</i>	Brak (nie podano).	Interwencja zgodna z opisem programu lekowego.
Komparatory	<i>Optymalna standardowa terapia medyczna, przeprowadzana według uznanych wytycznych leczenia astmy (GINA lub zgodne)</i>	Brak (nie podano).	Komparator zgodny z praktyką kliniczną i wytycznymi leczenia
Punkty końcowe	<i>Uwzględniono istotne klinicznie punkty końcowe: śmiertelność z powodu astmy, zaostrzenia astmy, w tym istotne klinicznie i ciężkie; jakość życia związana z astmą; a także: wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje związane z astmą; objawy astmy oceniane przez lekarza i pacjentów; pomiary czynnościowe płuc oraz zużycie leków ratunkowych, zużycie systemowych glikokortykosteroidów i bezpieczeństwo.</i>	Brak (nie podano).	Punkty końcowe poprawne w świetle zapisu projektu programu lekowego (dotyczy kryteriów oceny skuteczności leczenia oraz monitorowania leczenia).
Typ badań	<i>Poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w postaci pełnych tekstów; w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano badania bez randomizacji i obserwacyjne (z grupą kontrolną lub bez), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, z prospektywnym zbieraniem danych i okresem obserwacji co najmniej 16 tygodni (rekomendowany punkt czasowy oceny skuteczności [ChPL Xolair 2012].</i>	<i>Badania, których wyniki opublikowano jedynie w postaci streszczeń z wyjątkiem doniesień konferencyjnych dostarczających dodatkowych danych do włączonych prób pełnotekstowych lub w dłuższym okresie obserwacji; wykluczano opisy przypadków, serii przypadków, oraz kohorty poniżej 50 chorych.</i>	Typy badań poprawne.
Inne kryteria	<i>W przypadku prób RCT nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji ani okresu obserwacji.</i>	Brak (nie podano).	Brak uwag.

W analizie wnioskodawcy w oparciu o strategię wyszukiwania uzyskano 1447 trafień (Pubmed - 256, Embase - 979, Cochrane - 212). Po wyłączeniu publikacji stanowiących duplikaty (286 trafień) oraz wykluczeniu publikacji w oparciu o analizę tytułów i streszczeń (1079 trafień) oraz analizę pełnych tekstów (67 trafień), uzyskano ostatecznie 15 doniesień naukowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa. W analizie wnioskodawcy nie odnaleziono doniesień konferencyjnych.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 7 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 3 badania porównujące omalizumab w połączeniu z terapią standardową vs placebo w połączeniu z terapią standardową: INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008), NCT00454051 (Chanez 2010), NCT00314575 (Hanania 2011);
- 4 badania porównujące omalizumab w połączeniu z terapią standardową vs terapia standardowa: ETOPA (Ayres 2010, Niven 2008), QUALITX (Rubin 2012), EXALT (Bousquet 2011, Siergiejkó 2011), Hoshino 2012.

Charakterystykę badań RCT przedstawia Tabela 17 (str. 37).

Skuteczność praktyczna

Jako źródło dowodów dotyczących skuteczności praktycznej w analizie wnioskodawcy wskazano 5 prospektywnych badań obserwacyjnych: Vennera 2012, XCLUSIVE (Schumann 2011), Cazzola 2010, Korn 2009, PERSIST (Brusselle 2009). Charakterystykę badań oceniających skuteczność praktyczną omalizumabu przedstawia Tabela 18 (str. 45).

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania RCT

Badania oceniające skuteczność kliniczną omalizumabu (badania RCT)																																													
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																																									
<p>Hoshino 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Nie podano informacji</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)</p> <p><u>Zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 1 (Japonia); nie podano informacji w ilu ośrodkach prowadzone było badanie, jednak można wywnioskować, że próba odbywała się na terenie jednego szpitala w Japonii</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 16 tygodni (faza z randomizacją)</p> <p><u>Oszacowanie wielkości populacji:</u> nie wykonane dla punktów końcowych uwzględnionych w raporcie</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> ocena wyższości omalizumabu danego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p><u>Liczba ramion:</u> 2</p> <p><u>Metoda randomizacji i alokacji:</u> nie przedstawiono opisu procesu randomizacji,</p>	<p>Faza wstępna: 8 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsze 4 tygodnie: dawka ICS była optymalizowana w celu uzyskania poprzedniego stopnia kontroli astmy; chorzy byli monitorowani w celu udokumentowania obecności objawów o akceptowalnym przez chorych i lekarzy nasileniu • w kolejnych 4 tygodniach zabroniona była jakakolwiek zmiana dawkowania ICS i LABA, które były stosowane do końca badania <p>Faza z randomizacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> • omalizumab (OMA) + BSC: co 2 lub co 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg masy ciała, na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE (150-300 mg/4 tyg. lub 225-375 mg/2 tyg.) + optymalna terapia przeciwko astmie (wg GINA z 2009 r.) • BSC: optymalna terapia przeciwko astmie (wg GINA z 2009 r.) <p>Leczenie towarzyszące: leki przeciw astmie (w tym: teofilina i leki przeciwleukotrieniowe przyjmowane regularnie na > 8 tygodni przed randomizacją); terapia podtrzymująca doustnymi kortykosteroidami (OCS) (max 20 mg/dziennie prednizonu) w przypadku ≥ 1 zaostrzenia astmy w poprzednim roku; krótko działające β_2-mimetyki jako leki ratunkowe.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężka przewlekła niekontrolowana astma alergiczna • wiek od 12 do 75 lat • obecne objawy pomimo leczenia wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów (ICS) i długo działających β_2-agonistów (LABA) • dodatnia wartość testu skórno punktowego dla ≥ 1 częstego, całorocznego alergen (alergeny sierści kota, psa, roztoczy kurzu) • całkowity poziom przeciwciał w surowicy 30-700 IU/ml • odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ od wartości wyjściowej podczas 30 minut od inhalacji (200 μg salbutamolem) • 20% spadek FEV1 spowodowany metacholiną w stężeniu < 8 mg/ml (próba prowokacyjna z metacholiną) • leczenie ≥ 400 μg flutykazonu lub jego równoważnikiem ICS i LABA przez 8 tygodni • niekontrolowana astma – trwałe objawy w trakcie leczenia ICS i LABA, zdefiniowana jako ≥ 1 wybudzenie nocne tygodniowo i objawy dzienne wymagające użycia leków ratunkowych ≥ 2 w tygodniu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza terapia omalizumabem • wymagana dawka omalizumabu > 750 mg co 4 tygodnie ustalona na podstawie poziomu IgE w surowicy i masy ciała • leczenie zaostrzeń choroby w ciągu 4 tygodni przed randomizacją <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>OMA + BSC</th> <th>BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>14</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn (%)</td> <td>3 (21,4%)</td> <td>4 (25,0%)</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek (SD) [lata]</td> <td>52,9 (11,4)</td> <td>51,2 (18,7)</td> </tr> <tr> <td>Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]</td> <td>248,0 (170,3)</td> <td>282,0 (192,5)</td> </tr> <tr> <td>Średni % wartości należnej FEV1 (SD)</td> <td>65,3% (13,9%)</td> <td>68,4% (12,2%)</td> </tr> <tr> <td>Średnia dawka ICS (flutykazon lub ekwiwalent) (SD) [μg/dzień]</td> <td>791,4 (246,4)</td> <td>862,5 (305,2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba chorych:</th> <th>OMA + BSC</th> <th>BSC</th> <th>łącznie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chorzy poddani randomizacji</td> <td>14</td> <td>16</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Ocena skuteczności klinicznej</td> <td>14</td> <td>16</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Ocena bezpieczeństwa</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Przedwczesne zakończenie leczenia</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji	OMA + BSC	BSC	Liczba chorych (N)	14	16	Liczba mężczyzn (%)	3 (21,4%)	4 (25,0%)	Średni wiek (SD) [lata]	52,9 (11,4)	51,2 (18,7)	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	248,0 (170,3)	282,0 (192,5)	Średni % wartości należnej FEV1 (SD)	65,3% (13,9%)	68,4% (12,2%)	Średnia dawka ICS (flutykazon lub ekwiwalent) (SD) [μ g/dzień]	791,4 (246,4)	862,5 (305,2)	Liczba chorych:	OMA + BSC	BSC	łącznie	Chorzy poddani randomizacji	14	16	30	Ocena skuteczności klinicznej	14	16	30	Ocena bezpieczeństwa	-	-	-	Przedwczesne zakończenie leczenia	0	0	0	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena wpływu leczenia omalizumabem na grubość ścian dróg oddechowych w obrazie CT (nie uwzględniano w niniejszej analizie) <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność eozynofili w indukowanej płwocinie • Zmiany parametrów oceniających czynność płuc (FEV1, odsetek należnej FEV1, poranny PEF) • Ocena jakości życia (AQLQ) <p><u>Bezpieczeństwo:</u> nie oceniono</p>
Charakterystyka populacji	OMA + BSC	BSC																																											
Liczba chorych (N)	14	16																																											
Liczba mężczyzn (%)	3 (21,4%)	4 (25,0%)																																											
Średni wiek (SD) [lata]	52,9 (11,4)	51,2 (18,7)																																											
Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	248,0 (170,3)	282,0 (192,5)																																											
Średni % wartości należnej FEV1 (SD)	65,3% (13,9%)	68,4% (12,2%)																																											
Średnia dawka ICS (flutykazon lub ekwiwalent) (SD) [μ g/dzień]	791,4 (246,4)	862,5 (305,2)																																											
Liczba chorych:	OMA + BSC	BSC	łącznie																																										
Chorzy poddani randomizacji	14	16	30																																										
Ocena skuteczności klinicznej	14	16	30																																										
Ocena bezpieczeństwa	-	-	-																																										
Przedwczesne zakończenie leczenia	0	0	0																																										

Badania oceniające skuteczność kliniczną omalizumabu (badania RCT)																																										
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																																						
<p>QUALITX (Rubin 2012)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)</p> <p><u>Zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> wieloośrodkowe (Brazylia)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 20 tygodni (faza z randomizacją)</p> <p><u>Oszacowanie wielkości populacji:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> ocena wyższości omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p><u>Liczba ramion:</u> 2</p> <p><u>Metoda randomizacji i alokacji:</u> Randomizacja w stosunku 2:1</p>	<p>Faza z randomizacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> omalizumab (OMA) + BSC: podawany co 2 lub 4 tygodnie, w dawce 150-375 mg dopasowanej na podstawie IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE i masy ciała + zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (LABA + ICS) BSC: zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (LABA + ICS) <p>Leczenie towarzyszące: brak danych</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka przewlekła niekontrolowana astma pomimo stosowania przynajmniej wziewnych kortykosteroidów (ekwiwalent flutykazonu $\geq 500 \mu\text{g/dzień}$) i długo działających β_2-mimetyków wiek 12-75 lat masa ciała 20-150 kg całkowity poziom przeciwciał IgE w surowicy w granicach 30-700 IU/ml dodatnia wartość testu skórno punktowego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu zdolność do zrozumienia treści i wypełnienia kwestionariusza AQLQ <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na omalizumab zaburzenia psychiatryczne w wywiadzie inne niż przyjęte w badaniu masa ciała i wiek ciężkie reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie używanie systemowych kortykosteroidów z przyczyn innych niż spowodowane astmą, metotreksatu, soli złota, cyklosporyny lub innych immunosupresantów lub β_2-agonistów w trakcie 3 miesięcy przed pierwszą wizytą skryningową <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>OMA + BSC</th> <th>BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>78</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn (%)</td> <td>18 (23,1%)</td> <td>9 (23,7%)</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek (SD) [lata]</td> <td>43,8 (13,1)</td> <td>45,2 (12,28)</td> </tr> <tr> <td>Średni czas trwania astmy (SD) [lata]</td> <td>31,7 (16,30)</td> <td>33,1 (16,9)</td> </tr> <tr> <td>Średni wyjściowy całkowity poziom IgE (SD) [IU/ml]</td> <td>218,8 (165)</td> <td>249,2 (197)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba chorych:</th> <th>OMA + BSC</th> <th>BSC</th> <th>łącznie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chorzy poddani randomizacji</td> <td>78</td> <td>38</td> <td>116</td> </tr> <tr> <td>Populacja ITT – ocena skuteczności klinicznej</td> <td>78</td> <td>38</td> <td>116</td> </tr> <tr> <td>Ocena bezpieczeństwa</td> <td>78</td> <td>38</td> <td>116</td> </tr> <tr> <td>Liczba chorych kończących badanie przedwcześnie</td> <td>8 (10,3%)</td> <td>4 (10,5%)</td> <td>12 (10,3%)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji	OMA + BSC	BSC	Liczba chorych (N)	78	38	Liczba mężczyzn (%)	18 (23,1%)	9 (23,7%)	Średni wiek (SD) [lata]	43,8 (13,1)	45,2 (12,28)	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	31,7 (16,30)	33,1 (16,9)	Średni wyjściowy całkowity poziom IgE (SD) [IU/ml]	218,8 (165)	249,2 (197)	Liczba chorych:	OMA + BSC	BSC	łącznie	Chorzy poddani randomizacji	78	38	116	Populacja ITT – ocena skuteczności klinicznej	78	38	116	Ocena bezpieczeństwa	78	38	116	Liczba chorych kończących badanie przedwcześnie	8 (10,3%)	4 (10,5%)	12 (10,3%)	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany jakości życia (AQLQ) <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość zaostrzeń astmy zużycie leków ratunkowych ocena efektywności leczenia (GETE) ocena czynności płuc (spirometria) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa
Charakterystyka populacji	OMA + BSC	BSC																																								
Liczba chorych (N)	78	38																																								
Liczba mężczyzn (%)	18 (23,1%)	9 (23,7%)																																								
Średni wiek (SD) [lata]	43,8 (13,1)	45,2 (12,28)																																								
Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	31,7 (16,30)	33,1 (16,9)																																								
Średni wyjściowy całkowity poziom IgE (SD) [IU/ml]	218,8 (165)	249,2 (197)																																								
Liczba chorych:	OMA + BSC	BSC	łącznie																																							
Chorzy poddani randomizacji	78	38	116																																							
Populacja ITT – ocena skuteczności klinicznej	78	38	116																																							
Ocena bezpieczeństwa	78	38	116																																							
Liczba chorych kończących badanie przedwcześnie	8 (10,3%)	4 (10,5%)	12 (10,3%)																																							

Badania oceniające skuteczność kliniczną omalizumabu (badania RCT)																									
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																					
<p>EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)</p> <p><u>Zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 106 (14 krajów)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 32 tygodnie (faza z randomizacją)</p> <p><u>Oszacowanie wielkości populacji:</u> tak, dla częstości odpowiedzi na leczenie</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> ocena wyższości omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p><u>Liczba ramion:</u> 2</p> <p><u>Metoda randomizacji i alokacji:</u> randomizacja przy użyciu losowo generowanych liczb (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacji: stosowanie terapii podtrzymującej OCS</p>	<p>Skryning: 7 dni leczenia ≥ 800 BDP/dziennie + LABA</p> <p>Faza wstępna: 8 tygodni w ciągu pierwszych 4 tygodni terapia przeciw astmie była optymalizowana według wytycznych <i>GINA 2004</i> i wprowadzono terapię 4. stopnia; w kolejnych 4 tygodniach zabroniona była jakakolwiek zmiana dawkowania leków, a chorzy musieli wykazywać niewystarczającą kontrolę choroby pomimo wysokich dawek ICS (> 1000 μg BDP/dziennie lub równoważnik) i LABA</p> <p>Faza z randomizacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> omalizumab (OMA) + BSC: 75-300 mg podawany co 4 tygodnie lub 225-375 mg co 2 tygodnie, zgodnie z tabelą dawkowania, w oparciu na masie ciała chorych i całkowitej ilości przeciwciał IgE + zoptymalizowana terapia przeciwko astmie BSC: zoptymalizowana terapia przeciwko astmie <p>Leczenie towarzyszące: doustne kortykosteroidy (OCS), teofilina, kromony, leki przeciwleukotrienowe, jeśli stosowane w stabilnej dawce na > 4 tygodnie przed randomizacją; krótko działające β_2-mimetyki jako leki ratunkowe</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka przewlekła niekontrolowana astma alergiczna wiek od 12 do 75 lat dodatnia wartość testu skórno punktowego dla ≥ 1 całorocznego alergenu całkowity poziom przeciwciał w surowicy 30-700 IU/ml FEV1 od 40- 80% wartości należnej odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ od wartości wyjściowej podczas 30 minut od inhalacji (do 400 μg) lub nebulizacji (do 5 mg) salbutamolem przynajmniej 2 zaostrzenia astmy wymagające kortykosteroidów systemowych, mimo leczenia dipropionianem beklometazonu w dawce ≥ 800 μg i długo działającymi β_2-mimetyków (LABA) w ciągu 3 lat przed skryningiem, z ≥ 1 ciężkim zaostrzeniem w poprzednim roku masa ciała 20-150 kg <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciąża, karmienie piersią, podejrzenie ciąży stosowanie kortykosteroidów systemowych z innych powodów niż astma stosowanie antagonistów β-adrenergicznych stosowanie immunosupresantów, leków przeciwcholinergicznym lub terapii odczułającej w stabilnej podtrzymującej dawce krócej niż 3 miesiące przed pierwszą wizytą reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie lub alergia na antybiotyki astma wywołana leczeniem aspiryną lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi historia palenia > 10 paczko-lat aktywna choroba płuc inna niż astma alergiczna (np. przewlekłe zapalenie oskrzeli, przewlekła obturacyjna choroba płuc) podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia (np. zakażenie pasożytnicze, zespół hiper-IgE, zespół Wiskotta-Aldricha, kliniczna alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna) istotne choroby towarzyszące nieprawidłowe ECG lub wartości parametrów laboratoryjnych wcześniejsza terapia omalizumabem <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>OMA + BSC</th> <th>PBO + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>272</td> <td>128</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn (%)</td> <td>89 (32,7%)</td> <td>52 (60,6%)</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek (SD) [lata]</td> <td>45,6 (13,04)</td> <td>45,7 (12,57)</td> </tr> <tr> <td>Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]</td> <td>233,3 (153,43)</td> <td>231,4 (149,86)</td> </tr> <tr> <td>Średni % wartości należnej FEV1 (SD)</td> <td>63,0% (12,41%)</td> <td>61,1% (13,37%)</td> </tr> <tr> <td>Średnia dawka BDP (lub ekwiwalent) (SD) [μg/dzień]</td> <td>2049 (1005,9)</td> <td>1894 (953,0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami</p>	Charakterystyka populacji	OMA + BSC	PBO + BSC	Liczba chorych (N)	272	128	Liczba mężczyzn (%)	89 (32,7%)	52 (60,6%)	Średni wiek (SD) [lata]	45,6 (13,04)	45,7 (12,57)	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	233,3 (153,43)	231,4 (149,86)	Średni % wartości należnej FEV1 (SD)	63,0% (12,41%)	61,1% (13,37%)	Średnia dawka BDP (lub ekwiwalent) (SD) [μg /dzień]	2049 (1005,9)	1894 (953,0)	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania trwałej odpowiedzi wg GETE (badacze) ($100 \times$ [liczba chorych odpowiadających w 16. i 32. tyg. leczenia/liczbę chorych odpowiadających na leczenie w 16. tygodniu z oceną po tym tygodniu]) <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość występowania trwałego braku odpowiedzi trwała odpowiedź/brak odpowiedzi u chorych z grupy kontrolnej ocena odpowiedzi GETE w 16. i 32. tygodniu badania (pacjenci) zmiany od wartości wyjściowej w FEV1 oraz odsetku należnej FEV1 w 16. i 32. tygodniu klinicznie istotne zaostrzenia astmy w ciągu 32. tyg. badania ciężkie zaostrzenia astmy w ciągu 32. tyg. badania hospitalizacje i wizyty ogółem, z powodu zaostrzeń astmy w ciągu 32. tyg. badania zmiana od wartości wyjściowej wyn ku ACQ w 16 oraz 32 tygodniu zmiana od wartości wyjściowej do 32 tyg. w liczbie wybudzeń nocnych w ciągu 2 tygodni przed ich oceną <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ocena bezpieczeństwa <p><u>Dodatkowe uwagi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analiza skuteczności wykonana
Charakterystyka populacji	OMA + BSC	PBO + BSC																							
Liczba chorych (N)	272	128																							
Liczba mężczyzn (%)	89 (32,7%)	52 (60,6%)																							
Średni wiek (SD) [lata]	45,6 (13,04)	45,7 (12,57)																							
Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	233,3 (153,43)	231,4 (149,86)																							
Średni % wartości należnej FEV1 (SD)	63,0% (12,41%)	61,1% (13,37%)																							
Średnia dawka BDP (lub ekwiwalent) (SD) [μg /dzień]	2049 (1005,9)	1894 (953,0)																							

Badania oceniające skuteczność kliniczną omalizumabu (badania RCT)							
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja			Punkty końcowe	
			Liczba chorych:	OMA + BSC	BSC	łącznie	została w populacji mITT, składającej się z pacjentów poddanych randomizacji, którzy mieli wykonany ≥ 1 pomiar skuteczności oprócz wyjściowego; populacja <i>per-protocol</i> obejmowała chorych z populacji mITT bez poważnych naruszeń protokołu; analiza bezpieczeństwa obejmowała chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i mieli wykonany ≥ 1 pomiar bezpieczeństwa po rozpoczęciu badania; chorzy analizowani byli zgodnie z podaną interwencją
			Chorzy poddani randomizacji	271	133	404	
			Populacja zgodna z podanym leczeniem	275	131	406	
			Populacja włączona do analizy skuteczności klinicznej z dopasowaniem	273	131	404	
			Populacja mITT (ocena skuteczności klinicznej)	272	128	400	
			Ocena bezpieczeństwa	274	128	402	
			Przedwczesne zakończenie leczenia	22 (8,0%)	25 (191,1%)	47 (11,6%)	
NCT00314575 (Hanania 2011) <u>Źródło finansowania:</u> Genentech i Novartis Pharma AG	<u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (BSC) <u>Zaślepienie:</u> podwójne <u>Liczba ośrodków:</u> 197 (193 w USA i 4 w Kanadzie) <u>Okres obserwacji:</u> 48 tygodni (faza z randomizacją) <u>Oszacowanie wielkości populacji:</u> dla częstości zaostrzeń astmy <u>Analiza statystyczna:</u> ocena wyższości omalizumabu danego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ <u>Liczba ramion:</u> 2 <u>Metoda randomizacji i alokacji:</u> hierarchiczna dynamiczna randomizacja (interaktywny	Faza wstępna (<i>run-in</i>) 2-4 tygodnie: dawkowanie leków na astmę nie mogło być dostosowywane i zabronione było wprowadzanie nowych leków. Chorzy pozostawali w tej fazie aż do stwierdzenia w 2 kolejnych tygodniach niewystarczającej kontroli objawów choroby pomimo stosowania wysokich dawek ICS + LABA (kryterium kwalifikacji do etapu randomizacji). Faza z randomizacją: • omalizumab (OMA) + BSC: podawany co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg masy ciała, na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg 2 x dziennie flutykazon, + LABA) • placebo (PBO) + BSC: zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg 2 x	<u>Kryteria włączenia:</u> • ciężka, niekontrolowana, astma alergiczna, trwająca ≥ 1 rok przed skryningiem • astma niekontrolowana pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS) (≥ 500 μ g flutykazonu 2 x dziennie lub jego równoważnik, ≥ 8 tygodni przed skryningiem) i długo działających β 2-agonistów (LABA) (salbutamol 50 μ g 2 x dziennie lub formoterol 12 μ g 2 x dziennie, ≥ 8 tygodni przed skryningiem) i/lub innych leków (w tym doustnych kortykosteroidów, OCS) • wiek 25-75 lat • diagnoza astmy wg wytycznych NAEPP • trwałe objawy astmy w trakcie obecnej terapii – zdefiniowane jako \geq wybudzenie nocne tygodniowo i objawy wymagające użycia leków ratunkowych ≥ 2 dni tygodniowo w ciągu 4 tygodni przed skryningiem i przez 2 kolejne tygodnie do 4 tygodni przed randomizacją • ≥ 1 udokumentowane zaostrzenie astmy w poprzednim roku, zdefiniowane jako nasilenie objawów wymagające zastosowania terapii ratunkowej systemowymi kortykosteroidami • dodatnia wartość testu skórniego punktowego dla ≥ 1 istotnego całorocznego wziewnego alergenu (alergeny psa, kota, karalucha lub roztocza kurzu) w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem • całkowity poziom przeciwciał w surowicy 30-700 IU/ml • FEV1 40% do 80% wartości należnej • masa ciała 30-150 kg <u>Kryteria wykluczenia:</u> • historia palenia ≥ 10 paczko-lat • zaostrzenia astmy wymagające zaintubowania w czasie 12 miesięcy przed randomizacją lub zaostrzenia wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów (lub zwiększenia dawki wyjściowych doustnych kortykosteroidów) w ciągu 30 dni	<u>Pierwszorzędowy:</u> • częstość występowania określonych protokołem zaostrzeń astmy (wymagających leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami przez 3 lub więcej dni, a u chorych leczonych OCS – powodujących zwiększenie o 20 mg lub więcej dziennej dawki prednizonu lub równoważne zwiększenie innego OCS) <u>Drugorzędowy:</u> • Zmiana od wartości wyjściowej w ocenie objawów astmy (skala TASS) • Zmiana od wartości wyjściowej w ocenie jakości życia (AQLQ) • Zmiana od wartości wyjściowej wydychanego tlenu azotu (nie uwzględniono w niniejszej analizie) • Ocena bezpieczeństwa <u>Bezpieczeństwo:</u> • Ocena bezpieczeństwa			

Badania oceniające skuteczność kliniczną omalizumabu (badania RCT)																																																	
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																																													
	system głosowy), czynnik stratyfikacyjny: ośrodek, wyjściowe charakterystyki chorych (z ang. <i>overall balance</i>), schematy dawkowania interwencji, leki stosowane w terapii astmy, tj. grupa M1: wziewne kortykosteroidy (ICS) + długo działające β 2-agoniści (LABA) bez dodatkowych leków stosowanych w celu kontroli objawów; grupa M2: ICS + LABA + ≥ 1 dodatkowy lek mający na celu uzyskanie kontroli astmy; grupa M3: ICS + LABA + doustne kortykosteroidy (OCS)	<p>dziennie flutykazon, + LA-BA) + placebo</p> <p>Leczenie towarzyszące: doustne kortykosteroidy do leczenia zaostrzeń astmy, albuterol jako lek ratunkowy;</p> <p>dotychczas dozwolone były: leki przeciwleukotrieniowe (w tym montelukast i zafirlukast); zileuton; doustne, wziewne lub donosowe leki przeciwcholinergiczne; stabilizatory komórek tucznych, w tym kromoglikan i nedokromil; immunoterapia swoista; teofilina; leczenie podtrzymujące doustnymi kortykosteroidami stosowane przewlekłe (z ang. <i>long-term OCS</i>). Do stosowanych przewlekłe OCS należał prednizon (lub równoważna dawka innego kortykosteroidu) w dawce 2-40 mg dziennie lub 5-80 mg co drugi dzień przez ≥ 4 tygodnie tuż przed wizytą skryningową. Chorzy zaklasyfikowani jako grupa M3 terapii astmy jeśli wyjściowo stosowali OCS przewlekłe lub mieli ≥ 4 zaostrzenia astmy w trakcie poprzedniego roku wymagające leczenia OCS. W trakcie fazy wstępnej (<i>run-in</i>) chorym nie wolno było stosować lewalbuterolu, soli złota, antybiotyków makrolidowych, metotreksatu, cyklosporyny, dożylnych immunoglobulin lub immunosupresantów.</p>	<p>przed skryningiem</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywna choroba płuc inna niż astma • podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia (np. zakażenie pasożytnicze, zespół hiper-IgE, zespół Wiskotta-Aldricha, aspergiloza oskrzelowo-płucna) • terapia omalizumabem w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>OMA + BSC</th> <th>PBO + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>427</td> <td>421</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn (%)</td> <td>165 (38,6%)</td> <td>126 (29,9%)</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek (SD) [lata]</td> <td>43,7 (14,3)</td> <td>45,3 (13,9)</td> </tr> <tr> <td>Średni % wartości należnej FEV1 (SD)</td> <td>65,4% (15,2%)</td> <td>64,4% (13,9%)</td> </tr> <tr> <td>Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]</td> <td>178,7 (134,5)</td> <td>175,1 (133,7)</td> </tr> <tr> <td>Średni czas trwania astmy (SD) [lata]</td> <td>22,8 (15,4)</td> <td>24,7 (15,8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba chorych:</th> <th>OMA + BSC</th> <th>PBO + BSC</th> <th>łącznie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chorzy poddani randomizacji</td> <td>427</td> <td>423</td> <td>850</td> </tr> <tr> <td>Chorzy, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leków</td> <td>427</td> <td>421</td> <td>848</td> </tr> <tr> <td>Ocena skuteczności klinicznej</td> <td>427</td> <td>421</td> <td>848</td> </tr> <tr> <td>Ocena bezpieczeństwa</td> <td>428</td> <td>420</td> <td>848</td> </tr> <tr> <td>Przedwczesne zakończenie leczenia</td> <td>83 (19,4%)</td> <td>94 (22,2%)</td> <td>177 (20,8%)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji	OMA + BSC	PBO + BSC	Liczba chorych (N)	427	421	Liczba mężczyzn (%)	165 (38,6%)	126 (29,9%)	Średni wiek (SD) [lata]	43,7 (14,3)	45,3 (13,9)	Średni % wartości należnej FEV1 (SD)	65,4% (15,2%)	64,4% (13,9%)	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	178,7 (134,5)	175,1 (133,7)	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	22,8 (15,4)	24,7 (15,8)	Liczba chorych:	OMA + BSC	PBO + BSC	łącznie	Chorzy poddani randomizacji	427	423	850	Chorzy, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leków	427	421	848	Ocena skuteczności klinicznej	427	421	848	Ocena bezpieczeństwa	428	420	848	Przedwczesne zakończenie leczenia	83 (19,4%)	94 (22,2%)	177 (20,8%)	<p>Dodatkowe uwagi: w analizach uwzględniono chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków (omalizumab i placebo) – w analizie skuteczności zgodnie z przydziałem randomizacji, w analizie bezpieczeństwa zgodnie z aktualnie przyjętą interwencją (1 chory przypisany do grupy omalizumabu otrzymał placebo zamiast tego leku)</p>
Charakterystyka populacji	OMA + BSC	PBO + BSC																																															
Liczba chorych (N)	427	421																																															
Liczba mężczyzn (%)	165 (38,6%)	126 (29,9%)																																															
Średni wiek (SD) [lata]	43,7 (14,3)	45,3 (13,9)																																															
Średni % wartości należnej FEV1 (SD)	65,4% (15,2%)	64,4% (13,9%)																																															
Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	178,7 (134,5)	175,1 (133,7)																																															
Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	22,8 (15,4)	24,7 (15,8)																																															
Liczba chorych:	OMA + BSC	PBO + BSC	łącznie																																														
Chorzy poddani randomizacji	427	423	850																																														
Chorzy, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leków	427	421	848																																														
Ocena skuteczności klinicznej	427	421	848																																														
Ocena bezpieczeństwa	428	420	848																																														
Przedwczesne zakończenie leczenia	83 (19,4%)	94 (22,2%)	177 (20,8%)																																														

Badania oceniające skuteczność kliniczną omalizumabu (badania RCT)																																																	
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																																													
<p>NCT00454051 (Chanez 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)</p> <p><u>Zaślepienie:</u> podwójne</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 6 (Francja)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 16 tygodni (faza z randomizacją)</p> <p><u>Oszacowanie wielkości populacji:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> ocena wyższości omalizumabu do danego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p><u>Liczba ramion:</u> 2</p> <p><u>Metoda randomizacji i alokacji:</u> randomizacja centralna, stratyfikacja ze względu na ośrodek, w stosunku 2:1 do grup omalizumab vs kontrola</p>	<p>Faza z randomizacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> omalizumab (OMA) + BSC: w dawce dopasowanej do poziomu IgE w surowicy i masy ciała chorego, dostarczony w postaci sterylnej, suchego proszku do sporządzenia roztworu + zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (nie zmieniane w trakcie badania) placebo (PBO) + BSC: zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (nie zmieniane w trakcie badania) + placebo dopasowane pod względem częstości podawania i objętości do omalizumabu (sól fizjologiczna) <p>Leczenie towarzyszące: dozwolone (nie sprecyzowano jakie konkretnie)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka, niekontrolowana przewlekła astma alergiczna wiek ≥ 18 lat dodatnia wartość testu skórniego punktowego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu całkowity poziom przeciwciał w surowicy ≥ 30 i ≤ 700 IU/ml FEV1 $< 80\%$ wartości należnej częste dzienne objawy (≥ 4 dni w tygodniu) lub wybudzenia nocne (średnio ≥ 1 tygodniowo) wielokrotne ciężkie zaostrzenia astmy (≥ 2) ciężkie zaostrzenia astmy wymagające nieplanowanych interwencji medycznych systemowymi kortykosteroidami lub hospitalizacji/wizyty na oddziale opieki doraźnej w poprzednim roku stosowanie wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (> 1000 μg/dzień dipropionianu beklometazonu lub jego równoważnika) i długo działających β_2-mimetyków odpowiedni poziom IgE w surowicy i masa ciała wg tabel dawkowania omalizumabu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> historia palenia > 20 paczko-lat leczenie zaostrzeń astmy w czasie 4 tygodni przed randomizacją reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki w wywiadzie podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia niekontrolowane choroby przewlekłe, w tym rak wcześniejsza terapia omalizumabem <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>OMA + BSC</th> <th>PBO + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>20</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn (%)</td> <td>6 (30%)</td> <td>6 (54,5%)</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek (SD) [lata]</td> <td>45,7 (13,30)</td> <td>50,6 (16,31)</td> </tr> <tr> <td>Średni % wartości należnej FEV1 (SD)</td> <td>61,3%(14,83%)</td> <td>66,6%(11,38%)</td> </tr> <tr> <td>Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]</td> <td>202,0 (129,12)</td> <td>253,3 (189,03)</td> </tr> <tr> <td>Średnia dawka BDP (lub równoważnik) (SD) [μg/dzień]</td> <td>3712 (1042,7)</td> <td>3272 (1348,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OMA + BSC</th> <th>PBO + BSC</th> <th>Łącznie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych:</td> <td>20</td> <td>11</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Chorzy poddani randomizacji</td> <td>20</td> <td>11</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Populacja ITT - ocena skuteczności klinicznej</td> <td>20</td> <td>11</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Ocena bezpieczeństwa</td> <td>20</td> <td>11</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Przedwczesne zakończenie leczenia</td> <td>3 (15,0%)</td> <td>3 (27,3%)</td> <td>6 (19,5%)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji	OMA + BSC	PBO + BSC	Liczba chorych (N)	20	11	Liczba mężczyzn (%)	6 (30%)	6 (54,5%)	Średni wiek (SD) [lata]	45,7 (13,30)	50,6 (16,31)	Średni % wartości należnej FEV1 (SD)	61,3%(14,83%)	66,6%(11,38%)	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	202,0 (129,12)	253,3 (189,03)	Średnia dawka BDP (lub równoważnik) (SD) [μg /dzień]	3712 (1042,7)	3272 (1348,4)		OMA + BSC	PBO + BSC	Łącznie	Liczba chorych:	20	11	31	Chorzy poddani randomizacji	20	11	31	Populacja ITT - ocena skuteczności klinicznej	20	11	31	Ocena bezpieczeństwa	20	11	31	Przedwczesne zakończenie leczenia	3 (15,0%)	3 (27,3%)	6 (19,5%)	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana od wartości wyjściowej ekspresji FcϵR1 na komórkach bazofili oraz pDC2 obecnych we krwi, po 16 tyg. leczenia (nie uwzględniono w analizie wnioskodawcy) <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena objawów astmy Kontrola astmy (kryteria ANA-ES) Ocena efektywności GETE wykonana przez badaczy Zaostrzenia astmy <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Działania niepożądane
Charakterystyka populacji	OMA + BSC	PBO + BSC																																															
Liczba chorych (N)	20	11																																															
Liczba mężczyzn (%)	6 (30%)	6 (54,5%)																																															
Średni wiek (SD) [lata]	45,7 (13,30)	50,6 (16,31)																																															
Średni % wartości należnej FEV1 (SD)	61,3%(14,83%)	66,6%(11,38%)																																															
Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	202,0 (129,12)	253,3 (189,03)																																															
Średnia dawka BDP (lub równoważnik) (SD) [μg /dzień]	3712 (1042,7)	3272 (1348,4)																																															
	OMA + BSC	PBO + BSC	Łącznie																																														
Liczba chorych:	20	11	31																																														
Chorzy poddani randomizacji	20	11	31																																														
Populacja ITT - ocena skuteczności klinicznej	20	11	31																																														
Ocena bezpieczeństwa	20	11	31																																														
Przedwczesne zakończenie leczenia	3 (15,0%)	3 (27,3%)	6 (19,5%)																																														

Badania oceniające skuteczność kliniczną omalizumabu (badania RCT)																																																
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																																												
<p>ETOPA (Ayres 2010, Niven 2008)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)</p> <p><u>Zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 49</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie</p> <p><u>Oszacowanie wielkości populacji:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> ocena wyższości omalizumabu danego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p><u>Liczba ramion:</u> 2</p> <p><u>Metoda randomizacji i alokacji:</u> w publikacjach nie podano szczegółowych informacji na temat sposobu randomizacji, przepływu chorych oraz nie zastosowano zaślepienia</p>	<ul style="list-style-type: none"> omalizumab (OMA) + BSC: w dawce dopasowanej do masy ciała oraz całkowitej ilości przeciwciał IgE w surowicy, podawany za pomocą podskórnej iniekcji; pacjenci otrzymywali co najmniej 0,016 mg omalizumabu na kilogram masy ciała, na każde IU/ml całkowitej ilości IgE, co 4 tygodnie; pacjenci wymagający miesięcznej dawki < 300 mg otrzymywali omalizumab co 4 tygodnie; w przypadku wyższych dawek lek podawano co 2 tygodnie w celu zmniejszenia objętości pojedynczej iniekcji, oraz liczby iniekcji przy każdej wizycie BSC: najlepsza standardowa opieka medyczna, określona według wytycznych Narodowego Instytutu Serca, Płuca i Krwi (NHLBI, z ang. <i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>) <p>Leczenie towarzyszące: salbutamol jako lek ratunkowy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekła (powyżej 2 lat); umiarkowana do ciężkiej, alergiczna astma (według wytycznych NHLBI) – w analizie w publikacji <i>Niven 2008</i> uwzględniano jedynie chorych z ciężką astmą pacjenci w wieku 12-75 lat słaba kontrola choroby (≥ 1 nagłych wizyt/hospitalizacji oraz ≥ 1 przypadków konieczności użycia dodatkowych doustnych kortykosteroidów w przebiegu minionego roku) dodatni wynik skórniego testu punktowego dla przynajmniej 2 klinicznie istotnych alergenów całkowity poziom przeciwciał IgE w surowicy w granicach 30-700 IU/ml masa ciała odpowiednia dla optymalnego stosowania omalizumabu odwracalność obturacji $\geq 12\%$ natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) w ciągu 30 minut od inhalacji salbutamolem (w dawce do 400 μg podawanej za pomocą inhalatora, lub w dawce do 5 mg podawanej za pomocą nebulizatora), przyjmowanie dipropionianu beklometazonu (lub jego odpowiednik), w dawce ≥ 400 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ (osoby w wieku < 18 lat) lub ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ (osoby dorosłe) – w podgrupie pacjentów analizowanej w publikacji <i>Niven 2008</i>, dawka tego leku wynosiła > 1000 μg <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciąża lub karmienie piersią możliwość zajścia w ciążę, brak stosowania powszechnie uznanych metod antykoncepcyjnych pacjenci z historią palenia ≥ 10 paczko-lat aktywne choroby płuc inne niż astma alergiczna lub poważne schorzenia systemowe pacjenci z upośledzeniem odporności podwyższony poziom IgE w surowicy z powodów innych niż atopia pacjenci poddani terapii odczulającej <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>OMA + BSC</th> <th>BSC</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>115</td> <td>49</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn (%)</td> <td>29 (25,2%)</td> <td>15 (30,6%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Średni wiek (SD) [lata]</td> <td>38,7 (15,52)</td> <td>39,3 (13,39)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Średnia wartość równoważnika dawki dipropionianu beklometazonu (SD) [$\mu\text{g}/\text{dzień}$]</td> <td>90,4 (21,1)</td> <td>91,0 (22,8)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Średnia wartość FEV1 (% wartości należnej) (SD)</td> <td>65,6 (20,45)</td> <td>64,1 (19,17)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Średnia ocena objawów astmy Wasserfallena (SD)</td> <td>19,1 (10,2)</td> <td>17,5 (9,44)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Liczba chorych</td> <td>OMA + BSC</td> <td>BSC</td> <td>Łącznie</td> </tr> <tr> <td>Chorzy poddani randomizacji</td> <td>115</td> <td>49</td> <td>164</td> </tr> <tr> <td>Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)</td> <td>115 (100%)</td> <td>49 (100%)</td> <td>164 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Ocena bezpieczeństwa (0-12 tyg.)</td> <td>nd.</td> <td>nd.</td> <td>nd.</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji	OMA + BSC	BSC		Liczba chorych (N)	115	49		Liczba mężczyzn (%)	29 (25,2%)	15 (30,6%)		Średni wiek (SD) [lata]	38,7 (15,52)	39,3 (13,39)		Średnia wartość równoważnika dawki dipropionianu beklometazonu (SD) [$\mu\text{g}/\text{dzień}$]	90,4 (21,1)	91,0 (22,8)		Średnia wartość FEV1 (% wartości należnej) (SD)	65,6 (20,45)	64,1 (19,17)		Średnia ocena objawów astmy Wasserfallena (SD)	19,1 (10,2)	17,5 (9,44)		Liczba chorych	OMA + BSC	BSC	Łącznie	Chorzy poddani randomizacji	115	49	164	Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)	115 (100%)	49 (100%)	164 (100%)	Ocena bezpieczeństwa (0-12 tyg.)	nd.	nd.	nd.	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> roczna liczba zdarzeń związanych z zaostrzeniem astmy (ADRI, z ang. <i>annualized number of asthma deterioration-related incidents</i>) <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> roczna liczba klinicznie istotnych przypadków zaostrzeń astmy poranna wartość FEV1 użycie ratunkowego salbutamolu ocena objawów (punktacja Wasserfallena) <p>W publikacji <i>Niven 2008</i> (analiza podgrupy pacjentów z ciężką astmą) przedstawiono dodatkowo ocenę jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariusza Mini-AQLQ</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Działania niepożądane</p> <p><u>Dodatkowe uwagi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie wg Mini-AQLQ definiowano jako co najmniej 0,5-punktową poprawę w całkowitej punktacji Mini-AQLQ w 27. tygodniu próby analizę chorych ściśle odpowiadających aktualnym kryteriom stosowania omalizumabu (krok 4 leczenia wg GINA – brak kontroli ciężkiej astmy) przeprowadzono dla podgrupy pacjentów w ramach oceny post hoc w publikacji <i>Niven 2008</i>
Charakterystyka populacji	OMA + BSC	BSC																																														
Liczba chorych (N)	115	49																																														
Liczba mężczyzn (%)	29 (25,2%)	15 (30,6%)																																														
Średni wiek (SD) [lata]	38,7 (15,52)	39,3 (13,39)																																														
Średnia wartość równoważnika dawki dipropionianu beklometazonu (SD) [$\mu\text{g}/\text{dzień}$]	90,4 (21,1)	91,0 (22,8)																																														
Średnia wartość FEV1 (% wartości należnej) (SD)	65,6 (20,45)	64,1 (19,17)																																														
Średnia ocena objawów astmy Wasserfallena (SD)	19,1 (10,2)	17,5 (9,44)																																														
Liczba chorych	OMA + BSC	BSC	Łącznie																																													
Chorzy poddani randomizacji	115	49	164																																													
Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)	115 (100%)	49 (100%)	164 (100%)																																													
Ocena bezpieczeństwa (0-12 tyg.)	nd.	nd.	nd.																																													

Badania oceniające skuteczność kliniczną omalizumabu (badania RCT)																																	
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe																													
<p>INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008)</p> <p>Źródło finansowania: Novartis Pharma AG</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)</p> <p><u>Zaślepienie:</u> podwójne</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 108</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tygodni (faza z randomizacją)</p> <p><u>Oszacowanie wielkości populacji:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> ocena wyższości omalizumabu do danego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$</p> <p><u>Liczba ramion:</u> 2</p> <p><u>Metoda randomizacji i alokacji:</u> randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 warstwami ze względu na państwo oraz współtowarzyszące długo działającym $\beta 2$-mimetykom oraz wziewnym kortykosteroidom leki przeciwastmatyczne na początku badania (1. grupa: chorzy nie otrzymujący teofiliny, doustnych $\beta 2$-mimetyków, antyleukotrienów lub stałych doustnych steroi-dów; 2. grupa: pacjenci otrzymujący jeden lub więcej: teofilinę, doustne $\beta 2$-mimetyki, antyleukotrieny, ale nie otrzymujący stałych ustnych steroi-dów; 3. grupa: stałe doustne</p>	<p>Skryning: 7 dni</p> <ul style="list-style-type: none"> selekcja chorych Faza wstępna: 8 tygodni w pierwszych 4 tygodniach następowała optymalizacja leczenia w celu uzyskania jak największej kontroli choroby, instruowanie chorych na temat unikania alergenów, techniki inhalacji oraz monitorowanie teofiliny u osób ją stosujących w kolejnych 4 tygodniach zabroniona była dalsza zmiana dawkowania leków <p>Faza z randomizacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> omalizumab (OMA) + BSC: podawany co 2 lub 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg masy ciała, na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE + zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (opieka medyczna oraz leczenie wg wytycznych GINA 2002) placebo (PBO) + BSC: zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (opieka medyczna oraz leczenie wg wytycznych GINA 2002) + dopasowane placebo <p>Leczenie wg wytycznych obejmowało: długo działające $\beta 2$-mimetyki oraz wziewne kortykosteroidy (w pierwszych 4 tygodniach fazy wstępnej pozwalano na zmianę dawki, po tym okresie utrzymywano dawkę na stałym poziomie). Faza dodatkowa: 16 tygodni</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena chorych po zaprzestaniu podawania omalizu- 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka przewlekła niekontrolowana astma oskrzelowa wymagająca regularnego leczenia $> 1000 \mu\text{g}/\text{dzień}$ dipropionianu beklometazonu lub jego równoważnika i długo działającymi $\beta 2$-mimetykami (4 stopień leczenia wg GINA) wiek 12-75 lat dodatnia wartość testu skórno punktowego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu, na który możliwa była ekspozycja w czasie trwania badania całkowity poziom przeciwciał w surowicy ≥ 30 i ≤ 700 IU/ml FEV1 od $\geq 40\%$ do $< 80\%$ wartości należnej oraz utrzymujące się objawy astmy odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ od wartości wyjściowej podczas 30 minut od inhalacji (do 400 μg) lub nebulizacji (do 5 mg) salbutamolem przynajmniej 2 pogorszenia astmy wymagające kortykosteroidów systemowych, mimo wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów i długo działających $\beta 2$-mimetyków lub 1 zaostrzenie ciężkie (szczytowy przepływ wydechowy [PEF]/FEV1 $< 60\%$ indywidualnej najwyższej wartości, wymagający kortykosteroidów systemowych) prowadzące do hospitalizacji lub leczenia na oddziale pomocy doraźnej w czasie ostatnich 12 miesięcy) w badaniu dozwolano stosowanie dodatkowych leków przeciwastmatycznych: przyjmowane regularnie od 4 tygodni lub więcej przed randomizacją (teofilina, ustne $\beta 2$-mimetyki i antyleukotrieny) oraz na utrzymywanie terapii kortykosteroidami (maksimum 20 mg/dzień) pod warunkiem wystąpienia przynajmniej jednego pogorszenia podczas 12 miesięcy ich stosowania <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> osoby palące lub historia palenia ≥ 10 paczko-lat leczenie zaostrzeń astmy w czasie 4 tygodni przed randomizacją (faza wstępna mogła być przedłużona, jeśli było to konieczne) używanie metotreksatu, soli złota, troleandomycyny, lub cyklosporyn w trakcie 3 miesięcy od pierwszej wizyty wcześniejsza terapia omalizumabem <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>OMA + BSC</th> <th>PBO + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>209</td> <td>210</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn (%)</td> <td>68 (32,5%)</td> <td>72 (34,3%)</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek (SD) [lata]</td> <td>43,4 (13,29)</td> <td>43,3 (13,49)</td> </tr> <tr> <td>Średnia wartość porannego PEF (SD)</td> <td>299 (102,3)</td> <td>311 (102,4)</td> </tr> <tr> <td>Średni % wartości należnej FEV1 (SD)</td> <td>61,0 (14,42)</td> <td>61,6 (13,83)</td> </tr> <tr> <td>Liczba chorych otrzymujących ICS + LABA (%)</td> <td>209 (100%)</td> <td>210 (100%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w większości wyjściowych charakterystyk pomiędzy grupami (dla populacji PITT), z wyjątkiem historii zaostrzeń astmy (różnice te uwzględniono w analizie głównego punktu końcowego)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Liczba chorych:</th> <th>OMA + BSC</th> <th>PBO + BSC</th> <th>łącznie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chorzy poddani randomizacji</td> <td>245</td> <td>237</td> <td>482</td> </tr> </tbody> </table>	Charakterystyka populacji	OMA + BSC	PBO + BSC	Liczba chorych (N)	209	210	Liczba mężczyzn (%)	68 (32,5%)	72 (34,3%)	Średni wiek (SD) [lata]	43,4 (13,29)	43,3 (13,49)	Średnia wartość porannego PEF (SD)	299 (102,3)	311 (102,4)	Średni % wartości należnej FEV1 (SD)	61,0 (14,42)	61,6 (13,83)	Liczba chorych otrzymujących ICS + LABA (%)	209 (100%)	210 (100%)	Liczba chorych:	OMA + BSC	PBO + BSC	łącznie	Chorzy poddani randomizacji	245	237	482	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> częstość klinicznie istotnych pogorszeń astmy (definiowana jako pogorszenie astmy wymagające zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów) podczas 28-tygodniowej fazy leczenia <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacje wizyty na oddziale pomocy doraźnej nieplanowane wizyty lekarskie z powodu zaostrzeń kliniczne objawy PEF użycie leków ratunkowych jakość życia <p>Z publikacji <i>Humbert 2008</i> uwzględniono jedynie dni bez objawów choroby oraz z kontrolą objawów.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo <p>Dodatkowe uwagi: randomizacji poddano 482 pacjentów; jednak zmiany wprowadzone do protokołu po randomizacji spowodowały że 13% pacjentów (63 osoby) zostało usuniętych z badania jako nie spełniających kryteriów włączenia; ostatecznie wyróżniono tzw. populację PITT (z ang. <i>primary ITT</i>), obejmującą 419 osób spełniających nowe kryteria ($n = 209$ w grupie omalizumabu, oraz $n = 210$ w grupie otrzymującej placebo)</p>
Charakterystyka populacji	OMA + BSC	PBO + BSC																															
Liczba chorych (N)	209	210																															
Liczba mężczyzn (%)	68 (32,5%)	72 (34,3%)																															
Średni wiek (SD) [lata]	43,4 (13,29)	43,3 (13,49)																															
Średnia wartość porannego PEF (SD)	299 (102,3)	311 (102,4)																															
Średni % wartości należnej FEV1 (SD)	61,0 (14,42)	61,6 (13,83)																															
Liczba chorych otrzymujących ICS + LABA (%)	209 (100%)	210 (100%)																															
Liczba chorych:	OMA + BSC	PBO + BSC	łącznie																														
Chorzy poddani randomizacji	245	237	482																														

Badania oceniające skuteczność kliniczną omalizumabu (badania RCT)						
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja			Punkty końcowe
	steroidy);	mabu (w publikacji nie przedstawiano wyników dla tego ostatniego okresu) Leczenie towarzyszące: krótko działające β 2-mimetyków jako leki ratunkowe.	Populacja PITT	209 (85,3%)	210 (88,6%)	419 (86,9%)
			Ocena skuteczności klinicznej	209 (85,3%)	210 (88,6%)	419 (86,9%)
			Ocena bezpieczeństwa	245 (100%)	237 (100%)	482 (100%)
			Przedwczesne zakończenie leczenia	30 (12,2%)	22 (9,3%)	52 (10,8%)

Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – skuteczność praktyczna

Badania oceniające skuteczność praktyczną omalizumabu																		
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe													
Vennera 2012 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	<u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia przeciw astmie u chorych z ciężką niekontrolowaną astmą alergiczną w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej („real-life”) <u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu <i>post-marketing surveillance</i> <u>Zaślepienie:</u> brak <u>Liczba ośrodków:</u> 30 (Hiszpania) <u>Okres obserwacji:</u> 24 miesiące (2 lata) <u>Analiza statystyczna:</u> przyjęto poziom istotności $p < 0,05$	Omalizumab (OMA) + BSC: omalizumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce i częstotliwości (co 2 lub 4 tyg.) indywidualnie określonej na podstawie masy ciała chorego i stężenia przeciwciał IgE, zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w ulotce dla pacjenta + standardowa terapia przeciwko astmie (wziewne kortykosteroidy w wysokich dawkach, ICS i długo działające β 2-mimetyki, LABA) Leczenie towarzyszące: stosowane wcześniej leki przeciwastmatyczne	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną zakwalifikowani do leczenia omalizumabem w okresie od maja 2006 do listopada 2009, na podstawie wskazań EMA wiek ≥ 12 lat słaba kontrola choroby (np. trwałe objawy, wizyty w oddziale opieki doraźnej, zaostrzenia astmy, hospitalizacje w poprzednim roku) pomimo terapii wysokimi dawkami ICS i LABA całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml dodatnia wartość testu skórno punktowego dla ≥ 1 całorocznego alergenów <u>Kryteria wykluczenia:</u> nie przedstawiono <u>Liczebność grup:</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>OMA + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>266</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn (%)</td> <td>82 (31,2%)</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek (SD) [lata]</td> <td>51,0 (13,7)</td> </tr> <tr> <td>Średnia wartość BMI (SD) [kg/m²]</td> <td>28,2 (5,6)</td> </tr> <tr> <td>Wyjściowa wartość FEV1 [% należytą]</td> <td>63,8 (21,4)</td> </tr> <tr> <td>Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)</td> <td>3,6 (3,6)</td> </tr> </tbody> </table> <u>Dodatkowe uwagi:</u> <ul style="list-style-type: none"> z uwagi na brak alternatyw terapeutycznych w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej, dopuszczano odstępstwa od powyższych zaleceń stosowania omalizumabu, ale tylko w przypadku chorych uzyskujących stężenie IgE < 30 IU/ml lub > 700 IU/ml średnia (SD) dawka OMA = 414,7 (206,7) mg/miesięcznie dane dotyczące wyjściowej częstości zaostrzeń astmy, hospitalizacji i dawek stosowanych leków dotyczą okresu roku przed rozpoczęciem leczenia omalizumabem 	Charakterystyka populacji	OMA + BSC	Liczba chorych (N)	266	Liczba mężczyzn (%)	82 (31,2%)	Średni wiek (SD) [lata]	51,0 (13,7)	Średnia wartość BMI (SD) [kg/m ²]	28,2 (5,6)	Wyjściowa wartość FEV1 [% należytą]	63,8 (21,4)	Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)	3,6 (3,6)	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie zaostrzenia astmy – roczna częstość zaostrzeń poprawa czynności płuc – % wartości należytą FEV1 roczna częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia astmy kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACT, wynik $\leq 19/25$ punktów oznacza słabą kontrolę astmy ocena całościowej efektywności leczenia wg GETE – odsetek chorych z poszczególnymi stopniami oceny użycie leków dodatkowych – odsetek chorych stosujących poszczególne leki dodatkowe w trakcie badania ocena bezpieczeństwa
Charakterystyka populacji	OMA + BSC																	
Liczba chorych (N)	266																	
Liczba mężczyzn (%)	82 (31,2%)																	
Średni wiek (SD) [lata]	51,0 (13,7)																	
Średnia wartość BMI (SD) [kg/m ²]	28,2 (5,6)																	
Wyjściowa wartość FEV1 [% należytą]	63,8 (21,4)																	
Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)	3,6 (3,6)																	

Badania oceniające skuteczność praktyczną omalizumabu																		
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe														
<p>XCLUSIVE (Schumann 2011)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> autorzy podali informacje o konfliktach interesów</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia przeciw astmie u chorych z ciężką niekontrolowaną astmą alergiczną w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej („real-life”)</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu <i>post-marketing surveillance</i></p> <p><u>Zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 85 (Niemcy)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> przyjęto poziom istotności $p < 0,05$</p>	<p>Omalizumab (OMA) + BSC: omalizumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce i częstotliwości (co 2 lub 4 tyg.) indywidualnie określonej na podstawie masy ciała chorego i stężenia przeciwciał IgE, zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w ulotce dla pacjenta + standardowa terapia przeciwko astmie (wziewne kortykosteroidy w wysokich dawkach, ICS i długo działające β_2-mimetyki, LABA)</p> <p>Leczenie towarzyszące: stosowane wcześniej leki przeciwastmatyczne</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z ciężką, przewlekłą (≥ 2 lata) niekontrolowaną astmą alergiczną (czas trwania choroby ≥ 2 lata) zakwalifikowani do leczenia omalizumabem w okresie październik 2006 do styczeń 2007, na podstawie kryteriów GINA wiek ≥ 12 lat słaba kontrola choroby (w tym wielokrotne zaostrzenia choroby) pomimo terapii wysokimi dawkami ICS i LABA (leczenie 4. kroku wg wytycznych GINA) całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml dodatnia wartość testu skórno punktowego dla ≥ 1 całorocznego alergenu FEV1 $< 80\%$ wartości należnej występujące objawy dzienne lub nocne wybudzenia masa ciała 20-150 kg <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>OMA + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>195</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn (%)</td> <td>78 (40,6%)</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek (SD) [lata]</td> <td>43,6 (16,9)</td> </tr> <tr> <td>Średnia masa ciała (SD) [kg/m²]</td> <td>74,4 (18,5)</td> </tr> <tr> <td>Wyjściowa wartość FEV1 [% należnej]</td> <td>63,1 (18,4)</td> </tr> <tr> <td>Średnia (SD) liczba chorych z zaostrzeniem astmy w czasie 16 tyg. przed badaniem</td> <td>3,99 (6,49)</td> </tr> </tbody> </table> <p>173 (88,7%) chorych było obserwowanych przez 6 miesięcy</p> <p><u>Dodatkowe uwagi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dane dotyczące średniej wyjściowej częstości występowania zaostrzeń astmy pochodzą z 16 tygodnia przed rozpoczęciem leczenia omalizumabem dane dotyczące absencji w pracy lub szkole dotyczą okresu 16 tygodni przed włączeniem do badania średnia miesięczna dawka omalizumabu wyniosła 398,9 mg 45,6% i 53,8% chorych otrzymywało OMA odpowiednio co 2 lub 4 tygodnie 40 (20,5%) chorych otrzymało nieprawidłową (wg tabel dawkowania) dawkę omalizumabu – 33 (16,9%) otrzymało zbyt małą dawkę, 7 (3,6%) zbyt dużą pośród chorych, którzy zakończyli leczenie omalizumabem, 12 (33%) otrzymywało nieodpowiednią dawkę leku 	Charakterystyka populacji	OMA + BSC	Liczba chorych (N)	195	Liczba mężczyzn (%)	78 (40,6%)	Średni wiek (SD) [lata]	43,6 (16,9)	Średnia masa ciała (SD) [kg/m ²]	74,4 (18,5)	Wyjściowa wartość FEV1 [% należnej]	63,1 (18,4)	Średnia (SD) liczba chorych z zaostrzeniem astmy w czasie 16 tyg. przed badaniem	3,99 (6,49)	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie zaostrzenia astmy – zdef. jako FEV1 $< 60\%$ najlepszej wartości dla chorego, użycie OCS, oraz nieplanowane wizyty u lekarza, na izbie przyjęć lub hospitalizacje – roczna częstość zaostrzeń poprawa czynności płuc – zmiana FEV1 w czasie, % wartości należnej FEV1 redukcja nasilenia współtowarzyszących objawów alergii – odsetek chorych z tym punktem końcowym kontrola objawów astmy – kwestionariusz ACQ, niższy wynik oznacza lepszą kontrolę ocena całościowej efektywności leczenia wg GETE – odsetek chorych z poszczególnymi stopniami oceny użycie leków dodatkowych – odsetek chorych stosujących poszczególne leki dodatkowe w trakcie badania ocena bezpieczeństwa
Charakterystyka populacji	OMA + BSC																	
Liczba chorych (N)	195																	
Liczba mężczyzn (%)	78 (40,6%)																	
Średni wiek (SD) [lata]	43,6 (16,9)																	
Średnia masa ciała (SD) [kg/m ²]	74,4 (18,5)																	
Wyjściowa wartość FEV1 [% należnej]	63,1 (18,4)																	
Średnia (SD) liczba chorych z zaostrzeniem astmy w czasie 16 tyg. przed badaniem	3,99 (6,49)																	

Badania oceniające skuteczność praktyczną omalizumabu																		
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe														
<p>Cazzola 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia przeciw astmie u chorych z ciężką niekontrolowaną astmą alergiczną w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej („real-life”)</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu <i>post-marketing surveillance</i></p> <p><u>Zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 12 (Włochy)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej, dane analizowano w sposób opisowy (średnie i odchylenia standardowe)</p>	<p>Omalizumab (OMA) + BSC: omalizumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce i częstotliwości (co 2 lub 4 tyg.) indywidualnie określonej na podstawie masy ciała chorego i poziomu przeciwciał IgE, zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w ulotce dla pacjenta + standardowa terapia przeciwko astmie (wziewne kortykosteroidy w wysokich dawkach, ICS i długo działające β_2-mimetyki, LABA)</p> <p>Leczenie towarzyszące: stosowane wcześniej leki przeciwastmatyczne</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną zakwalifikowani do leczenia omalizumabem w okresie stycznia 2007 do października 2008, na podstawie wskazań EMA wiek ≥ 12 lat słaba kontrola choroby (np. trwałe objawy, wizyty w oddziale opieki doraźnej, hospitalizacje w poprzednim roku) pomimo terapii wysokimi dawkami ICS i LABA całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml dodatnia wartość testu skórno punktowego dla ≥ 1 całorocznego alergenu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Liczebność grupy:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>OMA + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>142</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn (%)</td> <td>70 (49%)</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek (SD) [lata]</td> <td>49,55 (4,08)</td> </tr> <tr> <td>Średnia masa ciała (SD) [kg]</td> <td>70,32 (13,3)</td> </tr> <tr> <td>Wyjściowa wartość FEV1 [% należnej]</td> <td>64,82 (17,99)</td> </tr> <tr> <td>Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)</td> <td>123/139 (88,5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Dodatkowe uwagi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> średnia dawka omalizumabu wyniosła 411,94 mg/miesięcznie (zakres: 60-750 mg/miesięcznie; SD: 209,13) główną przyczyną zakończenia leczenia były problemy administracyjne lokalnych władz ochrony zdrowia, ponieważ refundacja omalizumabu była w tym czasie poddana dyskusji ocenę skuteczności po 12 tygodniach wykonano w populacji 93 chorych, kontynuujących leczenie omalizumabem dane dotyczące wyjściowych dawek przyjmowanych leków, jak również częstości występowania zaostrzeń astmy, hospitalizacji i wizyt u lekarza/na izbie przyjęć dotyczą okresu roku przed rozpoczęciem leczenia omalizumabem 	Charakterystyka populacji	OMA + BSC	Liczba chorych (N)	142	Liczba mężczyzn (%)	70 (49%)	Średni wiek (SD) [lata]	49,55 (4,08)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	70,32 (13,3)	Wyjściowa wartość FEV1 [% należnej]	64,82 (17,99)	Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)	123/139 (88,5%)	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie zaostrzenia astmy – odsetek chorych z tym punktem końcowym częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia astmy częstość nieplanowanych wizyt u lekarza lub na izbie przyjęć z powodu zaostrzeń astmy ocena całościowej efektywności leczenia wg GETE – odsetek chorych z poszczególnymi stopniami oceny (wartości na wykresie) użycie leków dodatkowych – odsetek chorych stosujących poszczególne leki dodatkowe w trakcie badania ocena bezpieczeństwa
Charakterystyka populacji	OMA + BSC																	
Liczba chorych (N)	142																	
Liczba mężczyzn (%)	70 (49%)																	
Średni wiek (SD) [lata]	49,55 (4,08)																	
Średnia masa ciała (SD) [kg]	70,32 (13,3)																	
Wyjściowa wartość FEV1 [% należnej]	64,82 (17,99)																	
Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)	123/139 (88,5%)																	

Badania oceniające skuteczność praktyczną omalizumabu																
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe												
<p>Korn 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia przeciw astmie u chorych z ciężką niekontrolowaną astmą alergiczną w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej („real-life”)</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu <i>post-marketing surveillance</i></p> <p><u>Zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> brak danych (Niemcy)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 miesięcy (mediana 195 dni)</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> dane analizowano w sposób opisowy (częstość przeliczano na pacjento-lata); dla zmian w czasie zastosowano poziom istotności $p < 0,05$</p>	<p>Omalizumab (OMA) + BSC: omalizumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce i częstości (co 2 lub 4 tyg.) indywidualnie określonej na podstawie masy ciała chorego i stężenia przeciwciał IgE, zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w ulotce dla pacjenta + standardowa terapia przeciwko astmie (wziewne kortykosteroidy w wysokich dawkach, ICS i długo działające β_2-mimetyki, LABA)</p> <p>Leczenie towarzyszące: stosowane wcześniej leki przeciwastmatyczne</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną zakwalifikowani do leczenia omalizumabem w okresie listopad 2005 do lutego 2007, na podstawie wskazań EMA, niemieckich i międzynarodowych wiek ≥ 12 lat dodatnia wartość testu skórno punktowego dla ≥ 1 całorocznego alergenu FEV1 < 80% wartości należnej częste objawy dzienne lub nocne wybudzenia ciężkie zaostrzenia astmy pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA całkowity poziom IgE w surowicy <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> nie przedstawiono</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>OMA + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>280</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn (%)</td> <td>166 (59%)</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek (SD) [lata]</td> <td>43,9 (16,3)</td> </tr> <tr> <td>Średnia masa ciała (SD) [kg]</td> <td>73,1 (17,2)</td> </tr> <tr> <td>Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)</td> <td>252 (90,0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Dodatkowe uwagi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę omalizumabu byli uwzględniani w analizie bezpieczeństwa w analizie częstości występowania zaostrzeń astmy uwzględniono wszystkich chorych z dostępnymi danymi z okresu obserwacji mediana (zakres) dawki OMA = 450 (150-850) mg/miesięcznie 14,9% chorych otrzymywało lek niezgodnie z zaleceniami dane dotyczące średnich wyjściowych dawek stosowanych leków, jak również wyjściowe wartości punktów końcowych skuteczności dotyczą okresu roku przed rozpoczęciem leczenia omalizumabem 	Charakterystyka populacji	OMA + BSC	Liczba chorych (N)	280	Liczba mężczyzn (%)	166 (59%)	Średni wiek (SD) [lata]	43,9 (16,3)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	73,1 (17,2)	Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)	252 (90,0%)	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie zaostrzenia astmy – zdef. jako FEV1 < 60% najlepszej wartości dla chorego, użycie OCS, oraz nieplanowane wizyty u lekarza, na izbie przyjęć lub hospitalizacje – odsetek chorych z tym punktem końcowym, roczna częstość zaostrzeń poprawa czynności płuc – odsetek chorych z tym punktem końcowym dzienne objawy astmy – odsetek chorych z tym punktem końcowym nocne wybudzenia – odsetek chorych z tym punktem końcowym częstość hospitalizacji z powodu zaostrzenia astmy częstość nieplanowanych wizyt u lekarza lub na izbie przyjęć z powodu zaostrzeń astmy absencja w szkole/pracy – odsetek chorych z tym punktem końcowym redukcja nasilenia współtowarzyszących objawów alergii jakość życia – kwestionariusz mini-AQLQ, zwiększenie punktacji oznacza poprawę ocena skuteczności i tolerancji – ocena przez chorych i lekarzy ocena bezpieczeństwa
Charakterystyka populacji	OMA + BSC															
Liczba chorych (N)	280															
Liczba mężczyzn (%)	166 (59%)															
Średni wiek (SD) [lata]	43,9 (16,3)															
Średnia masa ciała (SD) [kg]	73,1 (17,2)															
Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)	252 (90,0%)															

Badania oceniające skuteczność praktyczną omalizumabu																		
ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe														
<p>PERSIST (Brusselle 2009)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis</p>	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia przeciw astmie u chorych z ciężką niekontrolowaną astmą alergiczną w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej („real-life”)</p> <p><u>Rodzaj badania:</u> prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej</p> <p><u>Zaślepienie:</u> brak</p> <p><u>Liczba ośrodków:</u> 35 (Belgia)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 miesięcy (52 tygodnie)</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> przyjęto poziom istotności $p < 0,05$</p>	<p>Omalizumab (OMA) + BSC: omalizumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce i częstości (co 2 lub 4 tyg.) indywidualnie określonej na podstawie masy ciała chorego i stężenia przeciwciał IgE, zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w ulotce dla pacjenta + standardowa terapia przeciwko astmie (wziewne kortykosteroidy w wysokich dawkach, ICS i długo działające β_2-mimetyki, LABA)</p> <p>Leczenie towarzyszące: stosowane wcześniej leki przeciwastmatyczne</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną zakwalifikowani do leczenia omalizumabem w okresie sierpień 2006-2008, na podstawie belgijskich kryteriów włączenia do refundowanego programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej wiek ≥ 12 lat słaba kontrola choroby pomimo terapii wysokimi dawkami ICS i LABA wg wytycznych GINA 2005 wyrażenie zgody na udział w badaniu całkowity poziom IgE w surowicy ≥ 76 IU/ml dotatnia wartość testu skórniego punktowego dla ≥ 1 całorocznego alergenu FEV1 $< 80\%$ wartości należnej regularnie występujące objawy dzienne lub nocne wybudzenia ≥ 2 udokumentowane zaostrzenia astmy wymagające zastosowania kortykosteroidów systemowych, lub hospitalizacja w ciągu poprzednich 2 lat <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cięża lub karmienie piersią <p><u>Liczebność grup:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Charakterystyka populacji</th> <th>OMA + BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych (N)</td> <td>158</td> </tr> <tr> <td>Liczba mężczyzn (%)</td> <td>73 (46,2%)</td> </tr> <tr> <td>Średni wiek (SD) [lata]</td> <td>48,17 (17,18)</td> </tr> <tr> <td>Średnia masa ciała (SD) [kg]</td> <td>71,46 (16,53)</td> </tr> <tr> <td>Wyjściowa wartość FEV1 [% należnej]</td> <td>56,54 (14,72)</td> </tr> <tr> <td>Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)</td> <td>155 (98,1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Dodatkowe uwagi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Skryning: N = 183 → Włączeni w trakcie 1szej wizyty: N = 160 → Włączenie (dostępne dane dla skuteczności): 1. wizyta: N = 158; 2. wizyta (ok. 16 tyg.): N = 153 (ITT), N = 146 (PP); 3. wizyta (ok. 52 tyg.): N = 130 (ITT), N = 105 (PP) dane przedstawiono zarówno dla populacji ITT (wszyscy chorzy z dostępnymi danymi z poszczególnych wizyt kontrolnych) oraz <i>per-protocol</i> (wszyscy chorzy kontynuujący leczenie omalizumabem) wizyty medyczne związane z zaostrzeniami astmy obejmowały wizyty u lekarza pierwszego kontaktu, lekarza specjalisty, wizyty w izbie przyjęć i hospitalizacje średnia (SD) dawka OMA = 484,4 (215,58) mg 62% i 38% chorych rozpoczęło terapię OMA podawanym odpowiednio co 2 i 4 tygodnie 22,8% chorych otrzymywało lek niezgodnie z zaleceniami dane dotyczące wyjściowej częstości wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/specjalisty, w izbie przyjęć i hospitalizacji, jak również zaostrzeń astmy dotyczą okresu roku przed włączeniem do badania. 	Charakterystyka populacji	OMA + BSC	Liczba chorych (N)	158	Liczba mężczyzn (%)	73 (46,2%)	Średni wiek (SD) [lata]	48,17 (17,18)	Średnia masa ciała (SD) [kg]	71,46 (16,53)	Wyjściowa wartość FEV1 [% należnej]	56,54 (14,72)	Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)	155 (98,1%)	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie zaostrzenia astmy – użycie SCS lub konieczność wizyty na izbie przyjęć lub hospitalizacja – odsetek chorych z tym punktem końcowym, roczna częstość zaostrzeń poprawa czynności płuc – % wartości należnej FEV1 dzienne objawy astmy – odsetek chorych z redukcją objawów nocne objawy astmy – odsetek chorych z redukcją objawów poprawa astmy w klasyfikacji GINA 2005 – odsetek chorych z tym punktem końcowym jakość życia – kwestionariusz AQLQ, zwiększenie punktacji oznacza poprawę jakość życia – EQ-5D, zwiększenie punktacji oznacza poprawę ocena całościowej efektywności leczenia wg GETE – odsetek chorych z poszczególnymi stopniami oceny użycie leków dodatkowych – odsetek chorych stosujących poszczególne leki dodatkowe w trakcie badania częstość medycznych wizyt z powodu zaostrzeń astmy częstość wizyt u lekarza pierwszego kontaktu częstość wizyt u lekarza specjalisty częstość nieplanowanych wizyt na izbie przyjęć częstość hospitalizacji ocena bezpieczeństwa
Charakterystyka populacji	OMA + BSC																	
Liczba chorych (N)	158																	
Liczba mężczyzn (%)	73 (46,2%)																	
Średni wiek (SD) [lata]	48,17 (17,18)																	
Średnia masa ciała (SD) [kg]	71,46 (16,53)																	
Wyjściowa wartość FEV1 [% należnej]	56,54 (14,72)																	
Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)	155 (98,1%)																	

Tabela 19. Opis kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa kwestionariusza	Opis kwestionariusza	Komentarz oceniającego
<p>AQLQ Kwestionariusz do oceny jakości życia w astmie (ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>)</p>	<p><i>Kwestionariusz AQLQ to zestaw 32 pytań, które można pogrupować w 4 domeny oceniające różne aspekty astmy: ograniczenia aktywności, objawy, funkcjonowanie emocjonalne oraz ekspozycję na czynniki środowiskowe. Pacjenci ustosunkowują się do zadanego pytania, wybierając jedną z 7 możliwych odpowiedzi (od odpowiedzi typu „zupełnie nie”, poprzez „mało”, „trochę”, „umiarkowanie”, „znacznie” do „bardzo” oraz „całkowicie”), odzwierciedlających stopień natężenia analizowanego aspektu astmy, przedstawionych na odpowiedniej karcie. Dostępne są 4 różne rodzaje kart (oznaczone różnymi kolorami: zielona, czerwona, niebieska oraz żółta); każda zawiera nieco zmodyfikowany zestaw odpowiedzi, dzięki czemu można dostosować rodzaj odpowiedzi do kontekstu zadawanego pytania (ale każda z kart zawiera odpowiedzi umożliwiające ustosunkowanie się według 7 stopni przedstawionych powyżej) (Juniper 1992).</i></p> <p><i>Pierwsze pięć pytań zadawanych pacjentom dotyczy aktywności pacjentów, które według nich są ograniczone przez chorobę. Pacjent wybiera 5 najważniejszych, jego zdaniem, codziennych aktywności, w których astma najbardziej mu przeszkadza, następnie stopniuje uciążliwość astmy w tych aktywnościach za pomocą 7-stopniowej skali. Pozostałe 27 pytań jest wspólne dla wszystkich pacjentów; w sumie kwestionariusz zawiera 8 pytań oceniających aktywność, 12 oceniających objawy, 5 które odnoszą się do funkcjonowania emocjonalnego oraz 4 związane z narażeniem na czynniki środowiskowe sprzyjające astmie. Każdej z siedmiu odpowiedzi przypisana jest wartość punktowa – od 7 (brak upośledzenia, najlepszy wynik) do 1 (największe upośledzenie, najgorszy wynik), natomiast ogólny wynik jest średnią punktacji ze wszystkich pytań (Juniper 1992).</i></p>	<p>Kwestionariusz AQLQ wymieniony jest jako jedno z badań wykonywanych w ramach programu.</p> <p>W projekcie programu lekowego podano jedynie nazwę kwestionariusza AQLQ bez odwołania się do treści kwestionariusza.</p> <p>Opis kwestionariusza zaczerpnięto z referencji z publikacji (<i>Hoshino 2012, INNOVATE oraz QUALITX</i>) w próbie opisanej w publikacji <i>Hanania 2011</i> użyto jego wersji standaryzowanej AQLQ(S)</p>
<p>mini-AQLQ Zmodyfikowany kwestionariusz AQLQ</p>	<p><i>Kwestionariusz mini-AQLQ został opracowany na podstawie opisanego wyżej instrumentu, przez eliminację pytań mających niski wkład do ogólnego wyniku, oraz połączenie niektórych szczegółowych pytań w jedno ogólniejsze; dzięki temu udało się skrócić całkowitą liczbę pytań do 15. Wynik punktowy dla tego kwestionariusza oblicza się jak dla AQLQ, badania wykazały że wyniki obu kwestionariuszy są podobne ($r = 0,90$), można więc porównywać je ze sobą (Juniper 1999).</i></p>	<p>Kwestionariusz mini-AQLQ wymieniony jest jako jedno z badań wykonywanych w ramach programu.</p> <p>W projekcie programu lekowego podano jedynie nazwę kwestionariusza mini-AQLQ.</p> <p>Opis kwestionariusza zaczerpnięto z referencji z publikacji (ETOPA: <i>Niven 2008</i>)</p>
<p>ACQ Kwestionariusz oceniający kontrolę astmy (ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i>)</p>	<p><i>Kwestionariusz oceniający kontrolę astmy ACQ (Juniper 1999) jest narzędziem służącym do pomiaru zarówno stopnia kontroli choroby, jak również zmian tej kontroli wynikających ze stosowanego leczenia, lub zachodzących spontanicznie. Ogólnie, ocena kontroli choroby opiera się na analizie objawów, ograniczeń codziennej aktywności, a także stopnia zwężenia dróg oddechowych oraz użycia leków służących szybkiej poprawie drożności oddechowej.</i></p> <p><i>Kwestionariusz ACQ składa się z 7 pytań, z których 5 dotyczy objawów choroby, natomiast w dwóch pozostałych ocenia się odsetek należnej wartości FEV1 oraz dzienne zużycie leków ratunkowych. Chorzy oceniają swoje objawy oraz dzienne zużycie leków ratunkowych w ciągu minionego tygodnia za pomocą siedmiostopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak, natomiast 6 – maksymalne natężenie objawów bądź zużycia leków. Wartość należnego odsetka FEV1 również jest kategoryzowana w skali 0-6 przez lekarza oceniającego chorego. Całkowity wynik kwestionariusza mieści się więc w zakresie punktowym od 0-6, gdzie 0 oznacza najlepszą kontrolę choroby, natomiast 6 – najgorszą.</i></p>	<p>Kwestionariusz ACQ wymieniony jest jako jedno z badań wykonywanych w ramach programu.</p> <p>W projekcie programu lekowego podano jedynie nazwę kwestionariusza ACQ.</p>

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań. Tabela 20 zawiera tabelarycznie zagregowane omówienie metodyki badań w analizie wnioskodawcy w kontekście wiarygodności wewnętrznej tych badań. Nie oceniono jakości badań obserwacyjnych, których metodykę nie opisano tak dokładnie jak miało to miejsce w przypadku badań RCT.

Tabela 20. Kryteria wiarygodności wewnętrznej badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (dotyczy badań RCT)

ID badania	Klasyfikacja AOTM; skala Jadad	Randomizacja; opis randomizacji	Zaślepienie; opis zaślepienia	Liczebność grup; OMA vs kontrola	Czy liczebność prób była uzasadniona	Czy grupy były porównywalne klinicznie i demograficznie	Typ analiz (oceniana populacja)	Informacja o utracie pacjentów z badania; przyczyna utraty; stopień utraty (OMA vs kontrola)	Hipoteza badawcza	Schemat porównania
ETOPA (Niven 2008, Ayres 2004)	IIA; 1 (R1; B0; W0)	tak; brak opisu procesu randomizacji	brak zaślepienia	115 vs 49	nie	tak	wszyscy poddani randomizacji	nie	ocena wyższość OMA nad BSC	grupy równoległe
INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008)	IIA; 5 (R2; B2; W1)	tak; randomizacja centralna, czynniki stratyfikacji: kraj pochodzenia, rodzaj stosowanych dodatkowych leków przeciwko astmie	podwójne; dopasowane placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	209 vs 210	nie przedstawiono	nie (różnice w historii zaostrzeń astmy; różnice uwzględnione w ocenie głównego punktu końcowego)	PITT (populacja po zmianie protokołu randomizacji – usunięcie z badania osób nie spełniających kryteria włączenia)	tak; tak (ogółem, działania niepożądane); porównywalny: 12% vs 9,3%	ocena wyższość OMA nad BSC	grupy równoległe
QUALITX (Rubin 2012)	IIA; 2 (R1; B0; W1)	tak; brak opisu procesu randomizacji	brak zaślepienia	78 vs 38	nie przedstawiono	tak	ITT	tak; tak (ogółem, działania niepożądane, cięża, istotne załamanie protokołu, utrata z obserwacji, przyczyny administracyjne, inne); porównywalny: 10,3% vs 10,5%	ocena wyższość OMA nad BSC	grupy równoległe
Chanez 2010	IIA; 5 (R2; B2; W1)	tak; randomizacja centralna, czynniki stratyfikacji: ośrodek	podwójne; roztwór soli fizjologicznej (placebo), podawany z taką samą częstotliwością i w tej samej objętości jak lek	20 vs 11	nie	brak danych	ITT	tak; nie (utrata ogółem); zróżnicowany: 15% vs 27,3%	ocena wyższość OMA nad BSC	grupy równoległe
Hanania 2011	IIA; 5 (R2; B2; W1)	tak; hierarchiczna dynamiczna randomizacja (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacji: wyjściowe charakterystyki, schematy dawkowania interwencji, wyjściowa terapia astmy, ośrodek	podwójne; placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	427 vs 421	tak	tak	chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków	tak; tak (ogółem, zgony, działania niepożądane, utrata z obserwacji, wycofanie zgody, decyzja lekarza, cięża, nieznana przyczyna); porównywalny: 19,4% vs 22,2%	ocena wyższość OMA nad BSC	grupy równoległe

ID badania	Klasyfikacja AOTM; skala Jadad	Randomizacja; opis randomizacji	Zaślepienie; opis zaślepienia	Liczebność grup; OMA vs kontrola	Czy liczebność prób była uzasadniona	Czy grupy były porównywalne klinicznie i demograficznie	Typ analiz (oceniana populacja)	Informacja o utracie pacjentów z badania; przyczyna utraty; stopień utraty (OMA vs kontrola)	Hipoteza badawcza	Schemat porównania
<i>EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011)</i>	IIA; 3 (R2; B0; W1)	tak; randomizacja przy użyciu losowo generowanych liczb (interaktywny system głosowy), czynnik stratyfikacji: stosowanie terapii podtrzymującej OCS	brak zaślepienia	272 vs 128	tak (dla częstości odpowiedzi na leczenie)	tak	ITT	tak; tak (ogółem, działania niepożądane, wycofanie zgody, złamanie protokołu, problemy administracyjne, niezadowalający efekt terapeutyczny, utrata z obserwacji, zgon); zróżnicowany: 8% vs 19,1%	ocena wyższości OMA nad BSC	grupy równoległe
<i>Hoshino 2012</i>	IIA; 2 (R1; B0; W1)	tak; brak opisu procesu randomizacji	brak zaślepienia	12 vs 16	nie	tak	brak informacji	tak; nie (utrata ogółem); równa: 0% vs 0%	ocena wyższości OMA nad BSC	grupy równoległe

* przy skali Jadad: R-randomizacja (informacja o randomizacji oraz poprawna metoda randomizacji), B-zaślepienie (informacja o zaślepieniu oraz poprawna metoda zaślepienia), W- informacja o utracie pacjentów z badania.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę wyników jak również syntezę ilościową (metaanalizę). Heterogeniczność wyników analizowanych badań oceniano testem Q Cochran'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. W analizie wnioskodawcy zamieszczono sformułowanie o wizualnej ocenie przyczyn heterogeniczności, którą to ocenę przeprowadzono w oparciu o wykresy L'Abbé'go przedstawiające zależności prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej, jednak w trakcie przeprowadzonej przez Agencję oceny analizy wnioskodawcy nie odnaleziono oceny przyczyn heterogeniczności przeprowadzonej w oparciu o wykresy L'Abbé'go.

Analiza wnioskodawcy zawiera ocenę (opisową) różnic pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu w zakresie heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy. Według oceny tej wiarygodność przeprowadzonej syntezy ilościowej (metaanalizy) wyników badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy jest obniżona przez wzgląd na następujące aspekty:

- nie we wszystkich próbach zastosowano zaślepienie – taką procedurę wprowadzono jedynie w trzech próbach, *INNOVATE*, *Chanez 2010* oraz *Hanania 2011*;
- brak opisu randomizacji nie pozwalał na weryfikację poprawności wykorzystanej metody – *ETOPA*, *QUALITX*, *Hoshino 2012*;
- nie we wszystkich próbach opisano przepływ chorych – *ETOPA*;
- subiektywny charakter oceny niektórych punktów końcowych branych pod uwagę przy ocenie skuteczności leczenia (kwestionariusze oceny jakości życia), szczególnie opisujących jakość życia oraz ogólną ocenę skuteczności leczenia;
- okresy obserwacji włączonych badań były różne i mieściły się w szerokim zakresie, od 16 do 52 tygodni, co wpływa na jakość przeprowadzonych metaanaliz.

Ograniczenia opisane w analizie wnioskodawcy:

- publikacje nie przedstawiają wyników w podgrupie chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu (według projektu programu lekowego chorzy ci będą kontynuowali leczenie); taką analizę przeprowadzono tylko w badaniu EXALT (odpowiedź na leczenie według GETE), z kolei w badaniu ETOPA wyróżniono podgrupę pacjentów (z grupy otrzymującej omalizumab), którzy odpowiadali na leczenie (zdefiniowani jako ci pacjenci leczeni omalizumabem, którzy w 27. tygodniu leczenia uzyskiwali poprawę ogólnego wyniku jakości życia o $\geq 0,5$ punktu) – można oczekiwać, że skuteczność kliniczna w tej populacji będzie wyższa niż całkowita skuteczność w łącznej populacji;
- *Chanez 2010* oraz *Hoshino 2012*: analiza ukierunkowana była na punkty końcowe nie oceniane w innych badaniach i nie dotyczące bezpośrednio oceny efektywności leczenia (odpowiednio ocena ekspresji receptora $Fc\epsilon RI$ na różnych typach komórek układu odpornościowego oraz ocena wpływu leczenia na grubość ścian dróg oddechowych), natomiast wyniki oceniane w analizie potraktowane były szczerkowo;
- analizę subpopulacji pacjentów z próby klinicznej ETOPA (pacjenci z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną niekontrolowaną za pomocą leczenia czwartego stopnia wg GINA) wykonano post hoc, co może stanowić ograniczenie jakości wyników; jednak nie stwierdzono różnic w charakterystykach wyjściowych pomiędzy ocenianymi grupami w tej subpopulacji, jak również nie stwierdzono różnicy w charakterystykach wyjściowych pomiędzy wspomnianą subpopulacją, a populacją ogólną badania ETOPA;
- w badaniu INNOVATE wyniki podano dla populacji chorych włączonych po wprowadzeniu zmian do protokołu – populacja PITT (87%);
- w badaniu INNOVATE zaobserwowano różnicę pomiędzy grupami w częstości zaostrzeń występujących w poprzedzającym roku, analizę głównego punktu końcowego przeprowadzono wykonując korektę uwzględniającą tę różnicę;
- w badaniu Cazzola 2010 w tabeli z wynikami zamieniono dane dotyczące częstości hospitalizacji i wizyt lekarskich lub na izbie przyjęć w porównaniu do wartości podanych w streszczeniu i tekście publikacji – w niniejszym raporcie przyjęto za prawidłowe powtarzające się wartości, a więc dane ze streszczenia i tekstu publikacji;

- w próbie Korn 2009 w przypadku oceny hospitalizacji i wizyt u lekarza lub na izbie przyjęć podano procentowe zmniejszenie częstości tych zdarzeń; wartość tą można obliczyć albo na podstawie liczby chorych, albo na podstawie ich odsetka, ale wynik przedstawiony w publikacji nie odpowiada wynikom uzyskanym w którejkolwiek z tych metod – z uwagi na fakt, że liczebność populacji zmieniała się w trakcie badania, w obliczeniach przyjęto wynik uzyskany z przeliczenia na podstawie odsetka chorych;
- w badaniu Cazzola 2010 przedstawiono jedynie statystki opisowe ocenianych zmiennych a dla zmian w czasie nie podano poziomu istotności (w ogóle nie można wnioskować o mocy statystycznej wyników), a w badaniu Korn 2009 nie przedstawiono oceny istotności statystycznej zmian, tłumacząc to obserwacyjnym charakterem badania;
- w każdym z badań oceniających efektywność praktyczną leku uwzględniono chorych, którzy z uwagi na masę ciała lub poziom IgE (wartości poza zakresem dopuszczanym w tabelach dawkowania) otrzymywali omalizumab w dawce lub częstości niezgodnej z zaleceniami (od 4,9% w Korn 2009, do 22,8% chorych w PERSIST).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 21 przedstawia definicje punktów końcowych opisanych w publikacjach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Tabela zawiera również uwagi w kontekście ujęcia danego punktu końcowego w zapisach przedmiotowego projektu programu lekowego.

Tabela 21. Definicje punktów końcowych w publikacjach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Uwagi/ odniesienie do zapisów programu lekowego
Zaostrzenia astmy ogółem	QUALITX	Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenia astmy.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. [#]
Klinicznie istotne zaostrzenia astmy	ETOPA, EXALT, INNOVATE, Hanania 2011	Liczba tych zdarzeń przypadająca na 1 pacjenta w danym okresie obserwacji, u których wystąpiło pogorszenie objawów wymagające zastosowania leczenia systemowego kortykosteroidami.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. [#]
Ciężkie zaostrzenia astmy	EXALT	Częstości występowania poważnych zaostrzeń astmy na jednego pacjenta w danym okresie obserwacji; klinicznie istotne zaostrzenia spełniające jedno z czterech dodatkowych kryteriów: hospitalizację lub intubację, wizytę na oddziale pomocy doraźnej, duszność podczas odpoczynku lub uzyskanie wyniku PEF czy FEV1 < 60% wartości należnej lub najlepszego osobistego wyniku, lub > 30% spadek najlepszego osobistego wyniku PEF podczas kolejnych dwóch dni.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. [#]
	INNOVATE	Częstości występowania poważnych zaostrzeń astmy na jednego pacjenta w danym okresie obserwacji; zaostrzenia astmy przy których szczytowy przepływ wydechowy (PEF, z ang. <i>Peak Expiratory Flow</i>) lub natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa płuc (FEV1, z ang. <i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i>) wynosiły < 60% najlepszego osobistego wyniku, oraz które wymagały leczenia systemowego kortykosteroidami.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. [#]
Odsetek chorych z określoną liczbą zaostrzeń choroby (w tym liczba pacjentów bez zaostrzeń astmy)	Hanania 2011	Odsetek chorych z określoną liczbą zaostrzeń choroby.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. [#]
Zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (ADRI)	ETOPA	Częstość występowania ocenianego zdarzenia (liczba wystąpień ADRI przypadająca na 1 pacjenta w rocznym okresie obserwacji); wystąpienie przynajmniej 1 zdarzenia następującego rodzaju: przyjmowanie kortykosteroidów lub antybiotyków ≥ 2 dni; przerwa w pracy lub nauce trwająca ≥ 2 dni, lub istotnie zmniejszona aktywność w przypadku osób niepracujących; nieplanowane wizyty u lekarza oraz hospitalizacje lub wizyty na oddziale pomocy doraźnej.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. ^{#*}
Kontrola astmy (kwestionariusz ACQ)	EXALT	Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową według oceny z użyciem kwestionariusza ACQ.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. (kryteria włączenia, kryteria wyłączenia)
Wizyty związane z	Chanez 2010, EXALT,	Częstość konieczności skorzystania z pomocy służby zdrowia w związku z zaostrzeniem astmy; wizyty związane z astmą	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Uwagi/ odniesienie do zapisów programu lekowego
astmą	ETOPA, INNOVATE	obejmowały niezaplanowane wizyty lekarskie, wizyty na oddziale pomocy doraźnej oraz hospitalizacje.	jący do opisu programu. [#]
Jakość życia związana z astmą (kwestionariusz AQLQ i jego modyfikacje)	Hoshino 2012, INNOVATE, QUALITX	Zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi wyniku skali AQLQ.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. (kryteria włączenia, monitorowanie leczenia)
	Hanania 2011	Zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi wyniku skali AQLQ(S).	Punkt końcowy nie wymieniony w opisie programu.
	ETOPA	Zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi wyniku skali mini-AQLQ.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. (badanie diagnostyczne, kryteria wyłączenia)
Klinicznie istotna poprawa jakości życia	INNOVATE, QUALITX, Hanania 2011, ETOPA	Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia według AQLQ. Klinicznie istotna poprawa jakości życia definiowana jako uzyskanie poprawy wyniku o przynajmniej 0,5 punktów (w badaniu QUALITX przedstawiono odsetek chorych uzyskujących zmianę powyżej 0,5, jednak uznano ten wynik za klinicznie istotną poprawę jakości życia).	Punkt końcowy wymieniony w opisie programu lekowego. (kryteria włączenia, kryteria wyłączenia)
Odsetek chorych z $\geq 1,0$ punktową poprawą ogólnego wyniku AQLQ	ETOPA, INNOVATE	Odsetek chorych z poprawą ogólnego wyniku AQLQ ≥ 1 punktu.	Punkt końcowy nie wymieniony w opisie programu.
Odsetek chorych z $\geq 1,5$ punktową poprawą ogólnego wyniku AQLQ	ETOPA, INNOVATE, QUALITX	Odsetek chorych z $\geq 1,5$ punktową poprawą ogólnego wyniku AQLQ. <i>QUALITX: (w przypadku tego badania oceniano odsetek chorych uzyskujących poprawę $> 1,5$ punktów).</i>	Punkt końcowy nie wymieniony w opisie programu.
Odpowiedź na leczenie	Chanez 2010, EXALT, INNOVATE, QUALITX	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali bardzo dobrą lub dobrą skuteczność terapii według GETE.	Punkt końcowy wymieniony w opisie programu lekowego. (kryteria wyłączenia)
Określona skuteczność leczenia według GETE	INNOVATE, QUALITX	Odsetek chorych, uzyskujących określoną ocenę skuteczności leczenia według hierarchii oceny w skali GETE.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. (kryteria wyłączenia)
Trwała odpowiedź na leczenie	EXALT	Częstość występowania trwałej odpowiedzi oceniano w grupie chorych odpowiadających na leczenie według GETE zarówno w 16., jak również w 32. tygodniu badania, i obliczano ją według wzoru: $100 \times (\text{liczba chorych odpowiadających na leczenie w 16. oraz 32. tygodniu badania/liczba chorych odpowiadających na leczenie w 16. tygodniu badania, posiadających wynik oceny odpowiedzi w dalszym okresie obserwacji})$.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. (kryteria wyłączenia)
Zmiany absolutnej wartości FEV1	ETOPA, EXALT, Hoshino 2012, INNOVATE, QUALITX	Zmiany wartości FEV1 podczas okresu leczenia (zmiana od wartości wyjściowych).	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. (badania diagnostyczne, monitorowanie leczenia)
Zmiany odsetka należytnej wartości FEV1	ETOPA, EXALT, Hoshino 2012, INNOVATE	Wartości odsetka należytnej FEV1 na początku oraz na końcu okresu leczenia.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. (badania diagnostyczne, monitorowanie leczenia)
Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)	Chanez 2010, Hoshino 2012	Zmiana wartości porannego PEF (zmiana od wartości wyjściowych).	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. (badania diagnostyczne, monitorowanie leczenia)
Poprawa objawów choroby	ETOPA	Ocena (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej) w skali Wasserfallena.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. [^]
	INNOVATE	Brak sprecyzowania definicji punktu końcowego.	
	Hanania 2011	Skala TASS (z ang. <i>total asthma symptom severity score</i>).	
Wybudzenia nocne	EXALT	Zmiana (od wartości wyjściowej) tygodniowej liczby wynudzeń nocnych zliczanych w ciągu dwóch tygodni poprzedzających ocenę.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. [^]
Upośledzenie codziennej aktywności	Chanez 2010	Zmiana (od wartości wyjściowej) w tygodniowej liczbie dni z upośledzeniem codziennej aktywności.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. [^]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Uwagi/ odniesienie do zapisów programu lekowego
Dni bez objawów astmy oraz z objawami podlegającymi kontroli	<i>INNOVATE (Humbert 2008)</i>	Odsetek dni bez objawów choroby zostały zdefiniowane jako te, w których całkowity wynik oceny objawów choroby wyniósł 0 (całkowity wynik oceny objawów choroby może przyjąć maksymalnie wartość 9, i obejmuje wyniki dla objawów dziennych [0-4 punktów], nocnych [0-4 punktów] oraz porannych [0-1 punktów]). Z kolei, dni z kontrolą objawów były określane za pomocą dwóch definicji. Definicja pierwsza podaje, że są to dni z całkowitym wynikiem oceny objawów ≤ 1 . Definicja druga określa te dni jako takie, w których poranna wartość PEF wyniosła $\geq 90\%$ wartości wyjściowej; wynik oceny objawów dziennych wyniósł ≤ 1 , a wynik oceny objawów nocnych wyniósł 0. Obydwa punkty końcowe były oceniane w 2 tygodniowych przedziałach czasowych, z ostatnią oceną dla 26-28 tygodnia badania.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. [^]
Zużycie leków ratunkowych	<i>Chanez 2010, INNOVATE, Hanania 2011, QUALITX.</i>	Informacje o zużyciu ratunkowych leków (SABA).	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu.*
Zmiany w użyciu doustnych kortykosteroidów	<i>EXALT, Siergiejko 2011</i>	Analizy post hoc zużycia doustnych kortykosteroidów w podgrupie chorych wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu.* (kryteria włączenia, kryteria wyłączenia)
Nieobecność w szkole lub pracy	<i>Chanez 2010</i>	Liczba dni, podczas których badani chorzy byli nieobecni w pracy lub w szkole z powodów związanych z chorobą.	Punkt końcowy nawiązujący do opisu programu. [^]

[^] Ocena ogólnego stanu zdrowia pacjenta na podstawie wywiadu;

* Analiza leków przeciwastmatycznych i ich dawek stosowanych przewlekłe w ciągu ostatniego roku na podstawie dokumentacji medycznej;

[#] Analiza liczby i ciężkości zaostżeń w ostatnim roku na podstawie dokumentacji medycznej.

Punkty końcowe analizowane w analizie wnioskodawcy odpowiadają bezpośrednio lub pośrednio zapisom przedmiotowego projektu programu lekowego. W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie punktów końcowych opisanych w analizie wnioskodawcy z uwzględnieniem wyników pojedynczych badań jak i syntezy ilościowej (metaanalizy). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold** (czcionka pogrubiona).

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej – punkty końcowe wymienione w opisie programu lekowego; na podstawie analizy wnioskodawcy.

Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe wymienione w opisie programu lekowego							
Punkt końcowy; jednostki wyników	Badanie (okres obserwacji)	Omalizumab	Kontrola	Wynik porównania (95% CI), p	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
						Wynik porównania (95% CI) p	NNT (95% CI)
Klinicznie istotna poprawa jakości życia według AQLQ; n/N (%); wyn ki: RB/NNT (95% CI), p	INNOVATE (28 tyg.)	124/204 (60,8%)	98/205 (47,8%)	RB=1,27 (1,06; 1,53)*, p = 0,008	8 (5; 31)*	RB = 1,51 (1,12; 2,03), p = 0,0072; heterogeniczność: istotna statystycznie (p = 0,0004)	5 (3; 14)
	QUALITX (20 tyg.)	52*/72 (71,6%)	8*/36 (22,2%)	RB=3,25 (1,85; 6,25)*	2 (2; 4)*		
	ETOPA (52 tyg.)	76*/99 (76,5%)	15*/37 (41,7%)	RB=1,89 (1,33; 2,95)*, p < 0,001	3 (2; 6)*		
	Hanania 2011 (48 tyg.)	290*/427 (67,8%)	257*/421 (61,0%)	RB=1,11 (1,01; 1,23)*, p = 0,042	15 (8;235)*		
Odpowiedź na leczenie (bardzo dobra lub dobra skuteczność według GETE) - ocena badaczy; n/N (%); wyn ki: RB/NNT (95% CI), p	Chanez 2010 (16 tyg.)	8 /17 (47%)	3 /9 (33,3%)	RB=1,41 (0,56; 4,26); NS	nd	RB = 2,36 (1,20; 4,66), p = 0,013; heterogeniczność: istotna klinicznie (p < 0,0001)	3 (2; 8)
	EXALT (32 tyg.)	199 /259 (76,8%)	25 /104 (24,0%)	RB=3,20 (2,30; 4,59)*, p < 0,001	2 (2; 3)*		
	INNOVATE (28 tyg.)	126*/209 (60,5%)	90*/210 (42,8%)	RB=1,41 (1,17; 1,71)*	6 (4; 13)*		
	QUALITX (20 tyg.)	44* /59 (74,6%*)	4* /29 (13,8%)	RB=5,41 (2,40; 13,70)*, p < 0,001	2 (2; 3)*		
Odpowiedź na leczenie (bardzo dobra lub dobra skuteczność według GETE) - ocena pacjentów n/N (%); wyn ki: RB/NNT (95% CI), p	EXALT (32 tyg.)	207 /259 (79,9%)	29 /103 (28,2%)	RB=2,84 (2,12; 3,94)*	2 (2; 3)*	RB = 1,91 (1,24; 2,94), p = 0,036; heterogeniczność: istotna klinicznie (p = 0,0013)	3 (2; 8)
	INNOVATE (28 tyg.)	134* /209 (64,3%)	91* /210 (43,3%)	RB=1,48 (1,23; 1,79)*	5 (4; 9)*		
	QUALITX (20 tyg.)	48* /59 (81,4%*)	14* /29 (48,3%*)	RB=1,69 (1,20; 2,63)*	4 (2; 9)*		
Odpowiedź na leczenie (bardzo dobra lub dobra skuteczność według GETE) w 16. tygodniu badania – ocena badaczy; n/N (%); wyn ki: RB/NNT (95% CI), p	EXALT (32 tyg.)	190 /261 (72,8%)	29 /93 (31,2%)	RB=2,33 (1,75; 3,24)*, p < 0,001	3 (2; 4)*	nd	nd
Odpowiedź na leczenie (bardzo dobra lub dobra skuteczność według GETE) w 16. tygodniu badania – ocena pacjentów; n/N (%); wyn ki: RB/NNT (95% CI), p	EXALT (32 tyg.)	193 /262 (73,7%)	33 /94 (35,1%)	RB=2,10 (1,61; 2,83)*, p < 0,001	3 (3; 4)*	nd	nd
Odpowiedź na leczenie (bardzo dobra lub dobra skuteczność według GETE) w 16. i 32. tygodniu badania – ocena badaczy; n/N (%); wyn ki: RB/NNT (95% CI), p	EXALT (32 tyg.)	171 /272 (62,9%)	18 /128 (14,1%)	RB=4,47 (2,94; 6,98)*, p < 0,001	3 (2; 3)*	nd	nd

* obliczone przez autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych;

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej – punkty nawiązujące pośrednio do elementów opisu programu lekowego; na podstawie analizy wnioskodawcy.

Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe nawiązujące pośrednio do elementów opisu programu lekowego							
Punkt końcowy; jednostki wyników	Badanie (okres obserwacji)	Omalizumab	Kontrola	Wynik porównania (95% CI), p	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
						Wynik porównania (95% CI) p	NNT (95% CI)
<u>Zaostrzenia astmy ogółem</u>	QUALITX (20 tyg.)	n=34*/N=78 (43,6%)	n=20*/ N=38 (52,6%)	RR=0,83 (0,57; 1,25); NS	nd	nd	nd
<u>Częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy; częstość; (95% CI) /N</u>	EXALT (32 tyg.)	0,55; (bd.) /272	0,98; (bd.) /28	Częstość względna= 0,57 (0,417; 0,778), p < 0,001	no	Częstość względna=0,61 (0,47; 0,80), p = 0,0002; heterogeniczność: istotna statystycznie (p = 0,0215)	no
	INNOVATE (28 tyg.)	0,68 (0,53; 0,87) /209	0,91 (0,73; 1,14) /210	Częstość względna= 0,738 (0,552; 0,998), p = 0,042	no		
	ETOPA (52 tyg.)	1,26 (bd.) /115	3,06 (bd.) /49	Częstość względna= 0,410 (0,288; 0,583), p < 0,001	no		
	Hanania 2011 (48 tyg.)	0,66 (bd.) /427	0,88 (bd.) /421	Częstość względna= 0,75 (0,61; 0,92), p = 0,006	no		
<u>Częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy; częstość; (95% CI) /N</u>	EXALT (32 tyg.)	0,24 (bd.) /272	0,42 (bd.) /128	Częstość względna= 0,56 (0,341; 0,924), p = 0,0023	no	Częstość względna=0,51 (0,38; 0,69), p < 0,0001; heterogeniczność: NS (p = 0,6707)	no
	INNOVATE (28 tyg.)	0,24 (0,17; 0,35) /209	0,48 (0,36; 0,64) /210	Częstość względna= 0,49 (0,34; 0,70)*, p = 0,002	no		
<u>Liczba oraz odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zaostrzenia astmy; n/N (%)</u>	EXALT (32 tyg.)	15 /274 (5,5%)	14 /128 (10,9%)	0,50 (0,25; 1,00)	19 (9; 3915)	RR = 0,60 (0,43, 0,84); p = 0,0029	14 (8; 40)
	INNOVATE (28 tyg.)	35 /209 (16,8%)	55 /210 (26,2%)	0,64 (0,44; 0,93)	11 (6; 64)		
<u>Liczba oraz odsetek chorych z określoną liczbą klinicznie istotnych zaostrzeń astmy; n/N (%)</u>	Hanania 2011 (48 tyg.)	0 275/427 (64,4%) 1 94/427 (22,0%) 2 31/427 (7,3%) 3 16/427 (3,7%) ≥ 4 11/427 (2,6%)	0 242/421 (57,5%) 1 107/421 (25,4%) 2 34 /421 (8,1%) 3 23/421 (5,5%) ≥ 4 15/421 (3,6%)	0 1,12 (1,01; 1,25); 1 0,87 (0,68; 1,10); NS 2 0,90 (0,57; 1,43); NS 3 0,69 (0,37; 1,27); NS ≥ 4 0,72 (0,34; 1,53); NS	0 15 (8; 286) 1 nd 2 nd 3 nd ≥ 4 nd	nd	nd
<u>Liczba oraz odsetek chorych bez zaostrzeń astmy; n/N (%)</u>	Chanez 2010 (16 tyg.)	9/20 (45,0%)	7*/11 (63,6%)	RR=0,71 (0,37; 1,44); NS	nd	nd	nd
<u>Zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (ADRI); częstość/N</u>	ETOPA (52 tyg.)	5,61/115; 4,71^/71^	9,40/49	Częstość względna= 0,597 (0,380; 0,938), p < 0,05; Częstość względna= 0,505^ (0,310; 0,821), p < 0,01	no	nd	nd
<u>Kontrola astmy (kwestionariusz ACQ); zmiana od wartości wyjściowej (SE) /N</u>	EXALT (32 tyg.)	-0,91 (0,081) /238	-0,04 (0,110) /104	Różnica zmian=-0,87(-1,09; -0,65), p < 0,001	no	nd	nd
<u>Wizyty związane z astmą: ogółem; częstość; liczba zdarzeń /N</u>	EXALT (32 tyg.)	0,35; bd. 0,22 [‡] ; bd. [‡] /272	0,83; bd. 0,48 [‡] ; bd. [‡] /128	Częstość względna= 0,40 (0,244; 0,654), p < 0,001; Częstość względna= 0,454[‡] (0,227; 0,908)[‡], p = 0,0026[‡]	2 [#]	Częstość względna= 0,47 (0,32; 0,67), p < 0,0001; heterogeniczność: NS (p = 0,3673)	no
	INNOVATE (28 tyg.)	0,24; 50 /209	0,43; 93 /210	Częstość względna= 0,561 (0,325; 0,968), p = 0,038	6 [#]		
<u>Wizyty związane z astmą: nieplanowane wizyty lekarskie częstość; liczba zdarzeń /N</u>	INNOVATE (28 tyg.)	0,13; 28 /209	0,24; 54 /210	Częstość względna= 0,546 (0,271; 1,100), p = 0,090	no	nd	nd
<u>Wizyty związane z astmą;</u>	INNOVATE	0,04; 9	0,06; 14	Częstość względna= 0,659 (0,208; 2,094),	no	nd	nd

Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe nawiązujące pośrednio do elementów opisu programu lekowego							
Punkt końcowy;	Badanie	Omalizumab	Kontrola	Wynik porównania	NNT	Metaanaliza	
wizyty na oddziale pomocy doraźnej; częstość; liczba zdarzeń /N	(28 tyg.)	/209	/210	p = 0,480			
Wizyty związane z astmą: hospitalizacje; częstość; liczba zdarzeń /N	EXALT (32 tyg.)	0,05; bd. 0,02 [‡] ; bd [‡] /272	0,14; bd. 0,17 [‡] ; bd [‡] 1/28	Częstość względna= 0,33 (0,118; 0,937), p = 0,037; Częstość względna= 0,118[‡] (0,029; 0,475)[‡], p = 0,003[‡]	no	Częstość względna= 0,45 (0,24; 0,84), p = 0,012; heterogeniczność: NS (p = 0,4546)	no
	INNOVATE (28 tyg.)	0,06; 13 /209	0,12; 25 /210	Częstość względna= 0,540 (0,250; 1,166), p = 0,117	no		
Liczba niezaplanowanych wizyt związanych z astmą w okresie badania; zmiana od wartości wyjściowej (zakres)	Chanez 2010 (16 tyg.)	0,0 (-10; 0)	0,0 (-1; 1)	0,0* (bd.); ns, p = 0,402	nd	nd	nd
Poprawa ogólnego wyniku AQLQ ≥ 1 punktu; n/N (%); wyniki: RB/NNT (95% CI), p	ETOPA (52 tyg.)	55*/99 (55,1%)	9* /37 (25,0%)	RB=2,28 (1,33; 4,25)*, p = 0,003	4 (3; 8)*	RB = 1,91 (1,48; 2,47), p < 0,0001; heterogeniczność: NS (p = 0,4892)	5 (4; 7)
	INNOVATE (28 tyg.)	92 /204 (45,1%)	51 /205 (24,9%)	RB=1,81 (1,37; 2,41), p < 0,001	5 (4; 10)		
Poprawa ogólnego wyniku AQLQ ≥ 1,5 punktu; n/N (%); wyniki: RB/NNT (95% CI), p	ETOPA (52 tyg.)	45* /99 (45,9%)	5* /37 (13,9%)	RB=3,36 (1,57; 7,87)*, p < 0,001	4 (3; 7)*	RB = 3,11 (1,13; 8,60), p = 0,0286; heterogeniczność: istotna statystycznie (p = 0,0194)	4 (3; 15)
	INNOVATE (28 tyg.)	56 /204 (27,5%)	35 /205 (17,1%)	RB=1,61 (1,11; 2,34)*, p = 0,011	10 (6;43)*		
	QUALITX (20 tyg.)	30* /72 (41,9%)	1* /36 (2,8%)	RB=15,00 (2,87; 85,82)*, p < 0,001	3 (2; 5)*		
Średnia wartość FEV1: średnia wartość wyjściowa [] (SD); średnia zmiana od wartości wyjściowej [] (SD) /N; wynik porównania: różnica zmian (95% CI), p	ETOPA (52 tyg.)	2,09 (0,792); 0,16* (bd.) /115	2,08 (0,713); -0,15* (bd.) /49	0,32 (bd.)	nd	no	nd
	EXALT (32 tyg.)	bd.; bd. /272	bd.; bd. /128	0,13 (0,03; 0,23), p = 0,011	nd		
	Hoshino 2012 (16 tyg.)	1,32 (0,6); 0,21* (bd.) /14	1,43 (0,41); 0,02* (bd.) /16	0,19* (bd.)	nd		
	INNOVATE (28 tyg.)	bd.; 0,190 (bd.) /209	bd.; 0,096 (bd.) /210	0,094* (bd.)	nd		
	QUALITX (20 tyg.)	bd.; 0,13 (0,35*) /76	bd.; -0,003 (0,36*) /37	0,133*, p = 0,049	nd		
Odsetek należna wartości FEV1: średnia wartość wyjściowa [%] (SD); średnia wartość końcowa [%] (SD) /N wynik porównania: różnica średnich (95% CI), p	ETOPA (52 tyg.)	65,6% (20,45%); 71% (bd.) /115	64,1% (19,7%); 60% (bd.) /49	11* (4,52; 17,48)*, p < 0,001	nd	4,87 (1,47; 8,27), p = 0,005; heterogeniczność: istotna statystycznie (p = 0,0523)	nd
	EXALT (32 tyg.)	bd.; 68,1% (19,41%*) /266	bd.; 63,7% (17,27%*) /121	4,4 (1,2; 7,6), p = 0,007	nd		
	Hoshino 2012 (16 tyg.)	65,3% (13,9%); 73,5% (11,9%*) /14	68,4% (12,2%); 68,6% (9,6%*) /16	4,9* (bd.)	nd		
	INNOVATE (28 tyg.)	61,0% (14,42%); bd. /209	61,6% (13,83%); bd. /210	2,8* (0,88; 4,72)*, p = 0,043	nd		
Szczytowy przepływ wydechowy (PEF): wartość wyjściowa; zmiana od wartości wyjściowej/wartość końcowa ^a /N	Chanez 2010 (16 tyg.)	294,7 (125; 579); -0,3 (-79; 166) /20	311,0 (219; 482); 14,2 (-51; 55) /11	-14,5*, p = 0,654	nd	no	nd
	Hoshino 2012 (16 tyg.)	223,6 (111,6); 260,3 (109,3) /14	239,6 (57,3); 248,8 (59,1) /16	11,5* (-50,28; 73,28)*	nd		
Poprawa objawów choroby: zmiana w stosunku do wartości wyjściowej /N;	ETOPA (52 tyg.)	-6,7 /115	0,5 /49	-7,2* (bd.), p < 0,05	nd	nd	nd

Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe nawiązujące pośrednio do elementów opisu programu lekowego							
Punkt końcowy;	Badanie	Omalizumab	Kontrola	Wynik porównania	NNT	Metaanaliza	
wyn k: różnica zmian (95% CI), p Zmiany objawów choroby według TASS – analiza przy pomocy modeli efektów mieszanych (MEM): średnia zmiana od wartości wyjściowej; wyniki: różnica zmian (95% CI)	Hanania 2011 (48 tyg.)	bd.	bd.	-0,26 (-0,42; -0,10), istotne statystycznie	nd	nd	nd
Zmiany objawów choroby według TASS – analiza kowariancji z imputacją danych ostatnią obserwacją (LOCF): średnia zmiana od wartości wyjściowej; wyn ki: różnica zmian (95% CI), p	Hanania 2011 (48 tyg.)	-1,56	-1,30	-0,26 (-0,49; -0,01), p = 0,038	nd	nd	nd
Liczba wybudzeń nocnych w tygodniu: wartość wyjściowa: mediana (zakres); zmiana od wartości wyjściowej w medianie (zakres) /N; wyn k: różnica zmian (95% CI); p	Chanez 2010 (16 tyg.)	2,1 (0; 7); -0,6 (-6; 1) /20	1,0 (0; 7); -0,3 (-4; 2) /11	-0,3* (bd.), p = 0,405	nd	nd	nd
Liczba dni z upośledzeniem codziennej aktywności: wartość wyjściowa: mediana dni (zakres); zmiana od wartości wyjściowej w medianie dni (zakres) /N; wyniki: różnica zmian (95% CI), p	Chanez 2010 (16 tyg.)	5,7 (0; 7); -0,4 (-7; 2) /20	4,0 (1; 7); -0,3 (-7; 2) /11	-0,7 (bd.), p = 0,740	nd	nd	nd
Dni bez objawów astmy: odsetek dni (w tym: pacjenci odpowiadający na leczenie omalizumabem)	INNOVATE (28 tyg.)	37,2% (45,8%)	22,6%	p < 0,001 (dla obu porównań)	nd	nd	nd
Dni z kontrolą objawów astmy - definicja 1: odsetek dni: (w tym: pacjenci odpowiadający na leczenie omalizumabem)	INNOVATE (28 tyg.)	47,9% (56,1%)	35,3%	p < 0,001 (dla obu porównań)	nd	nd	nd
Dni z kontrolą objawów astmy - definicja 2: odsetek dni: (w tym: pacjenci odpowiadający na leczenie omalizumabem)	INNOVATE (28 tyg.)	43,9% (50,8%)	28,0%	p < 0,001 (dla obu porównań)	nd	nd	nd
Liczba dni z objawami astmy na tydzień: wartość wyjściowa: mediana dni (zakres); zmiana od wartości wyjściowej w medianie dni (zakres) /N; wyniki: różnica zmian (95% CI), p	Chanez 2010 (16 tyg.)	7 (2; 7); -1,4 (-7; 3) /20	4,5 (1; 7); 0,0 (-4; 2) /11	-1,4* (bd.), p = 0,140	nd	nd	nd
Liczba wziewów ratunkowych SABA na tydzień: wartość wyjściowa: mediana (zakres); zmiana od wartości wyjściowej w medianie (zakres) /N; wyn ki: różnica zmian (95% CI), p	Chanez 2010 (16 tyg.)	6,5 (0; 87); 1,0 (-45; 17) /20	3,8 (0; 45); 0,0 (-22; 4) /11	1,0 (bd.), p = 0,477	nd	nd	nd
Zmiana zużycia leków ratunkowych - analiza przy pomocy modeli efektów mieszanych (MEM): średnia zmiana od wartości wyjściowej /N; wyniki: różnica zmian (95% CI), istotność statystyczna	Hanania 2011 (48 tyg.)	bd. /427	bd. /421	-0,27 (-0,49; -0,04), istotne statystycznie	nd	nd	nd
Zmiana zużycia leków ratunkowych - analiza kowariancji z imputacją danych ostatnią obserwacją (LOCF): średnia zmiana od wartości wyjściowej /N; wyn ki: różnica zmian (95% CI), p	Hanania 2011 (48 tyg.)	-1,58 /427	-1,31 /421	-0,28 (-0,60; 0,04), p = 0,090	nd	nd	nd
Zmiana zużycia doustnych kortykosteroidów: średnia wartość wyjściowa [mg/dzień] (SD); średnia wartość	EXALT (32 tyg.)	13,1 (9,20); 8,4 (12,08);	12,8 (10,71); 15,1 (13,26);	-63,3* (-93,08; -33,52)*, p = 0,002	nd	nd	nd

Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe nawiązujące pośrednio do elementów opisu programu lekowego							
Punkt końcowy;	Badanie	Omalizumab	Kontrola	Wynik porównania	NNT	Metaanaliza	
końcowa [mg/dzień] (SD); procentowa zmiana od wartości wyjściowej (SD) /N; wyn ki: różnica zmian (95% CI), p		-45,0% (50,22%) /59	18,3% (85,13%) /23				
Nieobecność w pracy lub w szkole: wartość wyjściowa: mediana dni (zakres); zmiana od wartości wyjściowej w medianie dni (zakres) /N; wyniki: różnica zmian (95% CI), p	Chanez 2010 (16 tyg.)	0,0 (0; 28); 0,0 (-10; 0) /20	0,0 (0; 28); 0,0 (0; 1) /11	0,0* (bd.), p = 0,083	nd	nd	Nd
Użycie systemowych kortykosteroidów: n/N (%); mediana† czasu trwania w dniach (zakres); wynik: RR (95% CI)	ETOPA (52 tyg.)	69 (60,0%*) 34,0 (1; 365) 45 (63,4%*) 36,0 (1; 364)	32 (65,3%*) 43,0 (1; 370)	0,92* (0,72; 1,21) 0,97* (0,74; 1,29)	nd	nd	nd
Użycie antybiotyków: n/N (%); mediana† czasu trwania w dniach (zakres); wynik: RR (95% CI)	ETOPA (52 tyg.)	42 (36,5%*) 12,5 (2; 108) OzO: 28 (39,4%*) 14,0 (3; 39)	22 (44,9%*) 15,0 (3; 56)	0,81* (0,56; 1,23) OzO: 0,89* (0,58; 1,35)	nd	nd	nd
Nieplanowane wizyty lekarskie: n/N (%); mediana† czasu trwania w dniach (zakres); wynik: RR (95% CI)	ETOPA (52 tyg.)	43 (37,4%*) 2,0 (1; 12) OzO: 28 (39,4%*) 2,0 (1;12)	21 (42,9%*) 3,0 (1; 19)	0,87* (0,60; 1,33) OzO: 0,92* (0,60; 1,43)	nd	nd	nd
Wizyty na oddziale pomocy doraźnej: n/N (%); mediana† czasu trwania w dniach (zakres); wynik: RR (95% CI)	ETOPA (52 tyg.)	18 (15,7%*) 1,0 (1; 46) OzO: 9 (12,7%*) 1,0 (1; 4)	10 (20,4%*) 1,5 (1; 11)	0,77* (0,39; 1,54) OzO: 0,62* (0,28; 1,39)	nd	nd	nd
Hospitalizacje: n/N (%); mediana† czasu trwania w dniach (zakres); wynik: RR (95% CI)	ETOPA (52 tyg.)	12 (10,4%*) 8,0 (1; 53) OzO: 6 (8,5%*) 13,0 (1; 45)	5 (10,2%*) 11,0 (2; 21)	1,02* (0,40; 2,69) OzO: 0,83* (0,28; 2,45)	nd	nd	nd
Nieobecność w pracy lub szkole (lub obniżona sprawność w przypadku pozostałych pacjentów): n/N (%); mediana† czasu trwania w dniach (zakres); wynik: RR (95% CI)	ETOPA (52 tyg.)	56 (48,7%*) 15,5 (1; 365) OzO: 40 (56,3%*) 15,5 (1; 257)	27 (55,1%*) 46,0 (3; 186)	0,88* (0,67; 1,24) OzO: 1,02* (0,74; 1,44)	nd	nd	nd

NS – wynik nie istotny statystycznie; nd – nie dotyczy; no – nie obliczono; bd – brak danych; * obliczone przez autorów analizy wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; ^ dane dla podgrupy pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem; # brak wystarczających danych do wyznaczenia przedziału ufności; § w przypadku badania Chanez 2010 przedstawione wartości to mediany (zakres), natomiast badania Hoshino 2012 – średnie (SD), różnice to odpowiednio różnice mediany zmian od wartości wyjściowej, oraz różnice średnich wyników końcowych, jednostką PEF jest l/min; † podane mediany odnoszą się do czasu trwania zdarzenia wśród pacjentów u których to zdarzenie wystąpiło; OzO: chorzy z odpowiedzią na leczenie omalizumabem.

Punkty końcowe wymienione w opisie programu lekowego

W ocenie punktu końcowego **"klinicznie istotna poprawa jakości życia według AQLQ"** w analizowanych badaniach w krótszym okresie leczenia (do 28 tygodni), jak również w okresie obserwacji około roku, **stwierdzono wyższy odsetek chorych, u których uzyskano klinicznie istotną poprawę jakości życia w grupie otrzymującej omalizumab, w porównaniu do grupy kontrolnej.** Prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianej poprawy było wyższe w grupie omalizumabu o 10% do 90%, przy czym stwierdzone różnice były znamienne statystycznie. Należy wyraźnie zaznaczyć, że w badaniu *QUALITX* podano informację o odsetku chorych, którzy uzyskali większą niż 0,5 punktu zmianę wyniku podskali AQLQ oceniającej codzienną aktywność (tak zdefiniowany był punkt końcowy) – w grupie omalizumabu wyniósł on 70,3% (51/72), natomiast w kontrolnej 22,2% (8/36), różnice te były znamienne statystycznie: RB = 3,19 (95% CI: 1,81; 6,13), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), $p < 0,001$. W badaniu *QUALITX* przeprowadzono również ocenę w 12. tygodniu leczenia, uzyskując wyniki podobne do analizy przeprowadzonej po 20. tygodniach, gdzie omalizumab istotnie zwiększał odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia oraz aktywności (odpowiednio: $p < 0,01$ oraz $p = 0,06$).

W badaniu *ETOPA* w podgrupie chorych odpowiadających na omalizumab odnotowano tendencję zbliżoną do stwierdzonej w populacji ogólnej, tj. omalizumab istotnie statystycznie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia, jednak obserwowany efekt był większy: odsetki chorych uzyskujących taką poprawę wyniosły 91,2% (62/68) vs 41,7% (15/36) w grupie omalizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej; RB = 2,19 (95% CI: 1,56; 3,38); NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

Według przeprowadzonej w analizie wnioskodawcy **metaanalizy dla punktu końcowego "klinicznie istotna poprawa jakości życia według AQLQ"** stwierdzono, że **prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 51% istotnie statystycznie wyższe w grupie omalizumabu, w porównaniu do kontroli: RB = 1,51 (95% CI: 1,12; 2,03), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), $p = 0,0072$.**

W związku ze znamiennej heterogenicznością ($p = 0,0004$) w obliczeniach (metaanalizie) wykorzystano model efektów losowych. W analizie wnioskodawcy nie przeanalizowano źródeł heterogeniczności. Wyniki badań klinicznych wskazują, że w grupach kontrolnych, w których podawano placebo (wraz z BSC) wyniki były wyższe w porównaniu z grupami kontrolnymi, w których stosowano jedynie BSC. Współczynniki RB w badaniach z grupą placebo były znacznie bliższe wartości 1. W związku z powyższym w ocenie jakości życia według kwestionariusza AQLQ pewne znaczenie może odgrywać efekt placebo.

W ocenie badaczy dotyczącej punktu końcowego **„odpowiedź na leczenie (bardzo dobra lub dobra skuteczność według GETE)”, chorzy otrzymujący omalizumab częściej odpowiadali na leczenie** (tj. dobra lub bardzo dobra skuteczność leczenia), niż chorzy leczeni jedynie standardową terapią – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było 1,41 do 5,41 wyższe w tej grupie chorych, a wyniki te były znamienne statystycznie w większości analizowanych badań – wyjątek stanowiła próba *Chanez 2010*, gdzie nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Podobne wyniki uzyskano, gdy odpowiedź na leczenie oceniali chorzy – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było wyższe w grupie omalizumabu, choć efekt był niższy niż w przypadku oceny badacza (RB wynosiło od 1,48 do 2,84).

Metaanaliza wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza **wskazuje na ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej omalizumab, w porównaniu do standardowej terapii: RB = 2,36 (95% CI: 1,20; 4,66) ($p = 0,013$; NNT = 3 (95% CI: 2; 8)).** Metaanalizę cechowała znaczna heterogeniczność analizowanych danych ($p < 0,0001$), więc w obliczeniach wykorzystano model efektów losowych. Podobne wyniki otrzymano według metaanalizy wyników punktu końcowego przeprowadzonego w ocenie chorego – prawdopodobieństwo odpowiedzi w grupie leczonej omalizumabem było niemal dwukrotnie wyższe niż w grupie kontrolnej RB = 1,91 (95% CI: 1,24; 2,94) i wynik był istotny statystycznie ($p = 0,036$), NNT = 3 (95% CI: 2; 8). Z uwagi na istotną heterogeniczność ($p = 0,0013$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych.

Rozpatrując chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu, jak również chorych odpowiadających na leczenie w 16. i 32. tygodniu, w grupie omalizumabu odpowiedź występowała kilkakrotnie częściej (odpowiedź w 16 tyg.: RB = 2,33 przy ocenie badacza oraz RB = 2,10 przy ocenie pacjentów; odpowiedź w 16. i 32. tyg.: RB = 4,47), a różnice były dla każdego z tych punktów końcowych istotne statystycznie ($p < 0,001$).

Punkty końcowe nawiązujące pośrednio do składowych opisu programu lekowego

W badaniu *QUALITX* w grupie omalizumabu **zaostżenia choroby ogółem występowały rzadziej niż w grupie kontrolnej (43,6% vs 52,6%),** jednak nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy obydwoma analizowanymi grupami: RR = 0,83 (95% CI: 0,57; 1,25).

W ocenie **częstości występowania klinicznie istotnych zaostżeń astmy** przeprowadzonej na podstawie czterech badań (*EXALT*, *INNOVATE*, *ETOPA*, *Hanania 2011*) wykazano, że **w grupie stosującej omalizu-**

mab ten punkt końcowy występuje rzadziej niż w grupie stosującej jedynie leczenie standardowe. Zarówno w okresie leczenia do 32 tygodni, jak i w dłuższym okresie, mianowicie – do 52 tygodni, obserwowano zmniejszenie o przynajmniej 25% częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w przypadku zastosowania omalizumabu i w każdym z analizowanych badań wykazano, że różnice te były znamienne statystycznie: w przypadku oceny w okresie do 32 tygodni częstość względna (omalizumab vs kontrola) wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy wyniosła 0,57 (95% CI: 0,417; 0,778), $p < 0,001$ oraz 0,738 (95% CI: 0,552; 0,998), $p = 0,042$ odpowiednio w badaniach *EXALT* oraz *INNOVATE*, natomiast w okresie leczenia do 52 tygodni częstość ta wyniosła 0,410 (95% CI: 0,288; 0,583), $p < 0,001$ oraz 0,75 (95% CI: 0,61; 0,92), $p = 0,006$ dla badań *ETOPA* oraz *Hanania 2011*. W badaniu *EXALT* zaznaczono, że w grupie chorych odpowiadających na leczenie w 16 tygodniu leczenia nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy. W próbie *Hanania 2011* stwierdzono również, że omalizumab w sposób istotny wydłużał czas do pierwszego wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy: HR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,93), $p = 0,008$. Na podstawie analizy wszystkich czterech badań stwierdzono, że omalizumab w sposób znamieny zmniejszał częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy – w przypadku chorych otrzymujących ten lek częstość występowania zaostrzeń była o około 39% mniejsza niż w grupie kontrolnej: 0,61 (95% CI: 0,47; 0,80), $p = 0,0002$. Heterogeniczność analizowanych danych okazała się znamienna ($p = 0,0215$), więc do obliczeń wykorzystano model efektów losowych.

W ocenie **częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy** w badaniu *INNOVATE* odnotowano **dwukrotnie mniejszą częstość w grupie otrzymującej omalizumab – 0,24 vs 0,48**: częstość względna wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy w grupie omalizumabu w stosunku do grupy placebo wyniosła 0,49 (95% CI: 0,34; 0,70) i była istotna statystycznie ($p = 0,002$; wartość podana przez autorów publikacji). Dla tego punktu końcowego autorzy publikacji podali wskaźnik NNT dla jednego roku, który wyniósł 2,2 (wyliczenie przedziałów ufności było niemożliwe), co oznacza że lecząc 3 pacjentów omalizumabem unikamy 1 przypadku ciężkich zaostrzeń astmy więcej w porównaniu do standardowego leczenia. W drugim badaniu, *EXALT*, otrzymano bardzo zbliżone wyniki – częstość występowania ciężkich zaostrzeń była znamiennej mniejsza w grupie otrzymującej omalizumab: 0,24 vs 0,42, częstość względna wyniosła 0,56 (95% CI: 0,341; 0,924) i była znamienna statystycznie ($p = 0,0023$). Dla tego badania oszacowano wskaźnik NNT oceniając częstość występowania zaostrzeń w ciągu roku ($52/32 \times$ częstość po 32 tygodniach) i stosując wzór przedstawiony w badaniu *INNOVATE* [$1/($ częstość w kontroli – częstość w grupie omalizumabu)] – tak obliczony wskaźnik wyniósł 6. **Wynik metaanalizy wskazywał na znamienne zmniejszenie częstości występowania ciężkich zaostrzeń astmy u chorych otrzymujących omalizumab, w porównaniu do kontroli – 0,51** (95% CI: 0,38; 0,69) co świadczyło o istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami ($p < 0,0001$). Z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych ($p = 0,6707$), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

Odsetki pacjentów z badania INNOVATE, u których stwierdzono ciężkie zaostrzenia astmy były niższe w grupie omalizumabu – 16,8% vs 26,2%, a obserwowane różnice były istotne: ryzyko względne wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy było niższe o 36% w grupie omalizumabu – **RR = 0,64 (95% CI: 0,44; 0,93)** i wynik ten był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 11 (95% CI: 6, 64), co oznacza że lecząc 11 pacjentów omalizumabem zamiast wyłącznie leczenia standardowego w okresie 28 tygodni, można uniknąć jednego dodatkowego przypadku ciężkiego zaostrzenia astmy. Podobnie, w badaniu *EXALT* odnotowano mniejszy odsetek chorych z ciężkimi zaostrzeniami astmy w grupie omalizumabu w porównaniu do kontroli (5,5% vs 10,9%) – różnice te były znamienne statystycznie, choć wynik zbliżał się do granicy istotności: RR = 0,50 (95% CI: 0,25; 1,00), NNT = 19 (95% CI: 9; 3915). Ryzyko wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy było o 40% niższe w przypadku zastosowania omalizumabu, w porównaniu do samej standardowej terapii – RR = 0,60 (95% CI: 0,43; 0,84) i wynik był znamieny statystycznie ($p = 0,0029$). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 14 (95% CI: 8; 40), co oznacza, że lecząc 14 chorych omalizumabem zamiast samą standardową terapią w okresie około 32 tygodni unikniemy jednego dodatkowego przypadku ciężkiego zaostrzenia astmy. Ponieważ nie stwierdzono statystycznie znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,5451$), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

Odnotowano **większy odsetek chorych bez klinicznie istotnych zaostrzeń w grupie otrzymującej omalizumab** (64,4%) w porównaniu do kontroli (57,5%), a prawdopodobieństwo braku takich zaostrzeń było znamiennej wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej: RB = 1,12 (95%: 1,01; 1,25), NNT = 15 (95% CI: 8; 286). Dla pozostałych kategorii, w grupie chorych otrzymujących omalizumab odsetek pacjentów, u których odnotowano określoną liczbę klinicznie istotnych zaostrzeń był mniejszy niż w kontroli, jednak różnice pomiędzy obydwiema grupami w ryzyku wystąpienia zaostrzeń okazały się nieistotne statystycznie (mniejsze liczebności obserwowane w analizowanych podgrupach).

W badaniu *Chanex 2010* odsetek chorych bez zaostrzeń choroby był nieco niższy w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej (45% vs 63,6%), ale różnice nie były znamienne pomiędzy tymi grupami (co może wynikać z niskiej liczebności grup badanych): RB = 0,71 (95% CI: 0,37; 1,44).

W badaniu *ETOPA* odsetek pacjentów wymagających leczenia systemowego kortykosteroidami, jak również odsetek pacjentów korzystających z antybiotyków był niższy w grupie otrzymującej omalizumab (odpowiednio 60,0% vs 65,3% oraz 36,5% vs 44,9%); w grupie leczonej tym lekiem odnotowano również mniejszy odsetek pacjentów wymagających nieplanowanej wizyty lekarskiej (37,4% vs 42,9%), czy też wizyty na oddziale pomocy doraźnej (15,7% vs 20,4%). Liczba pacjentów wymagających hospitalizacji była zbliżona między grupami (10,4% vs 10,2%). Pacjenci leczeni omalizumabem rzadziej musieli przerywać pracę lub naukę w szkole (lub rzadziej występowała u nich obniżona sprawność, w przypadku osób nie pracujących lub nie uczących się) – odsetek pacjentów zmuszonych przerwać swoje zajęcia był niższy w grupie omalizumabu (48,7% vs 55,1%). Dla żadnego z poszczególnych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą omalizumab a grupą otrzymującą wyłącznie standardową terapię, co jest zgodne z informacją podaną przez autorów publikacji, jednak zaznaczają oni, że badanie nie było zaprojektowane by wykazać różnice w poszczególnych zdarzeniach. Czas trwania poszczególnych zdarzeń był krótszy w grupie omalizumabu, ale różnice te nie były znamienne statystycznie w porównaniu do kontroli. Wyniki dla podgrupy pacjentów odpowiadających na omalizumab były podobne jak te w populacji ogólnej; pacjenci leczeni omalizumabem rzadziej korzystali z systemowych kortykosteroidów (63,4% vs 65,3%) oraz antybiotyków (39,4% vs 44,9%), jak również z wizyt lekarskich (39,4% vs 42,9%) oraz pomocy doraźnej na oddziale (12,7% vs 20,4%). Chorych wymagających hospitalizacji było mniej w grupie omalizumabu (8,5% vs 10,2%). W przypadku osób, którzy musieli przerwać pracę lub naukę, w grupie omalizumabu odsetki tych pacjentów były nieznacznie wyższe (56,3% vs 55,1%). Obserwowane różnice w odsetkach pacjentów doświadczających poszczególnych zdarzeń były nieistotne statystycznie. U chorych odpowiadających na leczenie omalizumabem, czas trwania poszczególnych zdarzeń był krótszy niż w grupie kontrolnej; różnice nie były znamienne statystycznie.

W badaniu *EXALT* po 32 tygodniach obserwacji **odnotowano poprawę (zmniejszenie wyniku ACQ) kontroli astmy, przy czym zmiana w grupie omalizumabu była większa niż w grupie kontroli** – różnica pomiędzy tymi grupami wyniosła **-0,87 (95% CI: -1,09; -0,65)** i była znamienna statystycznie ($p < 0,001$). Podobne wyniki odnotowano po 16 tygodniach leczenia: -0,67 (95% CI: -0,88; -0,46), $p < 0,001$. Autorzy badania *EXALT* zaznaczyli również, że w grupie chorych odpowiadających na leczenie w 16. tygodniu terapii, zmiany od wartości wyjściowej wyniku ACQ wyniosły -1,03 (95% CI: -1,18; -0,88) w 16 oraz -1,13 (95% CI: -1,30; -0,95) w 32 tygodniu u chorych otrzymujących omalizumab, oraz -0,42 (-0,75; -0,09) i -0,45 (95% CI: -0,83; -0,07) odpowiednio w 16. i 32. tygodniu w grupie kontrolnej – w obu przypadkach różnice wobec grupy kontrolnej były znamienne statystycznie ($p < 0,001$). Na końcu okresu obserwacji (16 tygodni) badania *Chanex 2010* odnotowano większy odsetek chorych z kontrolą astmy w grupie omalizumabu (25%) w porównaniu do grupy kontrolnej (9,1%), jednak nie stwierdzono różnicy w prawdopodobieństwie uzyskania kontroli choroby pomiędzy obydwoma grupami: RB = 2,75 (95% CI: 0,52; 16,97). Autorzy badania *Chanex 2010* przedstawili z kolei odsetek chorych z kontrolą astmy, rozumianą jako uzyskanie wyniku 0 według oceny ANAES (tzn. spełnienie wszystkich 6 kryteriów kontroli astmy). Na końcu okresu obserwacji (16 tygodni) badania *Chanex 2010* odnotowano większy odsetek chorych z kontrolą astmy w grupie omalizumabu (25%) w porównaniu do grupy kontrolnej (9,1%), jednak nie stwierdzono różnicy w prawdopodobieństwie uzyskania kontroli choroby pomiędzy obydwoma grupami: RB = 2,75 (95% CI: 0,52; 16,97).

Wizyty związane z astmą (zdefiniowane jako częstość wizyt) **około dwukrotnie rzadziej występowały w grupie otrzymującej omalizumab** (0,35 vs 0,83 w badaniu *EXALT* oraz 0,24 vs 0,43 w badaniu *INNOVATE*, omalizumab vs kontrola); lek ten istotnie zmniejszał ryzyko potrzeby korzystania z takich wizyt: częstość względna tego zdarzenia (omalizumab vs kontrola) wyniosła 0,40 (95% CI: 0,244; 0,654) oraz 0,561 (95% CI: 0,325; 0,968) odpowiednio dla badań *EXALT* oraz *INNOVATE* i wyniki te były znamienne statystycznie ($p < 0,001$ oraz $p = 0,038$); natomiast obliczony przez autorów tego raportu wskaźnik NNT (według sposobu opisanego powyżej, przy opisie klinicznie istotnych zaostrzeń astmy) wyniósł odpowiednio 2 oraz 6 (w zaokrągleniu do jednej osoby, obliczenie przedziałów ufności było niemożliwe), co oznacza że lecząc 2 lub 6 pacjentów omalizumabem zamiast wyłącznie zastosowania leczenia standardowego, unikamy dodatkowego przypadku konieczności pomocy medycznej ogółem. Również w przypadku poszczególnych rodzajów wizyt, składających się na ten punkt końcowy, obserwowano niższe częstości ich występowania w grupie otrzymującej omalizumab, jednak istotne różnice wobec kontroli odnotowano tylko w badaniu *EXALT*, dla częstości występowania hospitalizacji: częstość względna wyniosła 0,33 (95% CI: 0,118; 0,937), $p = 0,037$. W badaniu *EXALT* przedstawiono również wyniki dla tego punktu końcowego w podgrupie chorych odpowiadających na leczenie w 16 tygodniu badania. Wśród tych chorych, częstość hospitalizacji wyniosła 0,02 oraz 0,17 odpowiednio w grupach omalizumabu oraz kontrolnej; częstość względna wyniosła 0,118 (95% CI: 0,029; 0,475) i była znamienna statystycznie ($p = 0,003$). Podobnie, częstość ogólna wizyt była mniejsza w grupie omalizumabu: 0,22 vs 0,48; częstość względna wyniosła 0,454 (95% CI: 0,227;

0,908) co było istotnym statystycznie wynikiem ($p = 0,0026$). **Metaanaliza wykazała, że chorzy otrzymujący omalizumab rzadziej wymagali nieplanowanych wizyt związanych z astmą** – częstość ich występowania była o 53% mniejsza niż w grupie kontrolnej: 0,47 (95% CI: 0,32; 0,67) i różnice te były znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,3673$), co umożliwiło wykorzystanie w obliczeniach modelu efektów stałych. Częstość występowania hospitalizacji, według wyników metaanalizy, była o 55% mniejsza w grupie chorych otrzymujących omalizumab, w porównaniu do kontroli: 0,45 (95% CI: 0,24; 0,84) i obserwowane różnice okazały się znamienne statystycznie ($p = 0,0121$). Z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych ($p = 0,4546$) obliczenia wykonano w oparciu o model efektów stałych.

Chorzy otrzymujący omalizumab częściej uzyskiwali poprawę wyniku AQLQ o co najmniej 1 punkt, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej: 55,1% vs 25,0% (ETOPA) oraz 45,1% vs 24,9% (INNOVATE), w obu przypadkach różnice okazały się znamienne statystycznie (odpowiednio $p = 0,003$ oraz $p < 0,001$). W badaniu *ETOPA* wyróżniono również podgrupę chorych odpowiadających na omalizumab. W podgrupie tej omalizumab również istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku AQLQ wynoszącej przynajmniej 1 punkt: odsetki pacjentów uzyskujących taką poprawę wyniosły 73,5% (50/68) vs 25,0% (9/36) w grupie omalizumabu w porównaniu do kontroli, $RB = 2,94$ (95% CI: 1,74; 5,43), $NNT = 3$ (95% CI: 2; 4). Według wyniku metaanalizy Chorzy otrzymujący omalizumab wykazywali niemal dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania przynajmniej 1 punktowej poprawy wyniku AQLQ: $RB = 1,91$ (95% CI: 1,48; 2,47), wynik ten był znamieny statystycznie ($p < 0,0001$). Wskaźnik NNT wyniósł 5 (95% CI: 4; 7), co oznacza że lecząc 5 chorych omalizumabem dodanym do standardowej terapii, zamiast standardową terapią uzyskamy jeden dodatkowy przypadek poprawy wyniku AQLQ przynajmniej o 1 punkt. W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, gdyż heterogeniczność analizowanych danych nie była znamienna statystycznie ($p = 0,4892$).

Chorzy leczeni omalizumabem częściej uzyskiwali poprawę ogólnego wyniku AQLQ o co najmniej 1,5 punktu, w każdym z analizowanych badań: 45,9% vs 13,19% w przypadku próby *ETOPA*, 27,5% vs 17,1% w badaniu *INNOVATE* oraz 41,9% vs 2,8% w próbie *QUALITX*. W każdym z tych badań różnice pomiędzy analizowanymi grupami okazały się znamienne statystycznie ($p < 0,001$, $p = 0,011$ oraz $p < 0,001$, odpowiednio dla badań *ETOPA*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*). W przypadku badania *QUALITX* przedstawiono również ocenę po 12 tygodniach leczenia – w tym okresie nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W podgrupie chorych odpowiadających na omalizumab (badanie *ETOPA*) lek podobnie jak w ogólnej populacji istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku AQLQ wynoszącej przynajmniej 1,5 punktu, jednak efekt był większy: odsetki pacjentów uzyskujących taką poprawę wyniosły 60,3% (41/68) vs 13,9% (5/36) w grupie omalizumabu w porównaniu do kontroli, natomiast korzyść względna wyniosła 4,34 (95% CI: 2,04; 10,10), $NNT = 3$ (95% CI: 2; 4) – wyniki te były znamienne statystycznie. Metaanaliza danych wykazała większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku AQLQ o przynajmniej 1,5 punktu wśród chorych otrzymujących omalizumab, w porównaniu do chorych leczonych samą standardową terapią: $RB = 3,11$ (95% CI: 1,13; 8,60) i wynik ten był znamieny statystycznie ($p = 0,0286$). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 15), więc wprowadzając omalizumab do standardowej terapii u 4 chorych, zyskamy jeden dodatkowy przypadek poprawy wyniku oceny jakości życia o przynajmniej 1,5 punktu w porównaniu do samej standardowej terapii. Odnotowano znamieną heterogeniczność analizowanych danych ($p = 0,0194$), co wymusiło użycie w obliczeniach modelu efektów losowych.

W analizie klinicznej wnioskodawcy opisano również wyniki w postaci **całościowej oceny skuteczności (dane dotyczące odsetka chorych uzyskujących umiarkowaną, słabą skuteczność lub pogorszenie choroby podczas leczenia)**. W ocenie badaczy omalizumab okazał się korzystnie wpływać na ocenę skuteczności leczenia chorych – zarówno umiarkowana, jak również słaba skuteczność lub pogorszenie stanu chorego były stwierdzane rzadziej w przypadku tego leku, w porównaniu do standardowej terapii. Ryzyko względne wy-stąpienia takiej oceny było znamienne niższe, nawet do 83% w przypadku ryzyka pogorszenia astmy w badaniu *QUALITX*: $RR = 0,17$ (95% CI: 0,01; 0,97), $NNT = 24$ (95% CI: 5; 317), $p < 0,001$. Jedynie w przypadku badania *INNOVATE* nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia umiarkowanej oceny skuteczności leczenia: $RR = 1,00$ (95% CI: 0,74; 1,36). Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny wykonanej przez pacjentów – ryzyko oceny skuteczności leczenia jako słabej, lub powodującej pogorszenie astmy było znamienne ($p < 0,001$) niższe w przypadku chorych otrzymujących omalizumab. Nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie skuteczności jako umiarkowanej pomiędzy analizowanymi grupami w badaniu *INNOVATE*. W przypadku drugiego badania, *QUALITX*, autorzy zaznaczyli że różnice te były znamienne statystycznie ($p < 0,001$), wskazując na korzyść omalizumabu, jednak analiza na podstawie surowych danych wykonana przez autorów niniejszego raportu nie potwierdziła tych wyników: $RR = 0,70$ (95% CI: 0,31; 1,65) – obserwowane różnice wynikają najprawdopodobniej z rodzaju zastosowanych metod statystycznych dla obu analiz.

W ocenie uzyskania trwałej odpowiedzi albo jej braku według GETE, w grupie omalizumabu spośród chorych z odpowiedzią w 16. tygodniu, 171/187 (91,4%) odpowiadało również na leczenie w 32. tygodniu, (95% CI: 87,4%; 95,5%), natomiast prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 32. tygodniu jeśli chorych uzyskała taką w 16. tygodniu było 10,7 (95% CI: 8,01; 14,27) razy wyższe niż prawdopodobieństwo uzyskania braku odpowiedzi. Dodatkowo, chorzy odpowiadający na omalizumab w 16. tygodniu leczenia mieli 17,4 (95% CI: 8,64; 35,13) razy większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 32. tygodniu niż chorzy nie odpowiadający w 16. tygodniu. Prawdopodobieństwo wystąpienia trwałej odpowiedzi było o 42% wyższe w grupie omalizumabu: RB = 1,42 (95% CI: 1,15; 2,00), natomiast wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 4 (95% CI: 3; 9), co oznacza że lecząc 4 chorych omalizumabem w okresie 32 tygodni zamiast samą standardową terapią, uzyskamy jeden dodatkowy przypadek trwałej odpowiedzi na leczenie. Jednocześnie, trwały brak odpowiedzi na leczenie uzyskiwało mniej chorych otrzymujących omalizumab, 62,0% vs 90,5%, i różnice te były znamienne: RR = 0,68 (95% CI: 0,55; 0,83), NNT = 4 (95% CI: 3; 7).

W ocenie zmiany absolutnej wartości FEV1, w przypadku prób *ETOPA*, *Hoshino 2012* oraz *INNOVATE* obserwowano poprawę wartości FEV1 w grupach otrzymujących omalizumab (zmiana od wartości wyjściowej odpowiednio 0,16, 0,21 oraz 0,19), podczas gdy w kontroli parametr ten ulegał zmniejszeniu, bądź niewielkiej poprawie w porównaniu z omalizumabem (odpowiednio -0,15, 0,02 oraz 0,096), jednak w żadnym z tych badań nie przedstawiono oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami. W badaniu *Hoshino 2012* zaznaczono jednak, że zmiany od wartości wyjściowej w grupie omalizumabu były istotne ($p < 0,05$), podczas gdy w grupie kontrolnej nie zaobserwowano istotnych zmian. Również w badaniu *QUALITX* wartość FEV1 uległa poprawie w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu do kontroli – 0,13 vs -0,003 i różnice te były znamienne statystycznie, choć wynik zbliżał się do granicy istotności statystycznej ($p = 0,049$). Dodatkowo, w badaniu *QUALITX* wykonano również analizę dla tego punktu końcowego po 12 tygodniach leczenia – różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie ($p = 0,456$). W przypadku badania *EXALT* przedstawiono jedynie różnice wobec grupy kontrolnej – zmiana FEV1 była wyższa w grupie omalizumabu o 0,13 l (95% CI: 0,03; 0,23) i wynik ten był znamieny statystycznie ($p = 0,011$), istotne różnice stwierdzano już w 16. tygodniu tego badania ($p = 0,036$). W próbie *Chanez 2010* zaznaczono, że mediana zmiany od wartości wyjściowej FEV1 wyniosła 2,6% (zakres: -10; 60) w grupie omalizumabu, oraz 1,7% (zakres: -19; 7) w grupie kontrolnej, jednak różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie ($p = 0,312$). W podgrupie chorych odpowiadających na terapię omalizumabem, wyróżnionej w badaniu *ETOPA*, wyjściowa wartość FEV1 wynosiła 2,10 l (SD: 0,737) i zwiększyła się do 2,29 l (SD: 0,80) po roku leczenia, natomiast różnica wobec grupy kontrolnej wyniosła po tym okresie 0,36 l – nie podano jednak oceny istotności statystycznej tej różnicy.

W przypadku analizowanych badań, w grupach otrzymujących omalizumab odnotowano poprawę wartości odsetka należnej FEV1 w porównaniu do wartości wyjściowych, i w każdym z tych badań końcowe wartości odsetka należnej FEV1 w grupie omalizumabu były wyższe, niż w grupie kontrolnej. W większości badań różnice obserwowane pomiędzy analizowanymi grupami osiągnęły poziom istotności statystycznej, jedynie w próbie *Hoshino 2012* nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej tych różnic – zaznaczono jednak, że zmiana od wartości wyjściowej w grupie omalizumabu była znamienna statystycznie ($p < 0,01$), podczas gdy w grupie kontrolnej zmiany były nieistotne. Dodatkowo, w badaniu *EXALT* przedstawiono wyniki dla tego punktu końcowego po 16 tygodniach leczenia – podobnie jak w dłuższym okresie obserwacji, omalizumab znamienne zwiększał odsetek należnej wartości FEV1 w porównaniu do kontroli, różnice wyniosły 3,5 (95% CI: 0,5; 6,6) punktów procentowych i były znamienne statystycznie ($p = 0,024$). W przypadku podgrupy chorych odpowiadających na leczenie omalizumabem, wyróżnionej w badaniu *ETOPA*, odsetek należnej FEV1 wyniósł 73% w porównaniu do 60% w grupie kontrolnej, co stanowiło znamienne statystycznie różnicę ($p < 0,001$). W wyniku metaanalizy stwierdzono większą wartość odsetka należnej FEV1 na końcu okresu obserwacji w grupie omalizumabu, w porównaniu do leczenia kontrolnego: WMD = 4,87 (95% CI: 1,47; 8,27) i wynik ten był znamieny statystycznie ($p = 0,005$). Analizowane dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością ($p = 0,0523$), więc analizę wykonano w oparciu o model efektów losowych.

W ocenie zmiany wartości porannego PEF, w przypadku badania *Chanez 2010* obserwowano niewielkie pogorszenie mediany wyniku PEF u chorych otrzymujących omalizumab, przy poprawie tego parametru w grupie kontrolnej, natomiast w drugim badaniu wartość końcowa PEF w grupie omalizumabu była o 11,5 l/min wyższa niż w grupie kontrolnej, jednak w obu przypadkach różnice pomiędzy analizowanymi grupami okazały się nieistotne statystycznie ($p = 0,654$ w przypadku badania *Chanez 2010*, w przypadku próby *Hoshino 2012* przedział ufności obliczony dla różnicy wartości końcowych wskazywał na nieistotny wynik: 11,5 [95% CI: -50,28; 73,28]). W badaniu *Hoshino 2012* zaznaczono, że w grupie

omalizumabu zmiana od wartości wyjściowej była znamienna statystycznie ($p < 0,01$), w przeciwieństwie do grupy kontrolnej, gdzie nie stwierdzono istotnych zmian.

W ocenie poprawy objawów choroby, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej całkowitego wyniku oceny objawów astmy była istotna w porównaniu do kontroli ($p = 0,039$) w przypadku badania *INNOVATE*, jednak nie przedstawiono szczegółowych wartości (zaznaczono, że objawy uległy poprawie), również w badaniu *ETOPA* odnotowano istotną poprawę objawów choroby w grupie otrzymującej omalizumab: w populacji ogólnej, gdzie zmiana wyniku oceny objawów choroby wyniosła -6,7 wobec 0,5 w kontroli, różnice te były znamienne statystycznie ($p < 0,05$). W podgrupie pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem wynik ten był również istotny ($p < 0,001$), a zmiana od wartości wyjściowej wobec kontroli wyniosła -8,1 vs 0,5. W przypadku obu analiz wykonanych w ramach badania *Hanania 2011* różnica zmian pomiędzy analizowanymi grupami wskazywała na większą poprawę objawów astmy wśród chorych otrzymujących omalizumab, w porównaniu do kontroli: -0,26 (95% CI: -0,42; -0,10) oraz -0,26 (95% CI: -0,49; -0,01), odpowiednio dla analizy MEM oraz LOCF i w obu przypadkach wartości te wskazywały na znamienny statystycznie efekt ($p = 0,038$ dla analizy LOCF). Ponieważ jednak autorzy badania w przypadku analizy LOCF ten punkt końcowy rozpatrywali w powiązaniu z liczbą zużycia ratunkowych SABA (w przypadku brak istotności jednego z tych dwóch punktów końcowych, drugi rozpatrywano z progiem istotności $p < 0,025$), nie uznano wyniku za statystycznie istotny.

W ocenie zmiany tygodniowej liczby wybudzeń nocnych, w badaniu *Chanez 2010* nie odnotowano istotnych zmian w medianie tygodniowej liczby wybudzeń nocnych pomiędzy grupą otrzymującą omalizumab, a kontrolą: -0,6 vs -0,3, $p = 0,405$.

W ocenie zmiany w tygodniowej liczbie dni z upośledzeniem aktywności, w przypadku omalizumabu oraz grupy kontrolnej obserwowano podobną poprawę liczby dni z upośledzeniem codziennej aktywności – zmiana od wartości wyjściowej mediany liczby dni z upośledzeniem aktywności wyniosła -0,4 vs -0,3 odpowiednio dla obu tych grup, różnice nie były znamienne statystycznie ($p = 0,740$).

W ocenie liczby dni bez objawów astmy oraz dni z kontrolą objawów astmy, odsetek dni bez objawów astmy był najwyższy w subpopulacji pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem (45,8%), i był statystycznie istotnie ($p < 0,001$) wyższy zarówno od wyniku dla ogólnej populacji otrzymującej omalizumab (37,2%) oraz placebo (22,6%). Podobną zależność obserwowano dla dni z kontrolą objawów choroby: według pierwszej definicji, takich dni było istotnie więcej w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem (56,1%) w porównaniu do ogólnej grupy otrzymującej omalizumab (47,9%) oraz placebo (35,3%); $p < 0,001$ dla porównania pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem vs pozostałe grupy. Według drugiej definicji, również istotnie większą liczbę dni z kontrolą objawów ($p < 0,001$) obserwowano wśród pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem (50,8%) w porównaniu do ogólnej grupy omalizumabu (43,9%) oraz placebo (28,0%). W trakcie badania *Chanez 2010* odnotowano zmniejszenie dni z objawami choroby w grupie chorych otrzymujących omalizumab – mediana zmiany od wartości wyjściowej wyniosła -1,4 (zakres: -7; 3), w porównaniu do 0,0 (zakres: -4; 2) w grupie kontrolnej, jednak nie stwierdzono by różnice te były znamienne statystycznie ($p = 0,140$).

W ocenie liczby wziewów ratunkowych SABA na tydzień, w przypadku badania *Chanez 2010* autorzy nie stwierdzili znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w użyciu leków ratunkowych: zmiana mediany liczby wziewów SABA wyniosła 1,0 (zakres: -45; 17) w grupie omalizumabu, oraz 0,0 (zakres: -22; 4) w grupie kontrolnej, $p = 0,477$. W analizie MEM autorzy badania *Hanania 2011* wykazali znamienne zmniejszenie zużycia leków ratunkowych w grupie omalizumabu – różnice w dziennym użyciu albuterolu wobec grupy kontrolnej wyniosły -0,27 (95% CI: -0,49; -0,04) i były znamienne statystycznie. Zbliżony liczbowo wynik uzyskano w przypadku analizy LOCF, jednak nie wykazano znamiennych różnic pomiędzy grupami: -0,28 (95% CI: -0,60; 0,04), $p = 0,090$.

W ocenie zmiany zużycia doustnych kortykosteroidów, w przytoczonych wynikach badania *EXALT*, ogółem, 82 chorych (59 w grupie omalizumabu, oraz 23 w grupie kontrolnej) wymagało stosowania doustnych kortykosteroidów w ramach standardowej terapii. Nie stwierdzono różnic w wyjściowych charakterystykach chorych z obu grup. Podczas 32 tygodni terapii, dawka doustnych kortykosteroidów zmalała w grupie omalizumabu o 45%, podczas gdy w grupie kontrolnej wzrosła o 18,3%. Różnica pomiędzy grupami wyniosła więc 63,3 (95% CI: -93,08; -33,52) punktów procentowych i była istotna statystycznie ($p = 0,002$), co świadczy o znamiennym wpływie omalizumabu na zmniejszenie intensywności dodatkowego leczenia doustnymi kortykosteroidami. W grupie omalizumabu ogółem 37 (62,7%) chorych zakończyło ($n = 18$, 30,5%) dodatkowe leczenie doustnymi kortykosteroidami, lub zmniejszyło ich dawkę ($n = 19$, 32,2%), w porównaniu do 7 (30,4%, 4 zakończyło [17,4%], 3 zmniejszyło dawkę [13,0%]) chorych w grupie kontrolnej ($p = 0,013$). W grupie omalizumabu, chorzy którzy zakończyli terapię doustnymi kortykosteroidami do 16 tygodnia leczenia, wciąż nie używali tych leków w 32. tygodniu. W grupie 32 chorych, którzy kontynuowali/zwiększali dawkę doustnych kortykosteroidów do 16. tygodnia badania, u 6 wycofano te leki, natomiast u 7 zmniejszono ich

dawkę w okresie do 32. tygodnia. Większość chorych z grupy kontrolnej utrzymywała/zwiększała dawkę kortykosteroidów w 16. oraz 32. tygodniu badania, 65,2% vs 69,6%, odpowiednio.

W ocenie zmiany w liczbie **dni z nieobecnością w pracy lub szkole w okresie badania** podczas 16 tygodni obserwacji w nadaniu *Chanez 2010*, w obu grupach mediana liczby dni z nieobecnością w pracy lub szkole nie uległa zmianie: 0 (zakres: -10; 0) vs 0 (zakres 0; 1), choć zakresy wskazują na spadek takich dni w grupie omalizumabu oraz wzrost w grupie kontrolnej, jednak różnice pomiędzy tymi grupami nie były istotnie statystycznie ($p = 0,083$).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje na podstawie charakterystyk produktów leczniczych

Charakterystyki produktów leczniczych zawierają następujące informacje: „do kontrolowanych badań klinicznych, w których oceniano skuteczność produktu leczniczego Xolair, przydzielono losowo ponad 4 400 pacjentów z astmą. Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, **najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: odczyny w miejscu podania, w tym ból w miejscu podania, obrzęk, rumień i świąd oraz bóle głowy.** W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, mogącymi mieć związek z produktem leczniczym, były **ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu.** Większość tych działań miało przebieg łagodny lub umiarkowany.”

Do działań niepożądanych występujących u dzieci bardzo często ($\geq 1/10$ chorych) zalicza się gorączkę. Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występują: **bóle głowy, bóle w nadbrzuszu oraz reakcje w miejscu podania leku, takie jak obrzęk, zaczerwienie, ból, świąd.** Inne działania niepożądane występują rzadziej niż **1/1000 chorych.**

Informacje na podstawie badań RCT

Do porównawczej oceny bezpieczeństwa terapii omalizumabem włączono 5 badań klinicznych: *Chanez 2010*, *EXALT*, *Hanania 2011*, *INNOVATE* i *QUALITX*. W badaniach *EXALT* i *INNOVATE* stwierdzono, że większość obserwowanych działań niepożądanych (AE) miała charakter łagodny do umiarkowanego.

Omalizumab nie różnił się istotnie od grupy kontrolnej pod względem ryzyka występowania większości rozpatrywanych w badaniach działań niepożądanych, w tym: jakichkolwiek działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych (również z podziałem na związane i niezwiązane z astmą), działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami oraz zgonów związanych z leczeniem. W badaniach nie stwierdzono także klinicznie istotnych zmian w ocenie testów laboratoryjnych oraz parametrów życiowych.

Podczas stosowania omalizumabu zaobserwowano istotnie, **o 55% mniejsze, ryzyko występowania bakteryjnego zakażenia górnych dróg oddechowych** w odniesieniu do grupy kontrolnej, RR = 0,45 (95% CI: 0,22; 0,94), $p = 0,034$; NNT = 36 (95% CI: 19; 500). Dodatkowo, uwzględniając podział działań niepożądanych według układów narządów, odnotowano, że **terapia omalizumabem związana jest ze znamienne mniejszym ryzykiem występowania zaburzeń uszu i błędnika oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.** Ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych było odpowiednio o 61% i 25% mniejsze podczas leczenia omalizumabem niż w grupie kontrolnej, RR = 0,39 (95% CI: 0,19; 0,79), NNT = 28 (95% CI: 16; 102) i RR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,94), NNT = 14 (95% CI: 8; 69). Natomiast ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było ponad dwukrotnie wyższe w grupie chorych leczonych omalizumabem w porównaniu do kontroli: RR = 2,20 (95% CI: 1,19; 4,10), $p = 0,0124$, NNH = 48 (95% CI: 28; 167). Podobnie w przypadku bólu gardła ryzyko wystąpienia jest około 6,5-krotnie większe w grupie omalizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 6,54 (95% CI: 1,13; 38,76); NNH = 24 (95% CI: 13; 199).

Tabela 24 zawiera wyniki analizy bezpieczeństwa omalizumabu przeprowadzonej w analizie wnioskodawcy w oparciu o wyniki badań RCT.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej; na podstawie badań RCT włączonych do analizy wnioskodawcy.

Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe wymienione w opisie programu lekowego							
Punkt końcowy; jednostki wyników	Badanie (okres obserwacji)	Omalizumab n/N (%)	Kontrola	RR (95% CI), p	NNH (95% CI)	Metaanaliza	
						RR (95% CI), p; heterogeniczność	NNH (95% CI)
Co najmniej jedno działanie niepożądane	Chanez 2010 (16 tygodni)	11 /20 (55,0%)	7 /11 (63,6%)	0,86 (0,48; 1,70); NS	nd	1,03 (0,93; 1,14); heterogeniczność: IS (p = 0,0819)	nd
	EXALT (32 tygodnie)	184 /274 (67,2%)	69 /128 (53,9%)	1,25 (1,05; 1,51); bd	8 (5; 33)		
	Hanania 2011 (48 tygodni)	344 /428 (80,4%)	334 /420 (79,5%)	1,01 (0,94; 1,08); NS	nd		
	INNOVATE (28 tygodnie)	177 /245 (72,2%)	179 /237 (75,5%)	0,96 (0,86; 1,06); NS	nd		
Poważne działania niepożądane	Chanez 2010 (16 tygodni)	0 /20 (0,0%)	1 /11 (9,1%)	0,19 (0,02; 2,15); NS	nd	0,85 (0,64; 1,11); heterogeniczność: NS (p = 0,6874)	nd
	EXALT (32 tygodnie)	0 /274 (8,8%)	11 /128 (8,6%)	1,02 (0,53; 2,00); NS	nd		
	Hanania 2011 (48 tygodni)	40 /428 (9,3%)	44 /420 (10,5%)	0,89 (0,60; 1,34); NS	nd		
	INNOVATE (28 tygodnie)	29 /245 (11,8%)	37 /237 (15,6%)	0,76 (0,48; 1,19); NS	nd		
Poważne działania niepożądane związane z zaostrzeniem astmy	Chanez 2010 (16 tygodni)	0 /20 (0,0%)	1 /11 (9,1%)	0,19 (0,02; 2,15); NS	nd	nd	nd
Poważne działania niepożądane niezwiązane z astmą	EXALT (32 tygodnie)	18 /274 (6,6%)	7 /128 (5,5%)	1,20 (0,53; 2,76); NS	nd	nd	nd
Ciężkie działania niepożądane	EXALT (32 tygodnie) (Siergiejko 2011)	<i>ciężkie działania niepożądane zaobserwowano u większego odsetka chorych z grupy kontrolnej w porównaniu do pacjentów stosujących omalizumab. Większość obserwowanych ciężkich działań niepożądanych nie wystąpiła u więcej niż 1 chorego w żadnej z grup leczenia – wyjątek stanowią ciężkie bóle stawów, które stwierdzono u 2 chorych (5,4%) z grupy pacjentów przyjmujących omalizumab, którzy zredukowali lub zakończyli przyjmowanie doustnych kortykosteroidów</i>				nd	nd
Działania niepożądane związane z lekiem	INNOVATE (28 tygodnie)	29 /245 (11,8%)	22 /237 (9,3%)	1,28 (0,76; 2,15); NS	nd	nd	nd
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	EXALT (32 tygodnie)**	9 /274 (3,3%)	0 /128 (0,0%)	8,89 (0,91; 88,67); NS	nd	2,20 (1,19; 4,10), p = 0,0124; heterogeniczność: NS (p = 0,4136)	48 (28; 167)
	Hanania 2011 (48 tygodni)	16 /428 (3,7%)	10 /420 (2,4%)	1,57 (0,73; 3,36); NS	nd		
	INNOVATE (28 tygodnie)	11 /245 (4,5%)	4 /237 (1,7%)	2,66 (0,91; 7,83); NS	nd		
Zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych niezwiązanych z astmą	EXALT (32 tygodnie)	2*** /274 (0,7%)	0 /128 (0,0%)	2,34 (0,21; 26,00); NS	nd	nd	nd
Zakończenie leczenia z powodu zaostrzenia astmy	Chanez 2010 (16 tygodni)	1 /20 (5,0%)	2* /11 (18,2%)	0,28 (0,04; 1,94); NS	nd	0,30 (0,07; 1,21), p = 0,09; heterogeniczność: NS (p = 0,9329)	nd
	EXALT (32 tygodnie)	2 /274 (0,7%)	3* /128 (2,3%)	0,31 (0,06; 1,55); NS	nd		
Zapalenie nosogardzieli	Chanez 2010 (16 tygodni)	0 /20 (0,0%)	1 /11 (9,1%)	0,19 (0,02; 2,15); NS	nd	1,32 (0,87; 2,00), p = 0,198; heterogeniczność: NS (p = 0,1805)	nd
	EXALT (32 tygodnie)	38 /274 (13,9%)	9 /128 (7,0%)	1,97 (1,01; 3,93); bd	15 (8; 1019)		
	INNOVATE (28 tygodnie)	24 /245 (9,8%)	22 /237 (9,3%)	1,06 (0,61; 1,82); NS	nd		
Nieżyt nosa	Chanez 2010 (16 tygodni)	3 /20 (15,0%)	1 /11 (9,1%)	1,65 (0,27; 11,01); NS	nd	nd	nd
Zapalenie zatok	Chanez 2010 (16 tygodni)	1 /20 (5,0%)	0 /11 (0,0%)	1,68 (0,15; 20,00); NS	nd	0,74 (0,43; 1,28), p = 0,2841; heterogeniczność: NS (p = 0,8541)	nd
	EXALT (32 tygodnie)	10 /274 (3,6%)	7 /128 (5,5%)	0,67 (0,27; 1,67); NS	nd		
	INNOVATE (28 tygodnie)	14 /245 (5,7%)	18 /237 (7,6%)	0,75 (0,39; 1,46); NS	nd		
Ostre zapalenie zatok	Chanez 2010 (16 tygodni)	1 /20 (5,0%)	0 /11 (0,0%)	1,68 (0,15; 20,00); NS	nd	nd	nd
Zapalenie oskrzeli	Chanez 2010 (16 tygodni)	1 /20 (5,0%)	1 /11 (9,1%)	0,55 (0,06; 5,04); NS	nd	0,66 (0,30; 1,46),	nd

Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe wymienione w opisie programu lekowego							
Punkt końcowy; jednostki wyników	Badanie (okres obserwacji)	Omalizumab n/N (%)	Kontrola	RR (95% CI), p	NNH (95% CI)	Metaanaliza	
						RR (95% CI), p; heterogeniczność	NNH (95% CI)
	EXALT (32 tygodnie)	13 /274 (4,7%)	9 /128 (7,0%)	0,67 (0,30; 1,51); NS	nd	p = 0,3057; heterogeniczność: NS (p = 0,886)	
Zakażenia dróg oddechowych	EXALT (32 tygodnie)	7 /274 (2,6%)	5 /128 (3,9%)	0,65 (0,22; 1,93); NS	nd	nd	nd
Zakażenia dolnych dróg oddechowych	EXALT (32 tygodnie)	16 /274 (5,8%)	9 /128 (7,0%)	0,83 (0,39; 1,80); NS	nd	1,00 (0,65; 1,55); p=0,9927; heterogeniczność: NS (p = 0,5751)	nd
	INNOVATE (28 tygodnie)	27 /245 (11,0%)	24 /237 (10,1%)	1,09 (0,65; 1,82); NS	nd		
Zakażenia górnych dróg oddechowych	EXALT (32 tygodnie)	17 /274 (6,2%)	6 /128 (4,7%)	1,32 (0,56; 3,21); NS	nd	1,01 (0,56; 1,82) p = 0,9693; heterogeniczność: NS (p = 0,4315)	nd
	INNOVATE (28 tygodnie)	11 /245 (4,5%)	13 /237 (5,5%)	0,82 (0,38; 1,76); NS	nd		
Bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych	EXALT (32 tygodnie)	9 /274 (3,3%)	6 /128 (4,7%)	0,70 (0,27; 1,86); NS	nd	0,45 (0,22; 0,94), p = 0,034; heterogeniczność: NS (p = 0,5937)	36 (19; 500)
	INNOVATE (28 tygodnie)	4 /245 (1,6%)	13 /237 (5,5%)	0,30 (0,10; 0,85); bd	26 (13; 163)		
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	EXALT (32 tygodnie)	7 /274 (2,6%)	5 /128 (3,9%)	0,65 (0,22; 1,93); NS	nd	nd	nd
Ból głowy	Chanez 2010 (16 tygodni)	3 /20 (15,0%)	1 /11 (9,1%)	1,65 (0,27; 11,01); NS	nd	1,13 (0,73; 1,75), p = 0,5937; heterogeniczność: NS (p = 0,1793)	nd
	EXALT (32 tygodnie)	34 /274 (12,4%)	9 /128 (7,0%)	1,76 (0,89; 3,55); NS	nd		
	INNOVATE (28 tygodnie)	17 /245 (6,9%)	22 /237 (9,3%)	0,75 (0,41; 1,36); NS	nd		
Kaszel	EXALT (32 tygodnie)	14 /274 (5,1%)	4 /128 (3,1%)	1,64 (0,58; 4,67); NS	nd	1,00 (0,53; 1,90), p = 0,9894; heterogeniczność: NS (p = 0,2543)	nd
	INNOVATE (28 tygodnie)	10 /245 (4,1%)	13 /237 (5,5%)	0,74 (0,34; 1,63); NS	nd		
Grypa	Chanez 2010 (16 tygodni)	1 /20 (5,0%)	0 /11 (0,0%)	1,68 (0,15; 20,00); NS	nd	1,21 (0,66; 2,21), p = 0,5372; heterogeniczność: NS (p = 0,361)	nd
	EXALT (32 tygodnie)	18 /274 (6,6%)	4 /128 (3,1%)	2,10 (0,77; 5,86); NS	nd		
	INNOVATE (28 tygodnie)	11 /245 (4,5%)	13 /237 (5,5%)	0,82 (0,38; 1,76); NS	nd		
Nudności	Chanez 2010 (16 tygodni)	2 /20 (10,0%)	0 /11 (0,0%)	2,80 (0,29; 30,51); NS	nd	0,62 (0,28; 1,37), p = 0,2354; heterogeniczność: NS (p = 0,4334)	nd
Pokrzywka	Chanez 2010 (16 tygodni)	0 /20 (0,0%)	1 /11 (9,1%)	0,19 (0,02; 2,15); NS	nd		
	Hanania 2011 (48 tygodni)	9 /428 (2,1%)	13 /420 (3,1%)	0,68 (0,30; 1,54); NS	nd		
Reakcje w miejscu iniekcji	Hanania 2011 (48 tygodni)	5 /428 (1,2%)	13 /420 (3,1%)	0,38 (0,14; 1,01); NS	nd	1,22 (0,11; 13,05), p = 0,8667; heterogeniczność: IS (p = 0,0033)	nd
	INNOVATE (28 tygodnie)	13 /245 (5,3%)	3 /237 (1,3%)	4,19 (1,30; 13,60)	25 (13; 105)		
Bóle mięśni	Chanez 2010 (16 tygodni)	1 /20 (5,0%)	0 /11 (0,0%)	1,68 (0,15; 20,00); NS	nd	nd	nd
Bóle stawów	Chanez 2010 (16 tygodni)	0 /20 (0,0%)	1 /11 (9,1%)	0,19 (0,02; 2,15); NS	nd	1,73 (0,02; 148,09) p = 0,8087; heterogeniczność: NS (p = 0,034)	nd
	EXALT (32 tygodnie)	15 /274 (5,5%)	0 /128 (0,0%)	14,51 (1,51; 142,38)	20 (11; 35)		

Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe wymienione w opisie programu lekowego							
Punkt końcowy; jednostki wyników	Badanie (okres obserwacji)	Omalizumab n/N (%)	Kontrola	RR (95% CI), p	NNH (95% CI)	Metaanaliza	
						RR (95% CI), p; heterogeniczność	NNH (95% CI)
Ból w nadbrzuszu	Chanex 2010 (16 tygodni)	1 /20 (5,0%)	0 /11 (0,0%)	1,68 (0,15; 20,00); NS	nd	0,91 (0,30; 2,78), p = 0,8667; heterogeniczność: NS (p = 0,6719)	nd
	EXALT (32 tygodnie)	7 /274 (2,6%)	4 /128 (3,1%)	0,82 (0,26; 2,58); NS	nd		
Choroba refluksowa przełyku	Chanex 2010 (16 tygodni)	2 /20 (10,0%)	1 /11 (9,1%)	1,10 (0,16; 8,03); NS	nd	0,87 (0,30; 2,54), p = 0,8008; heterogeniczność: NS (p = 0,822)	nd
	EXALT (32 tygodnie)	7 /274 (2,6%)	4 /128 (3,1%)	0,82 (0,26; 2,58); NS	nd		
Ból pleców	Chanex 2010 (16 tygodni)	2 /20 (10,0%)	0 /11 (0,0%)	2,80 (0,29; 30,51); NS	nd	1,03 (0,34; 3,07), p = 0,9627; heterogeniczność: NS (p = 0,4455)	nd
	EXALT (32 tygodnie)	7 /274 (2,6%)	4 /128 (3,1%)	0,82 (0,26; 2,58); NS	nd		
Dreszcze	Chanex 2010 (16 tygodni)	2 /20 (10,0%)	0 /11 (0,0%)	2,80 (0,29; 30,51); NS	nd	nd	nd
Zmęczenie	Chanex 2010 (16 tygodni)	2 /20 (10,0%)	0 /11 (0,0%)	2,80 (0,29; 30,51); NS	nd	nd	nd
Zakażenia wirusowe	Chanex 2010 (16 tygodni)	2 /20 (10,0%)	0 /11 (0,0%)	2,80 (0,29; 30,51); NS	nd	nd	nd
Zapalenie spojówek	Chanex 2010 (16 tygodni)	1 /20 (5,0%)	1 /11 (9,1%)	0,55 (0,06; 5,04); NS	nd	nd	nd
Zapalenie migdałków	Chanex 2010 (16 tygodni)	1 /20 (5,0%)	0 /11 (0,0%)	1,68 (0,15; 20,00); NS	nd	nd	nd
Wymioty	Chanex 2010 (16 tygodni)	1 /20 (5,0%)	0 /11 (0,0%)	1,68 (0,15; 20,00); NS	nd	5,88 (0,76; 45,73), p = 0,0904; heterogeniczność: NS (p = 0,388)	nd
	EXALT (32 tygodnie)	10 /274 (3,6%)	0 /128 (0,0%)	9,83 (1,01; 97,62)	30 (16; 144)		
Zawroty głowy	Chanex 2010 (16 tygodni)	0 /20 (0,0%)	1 /11 (9,1%)	0,19 (0,02; 2,15); NS	nd	nd	nd
Grzybicze zakażenie jamy ustnej	Chanex 2010 (16 tygodni)	0 /20 (0,0%)	1 /11 (9,1%)	0,19 (0,02; 2,15); NS	nd	nd	nd
Reakcje anafilaktyczne	Hanania 2011 (48 tygodni)	1 /428 (0,2%)	2 /420 (0,5%)	0,49 (0,06; 3,73); NS	nd	nd	nd
Nowotwory	Hanania 2011 (48 tygodni)	1 /428 (0,2%)	3 /420 (0,7%)	0,33 (0,05; 2,27); NS	nd	nd	nd
Reakcje nadwrażliwości	Hanania 2011 (48 tygodni)	7 /428 (1,6%)	12 /420 (2,9%)	0,57 (0,23; 1,40); NS	nd	nd	nd
Trombocytopenia	Hanania 2011 (48 tygodni)	2 /428 (0,5%)	2 /420 (0,5%)	0,98 (0,17; 5,54); NS	nd	nd	nd
Działania niepożądane związane z krwawieniem	Hanania 2011 (48 tygodni)	16 /428 (3,7%)	17 /420 (4,0%)	0,92 (0,48; 1,78); NS	nd	nd	nd
Ból gardła	EXALT (32 tygodnie)	14 /274 (5,1%)	1 /128 (0,8%)	6,54 (1,13; 38,76)	24 (13; 199)	nd	nd
Zapalenie gardła	EXALT (32 tygodnie)	8 /274 (2,9%)	4 /128 (3,1%)	0,93 (0,31; 2,88); NS	nd	nd	nd
Gorączka	EXALT (32 tygodnie)	10 /274 (3,6%)	2 /128 (1,6%)	2,34 (0,59; 9,42); NS	nd	nd	nd
Nadciśnienie tętnicze	EXALT (32 tygodnie)	10 /274 (3,6%)	2 /128 (1,6%)	2,34 (0,59; 9,42); NS	nd	nd	nd
Parametry życiowe oraz badania laboratoryjne	<i>W badaniach EXALT i INNOVATE nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w ocenie wyników testów laboratoryjnych oraz parametrów życiowych (w badaniu INNOVATE w trakcie stosowania omalizumabu). Także w próbie INNOVATE nie odnotowano klinicznie znamienych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych</i>					nd	nd
Zakażenia i zarażenia	Chanex 2010 (16 tygodni)	8 /20 (40,0%)	4 /11 (36,4%)	1,10 (0,46; 2,96)	nd	1,04 (0,94; 1,15), p = 0,4644; Q = 0,9044; fixed	nd
	Hanania 2011 (48 tygodni)	276 /428 (64,5%)	261 /420 (62,1%)	1,04 (0,94; 1,15)	nd		nd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Chanex 2010 (16 tygodni)	5 /20 (25,0%)	1 /11 (9,1%)	2,75 (0,52; 16,97)	nd	1,18 (0,89; 1,57), p = 0,2608; Q = 0,4007; fixed	nd
	Hanania 2011 (48 tygodni)	82 /428 (19,2%)	70 /420 (16,7%)	1,15 (0,86; 1,52)	nd		nd

Wyniki analizy skuteczności – punkty końcowe wymienione w opisie programu lekowego							
Punkt końcowy; jednostki wyników	Badanie (okres obserwacji)	Omalizumab n/N (%)	Kontrola	RR (95% CI), p	NNH (95% CI)	Metaanaliza	
						RR (95% CI), p; heterogeniczność	NNH (95% CI)
Zaburzenia układu nerwowego	Chanez 2010 (16 tygodni)	3 /20 (15,0%)	1 /11 (9,1%)	1,65 (0,27; 11,01)	nd	1,31 (0,96; 1,79), p = 0,0873; Q = 0,8304; fixed	nd
	Hanania 2011 (48 tygodni)	77 /428 (18,0%)	58 /420 (13,8%)	1,30 (0,95; 1,78)	nd		nd
Zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji	Chanez 2010 (16 tygodni)	3 /20 (15,0%)	0 /11 (0,0%)	3,93 (0,43; 41,01)	nd	1,55 (0,57; 4,23), p = 0,3891; Q = 0,0904; random	nd
	Hanania 2011 (48 tygodni)	50 /428 (11,7%)	55 /420 (13,1%)	0,89 (0,62; 1,27)	nd		
	INNOVATE (28 tygodni)	12 /245 (4,9%)	4 /237 (1,7%)	2,90 (1,00; 8,45)	nd		
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Chanez 2010 (16 tygodni)	2 /20 (10,0%)	1 /11 (9,1%)	1,10 (0,16; 8,03)	nd	nd	nd
	Hanania 2011 (48 tygodni)	71 /428 (16,6%)	88 /420 (21,0%)	0,79 (0,60; 1,05)	nd	nd	nd
Zaburzenia oczu	Chanez 2010 (16 tygodni)	1 /20 (5,0%)	1 /11 (9,1%)	0,55 (0,06; 5,04)	nd	nd	nd
	Hanania 2011 (48 tygodni)	16 /428 (3,7%)	20 /420 (4,8%)	0,79 (0,42; 1,48)	nd	nd	nd
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Chanez 2010 (16 tygodni)	0 /20 (0,0%)	1 /11 (9,1%)	0,19 (0,02; 2,15)	nd	nd	nd
	Hanania 2011 (48 tygodni)	50 /428 (11,7%)	48 /420 (11,4%)	1,02 (0,71; 1,48)	nd	nd	nd
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	Hanania 2011 (48 tygodni)	7 /428 (1,6%)	12 /420 (2,9%)	0,57 (0,23; 1,40)	nd	nd	nd
Zaburzenia serca	Hanania 2011 (48 tygodni)	5 /428 (1,2%)	10 /420 (2,4%)	0,49 (0,18; 1,36)	nd	nd	nd
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	Hanania 2011 (48 tygodni)	2 /428 (0,5%)	0 /420 (0,0%)	4,91 (0,44; 54,55)	nd	nd	nd
Zaburzenia uszu i błędnika	Hanania 2011 (48 tygodni)	10 /428 (2,3%)	25 /420 (6,0%)	0,39 (0,19; 0,79)	28 (16; 102)	nd	nd
Zaburzenia endokrynologiczne	Hanania 2011 (48 tygodni)	2 /428 (0,5%)	4 /420 (1,0%)	0,49 (0,11; 2,28)	nd	nd	nd
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hanania 2011 (48 tygodni)	3 /428 (0,7%)	1 /420 (0,2%)	2,94 (0,42; 20,51)	nd	nd	nd
Zaburzenia układu immunologicznego	Hanania 2011 (48 tygodni)	9 /428 (2,1%)	16 /420 (3,8%)	0,55 (0,25; 1,21)	nd	nd	nd
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych	Hanania 2011 (48 tygodni)	53 /428 (12,4%)	50 /420 (11,9%)	1,04 (0,73; 1,49)	nd	nd	nd
Badania lekarskie (z ang. <i>investigations</i>)	Hanania 2011 (48 tygodni)	31 /428 (7,2%)	23 /420 (5,5%)	1,32 (0,79; 2,22)	nd	nd	nd
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	Hanania 2011 (48 tygodni)	22 /428 (5,1%)	19 /420 (4,5%)	1,14 (0,63; 2,05)	nd	nd	nd
Nowotwory łagodne, złośliwe oraz niesklasyfikowane (włączając cysty i polipy)	Hanania 2011 (48 tygodni)	6 /428 (1,4%)	7 /420 (1,7%)	0,84 (0,30; 2,37)	nd	nd	nd
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	Hanania 2011 (48 tygodni)	0 /428 (0,0%)	1 /420 (0,2%)	0,33 (0,03; 3,97)	nd	nd	nd
Zaburzenia psychiatryczne	Hanania 2011 (48 tygodni)	34 /428 (7,9%)	21 /420 (5,0%)	1,59 (0,94; 2,68)	nd	nd	nd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Hanania 2011 (48 tygodni)	8 /428 (1,9%)	8 /420 (1,9%)	0,98 (0,38; 2,50)	nd	nd	nd
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Hanania 2011 (48 tygodni)	13 /428 (3,0%)	10 /420 (2,4%)	1,28 (0,58; 2,82)	nd	nd	nd
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Hanania 2011 (48 tygodni)	93 /428 (21,7%)	122 /420 (29,0%)	0,75 (0,59; 0,94)	14 (8; 69)	nd	nd
Zaburzenia naczyniowe	Hanania 2011 (48 tygodni)	23 /428 (5,4%)	15 /420 (3,6%)	1,50 (0,81; 2,82)	nd	nd	nd
Zgony związane z leczeniem	EXALT (32 tygodnie)	0 /274 (0,0%)	1 /128 (0,0%)	0,16 (0,01; 1,89); NS	nd	0,23 (0,02; 2,11), p = 0,1936; heterogeniczność: NS (p = 0,7481)	nd
	Hanania 2011 (48 tygodni)	0 /428 (0,0%)	1 /420 (0,2%)	0,33 (0,03; 3,97); NS	nd		

bd – brak danych; IS – istotność statystyczna; nd – nie dotyczy; NS – nieistotne statystycznie;

* jeden przypadek sklasyfikowano jako poważne działanie niepożądane; ** w badaniu podano liczbę chorych kończących leczenie z powodu działań niepożądanych niezwiązanych z astmą (z ang. *non-asthma adverse events*); działania te obejmowały: ból stawów, ból mięśni, ból kończyn, wzrost stężenia glukozy we krwi, obniżenie temperatury ciała, nadciśnienie, niedociśnienie, ból głowy, ciąża, nadmierne miesiączki, oraz pokrzywka; *** działania obejmowały: ból w klatce piersiowej i ból stawów u jednego chorego oraz nowotwór piersi u drugiego chorego;

Informacje na podstawie badań dostarczających danych dotyczących efektywności praktycznej omalizumabu – najistotniejsze informacje z analizy wnioskodawcy

W badaniu PERSIST odsetek chorych raportujących przynajmniej jedno działanie niepożądane wyniósł 55,6% dla 12 miesięcy okresu obserwacji, natomiast w Cazzola 2010 o tym samym okresie obserwacji – 6,7%. W badaniach Korn 2009 i XCLUSIVE, w okresie 6 miesięcy, 35,7% i 20% chorych zgłaszało wystąpienie działań niepożądanych (odpowiednio 16,7% i 10,6% zdarzeń uznano za związane z leczeniem). Natomiast w badaniu o najdłuższym okresie obserwacji (24 miesiące, Vennera 2012) działania niepożądane wystąpiły u 11,4% pacjentów leczonych omalizumabem. W badaniu PERSIST stwierdzono, że większość odnotowanych działań niepożądanych była zgodna z oczekiwanym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej występowały zaburzenia oddechowe, głównie zaostrzenia astmy i zakażenia dróg oddechowych zgodne z przebiegiem choroby lub zakażeniami towarzyszącymi. W badaniu Vennera 2012 chorzy najczęściej zgłaszali bóle stawów i bóle głowy, a liczba raportowanych działań niepożądanych zmniejszała się w czasie w trakcie podawania omalizumabu.

Ciężkie (severe) działania niepożądane odnotowano u około 24% chorych w badaniach Korn 2009 i PERSIST (u 7,5% ciężkie działania niepożądane uznano za związane z leczeniem), w próbie Vennera 2012 nie odnotowano takich działań niepożądanych. Natomiast poważne (serious) działania niepożądane wystąpiły u 11% chorych próby XCLUSIVE, a w Cazzola 2010 odnotowano 1 przypadek poważnych działania niepożądane w postaci reakcji w miejscu wstrzyknięcia (chory zakończył leczenie).

We wszystkich badaniach podano informacje na temat wycofywania omalizumabu z terapii. Ogółem najwięcej chorych (prawie połowa, 45,6%) zakończyło leczenie w badaniu PERSIST. Jedna trzecia chorych (32,5%) zakończyła stosowanie omalizumabu w badaniu Korn 2009 (16,8% po 4 miesiącach, 18,3% po 6). W próbach XCLUSIVE i Vennera 2012 odsetek chorych kończących terapię omalizumabem wynosił 18,5% i 18%, natomiast najmniej pacjentów zakończyło stosowanie omalizumabu w badaniu Cazzola 2010 (8,5%). Najczęstszą przyczyną przerywania stosowania omalizumabu była niewystarczająca skuteczność (w Korn 2009, XCLUSIVE i Vennera 2012). W próbie PERSIST podobny odsetek chorych przestał przyjmować omalizumab z powodu niewystarczającej skuteczności oraz działań niepożądanych (13,3% i 12,0%).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania omalizumabu na podstawie informacji opublikowanych przez instytucje URPL, EMA, FDA.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

Nie odnaleziono jakichkolwiek komunikatów bezpieczeństwa dotyczących omalizumabu.

European Medicines Agency (EMA)

Informacje przedstawiane przez EMA:

- **najczęstsze działania niepożądane (obserwowane u 1 do 10 na 100 chorych) u chorych w wieku ≥12 lat: ból głowy, odczyn w miejscu iniekcji, w tym obrzęk, zaczerwienienie, ból i swędzenie;**
- najczęstsze działania niepożądane (u > 1 na 10 chorych) u chorych < 12 roku życia: ból głowy i gorączka;
- omalizumab nie powinien być stosowany u chorych z nadwrażliwością na substancję czynną lub któryś z pozostałych składników leku
- W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 5446 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii produktem Xolair. Do najczęstszych należały: **zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia (44,9% chorych), zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (33,5%) i zakażenia oraz zarażenia (20,1%).**

Food and Drug Administration (FDA)

Według autorów analizy wnioskodawcy informacje przedstawiane przez FDA w raporcie FDA 2003 (opracowanym na podstawie danych producenta oraz badań klinicznych, obejmujących pacjentów leczonych z powodu astmy alergicznej, jak również alergicznego nieżytu nosa oraz alergicznych chorób skóry), nie wnoszą nowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania omalizumabu w populacji docelowej.

W raporcie FDA 2007 przedstawiono następujące informacje:

- **przypadki anafilaksji** występowały u chorych już po pierwszej dawce preparatu, ale miały także miejsce około roku po rozpoczęciu regularnego przyjmowania preparatu; uwagi na ryzyko wystąpienia anafilaksji, chorzy powinni być ściśle monitorowani przez odpowiedni okres czasu po administracji leku,

a personel medyczny podający Xolair powinien być przygotowany na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej zagrażającej życiu;

- na podstawie badań klinicznych stwierdzono, że **najbardziej poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Xolair była anafilaksja (u 3 spośród 3507 pacjentów) i nowotwory złośliwe (0,5% przy stosowaniu produktu Xolair wobec 0,2% w grupie kontrolnej);**
- **najczęstszymi działaniami niepożądanymi** zaobserwowanymi u pacjentów leczonych produktem Xolair były: **reakcje w miejscu podania leku (45%), zakażenia wirusowe (23%), infekcje górnych dróg oddechowych (20%), zapalenie zatok (16%), bóle głowy (15%) oraz zapalenie gardła (11%);** powyższe działania niepożądane były odnotowywane z tą samą częstością zarówno w grupie pacjentów poddanych terapii produktem Xolair, jak i w grupie kontrolnej; były to najczęstsze działania niepożądane wymagające interwencji klinicznej (np. przerwania leczenia produktem Xolair lub włączenia innych leków w celu leczenia działań niepożądanych).

Raporty po wprowadzeniu leku na rynek.

Anafilaksja. W oparciu o spontaniczne raporty i ekspozycję około 57 300 chorych na produkt Xolair w okresie od czerwca 2003 r. do grudnia 2006 roku oszacowano, że reakcje anafilaktyczne związane ze stosowaniem produktu Xolair wystąpiły u co najmniej 0,2% pacjentów. Kryteria rozpoznania anafilaksji obejmowały: udział skóry lub błon śluzowych, obturacja dróg oddechowych i/lub spadek ciśnienia krwi z lub bez powiązanych objawów oraz czasowy związek z administracją preparatu bez innej przyczyny możliwej do zidentyfikowania. Objawami raportowanych przypadków anafilaksji były: skurcz oskrzeli, niedociśnienie, omdlenia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy gardła lub języka, duszności, kaszel, uciski w klatce piersiowej i/lub obrzęk skóry. Działania niepożądane związane z układem oddechowym odnotowano w przypadku 89% epizodów reakcji anafilaktycznych, a niedociśnienie i omdlenia w 14% przypadków. 15% obserwowanych reakcji anafilaktycznych było przyczyną hospitalizacji chorych. Wywiad w kierunku wcześniejszych epizodów anafilaksji niezwiązanych z przyjmowaniem produktu Xolair występował u 24% zgłoszonych przypadków. Spośród opisanych reakcji anafilaktycznych, 39% wystąpiło podczas pierwszej dawki leku, 19% podczas drugiej, 10% podczas trzeciej, a reszta w czasie kolejnych aplikacji preparatu. W jednym przypadku reakcja anafilaktyczna wystąpiła po 39 dawkach leku, kiedy po okresie 3 miesięcy przerwy w podawaniu leku (po 19 miesiącach ciągłego leczenia) nastąpiło wznowienie terapii. **Czas do wystąpienia reakcji alergicznych był następujący:**

- do 30 minut – 35% przypadków;
- więcej niż 30 minut i mniej niż 60 minut – 16% przypadków;
- więcej niż 60 minut i mniej niż 90 minut – 2% przypadków;
- więcej niż 90 minut i mniej niż 120 minut – 6% przypadków;
- więcej niż 2 godziny i mniej niż 6 godzin – 5% przypadków;
- więcej niż 6 godzin i mniej niż 12 godzin – 14% przypadków;
- więcej niż 12 godzin i mniej niż 24 godziny – 8% przypadków;
- więcej niż 24 godziny i mniej niż 4 dni – 5% przypadków;
- w 9% przypadków czas do wystąpienia anafilaksji był nieznan.

U 23 pacjentów, u których odnotowano reakcje anafilaktyczne wznowiono terapię produktem Xolair i u 18 z nich ponownie wystąpiły objawy anafilaksji. Dodatkowo u 4 pacjentów po ponownym włączeniu leczenia produktem Xolair również wystąpiły reakcje anafilaktyczne, mimo, że wcześniej jedynym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leku była tylko pokrzywka.

Układ hematologiczny. Po wprowadzeniu preparatu Xolair na rynek zaobserwowano występowanie ciężkiej trombocytopenii.

Skóra i przydatki skórne. Po wprowadzeniu preparatu Xolair na rynek zaobserwowano występowanie przypadków wypadania włosów.

W roku 2009 FDA poinformowała o wstępnych wynikach, sugerujących zwiększoną liczbę epizodów sercowo- oraz mózgowo-naczyniowych w grupach pacjentów leczonych przy pomocy omalizumabu, w porównaniu do grup kontrolnych, które nie otrzymywały tego leku. Analizy wstępne wyników toczonego się badania *EXCELS* wskazują na dysproporcję w liczbie przypadków choroby niedokrwiennej serca, arytmii, kardiomiopatii i niewydolności serca, nadciśnienia płucnego, chorób naczyniowo-mózgowych, epizodów zatorowych, zakrzepowych oraz związanych z zakrzepowym zapaleniem żył wśród chorych przyjmujących omalizumab w porównaniu do grupy pacjentów nie otrzymujących leku (*FDA 2009*).

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych.

W ramach analizy efektywności klinicznej oceniono skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania omalizumabu u pacjentów z niekontrolowaną ciężką astmą alergiczną. Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem zarówno skuteczności klinicznej jak i skuteczności praktycznej. Skuteczność kliniczną przeprowadzono w oparciu o 7 badań RCT: 3 badania oceniające omalizumab dołączony do leczenia standardowego w porównaniu z placebo dołączonym do leczenia standardowego oraz 4 badania oceniające omalizumab dołączony do leczenia standardowego w porównaniu z wyłącznie leczeniem standardowym. Badania RCT zostały przeprowadzone we względnie krótkim horyzoncie nieprzekraczającym 52 tygodni. Skuteczność praktyczną analizowano na bazie 5 prospektywnych badań obserwacyjnych, z horyzontem czasowym nieprzekraczającym 24 miesięcy, w trakcie których oceniono skuteczność i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej „*real-life*”. W 4 badaniach podano informację, że była to ocena po wprowadzeniu leku do obrotu na terenie krajów Unii Europejskiej (Niemiec, Włoch i Hiszpanii).

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono analizę jakościową oraz ilościową wyszukanych informacji naukowych zgodnie z zasadami przeprowadzenia przeglądu systematycznego. W trakcie prac nad analizą weryfikacyjną nie zidentyfikowano czynników wpływających negatywnie na wiarygodność wyników.

Skuteczność kliniczna

Wykazano, że omalizumab istotnie poprawia jakość życia (według kwestionariusza AQLQ) w porównaniu z grupą kontrolną (korzyść względna = 1,51; 95% CI: 1,12-2,031 p=0,0072). Omalizumab zwiększa także prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako bardzo dobra lub dobra skuteczność według GETE) zarówno w ocenie badaczy (korzyść względna = 2,36; 95% CI 1,20-4,66; p = 0,013) jak i pacjentów (korzyść względna = 1,91; 95% CI 1,24-2,94; p = 0,036). Dołączenie omalizumabu do leczenia standardowego nie wpływa na występowanie zaostrzeń astmy ogółem, jednak redukuje częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy oraz odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zaostrzenia astmy. Dołączenie omalizumabu wpływa pozytywnie na kontrolę astmy mierzoną kwestionariuszem ACQ. Stosowanie omalizumabu wiąże się ze zmniejszeniem wizyt związanych z astmą (wizyty ogółem oraz hospitalizacje). Omalizumab wpływa pozytywnie na wyniki dotyczące FEV1 (średnia wartość FEV1, odsetek należną wartością FEV1) nie wpływa jednak na szczytowy przepływ wydechowy oraz PEF. Stosowanie omalizumabu wpływa na obniżenie zużycia doustnych kortykosteroidów.

Omalizumab nie różnił się istotnie od grupy kontrolnej pod względem ryzyka występowania większości rozpatrywanych w badaniach działań niepożądanych, w tym: jakichkolwiek działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych (również z podziałem na związane i niezwiązane z astmą), działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami oraz zgonów związanych z leczeniem. W badaniach nie stwierdzono także klinicznie istotnych zmian w ocenie testów laboratoryjnych oraz parametrów życiowych. W trakcie stosowania omalizumabu odnotowano mniejsze ryzyko wystąpienia bakteryjnego zakażenia dróg oddechowych. Natomiast ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było ponad dwukrotnie wyższe w grupie chorych leczonych omalizumabem.

Skuteczność praktyczna

Stosowanie omalizumabu zmniejszyło (o około 9%) odsetek chorych z zaostrzeniami astmy oraz częstość występowania zaostrzeń astmy (z 3-5/pacjent/rok do około 1/pacjent/rok). Omalizumab poprawiał funkcję płuc oraz powodował istotny wzrost natężonej objętości wydechowej pierwszo sekundowej. Stosowanie omalizumabu powodowało zmniejszenie objawów astmy. Omalizumab zmniejszał liczbę medycznych wizyt związanych z astmą, poprawiał jakość życia (AQLQ). Stosowanie omalizumabu pozwoliło osiągnąć większemu odsetkowi pacjentów odpowiedź dobrą lub bardzo dobrą (według GETE).

Najczęściej występowały zaburzenia oddechowe, głównie zaostrzenia astmy i zakażenia dróg oddechowych zgodne z przebiegiem choroby lub zakażeniami towarzyszącymi. W jednym z badań chorzy najczęściej zgłaszali bóle stawów i bóle głowy, a liczba raportowanych działań niepożądanych zmniejszyła się w czasie w trakcie podawania omalizumabu.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie omalizumabu

FDA zwraca uwagę na możliwe przypadki anafilaksji w reakcji na podanie omalizumabu. Zaleca się zatem aby chorzy po podaniu leku, byli przez pewien czas monitorowani. W roku 2009 FDA poinformowała o wstępnych wynikach, sugerujących zwiększoną liczbę epizodów sercowo- oraz mózgowo-naczyniowych w grupach pacjentów leczonych przy pomocy omalizumabu, w porównaniu do grup kontrolnych, które nie otrzymywały tego leku. Analizy wstępne wyników toczącego się badania *EXCELS* wskazują na dysproporcję

w liczbie przypadków choroby niedokrwiennej serca, arytmii, kardiomiopatii i niewydolności serca, nadciśnienia płucnego, chorób naczyniowo-mózgowych, epizodów zatorowych, zakrzepowych oraz związanych z zakrzepowym zapaleniem żył wśród chorych przyjmujących omalizumab w porównaniu do grupy pacjentów nie otrzymujących leku.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie badań ekonomicznych i pełnych raportów HTA. Przeszukano bazy informacji medycznych Cochrane Library oraz Medline (przez PubMed), a także zasoby internetu (z wykorzystaniem wyszukiwarki (google.com) oraz piśmiennictwo odnalezionych opracowań. Według wyszukiwania, opartego na zapytaniu [(omalizumab OR Xolair) AND (cost OR economic*)], z datą ostatniego wyszukiwania 6 stycznia 2010 r., zakwalifikowano ostatecznie 6 analiz opłacalności (kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności) omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy Wu 2007, Brown 2007, Brown 2007a, Dewilde 2006, Jones 2009. Opis głównych założeń oraz wyników analiz ekonomicznych przedstawia Tabela 25.

Wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne porównywały sytuację stosowania leczenia standardowego i dołączenia omalizumabu do leczenia standardowego. Każda z analiz była analizą kosztów-użyteczności, uwzględniającą wpływ omalizumabu na jakość życia. Za wyjątkiem analizy Wu 2007, wykonanej dla horyzontu czasowego 10 lat, wszystkie analizy ekonomiczne przeprowadzono dla horyzontu dożywotniego. Źródła danych dotyczących skuteczności zaczerpnięto z badań klinicznych INNOVATE (Jones 2009, Brown 2007a, Dewilde 2006) lub ETOPA (Brown 2007a) albo z przeglądów systematycznych (Wu 2007). Populacje rozważane w analizach ekonomicznych dotyczyły pacjentów z przewlekłą ciężką astmą alergiczną.

We wnioskach analiz Jones 2009 i Dewilde 2006 stwierdzono, że omalizumab może stanowić opłacalną strategię leczenia ciężkiej astmy alergicznej. Oszacowania przeprowadzone w analizie Wu 2007 doprowadziły do konkluzji, że leczenie omalizumabem nie jest opłacalne dla większości pacjentów z ciężką astmą. Natomiast omalizumab jest opcją opłacalną według autorów analiz Brown 2007 i Brown 2007a.

Tabela 25. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Jones 2009 Wielka Brytania	(1) leczenie standardowe z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów (ICS) i długo działających beta 2-mimetyków (LABA) (2) omalizumab + leczenie standardowe z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów (ICS) i długo działających beta 2-mimetyków (LABA)	Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o model Markowa; publikacja opisuje analizę przedstawioną przez producenta leku Xolair® we wniosku do brytyjskiej agencji NICE oraz krytyczną ocenę analizy dokonaną przez grupę ERG (Evidence Review Group) działającą w ramach NICE; analiza stanowiła podstawę rekomendacji dla finansowania leczenia omalizumabem w Anglii i Walii Horyzont: dożywni (40 lat); Perspektywa: płatn ka; Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i wyników Populacja: przewlekła, ciężka astma, niewystarczająco kontrolowana mimo zastosowania wziewnych kortykosteroidów (ICS), długo działających beta 2-mimetyków (LABA) i ewentualnie dodatkowych leków (populacja zgodna z badaniem INNOVATE oraz wskazaniami do zastosowania leku w krajach Unii Europejskiej); Źródła danych dotyczących skuteczności omalizumabu: badanie INNOVATE	Analiza porównawcza: W analizie podstawowej przeprowadzonej w populacji PITT badania INNOVATE, koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość wyniósł 30 647 £. Współczynnik ICER w podgrupie pacjentów „wysokiego ryzyka” (hospitalizowanych w poprzednim roku z powodu zaostrzenia astmy) wyniósł 26 509 £. Największy wpływ na wyniki analizy miało założenie braku śmiertelności z powodu istotnych klinicznie zaostrzeń astmy (ICER = 73 177 £ / QALY). Przeprowadzona przez ERG dodatkowa analiza wrażliwości wykazała największą wrażliwość wyników na założenie alternatywnych użyteczności oraz kosztu jednostkowego omalizumabu. Koszt za jednostkę QALY uzyskany w analizie probabilistycznej (populacja INNOVATE PITT) wyniósł 31 713 £ (95% CI: 23 178 £; 48 236 £), 50% prawdopodobieństwem kosztowej efektywności przy założeniu WTP w wysokości 32 000 £/QALY. Wnioski autorów: Leczenie omalizumabem może stanowić opłacalną strategię leczenia ciężkiej astmy alergicznej.
Wu 2007 Stany Zjednoczone	(1) leczenie standardowe z zastosowaniem wziewnych glikokortykosteroidów (ICS) i leków doraźnych (np. krótko działających beta2-mimetyków) (2) omalizumab + leczenie standardowe z zastosowaniem wziewnych glikokortykosteroidów (ICS) i leków doraźnych (np. krótko działających beta2-mimetyków)	Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o model Markowa (adaptacja modelu <i>Asthma Policy Model</i> , opisanego w <i>Paltiel 2001</i>) Populacja: przewlekła, ciężka astma; Horyzont: 10 lat; Perspektywa: społeczna; Dyskontowanie: koszty i wyniki na poziomie 3% Źródła danych dotyczących skuteczności omalizumabu: przegląd systematyczny Cochrane Airways Group, badania RCT	Leczenie standardowe: Średnia długość życia dorosłych pacjentów (wiek > 18 lat) w horyzoncie 10 lat wynosi 9,17 lat (7,95 lat po dyskontowaniu), a ilość zyskanych miesięcy skorygowanych o jakość (QAM) - 78.33 (wartość dyskontowana). Łączne koszty wyniosły 16 000 \$. Omalizumab + leczenie standardowe: Przeżycie całkowite w grupie omalizumabu było bardzo zbliżone do grupy standardowej, natomiast ilość zyskanych QAM wzrosła do 80,01 QAM. Łączne koszty wyniosły 131 000 \$. Analiza porównawcza: Dodanie omalizumabu do terapii standardowej ciężkiej astmy wydłuża przeżycia w pełnym zdrowiu o 1,7 miesiąca, a koszt zyskania dodatkowej jednostki QALY wynosi 821 000 \$. Zakładając 5-krotnie wyższą wyjściową częstość ostrych epizodów astmy, współczynnik ICER wynosi 491 000 \$ / QALY. Wnioski autorów: Leczenie omalizumabem nie jest opłacalne dla większości pacjentów z ciężką astmą.
Brown 2007 Kanada	(1) leczenie standardowe z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów (ICS), długo działających beta 2-mimetyków (LABA) i ewentualnie dodatkowych leków kontrolujących chorobę (2) omalizumab + leczenie standar-	Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o model Markowa (adaptacja modelu opisanego w publikacji <i>Dewilde 2006</i>) Populacja: przewlekła, ciężka astma – subpopulacja pacjentów otrzymujących wziewne kortykosteroidy (ICS), długo działające beta 2-mimetyki (LABA) i ewentualnie dodatkowe leki; Horyzont: dożywni;	Leczenie standardowe: Koszty całkowite oraz efekty zdrowotne uzyskane w grupie leczenia standardowego wyniosły odpowiednio 27 403 € i 6,49 QALY w dożywnim horyzoncie. Analiza porównawcza: Koszty inkrementalne wynikające z dodania omalizumabu do standardowej terapii ciężkiej astmy wyniosły 33 854 €, a dodatkowy efekt zdrowotny wyniósł 1,08 QALY. Zyskanie dodatkowego QALY kosztuje 31 209 € (95% CI: 27 739 €; 40 840 €).

Badanie	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
	dowe z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów (ICS), długo działających beta 2-mimetyków (LABA) i ewentualnie dodatkowych leków kontrolujących chorobę	<p>Perspektywa: płatn ka; Dyskontowanie: koszty i wyniki na poziomie 5% Źródła danych dotyczących skuteczności omalizumabu: badanie ETOPA (IA04); dodatkowo INNOVATE</p>	<p>Przyjmując próg opłacalności dla technologii medycznych na poziomie 35 000 €, leczenie omalizumabem jest kosztowo-efektywne z prawdopodobieństwem 69,7%. W jednokierunkowej analizie wrażliwości uzyskano wartości współczynn ka ICER w zakresie od 23 762 € (brak dyskontowania) do 66 443 € (nie uwzględnienie śmiertelności związanej z astmą).</p> <p>Wnioski autorów: Leczenie omalizumabem jest opłacalne w populacji chorych z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną.</p>
Brown 2007a Holandia	<p>1) leczenie standardowe z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów (ICS), długo działających beta 2-mimetyków (LABA) i ewentualnie dodatkowych leków kontrolujących chorobę</p> <p>(2) omalizumab + leczenie standardowe z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów (ICS), długo działających beta 2-mimetyków (LABA) i ewentualnie dodatkowych leków kontrolujących chorobę</p>	<p>Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o model Markowa (adaptacja modelu opisanego w publikacji <i>Dewilde 2006</i>) Horyzont: dożywotni; Perspektywa: brak informacji; Dyskontowanie: Brak informacji Populacja: przewlekła, ciężka astma – subpopulacja pacjentów otrzymujących wziewne kortykosteroidy (ICS), długo działające beta 2-mimetyki (LABA) i ewentualnie dodatkowe leki; Źródła danych dotyczących skuteczności omalizumabu: 2 warianty analizy: (1) badanie INNOVATE (2) badanie ETOPA (IA04)</p>	<p>Analiza porównawcza: (1) Przyjmując jako źródło danych o skuteczności wyniki badania INNOVATE, koszt zyskania dodatkowego QALY wynosi 44 910 € (95% CI: 33 389 €; 73 875 €). (2) Przyjmując jako źródło danych o skuteczności wyniki badania ETOPA, koszt zyskania dodatkowego QALY wynosi 26 694 € (95% CI: 18 480 €; 68 924 €). Zakładając próg opłacalności dla technologii medycznych na poziomie 40 000 €, leczenie omalizumabem jest kosztowo-efektywne z prawdopodobieństwem 89%.</p> <p>Wnioski autorów: Leczenie omalizumabem jest opłacalne w populacji chorych z ciężką, przewlekłą astmą oskrzelową. Wyniki uzyskane w oparciu o naturalistyczne badanie ETOPA wydają się lepiej przybliżać efektywność praktyczną omalizumabu.</p>
Dewilde 2006 Szwecja	<p>(1) leczenie standardowe z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów (ICS), długo działających beta 2-mimetyków (LABA) i ewentualnie dodatkowych leków kontrolujących chorobę</p> <p>(2) omalizumab + leczenie standardowe z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów (ICS), długo działających beta 2-mimetyków (LABA) i ewentualnie dodatkowych leków kontrolujących chorobę</p>	<p>Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o model Markowa Horyzont: dożywotni; Perspektywa: społeczna; Dyskontowanie: 3% Populacja: przewlekła, ciężka astma – subpopulacja pacjentów otrzymujących wziewne kortykosteroidy (ICS), długo działające beta 2-mimetyki (LABA) i ewentualnie dodatkowe leki; Źródła danych dotyczących skuteczności omalizumabu: badanie INNOVATE</p>	<p>Leczenie standardowe: Koszty całkowite oraz efekty zdrowotne uzyskane w grupie leczenia standardowego wyniosły odpowiednio 52 702 € i 11,60 QALY w dożywotnim horyzoncie.</p> <p>Analiza porównawcza: Koszty inkrementalne wynikające z dodania omalizumabu do standardowej terapii ciężkiej astmy wyniosły 42 754 €, a dodatkowy efekt zdrowotny wyniósł 0,76 QALY. Zyskanie dodatkowego QALY kosztuje 56 091 € (95% CI: 31,328 €; 120,552 €). Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała największą wrażliwość wyników na zmiany śmiertelności związanej z astmą, horyzontu czasowego analizy oraz stopy dyskontowej. W przypadku braku dyskontowania ICER wyniósł 44 858 €/QALY, a w przypadku nie uwzględnienia śmiertelności z powodu astmy - 131 130 €/QALY.</p> <p>Wnioski autorów: Leczenie omalizumabem może stanowić opłacalną strategię leczenia ciężkiej astmy alergicznej.</p>

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania omalizumabu (Xolair®) w leczeniu wspomagającym przewlekłej, ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej, nieskutecznie kontrolowanej pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów β₂. Na analizę ekonomiczną składały się: analiza kosztów-użyteczności, analiza wrażliwości (trzy typy: jednokierunkowa, wielokierunkowa oraz probabilistyczna).

Analiza ekonomiczna zawierała przegląd badań ekonomicznych oraz przegląd publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia.

Technika analityczna

Zastosowaną w opracowaniu techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA), której wynik stanowi koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wyrażony jako iloraz różnicy kosztów oraz różnicy lat życia skorygowanych o jakość:

$$ICER = \frac{\text{koszt}_{OMA+ST} - \text{koszt}_{ST}}{QALY_{OMA+ST} - QALY_{ST}}$$

Porównywane interwencje

- omalizumab dodany do standardowej farmakoterapii przewlekłej ciężkiej astmy alergicznej, niekontrolowanej pomimo przyjmowania wysokich dawek ICS w skojarzeniu z LABA,
- standardowej farmakoterapii przewlekłej ciężkiej astmy alergicznej, niekontrolowanej pomimo przyjmowania wysokich dawek ICS w skojarzeniu z LABA.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach względem perspektywy:

- perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne,
- perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i pacjenta.

Horyzont czasowy

Przyjęto horyzont równy 40 lat. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto, że średnia wieku pacjenta rozpoczynającego leczenie omalizumabem wynosi 40 lat, zatem obliczenia w modelu przeprowadzono do osiągnięcia pacjenta wieku 80 lat lub do momentu uprzedniego zgonu (jeśli zgon nastąpił przed 80 rokiem życia).

Dyskontowanie

Roczną stopę dyskontową przyjęto na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. W analizie wrażliwości rozważano trzy warianty: (1) roczna stopa dyskontowa dla kosztów oraz wyników zdrowotnych na poziomie 5%, (2) roczna stopa na poziomie 5% dla kosztów oraz 0% dla wyników zdrowotnych oraz (3) brak dyskontowania kosztów oraz wyników zdrowotnych.

Założenia dotyczące dyskontowania są zgodne z Wytycznymi AOTM.

Koszty

W analizie wnioskodawcy ujęto bezpośrednie koszty medyczne, na które składały się następujące kategorie:

- koszty nabycia oraz podania omalizumabu;
- koszty farmakoterapii standardowej;
- koszty leczenia istotnych klinicznie zaostrzeń astmy;
- koszty monitorowania leczenia w programie lekowym, obejmujące diagnostykę podczas kwalifikacji i trwania programu oraz monitorowanie skuteczności leczenia;
- koszty rutynowych wizyt u lekarza (w grupie leczenia standardowego) lub oceny klinicznej (po zakończeniu udziału w programie leczenia omalizumabem).

Źródła danych na temat kosztów zostały wybrane zgodnie z perspektywą analizy ekonomicznej (wykorzystano Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz Zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia).

Ceny zbytu netto produktów leczniczych Xolair® są zgodne z wnioskiem o objęcie refundacją oraz ustalenie ceny.

Model

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy obliczenia przeprowadzono w modelu farmakoekonomicznym „Cost-Effectiveness Model and Budget Impact Model of XOLAIR® (omalizumab) vs. Best Standard Care (ICS + LABA) for the Treatment of Severe Persistent, Uncontrolled Asthma” dostarczonym przez firmę Novartis. Według informacji przedstawionych w analizie wnioskodawcy „model został wykonany pierwotnie dla warunków brytyjskich z przeznaczeniem do jego adaptacji w innych krajach, a walidację modelu przeprowadzono m.in. w ramach oceny wniosku dotyczącego finansowania leku Xolair® w Anglii i Walii przez agencję NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE/TA133 2007)”. Model został dostosowany do warunków polskich w zakresie oceny kosztów i zużytych zasobów. W porównaniu z modelem oryginalnym „model rozbudowano dodatkowo o możliwość uwzględnienia czasowego utrzymywania się skuteczności po zakończeniu leczenia omalizumabem oraz powrotu pacjentów do terapii omalizumabem w przypadku pogorszenia klinicznego”. Model farmakoekonomiczny, poprzez odwzorowanie przebiegu choroby, przy dokładności odwzorowania na poziomie wyznaczonym dostępnymi danymi dotyczącymi kosztów jak i efektywności klinicznej, pozwala oszacować, z niepewnością określoną niepewnością danych i założeń, koszty oraz wyniki zdrowotne porównywanych interwencji. W modelu farmakoekonomicznym pacjent może znajdować się w danym momencie tylko w jednym z przyjętych stanów zdrowotnych. Co pewien okres czasu (nazywany cyklem modelu; w analizie wnioskodawcy cykl modelu wynosi 3 miesiące) pacjent może przechodzić pomiędzy stanami modelu z określonym prawdopodobieństwem. W każdym ze stanów chorobowych pacjent generuje pewne koszty oraz wyniki zdrowotne. Po upływie horyzontu czasowego (w analizie wnioskodawcy horyzont wynosi 40 lat) koszty oraz wyniki zdrowotne wygenerowane w trakcie przebywania w stanach zdrowotnych w ciągu wszystkich cykli modelu są sumowane.

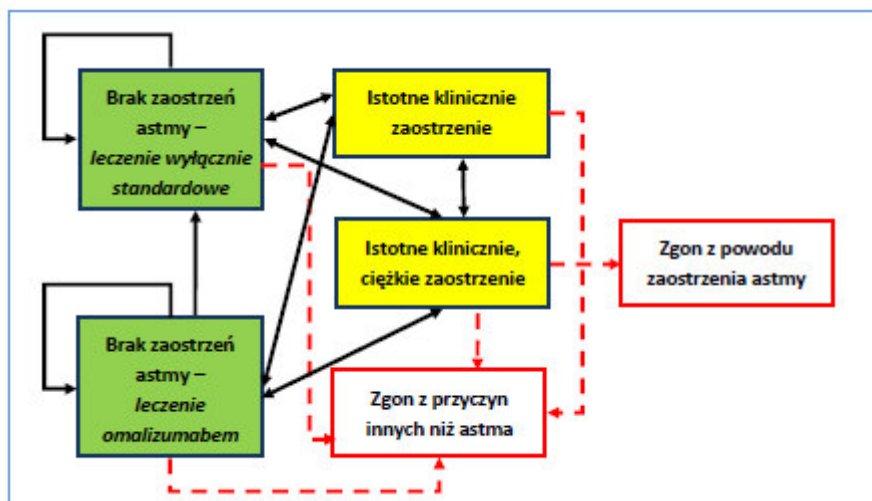
Model farmakoekonomiczny został dostarczony przez wnioskodawcę. Model miał formę skoroszytu kalkulacyjnego Excel.

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne:

- brak zaostrzeń astmy (omalizumab + leczenie standardowe albo wyłącznie leczenie standardowe): stan obejmujący okres wolny od objawów astmy oraz okres w którym występują codzienne objawy (poranne, nocne lub dzienne) z wyłączeniem istotnych klinicznie zaostrzeń choroby;
- istotne klinicznie zaostrzenie astmy, lekkie/umiarkowane: stan określony w oparciu o zdefiniowane poziomy epizodów zaostrzenia w badaniu INNOVATE; istotne klinicznie zaostrzenie astmy oznacza pogorszenie objawów astmy, wymagające podania ratunkowo ogólnoustrojowych kortykosteroidów doustnych lub dożylnych;
- istotne klinicznie zaostrzenie astmy, ciężkie: zdefiniowane jako zaostrzenie wymagające podania ratunkowo ogólnoustrojowych kortykosteroidów doustnych lub dożylnych, wymagające hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym, przy czym dodatkowo wartość PEF lub FEV1 jest mniejsza niż 60% wartości maksymalnej dla chorego;
- zgon z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy;
- zgon z przyczyn innych niż astma.

Wykres 1 przedstawia schemat przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi w modelu farmakoekonomicznym wnioskodawcy.

Wykres 1. Schemat przejść pomiędzy stanami zdrowotnymi w modelu farmakoekonomicznym wnioskodawcy



Źródło: analiza ekonomiczna wnioskodawcy.

W modelu przyjęto, że ocena skuteczności (odpowiedź na leczenie) dokonywana przez lekarza prowadzącego według skali GETE (skuteczność określona jako ocena bardzo dobra albo dobra), jest przeprowadzona w 16. tygodniu leczenia. Kolejna ocena skuteczności i bezpieczeństwa następuje po 52 tygodniach terapii oraz po 102 tygodniach (ocena końcowa w programie). Pacjenci, u których stwierdzono brak bardzo dobrej albo dobrej (według skali GETE) odpowiedzi na leczenie przerywają leczenie i przechodzą do leczenia standardowego, a ich ryzyka istotnych klinicznie zaostrzeń zwiększają się do poziomu oszacowanego dla grupy standardowej.

W modelu przyjęto, że zgodnie z projektem programu lekowego dla omalizumabu leczenie produktem leczniczym Xolair® trwa maksymalnie przez okres dwóch lat, po którym to okresie pacjenci przechodzą do leczenia standardowego. Konserwatywnie założono, iż skuteczność omalizumabu redukuje się do poziomu leczenia standardowego natychmiast po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Xolair® (wariant analizy uwzględniający możliwość utrzymania skuteczności przez pewien okres po zakończeniu leczenia omalizumabem wykonano w ramach analizy wrażliwości).

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że do leczenia omalizumabem pacjenci są kwalifikowani jednokrotnie w ciągu życia. Projekt programu lekowego zakłada ocenę kliniczną pacjenta przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w programie i możliwość ponownej kwalifikacji do programu w razie spełnienia kryteriów włączenia do programu, w analizie wrażliwości rozważono także wariant, w którym pewien odsetek chorych powraca do terapii omalizumabem w ramach programu lekowego.

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że efekt omalizumabu utrzymuje się na stałym poziomie przez cały okres leczenia, a ryzyko przyszłych zaostrzeń astmy jest niezależne od występowania epizodów zaostrzeń w poprzednich cyklach. Przytoczone w analizie ekonomicznej wnioskodawcy dowody dotyczące długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu obejmują okres trzech lat (*Chuchalin 2005, Chung 2005*) i wskazują na utrzymującą się skuteczność leczenia przy braku dodatkowych działań niepożądanych. Według tych danych wycofania z leczenia występują przede wszystkim we wczesnej fazie terapii i związane są z brakiem odpowiedzi na leczenie.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy dane dotyczące efektywności klinicznej zaczerpnięto z [REDACTED], dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z opublikowanych wyników badań oceny użyteczności oraz jakości życia.

Zmianę parametrów oraz założeń modelu rozważano w ramach analiz: jednokierunkowej analizy wrażliwości, wielokierunkowej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości jednokierunkowej i wielokierunkowej przetestowano wpływ zakresów wartości parametrów na wyniki analizy ekonomicznej. Natomiast w probabilistycznej analizie wrażliwości wyznaczono rozrzut wyników zdrowotnych i kosztów oraz 95% CI wokół współczynnika ICER oraz 95% CI wokół ceny progowej zbytu netto za dawkę 150 mg.

Tabela 26. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość – analiza podstawowa	Wartość – analiza wrażliwości	Rozkład prawdopodobieństwa	Źródło												
Koszty																
koszt nabycia omalizumabu: opakowanie 75 mg	cena zbytu netto: [redacted] cena hurtowa brutto: [redacted]	Nie modyfikowano	Wartość stała	informacje wnioskodawcy												
koszt nabycia omalizumabu: opakowanie 150 mg	cena zbytu netto: [redacted] cena hurtowa brutto: [redacted]	Nie modyfikowano	Wartość stała	informacje wnioskodawcy												
Dawkowanie produktu Xolair (badanie INNOVATE)	<table border="0"> <tr> <td>Dawkowanie</td> <td>Odsetek pacjentów (n/N)</td> </tr> <tr> <td>375 mg x 2 /miesiąc</td> <td>10,5% (22 / 209)</td> </tr> <tr> <td>300 mg x 2 /miesiąc</td> <td>17,2% (36 / 209)</td> </tr> <tr> <td>225 mg x 2 /miesiąc</td> <td>19,1% (40 / 209)</td> </tr> <tr> <td>300 mg x 1 /miesiąc</td> <td>32,1% (67 / 209)</td> </tr> <tr> <td>150 raz x 1 /miesiąc</td> <td>21,1% (44 / 209)</td> </tr> </table>	Dawkowanie	Odsetek pacjentów (n/N)	375 mg x 2 /miesiąc	10,5% (22 / 209)	300 mg x 2 /miesiąc	17,2% (36 / 209)	225 mg x 2 /miesiąc	19,1% (40 / 209)	300 mg x 1 /miesiąc	32,1% (67 / 209)	150 raz x 1 /miesiąc	21,1% (44 / 209)	Wariant 1. [redacted] Wariant 2. 25% pacjentów stosuje dawkę pośrednią 225 mg 2 razy w miesiącu, natomiast 75% – dawkę 300 mg raz w miesiącu	Rozkład Dirichleta (wielowymiarowy odpowiednik rozkładu beta) z parametrami określonymi liczbami pacjentów w badaniu INNOVATE, stosującym dany schemat dawkowania	Analiza podstawowa: INNOVATE Wariant 1: dane [redacted] Wariant 2: (nie podano źródła)
Dawkowanie	Odsetek pacjentów (n/N)															
375 mg x 2 /miesiąc	10,5% (22 / 209)															
300 mg x 2 /miesiąc	17,2% (36 / 209)															
225 mg x 2 /miesiąc	19,1% (40 / 209)															
300 mg x 1 /miesiąc	32,1% (67 / 209)															
150 raz x 1 /miesiąc	21,1% (44 / 209)															
Udział zużytych opakowań w dawce 150 mg do opakowań w dawce 75mg	[redacted] VAT=8%, marża hurtowa=6%) 104 zł/jedno podanie	Nie modyfikowano	Wartość stała	Informacja od wnioskodawcy												
Koszt podania omalizumabu	(„przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod świadczenia 5.08.06.0000004)	Nie modyfikowano	Wartość stała	Założenie własne autorów analizy wnioskodawcy												
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]												
Koszt farmakoterapii standardowej	perspektywa NFZ+pacjent: 356,48 zł/dzień perspektywa NFZ: 260,37 zł/dzień	0 zł/dzień; dziesięciokrotność wartości z analizy podstawowej	Wartość stała	Grupy leków wchodzące w skład farmakoterapii: INNOVATE; Dawkowanie: GINA 2011, charakterystyki produktów leczniczych; Ceny leków: komunikaty DGL ws kwot refundacji oraz Obwieszczenia MZ												
Koszt związane z ordynowaniem farmakoterapii standardowej (wizyty ambulatoryjne)	48,82 zł/porada (4 porady roczne)	Nie modyfikowano	Wartość stała	Średnią z wartości punktowych dotyczących wizyt 1-go i 2-go stopnia na podstawie												
Koszty leczenia istotnego klinicznie zaostrzenia astmy	Lekkie/umiarkowane: 320,32 zł (leczenie ambulatoryjne); Ciężkie: 2 548 zł (leczenie szpitalne)	Wariant 1.: koszt każdego zaostrzenia równy kosztowi zaostrzenia lekkiego/umiarkowanego (320,32 zł) Wariant 2.: koszt każdego zaostrzenia równy kosztowi zaostrzenia ciężkiego	Wartość stała	Lekkie/umiarkowane: dane z badania COAX (247 zł; stan na rok 2001) skorygowane o wskaźnik wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych 29,7%(GUS 2011a).												

Parametr	Wartość – analiza podstawowa	Wartość – analiza wrażliwości	Rozkład prawdopodobieństwa	Źródło
		(2 548 zł) Wariant 3.: lekkie/umiarkowane: 1 501 zł Ciężkie: 2 348 zł; obliczone przy założeniu, że zarówno zaostrzenia lekkie/ umiarkowane jak i ciężkie mogą być leczone ambulatoryjnie bądź szpitalnie		Ciężkie: założenia własne odnośnie schematu postępowania: grupa JGP: D10 – Dychawica oskrzelowa (49 pkt x 52 zł/pkt)
Koszt diagnostyki/monitorowania stany pacjenta	938,00 zł/rok	Wariant 1.: 501,94 zł (minimalny koszt, obliczony przy założeniu najniższych cen jednostkowych za badania diagnostyczne) Wariant 2.: 1 515,00 zł (maksymalny koszt, obliczony przy założeniu najwyższych cen jednostkowych za badania diagnostyczne)	Wartość stała	Obliczenia własne autorów analizy wnioskodawcy na podstawie zapisów projektu programu lekowego. Wycena świadczeń na podstawie wybranych świadczeniodawców.
Ocena wyników zdrowotnych				
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (wg kwestionariusza GETE) w 16. tygodniu leczenia	omalizumab: 69% grupa kontrolna: 35%	omalizumab: 95% CI 65,43%-73,18% ETOPA: 69,6%	Rozkład beta: Alpha = 118 Beta = 77	Średnia ważona liczebności grup z publikacji <i>Chanez 2010, EXALT (Boussquet 2011, Sergiejko 2011), INNOVATE oraz QUALITX (Rubin 2012)</i>
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (wg kwestionariusza GETE) w 52. tygodniu leczenia	Utrzymanie efektów z 16. tygodnia, tj.: omalizumab: 69% grupa kontrolna: 35%	tak jak w 16. tygodniu	Wartości otrzymane z rozkładu dla prawdopodobieństwa w 16. tygodnia	Założenie własne w analizie wnioskodawcy - na podstawie <i>EXALT</i> i <i>ETOPA</i> . <i>EXALT</i> : 73% w 16. tygodniu i 77% w 32. tygodniu, co wskazuje na zbliżony odsetek; <i>ETOPA</i> : 91% pacjentów z odpowiedzią w 16. tygodniu utrzymała odpowiedź w 32. tygodniu
Ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie zaostrzenia w grupie leczenia standardowego	1,334/pacjent/rok	<i>ETOPA</i> : 3,06/pacjent/rok	Rozkład logarytmiczno-normalny; ln (rate) = 0,524 var (ln(rate)) = 0,005	Na podstawie uśrednienia wyników badań <i>INNOVATE, EXALT, ETOPA, Hanania 2011</i>
Ryzyko względne wystąpienia zaostrzeń w grupie odpowiadającej na leczenie omalizumabem vs grupa standardowa	0,361	95% CI: 0,292 - 0,448 <i>ETOPA</i> : 0,366	Rozkład logarytmiczno-normalny; RR = 0,354 SE (ln (RR)) = 0,178	Metaanaliza wyników badań <i>INNOVATE</i> i <i>ETOPA</i>
Odsetek ciężkich zaostrzeń (spośród wszystkich epizodów zaostrzeń) w grupie leczenia standardowego	0,484	95% CI: 0,429 - 0,539	Rozkład beta: Alpha = 100 Beta = 91;	Uśrednione wyniki badań <i>INNOVATE</i> i <i>EXALT</i> (153 z 388)
Odsetek ciężkich zaostrzeń (spośród wszystkich epizodów zaostrzeń) w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem	0,342	95% CI: 0,256 - 0,428	Rozkład beta: Alpha = 13 Beta = 25	Wyniki badania <i>INNOVATE</i> (obliczone jako 13/38)
Śmiertelność z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy	3,109%	1,190%; 2,478%	Rozkład beta: Alpha = 6 Beta = 193	Analiza podstawowa: <i>Lowhagen 1997</i> ; Analiza wrażliwości: <i>MAPI VALUES Report 2006</i>
Zgony z przyczyn innych niż astma	Tablice trwania życia za 2009	Nie modyfikowano	Wartości stałe	<i>GUS 2010</i>

Parametr	Wartość – analiza podstawowa	Wartość – analiza wrażliwości	Rozkład prawdopodobieństwa	Źródło
Efekt zdrowotny po zakończeniu leczenia omalizumabem (u odpowiadających na leczenie)	Brak (natychmiastowy powrót do ryzyka zaostrzeń z grupy standardowej)	Utrzymanie efektu w zakresie częstości zaostrzeń u 2/3 pacjentów przez okres 1 roku po zakończeniu leczenia (<i>Nopp 2007</i>)	Wartość stała	Założenia własne autorów analizy wnioskodawcy
Możliwość ponownego leczenia omalizumabem	Nie (jednokrotne leczenie w ramach programu w ciągu życia)	Wartość 1: ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 1 roku po zakończeniu pierwotnego udziału w programie) Wartość 2: ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 6 miesiącach do 3 lat od zakończenia pierwotnego udziału w programie)	Wartość stała	Założenia własne autorów analizy wnioskodawcy
Długość leczenia omalizumabem	2 lata	Wartość 1: 1 rok (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru) Wartość 2: 5 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru) Wartość 3: dożywotnio (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	Wartość stała	Na podstawie opisu programu lekowego; W analizie wrażliwości założenia własne autorów analizy wnioskodawcy
Użyteczności stanów zdrowia				
Użyteczność dla leczenia standardowego (w stanie bez zaostrzeń astmy)	0,669	0,594	Rozkład beta: Alpha = 6,19 Beta = 3,06	Analiza podstawowa: wyniki z 28 tygodnia badania <i>INNOVATE</i> (j. dla terapii zoptymalizowanej) Analiza wrażliwości: pomiar wyjściowy (<i>baseline</i>) w populacji badania <i>INNOVATE</i>
Użyteczność dla pacjentów odpowiadających na omalizumab (w stanie bez zaostrzeń astmy)	0,779	0,669 (jak dla terapii standardowej)	Rozkład beta: Alpha = 11,16 Beta = 3,17 Rozkład beta: Alpha = 22,74 Beta = 17,02	Analiza podstawowa: wyniki z 28 tygodnia badania <i>INNOVATE</i> (j. dla terapii zoptymalizowanej)
Użyteczność dla pacjentów nieodpowiadających na omalizumab (w stanie bez zaostrzeń astmy)	0,669	0,594	Rozkład beta: Alpha = 6,19 Beta = 3,06	Na poziomie wartości użyteczności dla leczenia standardowego (w stanie bez zaostrzeń astmy)
Użyteczność dla zaostrzeń astmy	0,572 dla lekkich/umiarkowanych 0,326 dla ciężkich zaostrzeń	█ dla lekkich/umiarkowanych █ dla ciężkich zaostrzeń	Lekkie/umiarkowane: Rozkład beta: Alpha = 22,74 Beta = 17,02 Ciężkie: Rozkład beta: Alpha = 2,00 Beta = 4,14	Analiza podstawowa: <i>Lloyd 2007</i> Analiza wrażliwości: na podstawie badania <i>INNOVATE</i>

Parametr	Wartość – analiza podstawowa	Wartość – analiza wrażliwości	Rozkład prawdopodobieństwa	Źródło
Parametry inne				
Średni wiek wyjściowy pacjentów	40 lat	30 lat, 50 lat	Wartość stała	Analiza wrażliwości: założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru
Odsetek mężczyzn w kohorcie chorych	33%	25%, 50%	Wartość stała	Analiza podstawowa: <i>INNOVATE</i> Analiza wrażliwości: założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru
Dyskontowanie	koszty 5% wyniki zdrowotne 3,5%	Wariant 1: koszty i wyniki zdrowotne 5% Wariant 2: koszty 5%, wyniki zdrowotne 0% Wariant 3: brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych	Wartość stała	Założenia zgodne z wytycznymi <i>AOMT 2010</i>
Horyzont analizy	40 lat	Wariant 1: horyzont badania <i>INNOVATE</i> (28 tygodni) Wariant 2: 10 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru) Wariant 3: 20 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	Wartość stała	Średni wiek pacjentów włączonych do metaanalizy (w analizie efektywności klinicznej). Analiza wrażliwości: założenia własne autorów analizy wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy

Według przeprowadzonej w analizie wnioskodawcy dyskusji metodyki analizy ekonomicznej, przedstawiono następujące ograniczenia analizy ekonomicznej:

- Zidentyfikowano zastrzeżenia związane z jakością badań klinicznych, z których zaczerpnięto wyniki dotyczące skuteczności: zmodyfikowana ITT w badaniu INNOVATE (po zmianie protokołu), wyjściowe różnice w częstości występowania zaostrzeń w poprzedzającym roku pomiędzy grupą omalizumabu i kontrolną, podgrupa chorych spełniająca kryteria stosowania omalizumabu wydzielona i analizowana *post hoc* w badaniu ETOPA. *Badanie INNOVATE było zaślepioną próbą z randomizacją, z rygorystycznymi kryteriami włączenia, ścisłym monitorowaniem chorych w trakcie badania oraz zoptymalizowanym na starcie leczeniem standardowym. Pozostałe badania włączone do analizy obejmowały natomiast populację szerszą niż tę ściśle odpowiadającą wskazaniom rejestracyjnym. Wynik metaanalizy jako podsumowanie wyników wszystkich dostępnych badań RCT reprezentuje wyższy poziom wiarygodności w hierarchii dowodów klinicznych niż pojedyncze badanie otwarte, w którym analizę w docelowej podgrupie przeprowadzono *post-hoc*. Z drugiej strony mniej rygorystyczne m.in. pod względem optymalizacji leczenia standardowego badanie ETOPA może lepiej odzwierciedlać warunki rzeczywistej praktyki, stanowiąc bardziej reprezentatywne oszacowanie korzyści z leczenia omalizumabem w praktyce klinicznej.*
- Brak danych pozwalających na w pełni wiarygodne oszacowanie śmiertelności w ciężkich zaostrzeniach astmy; założenia dotyczące śmiertelności stanowiły jeden z kluczowych parametrów dla wyników modelu. *W analizie podstawowej przyjęto, że każde ciężkie zaostrzenie astmy wiąże się z 3% ryzykiem zgonu. Założenie bardziej konserwatywnego prawdopodobieństwa zgonu pochodzącego z rejestrów brytyjskich (1,2%) spowodowało wzrost współczynnika kosztów-efektywności o 46%. W analizie nie rozważano scenariusza zakładającego całkowity brak śmiertelności związanej z astmą, gdyż dane dostępne z polskich i zagranicznych rejestrów jednoznacznie wskazują na występowanie pewnej liczby zgonów z powodu astmy w populacji.*
- W analizie ekonomicznej przyjęto ekstrapolację danych klinicznych poza horyzont badań RCT, która wiązała się z koniecznością przyjęcia pewnych założeń dotyczących długości leczenia, utrzymywania się efektu klinicznego w długim horyzoncie. *Zgodnie z projektem wnioskowanego programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem, po zakończeniu dwuletniego leczenia w programie istnieje możliwość ponownej kwalifikacji do leczenia w razie istotnego pogorszenia klinicznego. Ponieważ zarówno oszacowanie odsetka pacjentów ponownie leczonych, jak i skuteczności wtórnej terapii jest obarczone dużą niepewnością z uwagi na brak wiarygodnych danych klinicznych dotyczących takiego leczenia, wariant uwzględniający możliwość wielokrotnego leczenia w programie rozważano jedynie w ramach analizy wrażliwości, nie obserwując istotnego wpływu na wyniki analizy inkrementalnej (wzrost współczynnika ICER o 5% względem stanu podstawowego).*
- W analizie wnioskodawcy nie rozważano możliwości zmniejszenia założeń dotyczących dawkowania leków kontrolujących chorobę oraz redukcji zużycia doraźnych leków rozszerzających oskrzela w okresie poza zaostrzeniami choroby (*redukcja zużycia leków stosowanych podczas zaostrzeń jest uwzględniona w modelu poprzez zmniejszenie ryzyka występowania epizodów zaostrzeń w grupie omalizumabu*). *Wyniki badań klinicznych wskazują na oszczędzający wpływ leczenia omalizumabem na zużycie m.in. doustnych kortykosteroidów, zatem założenie w modelu stałego w czasie i jednakowego w porównywanych grupach dawkowania leków standardowych można uznać za konserwatywne z punktu widzenia omalizumabu.*
- W wariacie podstawowym analizy wnioskodawcy przyjęto konserwatywne założenie redukcji skuteczności omalizumabu do poziomu leczenia standardowego niezwłocznie po zakończeniu terapii w programie, podczas gdy dostępne dowody mogą sugerować na utrzymywanie się efektu klinicznego u wysokiego odsetka pacjentów przez okres co najmniej 1-3 lat od zakończenia sześciolletniej terapii omalizumabem (Nopp 2007, Nopp 2010). *Z uwagi na brak jednoznacznych dowodów w odniesieniu do terapii dwuletniej w populacji ciężkiej niekontrolowanej astmy, wariant z czasowym utrzymywaniem skuteczności leczenia rozważono jedynie w analizie wrażliwości, uzyskując niższy o 16% koszt uzyskania dodatkowego QALY.*
- Analiza ekonomiczna nie uwzględnia kosztów działań niepożądanych. Jednak założenie to nie wpływa na ostateczne wnioski z analizy ekonomicznej – w analizie efektywności klinicznej nie wykazano istotnych różnic w występowaniu działań niepożądanych (za wyjątkiem reakcji skórnych, które istotnie statystycznie występowały u pacjentów stosujących omalizumab; w analizie wnioskodawcy przyjęto, że koszty leczenia działań niepożądanych nie miałyby istotnego wpływu na ocenę opłacalności omalizumabu).

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Cel analizy został przedstawiony dokładnie.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	Tak	W analizie wnioskodawcy odniesiono się do wytycznych GINA oraz badań klinicznych.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	Generalnie, charakterystyka populacji pacjentów odpowiada charakterystyce pacjentów w badaniach klinicznych, z których zaczerpnięto dane dotyczące efektywności klinicznej. Populacja włączona do badań klinicznych jest zbliżona do populacji określonej we wniosku.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Populacja włączona do badań klinicznych, z których pochodzą dane dotyczące efektywności klinicznej, może różnić się od populacji wyznaczonej kryteriami włączenia pacjentów do programu lekowego. W badaniach klinicznych poziom IgE kwalifikujący do stosowania omalizumabu wynosił 30-700 IU/ml, podczas gdy w projekcie programu lekowego jest to 20-1500 IU/ml; w większości badań górną granicą wieku włączonych pacjentów było 75 lat, natomiast w projekcie programu lekowego nie wprowadzono ograniczenia. Jednak trudno określić, jak różnice mogą wpływać na wyniki analizy ekonomicznej.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	Omalizumab wraz z leczeniem standardowym według wytycznych GINA 2011.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Tak	Leczenie standardowe według GINA 2011.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	Tak	Analiza kosztów-użyteczności.
Czy określono perspektywę analizy?	Tak	Przyjęto perspektywę NFZ oraz NFZ+pacjent. Astma może wiązać się z kosztami wynikającymi z utraty produktywności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	Tak	W analizie efektywności klinicznej wykazano wyższą skuteczność omalizumabu.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	Tak	Horyzont 40 lat (co pozwala na przeprowadzenie oszacowań dla wystarczająco długiego horyzontu, zbliżonego do dożywnego).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Tak	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	Tak	Uwzględniono istotne kategorie kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	Tak	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Tak	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	Tak	Nie stwierdzono błędów w podejściu analitycznym.

* - parametry jakości określono na podstawie kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW).

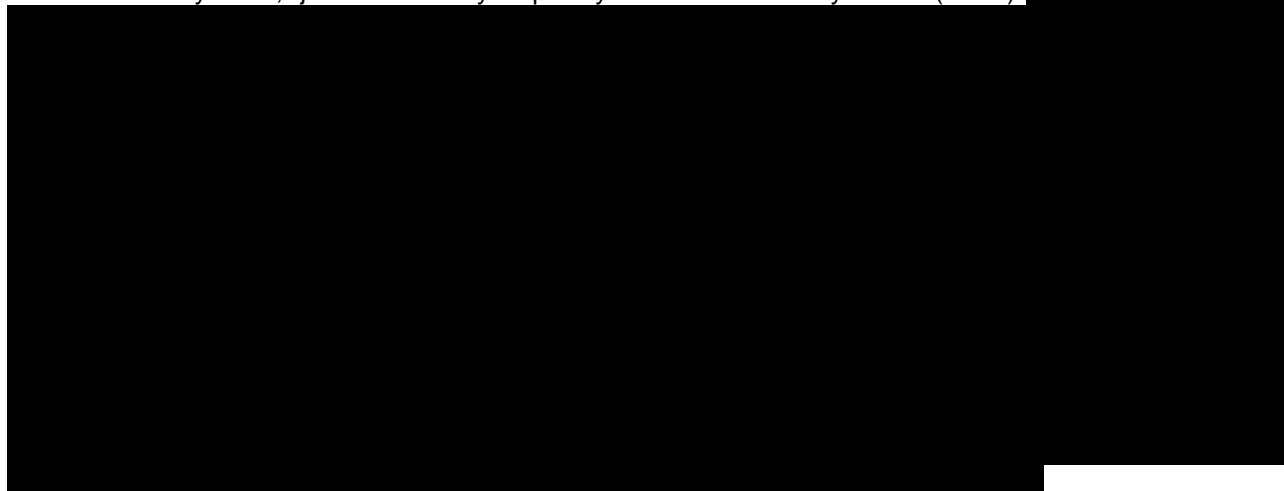
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skrótytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skrótycie kalkulacyjnym.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane w stopniu wystarczająco dokładnym aby zweryfikować ich wiarygodność. Parametrom modelu, których oszacowane wartości obarczone są pewną dozą niepewności, przypisano zakresy zmienności lub rozkłady prawdopodobieństwa. W analizie wrażliwości (deterministycznej jednokierunkowej i wielokierunkowej oraz probabilistycznej) przeprowadzono obliczenia przyjmując zakresy wartości parametrów niepewnych. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie podstawowym analizy ekonomicznej (opartej na metaanalizie przeprowadzonej w analizie efektywności klinicznej) wskazują na stabilność wyników, tj. inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER)



4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniższa tabela zawiera przedstawione w analizie wnioskodawcy zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania omalizumabu dołączonego do leczenia standardowego z leczeniem standardowym bez omalizumabu w 40-letnim horyzoncie czasowym

Tabela 28. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania omalizumabu dołączonego do leczenia standardowego z leczeniem standardowym bez omalizumabu w 40-letnim horyzoncie czasowym; analiza wnioskodawcy

Efekty zdrowotne	Omalizumab + leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Różnica
Roczna liczba wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń (w okresie trwania leczenia omalizumabem)	■	■	■
w tym: liczba zaostrzeń ciężkich / rok leczenia	■	■	■
liczba zaostrzeń lekkich /umiarkowanych / rok leczenia	■	■	■
Niedyskontowane lata życia [LYG]	■	■	■
Niedyskontowane lata życia w pełnym zdrowiu [QALY]	■	■	■
Dyskontowane lata życia w pełnym zdrowiu [QALY]	■	■	■

Poniższa tabela zawiera przedstawione w analizie wnioskodawcy zestawienie kosztów dla porównania omalizumabu dołączonego do leczenia standardowego z leczeniem standardowym bez omalizumabu w 40-letnim

Tabela 29. Zestawienie kosztów dla porównania omalizumabu dołączonego do leczenia standardowego z leczeniem standardowym bez omalizumabu w 40-letnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Omalizumab + leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Różnica
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszty łączne [zł]	██████████	██████	██████████
Koszty nabycia omalizumabu [zł]	██████████	██	██████████
Koszty podania omalizumabu [zł]	██████	██	██████
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy) [zł]	██████	██████	██
Koszty diagnostyki / monitorowania [zł]*	██████	██████	██████
Koszty zaostrzeń [zł]	██████	██████	██████
w tym: koszty ciężkich zaostrzeń [zł]	██████	██████	██████
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Koszty łączne [zł]	██████████	██████	██████████
Koszty nabycia omalizumabu [zł]	██████████	██	██████████
Koszty podania omalizumabu [zł]	██████	██	██████
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy) [zł]	██████	██████	██
Koszty diagnostyki / monitorowania [zł]*	██████	██████	██████
Koszty zaostrzeń [zł]	██████	██████	██████
w tym: koszty ciężkich zaostrzeń [zł]	██████	██████	██████

* łącznie z rutynowymi wizytami w celu przepisania leków i/lub oceny klinicznej po zakończeniu leczenia w programie;

Koszty produktu leczniczego Xolair® stanowią około █████ łącznych kosztów u pacjentów stosujących leczenie uzupełniające omalizumabem w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz około █████ w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego, █████. Dzięki zastosowaniu uzupełniającego omalizumabu zamiast wyłącznej farmakoterapii standardowej przez okres 2 lat uzyskuje się oszczędności w kosztach zaostrzeń w wysokości 1 278 zł.

Tabela 30 i Tabela 31 zawierają przedstawione w analizie wnioskodawcy wyniki analizy ekonomicznej, wyrażone w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, █████.

Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy █████

Parametr	Omalizumab + leczenie standardowe vs leczenie standardowe
Różnica wyników zdrowotnych	██████████
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów	██████████
ICER	██████████
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów	██████████
ICER	██████████

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Omalizumab + leczenie standardowe vs leczenie standardowe
Różnica wyników zdrowotnych	
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów	
ICER	
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów	
ICER	

Średni efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość, przypadający na jednego pacjenta z ciężką przewlekłą astmą alergiczną w dożywnym horyzoncie wyniósł w grupie stosującej omalizumab oraz w grupie wyłącznej farmakoterapii standardowej. Różnica w efektach wyniosła na korzyść leczenia z zastosowaniem omalizumabu.

Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

całkowite koszty w horyzoncie życia chorego są wyższe o w przypadku uzupełniania standardowego leczenia omalizumabem i wynoszą w przeliczeniu na jednego chorego odpowiednio w przypadku zastosowania omalizumabu oraz w grupie wyłącznej terapii konwencjonalnej.

W przypadku dodania omalizumabu do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) będzie kosztować płatnika

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

całkowite koszty w horyzoncie życia chorego są wyższe o w przypadku uzupełniania standardowego leczenia omalizumabem i wynoszą w przeliczeniu na jednego chorego odpowiednio w przypadku zastosowania omalizumabu oraz w grupie wyłącznej terapii konwencjonalnej.

W przypadku dodania omalizumabu do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) będzie kosztować płatnika

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy progowej przeprowadzonej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej

Parametr	ICER [zł/QALYG]	Cena progowa zbytu netto (z podziałem na opakowania/kod EAN*)
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		

Wartości w podziale na opakowania wg kodów EAN są wynikiem obliczeń własnych Agencji –

Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 99 543 zł za jeden zyskany rok życia skorygowany o jakość, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Xolair® wynosi [redacted] przy uwzględnieniu wyników analizy ekonomicznych z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy oraz [redacted] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

(zobacz Tabela 33).

Tabela 33. Wyniki dodatkowych wariantów oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości [redacted]

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICER [zł/QALYG]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICER [zł/opakowanie]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Ceny progowe przedstawiono w następującej postaci: [redacted]

[redacted]

Tabela 34. Wyniki dodatkowych wariantów oraz jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości [redacted] perspektywa wspólna (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy)

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICER [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICER w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICER [zł/opakowanie]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
Analiza podstawowa		[redacted]	1	[redacted]
Analiza dodatkowa w oparciu o dane z rejestru astmy ciężkiej alergicznej [redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza dodatkowa w oparciu o subpopulację ETOPA [redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie omalizumabem po 16 tygodniach	65,43% (dolna granica 95% CI dla odsetka z metaanalizy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	73,18% (górną granicą 95% CI dla odsetka z metaanalizy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ryzyko względne wystąpienia zaostrzeń w grupie odpowiadającej na leczenie omalizumabem vs grupa standardowa	0,292 (dolna granica 95% CI dla RR)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	0,448 (górną granicą 95% CI dla RR)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek ciężkich zaostrzeń (spośród wszystkich epizodów zaostrzeń) w grupie leczenia standardowego	0,429 (dolna granica 95% CI dla odsetka)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	0,539 (górną granicą 95% CI dla odsetka)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek ciężkich zaostrzeń (spośród wszystkich epizodów zaostrzeń) w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem	0,256 (dolna granica 95% CI dla odsetka)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	0,428 (górną granicą 95% CI dla odsetka)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Śmiertelność z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy	1,190% (<i>Dewilde 2006, MAPI VALUES Report 2006</i>)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2,478% (<i>Dewilde 2006, MAPI VALUES Report 2006</i>)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt zdrowotny po zakończeniu leczenia omalizumabem (u odpowiadających na leczenie)	Utrzymanie efektu w zakresie częstości zaostrzeń u 2/3 pacjentów przez okres 1 roku po zakończeniu leczenia (<i>Nopp 2007</i>)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Możliwość ponownego leczenia omalizumabem	Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 1 roku po zakończeniu pierwotnego udziału w programie)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 6 miesiącach do 3 lat od zakończenia pierwotnego udziału w programie)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Długość leczenia omalizumabem	1 rok (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	5 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Dożywotnio (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczność dla leczenia standardowego (w stanie bez zaostrzeń astmy)	0,594 (wg pomiaru wyjściowego w populacji badania <i>INNOVATE</i>)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczność dla pacjentów odpowiadających na omalizumab (w stanie bez zaostrzeń astmy)	0,669 (jak dla terapii standardowej)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczność dla zaostrzeń astmy	Na podstawie badania <i>INNOVATE</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawka omalizumabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICER [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICER w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICER [zł/opakowanie]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
	75% pacjentów stosuje 300 mg 1 raz w miesiącu; 25% pacjentów stosuje 225 mg 2 razy w miesiącu	██████	████	██████████
Koszt zaostrzeń astmy	Minimalny (równy kosztowi zaostrzenia lekkie-go/umiarkowanego)	██████	████	██████████
	Maksymalny (równy kosztowi zaostrzenia ciężkiego)	██████	████	██████████
	Lekkie/umiarkowane: 1 501 zł; ciężkie: 2 348 zł	██████	████	██████████
Koszt za diagnostykę	501,94 (minimalny koszt, obliczony przy założeniu najniższych cen jednostkowych za badania diagnostyczne)	██████	████	██████████
	1 515,00 (maksymalny koszt, obliczony przy założeniu najwyższych cen jednostkowych za badania diagnostyczne)	██████	████	██████████
Wiek wyjściowy pacjentów	30 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	██████	████	██████████
	50 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	██████	████	██████████
Odsetek mężczyzn w kohorcie chorych	25% (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	██████	████	██████████
	50% (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	██████	████	██████████
Dyskontowanie	Koszty i wyniki zdrowotne 5% (zgodnie wytycznymi AOTM)	██████	████	██████████
	Koszty 5%, wyniki zdrowotne 0% (zgodnie wytycznymi AOTM)	██████	████	██████████
	Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (zgodnie wytycznymi AOTM)	██████	████	██████████
Horyzont analizy	Horyzont badania <i>INNOVATE</i>	██████	████	██████████
	10 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	██████	████	██████████
	20 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	██████	████	██████████
Koszt farmakoterapii standardowej	0 zł (NFZ/NFZ+pacjent) – najniższy możliwy koszt	██████	████	██████████
	2296,50 zł za dzień (NFZ)	██████	████	██████████
	2962,60 zł za dzień (NFZ+pacjent) – 10-krotność wariantu podstawowego	██████	████	██████████
Scenariusze skrajne	Scenariusz optymistyczny	██████	████	██████████
	Scenariusz pesymistyczny	██████	████	██████████

Ceny progowe przedstawiono w następującej postaci:



Tabela 35. Wyniki dodatkowych wariantów oraz jednokierunkowej i wielokierunkowej analizy wrażliwości [redacted]; perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICER [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICER w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICER [zł/opakowanie]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Analiza podstawowa		[redacted]	1	[redacted]
Analiza dodatkowa w oparciu o dane z rejestru astmy ciężkiej alergicznej [redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Analiza dodatkowa w oparciu o subpopulację ETOPA [redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie omalizumabem po 16 tygodniach	65,43% (dolna granica 95% CI dla odsetka z metaanalizy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	73,18% (górną granicą 95% CI dla odsetka z metaanalizy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ryzyko względne wystąpienia zaostrzeń w grupie odpowiadającej na leczenie omalizumabem vs grupa standardowa	0,292 (dolna granica 95% CI dla RR)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	0,448 (górną granicą 95% CI dla RR)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek ciężkich zaostrzeń (spośród wszystkich epizodów zaostrzeń) w grupie leczenia standardowego	0,429 (dolna granica 95% CI dla odsetka)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	0,539 (górną granicą 95% CI dla odsetka)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek ciężkich zaostrzeń (spośród wszystkich epizodów zaostrzeń) w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem	0,256 (dolna granica 95% CI dla odsetka)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	0,428 (górną granicą 95% CI dla odsetka)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Śmiertelność z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy	1,190% (<i>Dewilde 2006, MAPI VALUES Report 2006</i>)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	2,478% (<i>Dewilde 2006, MAPI VALUES Report 2006</i>)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt zdrowotny po zakończeniu leczenia omalizumabem (u odpowiadających na leczenie)	Utrzymanie efektu w zakresie częstości zaostrzeń u 2/3 pacjentów przez okres 1 roku po zakończeniu leczenia (<i>Nopp 2007</i>)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Możliwość ponownego leczenia omalizumabem	Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 1 roku po zakończeniu pierwotnego udziału w programie)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 6 miesiącach do 3 lat od zakończenia pierwotnego udziału w programie)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Długość leczenia omalizumabem	1 rok (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	5 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Dożywotnio (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczność dla leczenia standardowego (w stanie bez zaostrzeń astmy)	0,594 (wg pomiaru wyjściowego w populacji badania <i>INNOVATE</i>)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczność dla pacjentów odpowiadających na omalizumab (w stanie bez zaostrzeń astmy)	0,669 (jak dla terapii standardowej)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użyteczność dla zaostrzeń astmy	Na podstawie badania <i>INNOVATE</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dawka omalizumabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	75% pacjentów stosuje 300 mg 1 raz w miesiącu;	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICER [zł/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICER w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICER [zł/opakowanie]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
	25% pacjentów stosuje 225 mg 2 razy w miesiącu			
Koszt zaostrzeń astmy	Minimalny (równy kosztowi zaostrzenia lekkie-go/umiarkowanego)	██████	██	██████████
	Maksymalny (równy kosztowi zaostrzenia ciężkiego)	██████	██	██████████
	Lekkie/umiarkowane: 1 501; ciężkie: 2 348	██████	██	██████████
Koszt za diagnostykę	501,94 (minimalny koszt, obliczony przy założeniu najniższych cen jednostkowych za badania diagnostyczne)	██████	██	██████████
	1 515,00 (maksymalny koszt, obliczony przy założeniu najwyższych cen jednostkowych za badania diagnostyczne)	██████	██	██████████
Wiek wyjściowy pacjentów	30 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	██████	██	██████████
	50 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	██████	██	██████████
Odsetek mężczyzn w kohorcie chorych	25% (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	██████	██	██████████
	50% (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	██████	██	██████████
Dyskontowanie	Koszty i wyniki zdrowotne 5% (zgodnie wytycznymi AOTM)	██████	██	██████████
	Koszty 5%, wyniki zdrowotne 0% (zgodnie wytycznymi AOTM)	██████	██	██████████
	Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (zgodnie wytycznymi AOTM)	██████	██	██████████
Horyzont analizy	Horyzont badania <i>INNOVATE</i>	██████	██	██████████
	10 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	██████	██	██████████
	20 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	██████	██	██████████
Koszt farmakoterapii standardowej	0 zł (NFZ/NFZ+pacjent) – najniższy możliwy koszt	██████	██	██████████
	2296,50 zł za dzień (NFZ); 2962,60 zł za dzień (NFZ+pacjent) – 10-krotność wariantu podstawowego	██████	██	██████████
Scenariusze skrajne	Scenariusz optymistyczny	██████	██	██████████
	Scenariusz pesymistyczny	██████	██	██████████

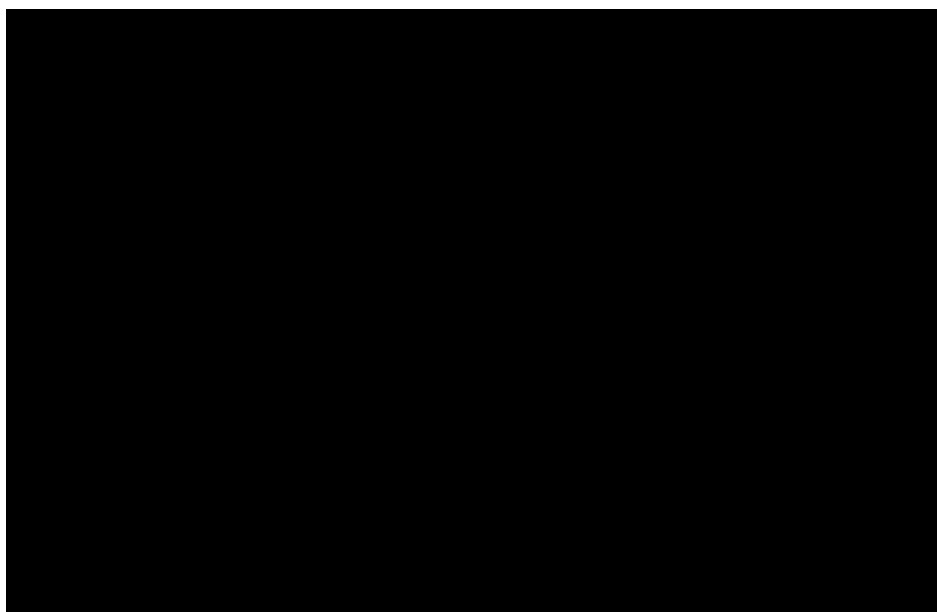
Ceny progowe przedstawiono w następującej postaci

Tabela 36 przedstawia wyniki analizy probabilistycznej przedstawione w analizie wnioskodawcy.

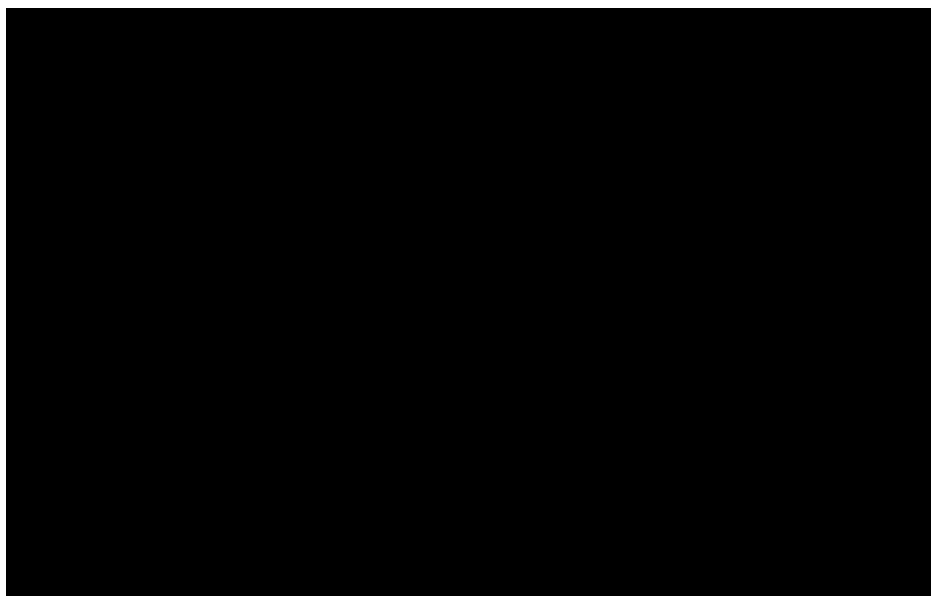
Tabela 36. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – na podstawie wyników z analizy wnioskodawcy

Perspektywa	ICER 95% CI [zł/QALYG]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICER 95% CI [zł//150 mg]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wykres 2. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych



Wykres 3. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy



Probabilistyczna analiza wrażliwości z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wskazała, że 95% CI wokół współczynnika ICER wynosi [REDACTED]

[redacted] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz [redacted] z perspektywy wspólnej.

Według obliczeń z analizy wnioskodawcy przy perspektywie NFZ znaczna niepewność oszacowania współczynnika ICER wynikała przede wszystkim z niepewności w oszacowaniu inkrementalnego efektu zdrowotnego (współczynnik zmienności jest równy 19% dla różnicy efektów i 4% dla różnicy kosztów).

Według obliczeń z analizy wnioskodawcy przy perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent) znaczna niepewność oszacowania współczynnika ICER wynikała przede wszystkim z niepewności w oszacowaniu inkrementalnego efektu zdrowotnego (współczynnik zmienności jest równy 20% dla różnicy efektów i 4% dla różnicy kosztów).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[redacted]

Tabela 37. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [redacted]

Parametr	Omalizumab + leczenie standardowe vs leczenie standardowe
Różnica wyników zdrowotnych	[redacted]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów	[redacted]
ICER	[redacted]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów	[redacted]
ICER	[redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy przy [redacted]

Parametr	Omalizumab + leczenie standardowe vs leczenie standardowe
Różnica wyników zdrowotnych	[redacted]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów	[redacted]
ICER	[redacted]
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów	[redacted]
ICER	[redacted]

Przyjęcie stosowania jedynie opakowań o dawce 75 mg [redacted] ICER o około [redacted] do poziomu [redacted] [redacted] oraz o około [redacted] do poziomu [redacted]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono w celu oceny opłacalności stosowania omalizumabu (Xolair®) w leczeniu wspomagającym przewlekłej, ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej, nieskutecznie kontrolowanej pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów β_2 . W skład analizy ekonomicznej wchodziły analiza kosztów-żyteczności oraz analiza wrażliwości (trzy typy: jednokierunkowa, wielokierunkowa oraz probabilistyczna). Przyjęto horyzont 40 lat. Kalkulacje przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej, tj. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. Dane o skuteczności zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej.

Średni efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość, przypadający na jednego pacjenta z ciężką przewlekłą astmą alergiczną w dożywotnym horyzoncie wyniósł [REDAKTOWANE] w grupie stosującej omalizumab oraz [REDAKTOWANE] w grupie wyłącznej farmakoterapii standardowej. Różnica w efektach wyniosła [REDAKTOWANE] na korzyść leczenia z zastosowaniem omalizumabu.

Z perspektywy wspólnej płatnika (NFZ+pacjent) [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] całkowite koszty w horyzoncie życia chorego są wyższe o [REDAKTOWANE] w przypadku uzupełniania standardowego leczenia omalizumabem i wynoszą w przeliczeniu na jednego chorego odpowiednio [REDAKTOWANE] w przypadku zastosowania omalizumabu oraz [REDAKTOWANE] w grupie wyłącznej terapii konwencjonalnej.

[REDAKTOWANE]. **W przypadku dodania omalizumabu do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) będzie kosztować płatnika [REDAKTOWANE]**

Z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] całkowite koszty w horyzoncie życia chorego są wyższe o [REDAKTOWANE] w przypadku uzupełniania standardowego leczenia omalizumabem i wynoszą w przeliczeniu na jednego chorego odpowiednio [REDAKTOWANE] w przypadku zastosowania omalizumabu oraz [REDAKTOWANE] w grupie wyłącznej terapii konwencjonalnej.

[REDAKTOWANE]. **W przypadku dodania omalizumabu do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) będzie kosztować płatnika [REDAKTOWANE]**

Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej i prognozie opłacalności wynoszącym 99 543 zł za jeden zyskany rok życia skorygowany o jakość, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Xolair® wynosi [REDAKTOWANE]

przy uwzględnieniu wyników analizy ekonomicznych z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy oraz [REDAKTOWANE] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia oraz świadczeniobiorcy związanych z finansowaniem przedmiotowych produktów leczniczych Xolair® (omalizumab) w ramach programu lekowego leczenia wspomagającego przewlekłej, ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej, nieskutecznie kontrolowanej pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta-2.

Wpływ na wydatki wyznaczono jako różnicę pomiędzy wydatkami generowanymi w ramach scenariusza aktualnego, stanowiącego przedłużenie aktualnej sytuacji przedmiotowych produktów leczniczych (oraz innych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu) na lata horyzontu czasowego a wydatkami generowanymi w ramach scenariusza nowego, wyznaczonego prognozą zmian w systemie ochrony zdrowia wynikających z wprowadzenia finansowania przedmiotowych produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu.

Kluczowe założenia dotyczące metodyki

Oszacowanie wydatków w porównywanych scenariuszach wyznaczono w oparciu o liczebność populacji docelowej, której przypisano zużycie zasobów zdefiniowanych kategoriami kosztów ujętych w analizie wnioskodawcy. W scenariuszu aktualnym i proponowanym przyjęto identyczną populację docelową. Różnice pomiędzy scenariuszami wynikają z przyjęcia różnych danych dotyczących zużycia zasobów, które to różnice wynikają z wpływu jaki na leczenie populacji docelowej będzie miało utworzenie przedmiotowego pro-

gramu lekowego. Dane dotyczące skuteczności leczenia (odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu oraz w 52. tygodniu) zaczerpnięto z analizy efektywności klinicznej (dane te przyjęto również w analizie ekonomicznej; 69% dla omalizumabu). Dane dotyczące częstości zaostrzeń astmy przyjęto w oparciu o dane z rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej prowadzonego pod patronatem Programu POLASTMA (liczba ciężkich zaostrzeń ciężkich=4,6/rok/pacjent, liczba pozostałych zaostrzeń=3/rok/pacjent; alternatywę stanowiły dane z badań klinicznych RCT – zdecydowano o wyborze danych z rejestru ze względu na potencjalnie bliższe realnym warunkom w polskiej praktyce klinicznej). Nie uwzględniono śmiertelności, argumentując to założenie krótkim horyzontem czasowym (2 lata).

Populację stosującą omalizumab będą stanowić pacjenci kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego. W scenariuszu aktualnym pacjenci Ci stosują leczenie standardowe (przyjęto, że jest to leczenie zgodne z wytycznymi GINA), w scenariuszu proponowanym – do leczenia standardowego dołączony zostanie omalizumab.

W analizie wnioskodawcy rozważano utworzenie nowej grupy limitowej, w której umieszczone zostałyby jedynie przedmiotowy produkt leczniczy Xolair®. Przyjęto, że omalizumab finansowany ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego posiadałby kategorię odpłatności „bezpłatne” (świadczeniobiorca nie ponosiłby kosztu nabycia omalizumabu).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono korzyści zdrowotne netto programu w postaci liczby unikniętych (wszystkich i ciężkich) zaostrzeń astmy w wyniku zastosowania dodatkowo omalizumabu zamiast wyłącznie leczenia standardowego w rozważanej populacji leczonych w programie.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono także analizę wrażliwości (w której sprawdzano wpływ zmienności niepewnych parametrów na wyniki końcowe) oraz analizę wariantów skrajnych (według skrajnych oszacowań liczebności populacji docelowej).

W analizie wnioskodawcy założono, że aktualnie omalizumab może być finansowany u pewnej liczby chorych poprzez system oparty na Jednorodnych Grupach Pacjentów JGP.

Obliczenia przeprowadzono w skrószycie kalkulacyjnym (Excel), który został udostępniony AOTM. W obliczeniach wykorzystano model farmakoekonomiczny służący przeprowadzeniu obliczeń na potrzeby analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Liczebność populacji docelowej

Oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono na podstawie polskich danych epidemiologicznych na temat chorobowości astmy w populacji ogólnej oraz polskich bądź zagranicznych danych dotyczących częstości występowania astmy alergicznej IgE-zależnej oraz astmy ciężkiej niekontrolowanej. Liczebność całkowitej populacji osób powyżej 12 roku życia (33,6 mln osób) zaczerpnięto z opracowania GUS 2009. Całkowitą populację skorygowano o chorobowość astmy, oszacowaną jako średnia ważona z chorobowości w grupie wiekowej 3-16 (8,6%; polskie badania epidemiologiczne Liebhart 2007 i Małolepszy 2000) i i 17-80 (5,4%; Liebhart 2007, Małolepszy 2000) z wagami równymi liczebności grypy wiekowej 3-16 (2,3 mln, GUS 2009) i powyżej 17 roku życia (31,3 mln; GUS 2009). Oszacowana liczebność chorych na astmę posłużyła wyznaczeniu liczebności chorych z ciężką astmą, z wykorzystaniem wartości 2,4% jako odsetka chorych z ciężką astmą spośród chorych astmą (brytyjskie badanie epidemiologiczne Hoskins 2010; 2,4% stanowi odsetek chorych leczonych w stopniu 5 według wytycznych British Thoracic Society, stopień 5 jest zbliżony do stopnia IV według kryteriów GINA). W następnym kroku zawężania populacji wykorzystano odsetek pacjentów z astmą alergiczną przyjęty na poziomie 65% (ENFUMOSA 2003, Gaga 2005). Liczebność populacji chorych na ciężką astmę alergiczną przemnożono przez odsetek pacjentów, u których zastosowanie wysokich dawek doustnych kortykosteroidów nie zapewnia kontroli choroby (5%; Long 2005). Odsetek chorych ze stężeniem IgE w granicach 30-1500 IU/ml przyjęto na poziomie 75%, wyznaczonym jako przybliżenie działania arytmetycznego: 100% minus 21,3%, odpowiadającemu odsetkowi pacjentów ze stężeniem poniżej wartości 30 IU/ml (badanie TENOR; Lee 2006), minus 3,5%, odpowiadającemu wartości 11,5% \times 30%, gdzie 11,5% jest odsetkiem pacjentów ze stężeniem powyżej 700 IU/ml (badanie TENOR; Lee 2006), natomiast odsetek ze stężeniem powyżej 1500 IU/ml spośród pacjentów ze stężeniem powyżej 700 IU/ml wynosi 30% (Gergen 2009).

W wariantcie podstawowym analizy wnioskodawcy przyjęto, że w pierwszym pełnym roku realizacji programu lekowego do programu zostanie włączonych 1 102 pacjentów, przy czym wszyscy chorzy będą włączeni do programu w okresie pierwszego kwartału równomiernie w odstępach 4-tygodniowych. W drugim roku programu pacjenci z odpowiedzią 16-tygodniową (69,3% z 1 102 włączonych w 1 roku, tj. około 764 osób) będą kontynuować leczenie omalizumabem, natomiast równomiernie w odstępach 4-tygodniowych do programu będą włączani nowi pacjenci w takiej ilości, by łączna liczba leczonych w drugim roku, razem z pacjentami

kontynuującymi terapię rozpoczętą w roku poprzednim, wyniosła także 1 102 osoby (nie licząc pacjentów przerywających leczenie z powodu braku odpowiedzi w drugim roku programu).

Rozważano dodatkowo warianty minimalny i maksymalny:

- wariant minimalny – pierwszy pełny rok realizacji programu lekowego: 1 102 pacjentów, przy czym wszyscy chorzy rozpoczną leczenie w okresie pierwszych 6 miesięcy od wprowadzenia programu, równomiernie w odstępach 4-tygodniowych (wariant podstawowy zakłada włączenie do leczenia wszystkich 1 102 pacjentów w pierwszym kwartale programu); w odróżnieniu od wariantu podstawowego przyjęto, że w drugim roku programu leczenia będą wyłącznie pacjenci kontynuujący leczenie z roku poprzedniego (pacjenci z odpowiedzią 16-tygodniową, tj. 69,3% z 1 102 włączonych w 1 roku = 764 osób), bez kwalifikacji do programu nowych pacjentów;
- wariant maksymalny – w pierwszym kwartale finansowania programu ze środków budżetowych leczeniem zostanie objętych 1 102 pacjentów, włączanych równomiernie w odstępach 4-tygodniowych; od 4-tego miesiąca finansowania omalizumabu natomiast, do programu będą włączani nowi pacjenci w takiej ilości, by łączna liczba leczonych w danym punkcie czasowym była stale równa 1 102 osoby, tj. w miejsce pacjentów przerywających leczenie z powodu braku odpowiedzi, do programu włączani będą nowi pacjenci w tej samej liczbie.

Informacje o aktualnym obrocie ilościowym produktu leczniczego Xolair® (dane za luty 2012 r.), przedstawione w analizie wnioskodawcy, udostępnił podmiot odpowiedzialny.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach względem perspektywy:

- perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne,
- perspektywa płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne i pacjenta.

Horyzont czasowy

2 lata (lata 2013-2014)

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono koszty takiej jak w analizie ekonomicznej, mianowicie:

- koszty (nabycia oraz podania) omalizumabu
- koszty farmakoterapii standardowej
- koszty leczenia istotnych klinicznie zaostrzeń astmy
- koszty monitorowania leczenia w programie lekowym (obejmujące diagnostykę podczas kwalifikacji i trwania programu oraz monitorowanie skuteczności leczenia)
- koszty rutynowych wizyt u lekarza.

Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy odnaleziono następujące ograniczenia zidentyfikowane przez autorów tej analizy:

- Liczebność populacji docelowej oszacowano na 1 102 pacjentów w pierwszym roku. Rejestr Astmy Ciężkiej Alergicznej (prowadzony pod patronatem Programu POLASTMA) zawiera obecnie dane o około 200 zdiagnozowanych i kwalifikujących się do leczenia omalizumabem pacjentach. Biorąc pod uwagę jednak oszacowaną na 1 102 pacjentów liczebność populacji docelowej, założono, że w pierwszym pełnym roku możliwe jest włączenie do programu 1 102 pacjentów co stanowi założenie konserwatywne analizy.
- Przyjęto, że w latach horyzontu marża hurtowa dla produktów leczniczych Xolair® wyniesie 6%. Według zapisów Ustawy o refundacji marża hurtowa zostanie obniżona w roku 2013 do poziomu 5%. Przyjęcie wyższej marży prowadzi do nieznacznego przeszacowania kosztów refundacji przedmiotowych produktów leczniczych Xolair®.
- Nie rozważano potencjalnego zmniejszenia intensywności leczenia kontrolującego chorobę oraz redukcji zużycia doraźnych leków rozszerzających oskrzela w sytuacji zastosowania omalizumabu. Założenie to może prowadzić do nieznacznego przeszacowania łącznych kosztów realizacji scenariusza proponowanego.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Podano źródła danych wykorzystanych do oszacowania liczebności populacji docelowej.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	Tak	Wprowadzenie przedmiotowego programu lekowego powinno skutkować rozpoczęciem leczenia omalizumabem u pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu we względnie krótkim okresie stabilizując sytuację populacji docelowej. W analizie wnioskodawcy przyjęto, że włączenie wszystkich pacjentów będzie następować stopniowo w trakcie pierwszych trzech miesięcy trwania programu.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Tak	Brak uwag/komentarzy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Wprowadzenie programu lekowego spowoduje zastosowanie omalizumabu u pacjentów spełniających kryteria włączenia.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Nie dotyczy	NFZ przekazał informację (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0290/W/18252/TC) o braku informacji o substancjach czynnych sprawozdawanych, stosowanych w różnych rodzajach świadczeń w rozpoznaniu ICD-10 J.45*
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Założenia: program lekowy, odpłatność „bezpłatnie”.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Tak	W analizie wnioskodawcy przytoczono następujące argumenty zgodne z zapisami Ustawy o refundacji: <ul style="list-style-type: none"> w związku z odmienną aktywnością doustnych i/lub wziewnych glikokortykosteroidów i omalizumabu powodującą różnice wrażliwości pacjentów na terapię, u których których terapia glikokortykosteroidami nie była wystarczająca dołączenie przeciwciał anti-IgE do terapii pozwala na lepszą kontrolę objawów astmy. w Polsce żaden z leków wspomagających leczenie astmy nie jest refundowany w ramach programu lekowego
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	Tak	Uwzględniono istotne kategorie kosztów.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	Tak	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	Tak	Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów.

* NFZ przekazał informację przedstawiającą całkowitą wartość wykonanych świadczeń wraz z liczbą unikalnych numerów PESEL sprawozdanych dla rozpoznania głównego J.45 w latach 2010 - 2011.

Ocena kalkulatora (skoroszytu kalkulacyjnego udostępnionego przez podmiot odpowiedzialny)

Przeprowadzono walidację wewnętrzną otrzymanego skoroszytu kalkulacyjnego, polegającą na:

- sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzeniu, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W trakcie przeprowadzonej walidacji nie zidentyfikowano błędów w skoroszybie kalkulacyjnym.

Poniżej przedstawiono uwagi Agencji dotyczące zidentyfikowanych niepewnych założeń z analizy BIA wnioskodawcy.

[REDAKTOWANA]

[REDAKTOWANA]

Śmiertelność

W BIA nie uwzględniono śmiertelności. Założenie to argumentowano krótkim horyzontem (2 lata). Uwzględnienie śmiertelności zarówno z powodu ciężkich epizodów zaostrzeń astmy (na poziomie z analizy ekonomicznej, tj. 3%) jak i śmiertelności z innych przyczyn (na poziomie danych GUS; szczegóły w opisie analizy ekonomicznej – Tabela 26, str. 82) zwiększa zmianę inkrementalną o 3% (obliczenia uwzględniające śmiertelność przedstawiono w rozdziale 5.3.2 Obliczenia własne Agencji, str. 107).

Redukcja dawek

W BIA wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości redukcji dawek leków stosowanych w ramach leczenia standardowego u pacjentów stosującym omalizumab (informacje o zredukowaniu dawek dostępne są w badaniach klinicznych). Założenie to powoduje przeszacowanie kosztów farmakoterapii standardowej u pacjentów stosujących omalizumab. W analizie wnioskodawcy, w której nie uwzględniono śmiertelności, koszty farmakoterapii standardowej w scenariuszu nowym i istniejącym są równe (2 916 tys. zł/ rok). W obliczeniach Agencji uwzględniających śmiertelność, koszty farmakoterapii standardowej w scenariuszu nowym są o około 230 tys. zł wyższe w porównaniu ze scenariuszem istniejącym (zobacz Obliczenia własne Agencji, str. 107).

Pacjenci z populacji docelowej znajdujący się poza programem

W BIA wnioskodawcy nie przedstawiono wyników z uwzględnieniem całkowitej populacji docelowej, uwzględniając jedynie liczebność populacji leczonej w danym momencie omalizumabem (tj. x chorych stosuje omalizumab w scenariuszu nowym i jednocześnie x osób stosuje leczenie standardowe w scenariuszu istniejącym). Założenie to powoduje niedoszacowanie kosztów całkowitych w populacji docelowej, nie uwzględniając pacjentów nie leczonych (w scenariuszu zarówno istniejącym jak i nowym, nie ujęto części populacji docelowej, o liczebności równej różnicy pomiędzy całkowitą liczebnością populacji docelowej w danym momencie a liczbą pacjentów leczonych w danym momencie w ramach programu lekowego). Jednocześnie brak ujęcia tej części populacji nie wpływa w jakikolwiek sposób na wyniki inkrementalne. W rozdziale 5.3.2 (Obliczenia własne Agencji, str. 107) przedstawiono obliczenia z uwzględnieniem liczebności populacji nie objętej w danym momencie programem lekowym.

Całkowita liczebność populacji docelowej

W analizie BIA wnioskodawcy liczebność populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia omalizumabem w ramach przedmiotowego programu lekowego, oszacowano na 1 102 chorych w skali roku. Autorzy analizy wnioskodawcy zwrócili uwagę na fakt, że przyjęta liczebność może być zawyżona, jednak zdecydowano o wykorzystaniu właśnie wartości potencjalnie zawyżonych w ramach podejścia konserwatywnego (na niekorzyść omalizumabu). W analizie BIA wnioskodawcy podano informację, że Rejestr Astmy Ciężkiej Alergicznej (prowadzony pod patronatem Programu POLASTMA) zawiera aktualnie dane o około 200 zdiagnozowanych i kwalifikujących się do leczenia omalizumabem chorych. Eksperci kliniczni podają różne oszacowania – liczebność populacji docelowej waha się od 250 do 1 500 pacjentów. W rozdziale 5.3.2 (Obliczenia własne Agencji, str. 107) przedstawiono wyniki analizy BIA przy uwzględnieniu liczebności populacji równej 200 i 300 (oraz 500, 700, 900, 1 100).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Poniższa tabela przedstawia oszacowane w analizie wnioskodawcy liczebności populacji docelowej.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej; analiza wnioskodawcy

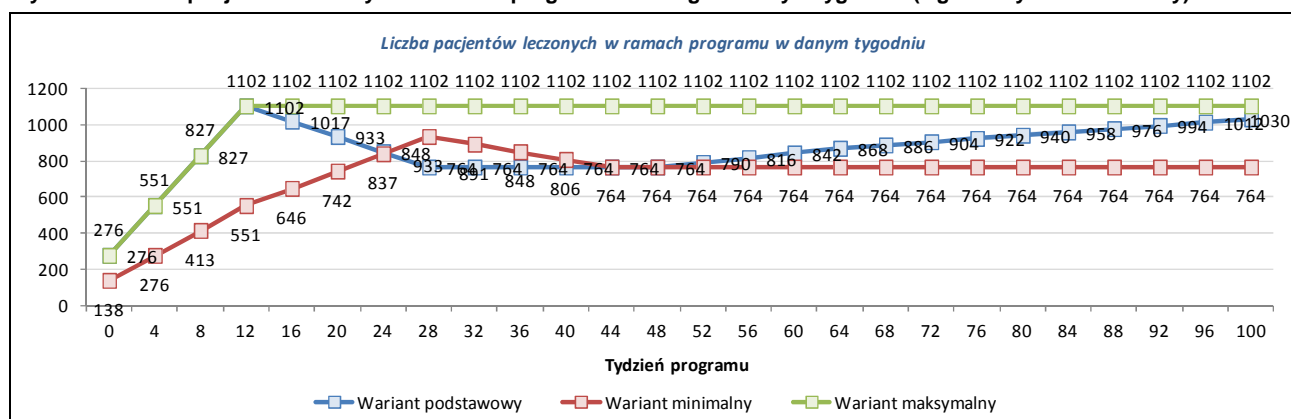
Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	1 176 chorych*
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 102
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Okolo 60** (oszacowania podmiotu odpowiedzialnego na podstawie danych dotyczących obrotu ilościowego)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 60** Rok 2: 60**
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 1 102 Rok 2: 1 102

* obliczone według analogicznej metodyki do opisanej w **Liczebności populacji** w rozdziale 5.1. , str. 98 z uwzględnieniem populacji całkowitej (według GUS 2009) od 6 roku życia.

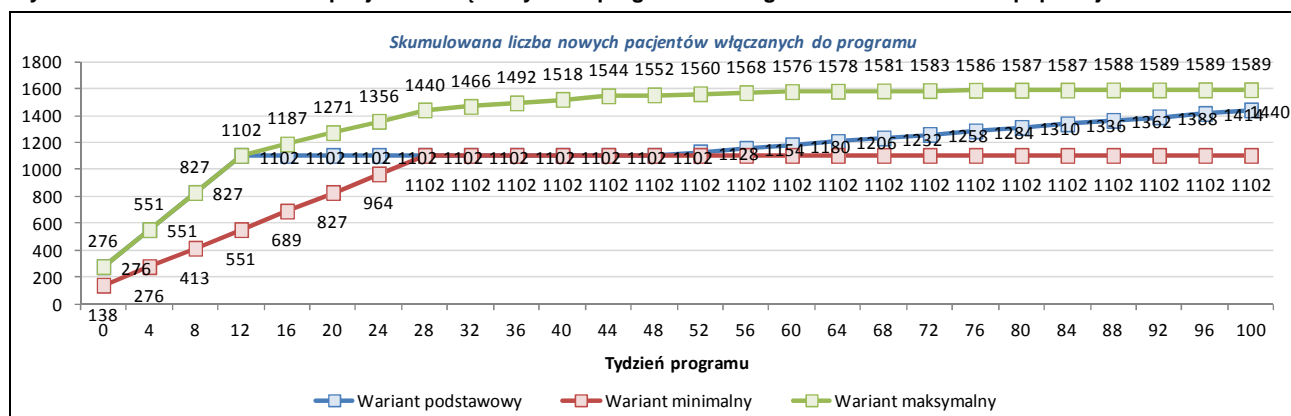
** omalizumab potencjalnie może być finansowany u pewnej liczby chorych poprzez system oparty na Jednorodnych Grupach Pacjentów JGP.

W obliczeniach w analizie BIA wnioskodawcy oparto się na oszacowaniach dotyczących liczebności populacji docelowej (zobacz tabela powyżej; szczegóły metodyki wyznaczenia liczebności przedstawiono w części *Liczebność populacji docelowej* w rozdziale 5.1. str. 98). Poniższe wykresy przedstawiają liczebności pacjentów włączonych do programu lekowego (wartości skumulowane uwzględniają pacjentów kontynuujących leczenie oraz pacjentów wykluczonych z programu po uprzednim leczeniu w ramach programu lekowego).

Wykres 4. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego w danym tygodniu (wg analizy wnioskodawcy)



Wykres 5. Skumulowana liczba pacjentów włączonych do programu według wariantów liczebności populacji



Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w ujęciu scenariusza istniejącego.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący; analiza wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i perspektywa		
Koszty nabycia omalizumabu	■	■
Koszty podania omalizumabu	■	■
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	■	■
Koszty diagnostyki / monitorowania	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń	■	■
ŁĄCZNIE	■	■
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta		
Koszty nabycia omalizumabu	■	■
Koszty podania omalizumabu	■	■
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	■	■
Koszty diagnostyki / monitorowania	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń	■	■
ŁĄCZNIE	■	■

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych ■ Z perspektywy wspólnej łączne koszty oszacowano jako nieznacznie wyższe, ■

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wpływu na budżet w ujęciu scenariusza nowego.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy; analiza wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszty nabycia omalizumabu	■	■
■	■	■
■	■	■
Koszty podania omalizumabu	■	■
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	■	■
Koszty diagnostyki / monitorowania	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń	■	■
ŁĄCZNIE ■	■	■
■	■	■
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta		
Koszty nabycia omalizumabu ■	■	■
■	■	■
■	■	■
Koszty podania omalizumabu	■	■
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	■	■
Koszty diagnostyki / monitorowania	■	■
Koszty leczenia zaostrzeń	■	■
Łącznie ■	■	■
■	■	■

Łączne koszty z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2013 r. oszacowano na ■, natomiast w 2014 r. – na ■. Z perspektywy wspólnej łączne koszty oszacowano jako nieznacznie wyższe, kształtujące się w latach 2013-2014 na poziomie ■. Koszt nabycia omalizumabu stanowi ■ kosztów całkowitych z perspektywy NFZ i ■ z perspektywy wspólnej. Koszty leczenia zaostrzeń stanowią ■ kosztów całkowitych.



Poniższa tabela przedstawia, przedstawione w analizie wnioskodawcy, wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet. Wynik inkrementalny dotyczy różnicy pomiędzy kosztem generowanym realizacją scenariusza istniejącego a kosztem generowanym realizacją scenariusza nowego.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy; analiza wnioskodawcy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta		
	Koszty nabycia omalizumabu	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	Koszty podania omalizumabu	██████████	██████████
	Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	██	██
	Koszty diagnostyki / monitorowania	██████████	██████████
	Koszty leczenia zaostrzeń	██████████	██████████
	ŁĄCZNIE ██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████

W sytuacji wprowadzenia przedmiotowego programu lekowego należy oczekiwać w ██████████ ██████████ pacjentów z ciężką astmą alergiczną kwalifikujących się do programu lekowego.

W przypadku realizacji finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia programu lekowego z zastosowaniem omalizumabu, inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego wyniosłaby ██████████ trwania programu. ██████████



Poniższa tabela przedstawia wyniki inkrementalne przy założeniach tworzących warianty skrajne.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne; analiza wnioskodawcy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta		
	Koszty nabycia omalizumabu ██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	Koszty podania omalizumabu	██████████	██████████
	Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	██	██
	Koszty diagnostyki / monitorowania	██████████	██████████
	Koszty leczenia zaostrzeń	██████████	██████████

Kategoria kosztów		Rok 1	Rok 2
WARIANT MAKSYMALNY	Łącznie		
	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta		
	Koszty nabycia omalizumabu		
	Koszty podania omalizumabu		
	Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)		
	Koszty diagnostyki / monitorowania		
	Koszty leczenia zaostrzeń		
Łącznie			

Według założeń scenariusz minimalnego w przypadku realizacji finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia programu lekowego z zastosowaniem omalizumabu inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego

Według założeń scenariusz maksymalnego w przypadku realizacji finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia programu lekowego z zastosowaniem omalizumabu, inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego wyniesie

Poniższa tabela przedstawia oszacowany w analizie wnioskodawcy zysk zdrowotny

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: zysk zdrowotny (liczba unikniętych epizodów zaostrzeń astmy); analiza wnioskodawcy

Kategoria kosztów	horyzont 2-letni
Scenariusz podstawowy	
Liczba unikniętych zaostrzeń astmy (wszystkich)	5 356 epizodów
Liczba unikniętych zaostrzeń astmy (ciężkich)	4 256 epizodów
Scenariusz minimalny	
Liczba unikniętych zaostrzeń astmy (wszystkich)	4 480 epizodów
Liczba unikniętych zaostrzeń astmy (ciężkich)	3 542 epizody
Scenariusz maksymalny	
Liczba unikniętych zaostrzeń astmy (wszystkich)	6 728 epizodów
Liczba unikniętych zaostrzeń astmy (ciężkich)	5 310 epizodów

Szacunki wnioskodawcy wskazują, że liczba unikniętych, w skutek wprowadzenia przedmiotowego programu lekowego, epizodów zaostrzeń astmy może wahać się od 4 480 do 6 728, w tym 3 542 do 5 310 zaostrzeń ciężkich.

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej w analizie wnioskodawcy.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości; analiza wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Wariant podstawowy		

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Wariant podstawowy		
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta		
Wariant podstawowy		
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta		
Wariant podstawowy		

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W trakcie oceny przeprowadzonej przez Agencję nie zidentyfikowano błędów wpływających krytycznie na wiarygodność oszacowań przedstawionych w analizie BIA wnioskodawcy.

Dodatkowe obliczenia przeprowadzono w celu zweryfikowania następujących niepewnych założeń, których nie rozważano w analizie BIA wnioskodawcy:

1. uwzględnienie śmiertelności zarówno z powodu ciężkich epizodów zaostrzeń astmy (na poziomie z analizy ekonomicznej, tj. 3%) jak i śmiertelności z innych przyczyn (na poziomie danych GUS; szczególnie w opisie analizy ekonomicznej – Tabela 26, str. 82); analiza BIA wnioskodawcy nie uwzględniała śmiertelności;
2. ujęcie całkowitej populacji docelowej; w porównaniu z analizą BIA wnioskodawcy uwzględniono populację docelową znajdującą się poza programem;
3. przeprowadzenie obliczeń dla liczebności 200, 300, 500, 700, 900 i 1 100; w analizie BIA wnioskodawcy przyjęto liczebność na poziomie 1 102, jednak wielkość ta może być zawyżona (na co wskazują dane z Rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej);

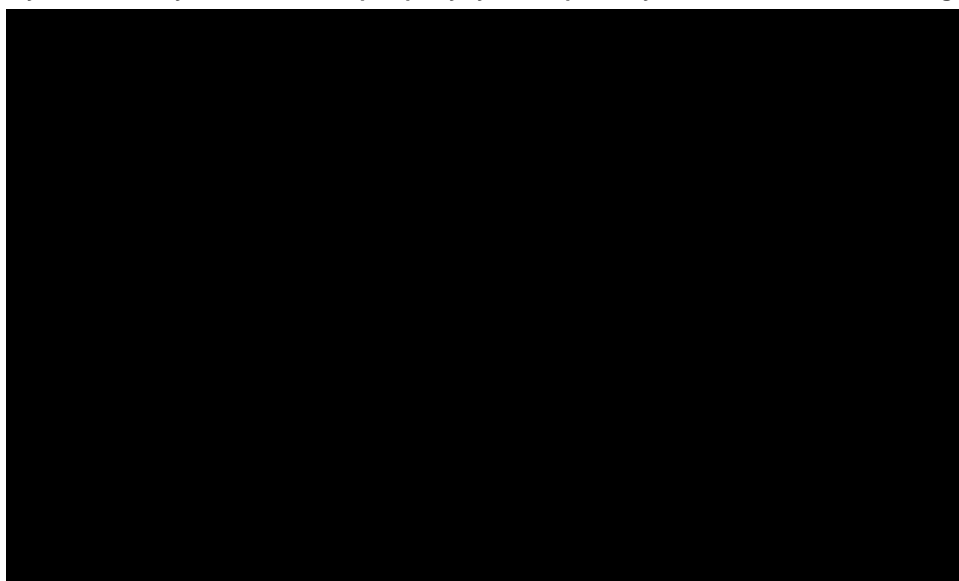
Poniższa tabela przedstawia wyniki (zmiany inkrementalne) obliczeń przeprowadzonych przez Agencję dla punktów 1-3. Obliczenia przeprowadzono dla każdej z rozważanych alternatywnych liczebności populacji docelowej, przy uwzględnieniu śmiertelności oraz całkowitej populacji docelowej (tj. ujęcie niepewnych założeń rozważanych w niniejszym rozdziale; wszystkich innych założeń i wartości Agencja nie modyfikowała).

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy; obliczenia własne Agencji

Liczebność populacji docelowej	Koszty całkowite w scenariuszu nowym		Koszty nabycia omalizumabu w scenariuszu nowym		Zmiana inkrementalna	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych						
200 pacjentów						
200 pacjentów						
300 pacjentów						
300 pacjentów						
500 pacjentów						
500 pacjentów						
700 pacjentów						
700 pacjentów						
900 pacjentów						
900 pacjentów						
1 100 pacjentów						
1 100 pacjentów						
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta						
200 pacjentów						
200 pacjentów						
300 pacjentów						
300 pacjentów						
500 pacjentów						
500 pacjentów						
700 pacjentów						
700 pacjentów						
900 pacjentów						
900 pacjentów						
1 100 pacjentów						
1 100 pacjentów						

Poniższe wykresy przedstawiają wyniki inkrementalne według obliczeń własnych Agencji.

Wykres 6. Zmiany inkrementalne z perspektywy NFZ w pierwszym roku; obliczenia własne Agencji



Wykres 7. Zmiany inkrementalne z perspektywy NFZ w drugim roku; obliczenia własne Agencji

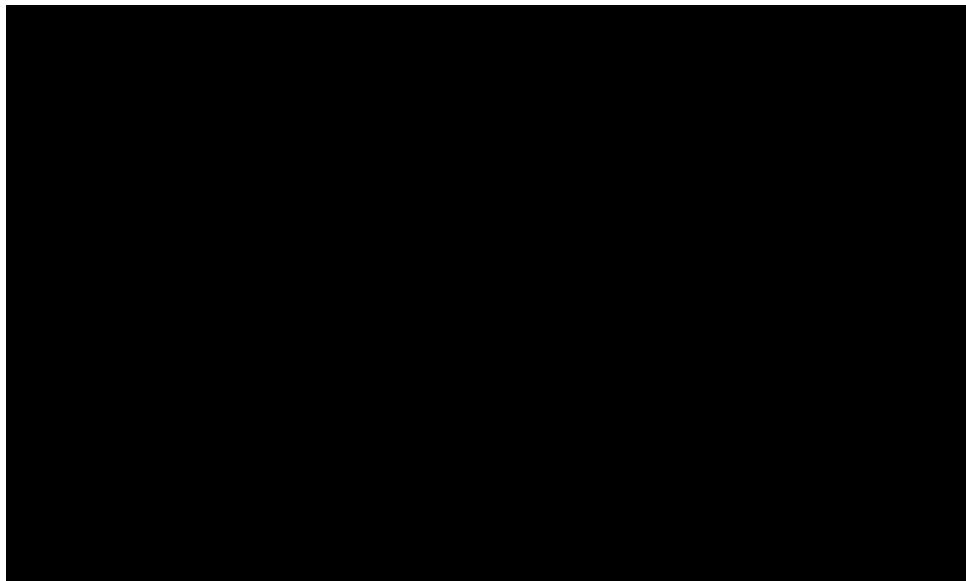


Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne przy progowej cenie zbytu netto 150 mg omalizumabu z wariantu podstawowego analizy ekonomicznej; obliczenia własne Agencji

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY: progowa cena zbytu netto 150 mg omalizumabu	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Koszty nabycia omalizumabu	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	Koszty podania omalizumabu	██████████	██████████
	Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	██████████	██████████
	Koszty diagnostyki / monitorowania	██████████	██████████
	Koszty leczenia zaostrzeń	██████████	██████████
	ŁĄCZNIE ██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta		
	Koszty nabycia omalizumabu ██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████
	Koszty podania omalizumabu	██████████	██████████
	Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	██████████	██████████
	Koszty diagnostyki / monitorowania	██████████	██████████
	Koszty leczenia zaostrzeń	██████████	██████████
Łącznie ██████████	██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████	



5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ wprowadzenia programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem” na budżet płatnika publicznego (NFZ) oraz płatnika wspólnego (NFZ+pacjent).

W analizie przyjęto, że liczebność populacji docelowej wynosi 1 102 pacjentów w pierwszym roku (na koniec drugiego roku liczebność populacji docelowej wzrośnie do 1 440 pacjentów). Należy zaznaczyć, że rozważana liczebność może być zawyżona świetle danych Rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej, według których do stosowania omalizumabu kwalifikowałyby się około 200-300 pacjentów skali roku. Dane o skuteczności omalizumabu zaczerpnięto z wyników analizy efektywności klinicznej. Wykorzystano polskie dane odnośnie częstości występowania zaostrzeń astmy.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że w sytuacji wprowadzenia przedmiotowego programu lekowego należy oczekiwać [redacted] pacjentów z ciężką astmą alergiczną kwalifikujących się do programu lekowego. W przypadku realizacji finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia programu lekowego z zastosowaniem omalizumabu, inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego wyniosłaby [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniższa tabela przedstawia uwagi ekspertów klinicznych, do których zwróciła się Agencja z prośbą o zopiniowanie stosowania produktów leczniczych Xolair®, odnoszące się do zapisu przedmiotowego projektu programu lekowego.

Tabela 49. Uwagi ekspertów klinicznych w sprawie zapisów projektu programu lekowego (omalizumab w leczeniu astmy alergicznej IgE zależnej).

Zapis, którego dotyczy uwaga	Obecny zapis	Proponowany zapis	Autor uwagi
Określenie czasu leczenia w programie	„Czas leczenia w programie określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia.”	Ekspert postawił pytanie: „dlaczego na podstawie kryteriów wyłączenia?”	██████████ ██████████
Schemat dawkowania leków w programie	„Omalizumab podawany jest w dawce od 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięć. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu przy schemacie dawkowania co 2 tygo-	Treść uwag (tekst dopisany podkreślono): „Omalizumab podawany jest w dawce (<u>jednorazowej?</u>) od 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięć (<u>w jakim okresie te wstrzyknięcia?</u>). Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu	██████████ ██████████

Zapis, którego dotyczy uwaga	Obecny zapis	Proponowany zapis	Autor uwagi
	dnie,,	przy schemacie dawkowania co 2 tygodnie <u>(czyli należy rozumieć, że 300 mg/dawkę). To musi być bardziej klarownie objaśnione.</u>	
Kryteria wyłączenia	„2. Niespełnienie kryteriów skuteczności leczenia.”	Treść uwag (tekst dopisany podkreślono): „2. Niespełnienie kryteriów skuteczności leczenia: <u>ten punkt wymaga przerehabowania, bo jest kompletnie niejasne jak rozumieć: niespełnienie (2) i jednoczesne spełnienie (b) – wiele osób będzie miało wątpliwości!</u> ”	
Kryteria wyłączenia	„poprawa kontroli astmy w teście kontroli astmy ACQ o $\geq 0,5$ ”	Treść uwag (tekst dopisany podkreślono): „poprawa kontroli astmy w teście <u>(to jest „kwestionariusz”, żeby nie mylić z popularnym testem ACT!) kontroli astmy ACQ o $\geq 0,5$</u> ”	
Badania przy kwalifikacji pacjenta do programu	„5. Test kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu - 1 tydzień);”	„5. kwestionariusz kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, ważność testu - 1 tydzień);”	
Badania przeprowadzane przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania:	„2. Test kontroli astmy ACQ;”	„2. Kwestionariusz kontroli astmy ACQ;”	
Po 16, 52 i 104 tygodniu leczenia wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:	„1. Test kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, - ważność testu – 1 tydzień);”	„1. Kwestionariusz kontroli astmy ACQ (minimum 2 tygodnie od ostatniego zaostrzenia, - ważność testu – 1 tydzień);”	
Kryteria wyłączenia z programu	7. Ciąża lub karmienie piersią.	Komentarz do zapisu: „Moim zdaniem powinno to zostać usunięte. O ile zrozumiałe jest, że nie kwalifikujemy kobiet w okresie ciąży i karmienia, to absolutnie nieetyczne, niezgodne z konstytucją, naruszające prawa kobiet a co gorsze groźne dla ich życia i zdrowia jest odstawienie leku już w trakcie skutecznego leczenia tylko dlatego, że jest kobietą w ciąży; omalizumab ma kategorię B wg FDA taką samą jak budesonid, fenoterol, czy montelukast, które są stosowane, a przecież nikt nie odbiera prawa kobietom do stosowania tych leków w ciąży, co więcej stosowane są również leki kategorii C, w tym sterydy systemowe! Nie wolno odstawiać leku o kategorii bezpieczeństwa B a zamieniać go na lek groźniejszy kategorii C – sterydy systemowe. To niezgodne z artykułem 4 ustawy o zawodzie lekarza.”	
Po 16, 52 i 104 tygodniu leczenia wizyta oceniająca skuteczność dotychczasowej terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia:	„4. Badania morfologiczne i biochemiczne.”	Komentarz do zapisu: „Uważam, że powinno być napisane Morfologia krwi i badania biochemiczne. Badania morfologiczne dotyczą tkanek i narządów po ich usunięciu z organizmu.”	

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Założenia analizy racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Oszczędności płatnika związane z [redacted]
[redacted] przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

Tabela 51. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Element analizy racjonalizacyjnej	Kwota [zł]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

Komentarz Agencji do analizy racjonalizacyjnej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz stanowisk w sprawie finansowania ze środków publicznych, dotyczących zastosowania omalizumabu w leczeniu astmy. Przeszukiwano bazy bibliograficzne oraz serwisy internetowe instytucji oraz towarzystw naukowych.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania omalizumabu w leczeniu astmy alergicznej odnoszą się pozytywnie do przedmiotowej technologii lekowej. W 11 z 12 rekomendacji klinicznych zalecono omalizumab do stosowania, argumentując to wynikami badań klinicznych potwierdzających skuteczność przy względnie dobrym profilu bezpieczeństwa (zwracano uwagę na możliwość reakcji anafilaktycznej po podaniu omalizumabu). W negatywnej rekomendacji (rekomendacja francuska Prescrire) zwrócono uwagę na występowanie poważnych działań niepożądanych (reakcje anafilaktyczne, zdarzenia sercowo-naczyniowe, trombocytopenia).

Odnalezione rekomendacje kliniczne zawiera Tabela 52 (str. 116).

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Xolair odnoszą się pozytywnie do finansowania przedmiotowej technologii lekowej. Jedynie w stanowisku kanadyjskiej organizacji CEDAC rekomendowano niefinansowanie, na podstawie wyników analizy ekonomicznej, w której współczynnik ICER przekroczył próg opłacalności.

Odnalezione rekomendacje kliniczne zawiera Tabela 53 (str. 118).

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne dotyczące omalizumabu w leczeniu astmy.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Świat, WAO, 2011</p> <p>Źródła finansowania: nie odnaleziono informacji o źródle finansowania</p>	<p>Stan wiedzy o astmie i alergii.</p>	<p>Dowody naukowe, przegląd piśmiennictwa.</p>	<p>Terapia przeciwciałami anti-IgE (omalizumab) jest opcją terapeutyczną zarezerwowaną dla pacjentów z podwyższonym stężeniem IgE. Aktualnie jest wskazana dla pacjentów z ciężką astmą alergiczną, u których nie uzyskano kontroli choroby przy użyciu glikokortykosteroidów wziewnych. Konieczne jest prowadzenie dalszych badań w celu wykazania roli anti-IgE w leczeniu astmy. Omalizumab ma dobrze udokumentowaną skuteczność w leczeniu pacjentów z astmą alergiczną, jednakże kryteria doboru pacjentów, mogących odnieść najwięcej korzyści z leczenia, są mniej precyzyjne. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania omalizumabu wykazano w licznych badaniach klinicznych, w tym w 3 badaniach III fazy, które obejmowało 1 405 pacjentów z umiarkowaną-ciężką astmą alergiczną (1 z badań dotyczyło populacji dzieci). Omalizumab zmniejsza częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy oraz konieczność nieplanowanych wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u chorych z astmą alergiczną od umiarkowanej do ciężkiej. Źródło: rek klin WAO 2011</p>
<p>Świat, GINA, 2009, 2011</p> <p>GINA wspierane jest przez: Almirall, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cipla, Chieci, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Nycomed, Pharmaxis</p>	<p>Zapobieganie i leczenie astmy.</p>	<p>Wyszukiwanie dowodów naukowych w bazach publikacji naukowych.</p>	<p>Terapia przeciwciałami anti-IgE (omalizumab) jest opcją terapeutyczną zarezerwowaną wyłącznie dla pacjentów z wysokim poziomem IgE w surowicy. Aktualnie jest ona wskazana dla pacjentów z ciężką astmą alergiczną, u których nie udało się uzyskać kontroli choroby poprzez przyjmowanie wziewnych glikokortykosteroidów, choć równocześnie stosowane dawki przeciwciał anti-IgE były różne w zależności od badania. Poprawa kontroli nad astmą przejawia się rzadszymi objawami choroby i jej zaostrzeniami oraz mniejszą potrzebą stosowania leków ratunkowych. Jak wykazały badania obejmujące pacjentów z astmą w wieku ≥ 12 lat przyjmowanie wziewnych i/lub doustnych glikokortykosteroidów z długo działającymi agonistami-$\beta 2$ i przeciwciałami anti-IgE wydaje się być bezpieczną terapią skojarzoną. Odstawienie glikokortykosteroidów wspomaganą terapią przeciwciałami anti-IgE pozwoliło ujawnić obecność syndromu Churg-Strauss występującego u niewielkiej liczby pacjentów. Lekarze powinni być świadomi powyższego działania niepożądanego przy odstawianiu glikokortykosteroidów, gdy chcą zastosować przeciwciała anti-IgE. Źródło: GINA 2011, GINA 2009</p>
<p>Polska, PTA, 2010</p> <p>Źródła finansowania: brak informacji</p>	<p>Stanowisko grupy w sprawie programu terapeutycznego dotyczącego leczenia omalizumabem ciężkiej astmy alergicznej.</p>	<p>Analiza opublikowanych prac naukowych i doświadczenia własne (brak szczegółowego opisu metodologii).</p>	<p>Terapia omalizumabem znalazła się w standardach opieki nad chorymi na astmę PTA. Na podstawie danych z innych krajów, wyników badania Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce oraz liczby chorych na ciężką astmę alergiczną, z poziomem IgE w surowicy w przedziale 30-1500 IU/ml, leczonych w poszczególnych ośrodkach w Polsce, liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia omalizumabem można oszacować na około 1 000 osób. Program leczenia omalizumabem powinien być realizowany w ośrodkach klinicznych zajmujących się obecnie prowadzeniem chorych na ciężką astmę, mających już doświadczenie w stosowaniu tego leku oraz odpowiednie warunki do prowadzenia takiego leczenia. W trakcie realizacji programu należy dokonywać szczegółowej indywidualnej oceny skuteczności terapii po upływie 16 tygodni w celu wykluczenia chorych, którzy nie zareagują na leczenie omalizumabem. Kolejne oceny skuteczności, z uwzględnieniem stopnia kontroli astmy, powinny być przeprowadzane po 12 i 24 miesiącach leczenia. Po upływie 24 miesięcy leczenie omalizumabem może zostać przerwane, a chory powinien być obserwowany pod kątem kontroli astmy przez co najmniej 12 kolejnych miesięcy. W przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy chory może być ponownie włączony do programu. Źródło: rek klin PTA</p>
<p>Wielka Brytania, SIGN/BTS, 2012</p> <p>Źródła finansowania: brak informacji</p>	<p>Brytyjskie wytyczne leczenia astmy.</p>	<p>Wyszukiwanie w bazach publikacji medycznych.</p>	<p>Omalizumab może być stosowany w leczeniu dorosłych i dzieci > 6 lat, w następującym przypadku: pacjenci przyjmujący wysokie dawki wziewnych steroidów i długo działających agonistów-$\beta 2$, którzy mają zaburzenia czynności płuc z częstymi zaostrzeniami, a także z alergią jako ważną przyczyną astmy. Leczenie omalizumabem należy rozpoczynać tylko w specjalistycznych ośrodkach z doświadczeniem w ocenie i leczeniu chorych na ciężką i trudną astmę. Źródło: rek klin SIGN BTS 2012</p>
<p>Niemcy, BK/KBV/AWMF, 2011</p> <p>Źródła finansowania: nie odnaleziono</p>	<p>Niemieckie wytyczne leczenia astmy.</p>	<p>Analiza opublikowanych prac.</p>	<p>Omalizumab może być stosowany w przypadkach przewlekłej ciężkiej astmy alergicznej. Źródło: rek_klin_BK_KBV_AWMF_2011</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Francja, Prescrire, 2007, 2010, 2011</p> <p>Źródła finansowania: brak informacji</p>	<p>Xolair w dawce 75 mg.</p>	<p>Przegląd dowodów naukowych.</p>	<p>U pacjentów z ciężką alergiczną astmą, którzy nie są odpowiednio kontrolowani kortykosteroidami i długo działającymi β2-agonistami, stosunek ryzyka do korzyści z dodania omalizumabu jest niekorzystny. Omalizumab (75 mg, 150 mg) oznaczono jako „not acceptable”. W praktyce klinicznej, pomimo dłuższego okresu obserwacji (vs. dowody naukowe z 2007 r.), jego skuteczność pozostaje niepewna, podczas gdy po jego stosowaniu obserwowano nowe ciężkie działania niepożądane (sercowo-naczyniowe i trombocytopenii). Korzystniejsze jest dopasowanie standardowej terapii (kortykosteroidów i krótko działających β2-agonistów) do każdego pacjenta niż stosowanie omalizumabu. Źródło: rek_klin_Prescire_2011</p>
<p>Stany Zjednoczone Ameryki, MQIC, 2010</p> <p>Źródła finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia astmy.</p>	<p>Przegląd dowodów naukowych.</p>	<p>Leczenie omalizumabem można rozważyć u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką astmą alergiczną IgE zależną w przypadku trudności w osiągnięciu lub podtrzymaniu kontroli choroby przy zastosowaniu standardowej terapii. Źródło: rek_klin_MQIC_2010_ogol, rek_klin_MQIC_2010_12</p>
<p>Stany Zjednoczone Ameryki, VA/DoD, 2009</p> <p>Źródła finansowania: brak informacji</p>	<p>Wytyczne leczenia astmy.</p>	<p>Przegląd dowodów naukowych.</p>	<p>Omalizumab może być stosowany po konsultacji z lekarzem, jako lek wspomagający w leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy (w 5 lub 6 etapie leczenia), u pacjentów z wrażliwością na określone alergeny (np. roztozca kurzu domowego, karaluchy, koty lub psy). W trakcie leczenia istnieje możliwość wystąpienia anafilaksji. Źródło: rek_klin_VA_DoD_2009</p>
<p>Stany Zjednoczone Ameryki, NHLBI, 2007</p> <p>Źródła finansowania: the NHLBI, NIH</p>	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia astmy.</p>	<p>Przegląd dowodów naukowych.</p>	<p>Omalizumab może być rozważony jako terapia skojarzona (w 5 i 6 kroku) u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z alergią i ciężką, przewlekłą astmą, którzy nie są właściwie kontrolowani kombinacją wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów i długo działających β2-agonistów. Klinicyści leczący omalizumabem powinni być przygotowani do identyfikacji i leczenia anafilaksji, która może wystąpić w trakcie terapii. Źródło: rek_klin_NHLBI_2007</p>
<p>Finlandia, FMSD, 2007</p> <p>Źródła finansowania: brak informacji</p>	<p>Długoterminowe leczenie astmy.</p>	<p>Wyszukiwanie w elektronicznych bazach publikacji medycznych.</p>	<p>Można rozważyć dodanie omalizumabu do standardowej terapii w przypadku gdy objawy ciężkiej astmy alergicznej nie są właściwie kontrolowane (doświadczenie – ograniczone, lek drogi, obserwowano po nim występowanie ciężkich działań niepożądanych). Źródło: rek_klin_FMSD_2007</p>
<p>Australia, NACA, 2006</p> <p>Źródła finansowania: Ministerstwo Zdrowia, GlaxoSmithKline Australia, AstraZeneca, CSL Pharmaceuticals, Merck Sharp and Dohme, Altana Pharma, Novartis, Pharmaxis</p>	<p>Leczenie astmy.</p>	<p>Przegląd wytycznych światowych i dowodów naukowych.</p>	<p>Omalizumab jest wskazany do leczenia dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat z umiarkowaną astmą alergiczną, którym podawane są wziewne kortykosteroidy i mają podwyższony poziom IgE. Może być stosowany u pacjentów ze słabo kontrolowaną astmą, pomimo terapii wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów lub pacjentów, którzy wymagają częstego lub długiego podawania systemowych kortykosteroidów. Źródło: rek_klin_NACA_2006</p>
<p>Dania, IRF, 2005</p> <p>Źródła finansowania: brak informacji</p>	<p>Xolair (omalizumab).</p>	<p>Nie podano.</p>	<p>Omalizumab jest nową opcją w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej. Wykazano, że redukuje on częstość ciężkich przypadków ostrych astmatycznych pogorszeń objawów z 0,2-0,7/rok w porównaniu z placebo oraz istotnie statystycznie poprawia jakość życia pacjentów. Jego stosowanie jest ograniczone do szpitali. Źródło: rek_klin_IRF_2005</p>

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dotyczące omalizumabu w leczeniu astmy.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Szkocja SMC, 2011, 2007, 2006	Xolair, 150 mg, 75 mg; pacjenci ≥ 12 lat z niekontrolowaną astmą IgE zależną	<p><u>Zalecenia:</u> rekomendowanie finansowania</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> SMC rekomenduje produkt leczniczy Xolair® (omalizumab, 150 mg, 75 mg, roztwór do wstrzykiwań) w leczeniu dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat) oraz dzieci (6 do <12 lat) z astmą IgE zależną do ograniczonego stosowania w obrębie szkockiego NHS. Stosowanie leku jest ograniczone do pacjentów stosujących systemowe sterydy i u których zawiodły wszystkie inne metody leczenia. W rekomendacji zawarto również informację, że postać 150 mg roztwór do wstrzykiwań zastąpi dotychczasową postać 150 mg proszek i rozpuszczalnik do wstrzykiwań, gdyż są one biorównoważne i kosztują tyle samo, a dawka 75 mg pozwoli na wyeliminowanie wcześniej ponoszonych strat w substancji i kosztach (połowę tańsza od dawki 150 mg).</p> <p>W 2007 r. SMC odniosło się pozytywnie do niniejszego produktu (150 mg, proszek i rozpuszczalnik do wstrzykiwań) w przedmiotowym wskazaniu. Ponadto zwróciło uwagę, że odpowiedź na leczenie omalizumabem należy oceniać u wszystkich pacjentów w 16 tygodniu oraz powinno się ją przerwać u pacjentów, którzy nie uzyskali wyraźnej poprawy ogólnej kontroli astmy. Natomiast w 2006 r. wydało negatywną rekomendację dla ww. produktu (150 mg, proszek i rozpuszczalnik do wstrzykiwań) powołując się na nieudowodnione względy ekonomiczne.</p> <p>Źródło: rek fin SMC 2011, rek fin 2007 150, rek fin 2006 150</p>
Wielka Brytania NICE, 2010	Omalizumab; pacjenci ≥ 12 lat z niekontrolowaną przewlekłą CAA IgE zależną	<p><u>Zalecenia:</u> rekomendowanie finansowania</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Omalizumab jest rekomendowany (w zarejestrowanym wskazaniu) w leczeniu ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej IgE zależnej, jako terapia skojarzona z optymalnym, standardowym leczeniem (wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów i długo działających β-2 agonistów z dodatkiem antagonistów receptora leukotrienowego, teofilin, doustnych kortykosteroidów i krótko działających β-2 agonistów oraz zaprzestanie palenia tytoniu, w uzasadnionych klinicznie przypadkach u dorosłych i młodzieży ≥ 12 lat, u których zdiagnozowano ciężką postać niestabilnej astmy.</p> <p>Terapię dodatkową omalizumabem powinno rozpoczynać się, jeżeli pacjent z ciężką niestabilną astmą alergiczną spełnia następujące kryteria: potwierdzona alergia zależna IgE na całoroczne alergeny w historii choroby i testach skórnych; ≥ 2 ciężkie pogorszenia astmy wymagające hospitalizacji w poprzednim roku lub ≥ 3 ciężkie pogorszenia astmy w poprzednim roku, z których co najmniej 1 wymagało hospitalizacji, a pozostałe wymagały leczenia lub monitorowania w rozszerzonym dla pacjenta schemacie terapii w jednostce medycznej zajmującej się wypadkami, w tym nagłymi wypadkami. Niniejszą terapię powinien rozpocząć i monitorować lekarz doświadczony w leczeniu alergii i układu oddechowego w wyspecjalizowanych jednostkach medycznych. Terapia dodatkowa omalizumabem powinna zostać przerwana w 16 tygodniu leczenia, jeżeli pacjent nie osiągnie właściwej odpowiedzi na terapię.</p> <p>Źródło: rek fin NICE 2010</p>
Wielka Brytania WCAPC, 2011	Omalizumab; pacjenci ≥ 12 lat z niekontrolowaną przewlekłą CAA IgE zależną	<p><u>Zalecenia:</u> rekomendowanie finansowania</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Omalizumab to nowe leczenie skojarzone stosowane u dorosłych i młodzieży w celu kontrolowania ciężkiej, przewlekłej, alergicznej astmy IgE zależnej, którzy spełniają następujące kryteria włączenia: słabo kontrolowana astma (pomimo podawania maksymalnej dawki terapii konwencjonalnej, w tym dawki 1000 ug/dziennie wziewnego dipropionanu beklometazonu lub równoważnej, z długo działającymi β-2 agonistami z możliwością dodania antagonisty receptora leukotrienowego i doustnej teofiliny) lub dobrze kontrolowana astma (maksymalną dawką terapii opisaną powyżej, ale także istotną [dawką >10 mg prednizolonu lub równoważną] dzienną dawką podtrzymującą doustnych kortykosteroidów przez > 6 miesięcy); wiek > 12 lat; FEV1 $<80\%$ wartości predykcyjnej; waga: 20-150 kg; zdiagnozowana astma bez innych istotnych chorób (np. alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych i rozstrzenia oskrzeli), immunologiczna ocena obejmuje immunologiczne czynności; dowody dobrej zgodności (wizyta u lekarza pierwszego kontaktu w celu wypisania recepty, zbieranie danych w razie potrzeby), odpowiednia technika inhalacyjna, unikanie alergenów (np. zwierząt domowych); potwierdzone częste zaostrzenia choroby (definiowane jako > 6 w okresie 12 miesięcy lub 6 przez okres 6 miesięcy z wizytami ambulatoryjnymi/hospitalizacją); udokumentowana istotna atopia (pozytywne testy skórne lub badanie RAST na całoroczne alergeny wziewne, powtarzalna wartość wyjściowa IgE >30-700 IU/ml).</p> <p>Omalizumab jest droższy niż inne terapie, ale jego koszt powinien zostać zrównoważony przez oczekiwane korzyści dla pacjentów.</p> <p>Źródło: rek fin WCAPC 2011</p>
Wielka Brytania ELHE (brak danych na temat roku)	Omalizumab; pacjenci ≥ 12 lat z niekontrolowaną przewlekłą CAA IgE zależną	<p><u>Zalecenia:</u> rekomendowanie finansowania</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Jedynie lekarze mogą przepisywać omalizumab i stosować go w leczeniu skojarzonym u pacjentów w wieku ≥ 12 lat w celu poprawy kontroli ciężkiej, przewlekłej astmy alergicznej, potwierdzonej testami skórnymi lub reaktywnością in vitro na całoroczne alergeny wziewne i z upośledzoną czynnością płuc (FEV1 $<80\%$), a także z częstymi objawami w ciągu dnia lub przebudzeniami nocnymi oraz pacjenci którzy mieli wiele udokumentowanych ciężkich zaostrzeń astmy, pomimo wysokiej dziennej dawki wziewnych kortykosteroidów z długo działającymi wziewnymi agonistami β-2. Leczenie preparatem Xolair® należy rozważać jedynie u pacjentów z astmą IgE zależną. Tylko pacjenci z poziomem IgE > 30-700 IU/ml oraz wagą >20-150 kg są włączani do leczenia omalizumabem.</p> <p>Źródło: rek fin ELHE</p>
Australia	Xolair, 150 mg;	<u>Zalecenia:</u> rekomendowanie finansowania

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC, 2010	pacjenci ≥ 12 lat z niekontrolowaną CAA (WPL) – akceptowalny ICER	<p>Uzasadnienie: PBAC rekomenduje wpisanie omalizumabu (Xolair[®], 150 mg proszek do wstrzykiwań) do programu leków wysokospecjalistycznych (sekcja 100) w leczeniu pacjentów w wieku ≥ 12 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną, którzy spełniają określone kryteria. Kryteria do rozpoczęcia leczenia to: wiek ≥ 12 lat, zdiagnozowana astma potwierdzona i udokumentowana przez pulmonologa, immunologa, alergologa lub lekarza ogólnego doświadczonego w leczeniu pacjentów z ciężką astmą, trwanie astmy ≥ 1 rok, FEV1 $\leq 80\%$ wartości predykcyjnej udokumentowana ≥ 3 razy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, wcześniejsze lub obecne objawy atopii udokumentowane na podstawie testów skórnych lub RAST, stężenie IgE > 30 IU/ml w surowicy i jego odpowiedni zakres wartości zgodny z ChPL, zgoda pacjenta, nieosiągnięcie odpowiedniej kontroli choroby standardową terapią, pomimo formalnej oceny i przestrzegania poprawnej techniki inhalacyjnej. Rekomendację przyjęto na podstawie akceptowalnego współczynnika kosztów efektywności.</p> <p>W 2009 r. PBAC odrzucił wniosek dotyczący przedmiotowego świadczenia z powodu źle dobranych kryteriów włączenia dla populacji leczonej, niepewnych korzyści klinicznych, a także wysokiego i nieakceptowalnego współczynnika kosztów efektywności.</p> <p>Źródło: rek_fin_PBAC_2010, rek_fin_PBAC_2009</p>
Francja HAS, 2010	Xolair, 150 mg, 75 mg; pacjenci >6 lat z niekontrolowaną przewlekłą CAA	<p>Zalecenia: rekomendowanie finansowania</p> <p>Uzasadnienie: HAS rekomenduje włączenie produktu leczniczego Xolair[®] (omalizumab 75 mg i 150 mg roztwór do wstrzykiwań oraz 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu) na wykaz leków refundowanych (obejmujących krajowe ubezpieczenia) oraz wykaz leków zatwierdzony do stosowania w szpitalach i innych publicznych instytucjach (zwrot: 65%).</p> <p>Xolair[®] jest wskazany jako terapia skojarzona do poprawy kontroli astmy u pacjentów w wieku ≥ 12 lat, z przewlekłą ciężką astmą alergiczną, którzy mają dodatni wyn k testu skórnoego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz upośledzoną czynność płuc (FEV1 $<80\%$ wartości teoretycznej), a także częste objawy w ciągu dnia lub przebudzenia nocne oraz pacjenci którzy mieli wiele udokumentowanych ciężkich zaostrzeń astmy, pomimo wysokiej dziennej dawki wziewnych kortykosteroidów z długo działającymi wziewnymi agonistami β-2. Jest także wskazany jako terapia skojarzona do poprawy kontroli astmy u pacjentów w wieku 6 do <12 lat, z przewlekłą ciężką astmą alergiczną, którzy mają dodatni wynik testu skórnoego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne i częste objawy w ciągu dnia lub nocne przebudzenia oraz pacjenci, którzy mieli wiele udokumentowanych ciężkich zaostrzeń astmy, pomimo wysokiej dziennej dawki wziewnych kortykosteroidów z długo działającymi wziewnymi agonistami β-2. Leczenie preparatem Xolair[®] należy rozważać jedynie u pacjentów z astmą IgE zależną.</p> <p>Źródło: rek_fin_HAS_2010, rek_fin_HAS_2006</p>
Szwecja TLV, 2009, 2006	Xolair, 150 mg, 75 mg; niekontrolowana CAA	<p>Zalecenia: rekomendowanie finansowania</p> <p>Uzasadnienie: TLV rekomenduje do finansowania produkt leczniczy Xolair[®] (omalizumab; 75 mg, 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg proszek i rozpuszczalnik do wstrzykiwań) u pacjentów ty ko z ciężką astmą alergiczną. Kryterium kwalifikacji do leczenia jest wystąpienie ki ku okresów pogorszenia objawów choroby, pomimo codziennego podawania steroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela. Produkt Xolair[®] zatrzymuje reakcje alergiczne na wczesnym etapie.</p> <p>Źródło: rek_fin_TLV_2009, rek_fin_TLV_2006</p>
Kanada CEDAC, 2006	Xolair, 150 mg; niepewna korzyść kliniczna, lek nieo- płatalny	<p>Zalecenia: nierekomendowanie finansowania</p> <p>Uzasadnienie: CEDAC nie rekomendował umieszczenia produktu leczniczego Xolair[®] (omalizumab, 150 mg, roztwór do wstrzykiwań) na liście leków finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu leczenie dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat) z przewlekłą, umiarkowaną-ciężką astmą, którzy uzyskali pozytywny wyn k testu skórnoego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny i których objawy nie są wystarczająco kontrolowane przy użyciu wziewnych kortykosteroidów.</p> <p>CEDAC zwrócił uwagę, że w 3 z 4 zaślepionych RCT nie wykazano statystycznie istotnej poprawy zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym lub wizyt u lekarza; w 1 badaniu odnotowano statystycznie istotną poprawę wskaźników hospitalizacji lub wizyt lekarskich. Ponadto zauważył, że ty ko 1 RCT wymagało zastosowania u pacjentów aktualnie zalecanych terapii (wziewnych sterydów oraz dodatkowo długo działających agonistów β-2) i w badaniu tym nie stwierdzono, iż omalizumab powoduje zmniejszenie zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym lub wizyt u lekarza. Wziął pod uwagę, że we wszystkich badaniach omalizumab poprawiał jakość życia (ocena na postawie Kwestionariusza Oceny Jakości Życia), a częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych nie ulegała zwiększeniu w porównaniu z placebo, jednak zalecane jest ścisłe monitorowanie reakcji anafilaktycznej w momencie wstrzyknięcia. Uznał, że stosowanie omalizumabu nie jest opłacalne biorąc pod uwagę aktualną cenę (według modelu przedstawionego przez producenta, średni inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) wyniósł ok. 63,000 QALY/\$, analiza wrażliwości wskazała zakres 35,000 – 219,000 QALY/\$).</p> <p>Źródło: rek_fin_CEDAC_2006</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące omalizumabu w leczeniu niekontrolowanej ciężkiej astmy alergicznej - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi (populacja/wskazanie)
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Świat	WAO, 2011	+			niewłaściwie kontrolowana CAA z podwyższonym stężeniem IgE
		GINA, 2009, 2011	+			
	Polska	PTA, 2010	+			standard opieki nad chorymi z astmą
	Wielka Brytania	SIGN/BTS, 2012	+			pacjenci > 6 lat z niekontrolowaną astmą alergiczną
	Niemcy	BK/KBV/AWMF, 2011	+			przewlekła CAA
	Francja	Prescrire, 2007, 2010, 2011			+	niekorzystny stosunek ryzyka do korzyści
	Stany Zjednoczone	MQIC, 2010	+			pacjenci ≥ 12 lat z niekontrolowaną CAA IgE zależną
		VA/DoD, 2009	+			ciężka, przewlekła astma – 5/6 etap leczenia
		NHLBI, 2007	+			pacjenci ≥ 12 lat z niekontrolowaną, przewlekłą CAA – 5/6 etap leczenia
	Finlandia	FMSD, 2007	+			niekontrolowana CAA
	Australia	NACA, 2006	+			pacjenci ≥ 12 lat z umiarkowaną astmą alergiczną z podwyższonym poziomem IgE/słabo kontrolowaną astmą
Dania	IRF, 2005	+			CAA (szpitale)	
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC, 2011, 2007, 2006	+			pacjenci ≥12 lat z niekontrolowaną astmą IgE zależną
	Wielka Brytania	NICE, 2010	+			pacjenci ≥12 lat z niekontrolowaną przewlekłą CAA IgE zależną
		WCAPC, 2011	+			
		ELHE (brak danych na temat roku)	+			
	Australia	PBAC, 2010	+			pacjenci ≥12 lat z niekontrolowaną CAA (WPL) – akceptowalny ICER
	Francja	HAS, 2010	+			pacjenci >6 lat z niekontrolowaną przewlekłą CAA
	Szwecja	TLV, 2009, 2006	+			niekontrolowana CAA
Kanada	CEDAC, 2006			+	niepewna korzyść kliniczna, lek nieopłacalny	

CAA – ciężka astma alergiczna

Większość rekomendacji (11 z 12 rekomendacji klinicznych oraz 7 z 8 rekomendacji finansowych) stanowią rekomendacje pozytywnie odnoszące się do stosowania w praktyce klinicznej oraz do finansowania. Streszczenie treści rekomendacji przedstawiono w dwóch wcześniejszych podrozdziałach (9.1. i 9.2.).

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 56. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu Xolair® (omalizumab) w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	Brak innego równie bezpiecznego leczenia.	Brak	Powinno być finansowane
[REDAKTOWANE]	Astma niekontrolowana generuje koszty leczenia szpitalnego. Poprawienie kontroli astmy spowoduje zmniejszenie tych kosztów. Leczenie Xolaiorem jest niedostępne dla pacjentów przy konieczności samofinansowania ze względu na wysokie koszty.	Ekspert nie udzielił odpowiedzi.	Koszt leczenia preparatem Xolair jest zbyt wysoki, dlatego też polski pacjent nie ma możliwości samodzielnego finansowania leczenia. Po kwalifikacji do leczenia przewlekłego czas trwania kuracji wynosi od 3 do 5 lat. Przy dobrym efekcie leczenia pacjenta zmniejszają się koszty np. leczenia szpitalnego, które są wysokie w przypadku pacjentów chorych na ciężką astmę z częstymi zaostrzeniami.
[REDAKTOWANE]	Xolair jest jedynym lekiem skutecznym w wypadku astmy ciężkiej IgE zależnej odpornej na inne leki. Pozwala zredukować dawki glikokortykosteroidów i zaostrzeń choroby wymagające hospitalizacji.	Brak argumentów	Stanowisko pozytywne. Argumenty jak przy argumentach za finansowaniem.
[REDAKTOWANE]	A. Omalizumab jest lekiem, który u pacjentów z ciężką astmą alergiczną oporną na leczenie konwencjonalne umożliwia codzienne funkcjonowanie i niejednokrotnie ratuje życie B. Terapia omalizumabem u pacjentów z ciężką astmą alergiczną jest rekomendowana przez międzynarodowe (i polskie) alergologiczne oraz pulmonologiczne towarzystwa naukowe C. Włączenie omalizumabu do systemu refundacyjnego powinno wpłynąć na zmniejszenie wydatków NFZ przeznaczonych obecnie na hospitalizacje ciężkich zaostrzeń astmy.	Nie ma powodów dla których terapia omalizumabem nie powinna być finansowana ze środków publicznych.	Mój własny pogląd na finansowanie omalizumabu ze środków publicznych nie różni się od tego jaki przedstawiłem w punkcie pierwszym. Opinia chorych dotycząca leczenia omalizumabem jest bardzo pozytywna - poprawia się jakość życia chorych a niektórzy z nich wracają do normalnej aktywności zawodowej i społecznej. Z danych statystycznych wynika że grupa osób z astmą ciężką spełniających kryteria do włączenia leczenia sięga ok. 1000 osób ale problemy jakie generują dla systemu opieki zdrowotnej (liczne hospitalizacje i renty) są ogromne.
[REDAKTOWANE]	Obecnie jest to jedyna metoda leczenia ciężkiej astmy alergicznej działająca na podstawowy mechanizm choroby jakim jest alergia i przeciwciała IgE reagujące z alergenem. Lek przynosi poprawę u chorych leczonych nieskutecznie innymi mniej swoistymi lekami jak steroidy systemowe i leki immunosupresyjne. Zmniejsza ryzyko ciężkich zaostrzeń, hospitalizacji, które generują wysokie koszty leczenia tej grupy chorych. Lek ma mniej objawów niepożądanych w porównaniu z innymi metodami leczenia ciężkiej astmy alergicznej, ponadto pozwala zredukować dawki systemowych glikokortykosteroidów, które w głównej mierze odpowiedzialne są za występowanie działań niepożądanych w terapii astmy tj. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, osteoporozy, incydenty sercowonaczyniowe, depresja i innych. Ponieważ ciężka astma alergiczną często występuje u ludzi młodych to leczenie może zapobiec im niepełnosprawności i umożliwić im pracę zawodową. Oprócz zmniejszenia bezpośrednich kosztów dotychczasowego leczenia, w ogromnym stopniu zmniejsza pośrednie koszty choroby umożliwiając większości chorym powrót do pracy i możliwość prowadzenia normalnego życia.	Ekspert nie udzielił odpowiedzi.	Moim zdaniem technologia "Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45)" powinna być finansowana ze środków publicznych według zasad zawartych w załączonym programie terapeutycznym przygotowanym przez Ministra Zdrowia z uwzględnieniem nanie-sionych uwag i modyfikacji.
[REDAKTOWANE]	Około 4 mln osób (10,6% populacji) w Polsce choruje na astmę oskrzelową. Około 1000 cierpi na astmę ciężką alergiczną (B. Samoliński, www.ecap.pl). Astmę tę charakteryzuje brak skuteczności leczenia (opanowania objawów choroby dającego poczucie względnego komfortu zdrowotnego, częste zaostrzenia choroby	Ekspert nie udzielił odpowiedzi.	Szacunkowe dane z wielu krajów wskazują, że połowę wydatków na opiekę nad chorymi na astmę stanowią koszty leczenia astmy ciężkiej co wynika z upośledzenia codziennej aktywności życiowej, częstych hospitalizacji z przyczyn

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>wymagające hospitalizacji)pomimo wielokrotnego leczenia możliwie największymi dawkami leków (steroidy wziewne, systemowe, β_2-mimetyki, leki przeciwleukotrienowe, pochodne metyloksantyn).</p> <p>Chorzy ci spełniają kryteria wskazania do terapii anti-IgE (stężenie IgE w surowicy w podziale 30-1500 IM/ml, IgE-zależna nadwrażliwość na alergenzy zewnątrzpochothane).</p>		<p>nagłych wynikających z zaostrzeń choroby.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, dotyczących wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych:

1. Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406;
2. Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376;

w ramach uzgodnionego projektu programu lekowego: Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45).

Lek stanowił już przedmiot prac AOTM. W ostatnim Stanowisku RK oraz Rekomendacji Prezesa Agencji zaopiniowano pozytywnie finansowanie omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej.

Problem zdrowotny

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Liczebność populacji docelowej leczonej omalizumabem może wahać się od 200 do ponad 1 000 pacjentów.

Celem leczenia jest poprawa jakości życia (poprzez kontrolę objawów) oraz zapobieganie groźnym dla życia epizodom ostrych zaostrzeń.

Alternatywne technologie medyczne

Omalizumab obecnie uznawany jest za najskuteczniejszą technologię w przedmiotowym wskazaniu. Potencjalną alternatywę może stanowić podawanie doustnych glikokortykosteroidów, które jednak wykazują mniejszą skuteczność i mogą wiązać się z powikłaniami.

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca przedstawił analizę efektywności klinicznej będącą przeglądem systematycznym dowodów naukowych (badania RCT oraz prospektywne badania obserwacyjne w warunkach realnej praktyki klinicznej). Wykazano, że omalizumab istotnie poprawia jakość życia (według kwestionariusza AQLQ) w porównaniu z grupą kontrolną (korzyść względna = 1,51; 95% CI: 1,12-2,031 p=0,0072). Omalizumab zwiększa także prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako bardzo dobra lub dobra skuteczność według GETE) zarówno w ocenie badaczy (korzyść względna = 2,36; 95% CI 1,20-4,66; p = 0,013) jak i pacjentów (korzyść względna = 1,91; 95% CI 1,24-2,94; p = 0,036). Dołączenie omalizumabu do leczenia standardowego nie wpływa na występowanie zaostrzeń astmy ogółem, jednak redukuje częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy oraz odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zaostrzenia astmy. Dołączenie omalizumabu wpływa pozytywnie na kontrolę astmy mierzoną kwestionariuszem ACQ. Stosowanie omalizumabu wiąże się ze zmniejszeniem wizyt związanych z astmą (wizyty ogółem oraz hospitalizacje). Omalizumab wpływa pozytywnie na wyniki dotyczące FEV1 (średnia wartość FEV1, odsetek należną wartością FEV1) nie wpływa jednak na szczytowy przepływ wydechowy oraz PEF. Stosowanie omalizumabu wpływa na obniżenie zużycia doustnych kortykosteroidów.

Bezpieczeństwo – badania kliniczne

Omalizumab nie różnił się istotnie od grupy kontrolnej pod względem ryzyka występowania większości rozpatrywanych w badaniach działań niepożądanych, w tym: jakichkolwiek działań niepożądanych, poważnych działań niepożądanych (również z podziałem na związane i niezwiązane z astmą), działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami oraz zgonów związanych z leczeniem. W badaniach nie stwierdzono także klinicznie istotnych zmian w ocenie testów laboratoryjnych oraz parametrów życiowych. W trakcie stosowania omalizumabu odnotowano mniejsze ryzyko wystąpienia bakteryjnego zakażenia dróg oddech. Natomiast ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych było ponad dwukrotnie wyższe w grupie chorych leczonych omalizumabem. Po podaniu omalizumabu mogą wystąpić przypadki anafilaksji, jednak nie są one częste.

Skuteczność praktyczna

Stosowanie omalizumabu zmniejszyło (o około 9%) odsetek chorych z zaostrzeniami astmy oraz częstość występowania zaostrzeń astmy (z 3-5/pacjent/rok do około 1/pacjent/rok). Omalizumab poprawiał funkcję płuc oraz powodował istotny wzrost natężonej objętości wydechowej pierwszo sekundowej. Stosowanie omalizumabu powodowało zmniejszenie objawów astmy. Omalizumab zmniejszał liczbę medycznych wizyt

związanych z astmą, poprawiał jakość życia (AQLQ). Stosowanie omalizumabu pozwoliło osiągnąć większemu odsetkowi pacjentów odpowiedź dobrą lub bardzo dobrą (według GETE).

Bezpieczeństwo – praktyka kliniczna

Spośród działań niepożądanych najczęściej występowały zaburzenia oddechowe, głównie zaostrzenia astmy i zakażenia dróg oddechowych zgodne z przebiegiem choroby lub zakażeniami towarzyszącymi. W jednym z badań chorzy najczęściej zgłaszali bóle stawów i bóle głowy, a liczba raportowanych działań niepożądanych zmniejszyła się w czasie w trakcie podawania omalizumabu.

Dodatkowe dane o bezpieczeństwie omalizumabu

FDA zwraca uwagę na możliwe przypadki anafilaksji w reakcji na podanie omalizumabu. Zaleca się zatem aby chorzy po podaniu leku, byli przez pewien czas monitorowani. W roku 2009 FDA poinformowała o wstępnych wynikach, sugerujących zwiększoną liczbę epizodów sercowo- oraz mózgowo-naczyniowych w grupach pacjentów leczonych przy pomocy omalizumabu, w porównaniu do grup kontrolnych, które nie otrzymywały tego leku. Analizy wstępne wyników toczącego się badania EXCELS wskazują na dysproporcję w liczbie przypadków choroby niedokrwiennej serca, arytmii, kardiomiopatii i niewydolności serca, nadciśnienia płucnego, chorób naczyniowo-mózgowych, epizodów zatorowych, zakrzepowych oraz związanych z zakrzepowym zapaleniem żył wśród chorych przyjmujących omalizumab w porównaniu do grupy pacjentów nie otrzymujących leku.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, przedstawiający wartość monetarną jaką płatnik poniesie za uzyskanie jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu stosowania wyłącznie leczenia standardowego przez dołączenia omalizumabu do leczenia standardowego. Aktualnie przyjęty próg opłacalności, przy którym interwencję określa się mianem opłacalnej w porównaniu z komparatorem, wynosi 99 543 zł za jeden dodatkowo zyskany rok życia skorygowany o jakość (QALYG).

Średni efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość, przypadający na jednego pacjenta z ciężką przewlekłą astmą alergiczną w dożywotnim horyzoncie wyniósł [REDAKTOWANE] w grupie stosującej omalizumab oraz [REDAKTOWANE] w grupie wyłącznej farmakoterapii standardowej. Różnica w efektach wyniosła [REDAKTOWANE] na korzyść leczenia z zastosowaniem omalizumabu.

W przypadku dodania omalizumabu do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) będzie kosztować płatnika [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W przypadku dodania omalizumabu do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) będzie kosztować płatnika [REDAKTOWANE]

Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w którym przeanalizowano wpływ wprowadzenia programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem” na budżet płatnika publicznego (NFZ) oraz płatnika wspólnego (NFZ+pacjent).

W analizie przyjęto, że liczebność populacji docelowej wynosi 1 102 pacjentów w pierwszym roku (na koniec drugiego roku liczebność populacji docelowej wzrośnie do 1 440 pacjentów). Należy zaznaczyć, że rozważana liczebność może być zawyżona świetle danych Rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej, według których do stosowania omalizumabu kwalifikowałoby się około 200-300 pacjentów skali roku. Dane o skuteczności

omalizumabu zaczerpnięto z wyników analizy efektywności klinicznej. Wykorzystano polskie dane odnośnie częstości występowania zaostrzeń astmy.



Uwagi do zapisów programu lekowego

Większość zebranych uwag do zapisów programu lekowego dotyczyła korekty sformułowań w celu uczynienia zapisów precyzyjniejszymi.

Jeden z ekspertów klinicznych zgłosił zastrzeżenia do kryterium wyłączenia z programu „*Ciąża lub karmienie piersią*” jako kryterium nieetycznego: *O ile zrozumiałe jest, że nie kwalifikujemy kobiet w okresie ciąży i karmienia, to absolutnie nieetyczne, niezgodne z konstytucją, naruszające prawa kobiet a co gorsze groźne dla ich życia i zdrowia jest odstawienie leku już w trakcie skutecznego leczenia tylko dlatego, że jest kobietą w ciąży*

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione rekomendacje kliniczne oraz rekomendacje finansowe generalnie odnoszą się pozytywnie do stosowania oraz finansowania ze środków publicznych omalizumabu u chorych na ciężką astmę alergiczną IgE zależną.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- Antczak 2010* Antczak A.; Wielka Interna Pulmonologia część II; Medical Tribune Polska; str. 129-186
- Ayres 2010* Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004;59(7):701-708.
- Bousquet 2005* Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60(3):302-308.
- Bousquet 2011* Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011;66(5):671-678.
- Brown 2007* Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy*. 2007 Feb;62(2):149-53.
- Brown 2007a* Brown R, Turk F, Groot M, Dale P. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma: adaptation of INNOVATE and ETOPA data to The Netherlands. *Eur Respir J* 2007;30 (Suppl. 51):194s.
- Brusselle 2009* Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, Pilette C, Lee CS, Gurdain S, Vancayzeele S, Lecomte P, Hermans C, MacDonald K, Song M, Abraham I. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*. 2009;103(11):1633-1642.
- Cazzola 2010* Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, Caiaffa MF, Berra A, Schino P, Di Napoli PL, Maselli R, Pelaia G, Bucchioni E, Paggiaro PL, Macchia L. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med*. 2010;104(10):1410-1416.
- Chanez 2010* Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, de Lara MT, Blanco P, Moreau J-F, Robinson P, Bourdeix I, Trunet P, Le Gros V, Humbert M, Molimard M. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med*. 2010;104(11):1608-1617.
- Chippis 2006* Chippis B, Buhl R, Beeh K, et al. Improvement in quality of life with omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(11):2201-2208.
- ChPL Xolair* Charakterystyka produktu leczniczego Xolair®
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf (ostatni dostęp 06.08.2012)
- Chuchalin 2005* Chuchalin AG, Herbert J, Rolli M, et al. Long term safety and tolerability of omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, in patients with severe allergic asthma. Poster (P421) presented at the 15th European Respiratory Society Congress, Copenhagen, Denmark, 17-21 September 2005.
- Chung 2005* Chung KF, Ankerst J, Rolli M, Gao J, Reisner C. Long term asthma control with omalizumab an anti-IgE monoclonal antibody, in patients with severe allergic asthma. Poster (P417) presented at the 15th European Respiratory Society Congress, Copenhagen, Denmark, 17-21 September 2005.
- Davis 2004* Davis LA. Omalizumab: a novel therapy for allergic asthma. *Ann Pharmacother*. 2004;38(7-8):1236-1242.
- Dewilde 2006* Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandström T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr Med Res Opin*. 2006 Sep;22(9):1765-76.
- ENFUMOSA 2003* B. Abraham, J.M. Anto, E. Barreiro i wsp. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-477.
- ERG Report 2007* Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC). Omalizumab for severe persistent allergic asthma. Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE, 2007.
- FDA 2003* BLA STN 103976/0 Review of Clinical Safety Data Original BLA Submitted on June 2, 2000 and Response to Complete Review letter submitted on December 18, 2002
Dostępne on-line:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113458.pdf> (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
- FDA 2007* Prescribing Information: XOLAIR® Omalizumab. For Subcutaneous Use. Dostępny on-line:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103976s5102lbl.pdf. (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
- FDA 2009* Early Communication about an Ongoing Safety Review of Omalizumab (marketed as Xolair)
Dostępne on-line:
www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyIn

[formationforHealthcareProfessionals/ucm172218.htm](http://www.nhs.uk/medicines/xolair/formationforHealthcareProfessionals/ucm172218.htm) (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)

- Gaga 2005* Gaga M, Papageorgiou N, Yiourgioti G, Karydi P, Liapikou A, Bitsakou H, Zervas E, Koulouris NG, Holgate ST. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:954-959.
- Gergen 2009* Gergen PJ, Arbes SJ, Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3):447-453
- GINA 2009* Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2009
- GINA 2011* Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (aktualizacja 2011). Dostępne on-line pod adresem: http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
- GUS 2009* Rocznik demograficzny 2009. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa, 2009. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_roczn_k_demograficzny_2009.pdf (ostatni dostęp: 07.08.2012)
- GUS 2010* Tablice trwania życia w 2009 roku. Główny Urząd Statystyczny. Informacje i opracowania statystyczne, Warszawa 2010. http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_lud_trwanie_zycia_2009.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
- Hanania 2011* Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011;154(9):573-582.
- Hendeles 2007* Hendeles L, Sorkness CA. Anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma. *Ann Pharmacother.* 2007;41(9):1397-1410.
- Hoshino 2012* Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin e antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration.* 2012;83(6):520-528.
- Hoskins 2010* Hoskins G, McCowan C, Neville RG et al. Risk factors and costs associated with an asthma attack. *Thorax* 2000; 55: 19-24.
- Humbert 2005* Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60(3):309-316.
- Humbert 2008* Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy.* 2008;63(5):592-596.
- Jonas 2011* Jonas DE, Wines RC, DeMonte M, Amick HR, Wilkins TN, Einerson BD, Schuler CL, Wynia BA, Bryant Shilliday B. Drug Class Review, Controller Medications for Asthma, Final Update 1 Report, April 2011.
- Jones 2009* Jones J, Shepherd J, Hartwell D, Harris P, Cooper K, Takeda A, Davidson P. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma. *Health Technology Assessment* 2009; Vol. 13: Suppl. 2:31-39.
- Jones 2009* Jones J, Shepherd J, Hartwell D, Harris P, Cooper K, Takeda A, Davidson P. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma. *Health Technol Assess.* 2009 Sep;13 Suppl 2:31-9. <http://www.hta.ac.uk/erg/supplements/abstracts/130205.shtml> (ostatni dostęp 07.08.2012)
- Korn 2009* Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med.* 2009;103(11):1725-1731.
- Lee 2006* Lee JH, Haselkorn T, Chipps BE, Miller DP, Wenzel SE. Gender Differences in IgE-Mediated Allergic Asthma in the Epidemiology and Natural History of Asthma: Out-comes and Treatment Regimens (TENOR) Study. *Journal of Asthma*, 43:179-184, 2006.
- Liebhart 2007* Liebhart J, Malolepszy J, Wojtyniak B, Pisiewicz K, Plusa T, Gladysz U. Prevalence and Risk Factors for Asthma in Poland: Results From the PMSEAD Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007; Vol. 17 (6): 367-374.
- Lloyd 2007* Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Prim Care Resp J* 2007; 16 (1), 22-27.
- Long 2005* Aidan A Long: Addressing Unmet Needs In Asthma Care,P&T DIGEST, A PEER-REVIEWED COMPENDIUM OF FORMULARY CONSIDERATIONS, ASTHMA, Vol. 30, No. 11, November 2005
- Lowhagen 1997* Lowhagen O, Ekstrom L, Holmberg S, Wennerblom B, Rosenfeldt M. Experience of an emergency mobile asthma treatment programme. *Resuscitation.* 1997;35(3):243-247.
- Małolepszy 2000* Małolepszy J, Liebhart J, Wojtyniak B, Pysiewicz K, Plusa T. Występowanie chorób alergicznych w Polsce. *Alergia Astma Immunologia* 2000; 5 supl 2: 163-169.
- MAPI VALUES Report 2006* MAPI VALUES Report. Database analyses assessing death rate and hospitalisation rate in asthma patients in the UK. Report NO5548A version 2.0. (odwołanie z

<i>Maykut 2008</i>	Maykut RJ, Kianifard F, Geba GP. Response of older patients with IgE-mediated asthma to omalizumab: a pooled analysis. <i>J Asthma</i> . 2008;45(3):173-181.
<i>NICE/TA133 2007</i>	Omalizumab for severe persistent allergic asthma. NICE technology appraisal guidance 133; www.nice.org.uk/TA133 (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>Niebauer 2006</i>	Niebauer K, Dewilde S, Fox-Rushby J, Revicki DA. Impact of omalizumab on quality-of-life outcomes in patients with moderate-to-severe allergic asthma. <i>Ann. Allergy Asthma Im-munol</i> . 2006;96(2):316-326.
<i>Niven 2008</i>	Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. <i>Respir Med</i> . 2008;102(10):1371-1378.
<i>Nopp 2007</i>	Nopp A, Johansson SG, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment. <i>Allergy</i> . 2007 Oct;62(10):1175-81.
<i>Nopp 2010</i>	Nopp A, Johansson SG, Adédoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. <i>Allergy</i> . 2010 Jan;65(1):56-60.
<i>rek_fin_2006_150</i>	Scottish Medicines Consortium, Re-Submission omalizumab 150mg powder and solvent for injection (Xolair [®]), No 259/06, December 8, 2006 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/omalizumab_150mg_powder_and_solvent_for_injection_Xolair_Resubmission_FINAL_December_2006_amended_120107_for_website.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.) Scottish Medicines Consortium, omalizumab 150mg powder and solvent for injection (Xolair [®]), No 259/06, May 5, 2006 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/omalizumab_Xolair_May_06_FINAL_for_website.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_2007_150</i>	Scottish Medicines Consortium, Re-Submission omalizumab 150mg powder and solvent for injection (Xolair [®]), No 259/06, September 7, 2007 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/259_06_omalizumab_Xolair_2ndResub_Sept07.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_CEDAC_2006</i>	Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, CEDAC final recommendation on reconsideration and reasons for recommendation Omalizumab (Xolair [®]), March 7, 2006 http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xolair_March7-06.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_ELHE</i>	East Lancashire Health Economy, 3.3. Cromogllcate and related therapy and leukotriene receptor antagonists, and omalizumab http://www.elmbb.nhs.uk/formularies/joint-medicines-formulary/3/3-3/ (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_HAS_2006</i>	Haute Autorite De Sante, Opinion Xolair [®] 150 mg, powder and solvent for solution for injection, 4 January 2006 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2170_xolair_ang.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_HAS_2010</i>	Haute Autorite De Sante, Opinion Xolair [®] 150 mg, powder and solvent for solution for injection, Xolair [®] 150 mg, solution for injection, Xolair [®] 75 mg, solution for injection, 13 January 2010 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/xolair_ct_7237.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_NICE_2010</i>	National Institute for Health and Clinical Excellence. Omalizumab for severe persistent allergic asthma. No 133, November 2007, review August 2010 http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA133Guidance.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_PBAC_2009</i>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document: Omalizumab (rch), powder for injection, 150 mg, Xolair [®] , November 2009 http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/6524C9D0141E9267CA2576DB000F5084/\$File/Omalizumab%20112009.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_PBAC_2010</i>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document: Omalizumab (rch), powder for injection, 150 mg, Xolair [®] , November 2010 http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/38E2DE5CAB58B159CA2578470027866C/\$File/Omalizumab%20XOLAIR%20Novartis%20PSD%202010-11%207-2%20FINAL2.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_Prezes_67_2011_Alvesco</i>	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 67/2011 http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-82-2011-alvesco/R_67_2011_alvesco.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_Prezes_AOTM_69_2011_Xolair</i>	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 69/2011 z dnia 26.09.2011 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-84-2011-astma_alergiczna_IgE/R_69_2011_xolair.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_R_68_2011_flixotide e</i>	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 68/2011 http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-83-2011-flixotide/R_68_2011_flixotide.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_RK_AOTM_03_02_2008_Xolair</i>	Rekomendacja RK z dnia 19.02.2008 r. http://aotm.gov.pl/pliki/rada/rekomendacja_rk_aotm_03_02_2008_xolair.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)

<i>rek_fin_RK_AOTM_2_01_2009_Asmanax_Twisthaler</i>	Stanowisko RK Nr 2/01/2009 z dnia 05.01.2009 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_2_01_2009_furoinian_mometazonu_Asmanax_Twisthaler.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_RK_AOTM_49_12_2008_Seretide</i>	Stanowisko RK Nr 49/12/2008 z dnia 10.09.2008 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_49_12_2008_propionian_flutykazonu_z_sal_meterolem_Seretide.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_RK_AOTM_6_02_2008_Symbicort_Turbuhaler</i>	Stanowisko RK Nr 6/02/2008 z dnia 19.02.2008 r. http://aotm.gov.pl/pliki/rada/Symbicort_Turbuhaler.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_RK_AOTM_7_02_2009_Xolair</i>	Stanowisko RK nr 7/02/2009 z dnia 19.01.2009 r. http://aotm.gov.pl/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_7_02_2009_omalizumab_Xolair.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_RK_AOTM_82_2011_Alvesco</i>	Stanowisko RK Nr 82/2011 z dnia 26.09.2011 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-82-2011-alvesco/Stanowisko_RK_AOTM_82_2011_cyklezonid_Alvesco_astma_oskrzelowa.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_RK_AOTM_83_2011_Flixotide_Flixotide_Dysk</i>	Stanowisko RK Nr 83/2011 z dnia 26.09.2011 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-83-2011-flixotide/Stanowisko_RK_AOTM_83_2011_fluticasonum_Flixotide_Flixotide%20Dysk_astma_PoChP.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_RK_AOTM_84_2011_Xolair</i>	Stanowisko RK nr 84/2011 z dnia 26.09.2011 r. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-84-2011-astma_alergiczna_IgE/Stanowisko_RK_AOTM_84_2011_pz_astma_Xolair.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_SMC_2011</i>	Scottish Medicines Consortium, Product update omalizumab (Xolair [®]) 75 mg, 150 mg solution for injection as prefilled syringe (No 708/11), May 6, 2011 http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/omalizumab_Xolair_ABBREVIATE_FINAL_May_2011_for_website.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_TLV_2006</i>	andvards-Och Lakemedelsformansverket, Beslut Xolair [®] 150 mg, pulver och vatska till injektionsvatska, losning, 2006-03-07 http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2006/BES_060307_xolair.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_TLV_2009</i>	Tandvards-Och Lakemedelsformansverket, Beslut Xolair [®] 75 mg, 150 mg, injektionsvatska, losning, 2009-05-19 http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2009/bes090519-xolair.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_fin_WCAPC_2011</i>	Worcestershire Country Area Prescribing Committee, Guidelines for the use of Omalizumab in patients with Allergic Asthma, June 2011 http://www.worcspct.nhs.uk/publications/policies-and-procedures/medicine-management--pharmacy--including-area-prescribing-committee/area-prescribing-committee.aspx#Respiratory (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_klin_BK_KBV_AWMF_2011</i>	Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie. Asthma. Kurzfassung, 2.Auflage, Version 1.3, Juli 2011 http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-002k_S3_Asthma_kurz_2011-07.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_klin_FMSD_2007</i>	Finnish Medical Society Duodecim. Long-term management of asthma. In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine [Internet]. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons; 2007 Apr 11 [Various] http://guidelines.gov/content.aspx?f=rss&id=11037 (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_klin_IRF_2005</i>	Institut for Rationel Farmakoterapi, Xolair [®] (omalizumab), 19 December 2005 http://www.irf.dk/en/reviews/xolair_omalizumab.htm (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_klin_MQIC_2010_12</i>	Michigan Quality Improvement Consortium, Management of Asthma in Youth 12 Years and Older and Adults, July 2010 http://mqic.org/pdf/mqic_management_of_asthma_in_youth_12_years_and_older_and_adults_cpg.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_klin_MQIC_2010_ogol</i>	Michigan Quality Improvement Consortium, General Principles for the Diagnosis and Management of Asthma July 2010 http://mqic.org/pdf/mqic_general_principles_for_the_diagnosis_and_management_of_asthma_cpg.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_klin_NACA_2006</i>	National Asthma Council Australia, Asthma Management Handbook, revised and update, 2006 http://www.nationalasthma.org.au/uploads/handbook/370-amh2006_web_5.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_klin_NHLBL_2007</i>	National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Full Report 2007, August 28, 2007 http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
<i>rek_klin_Prescire_2011</i>	Prescrire International. Omalizumab 75 mg. Whatever the dosage, the drug should be avoided in severe persistent asthma. November 2011/Volume 20 No 121 (translated from Rev Prescrire June 2011; 31 (332): 426) Prescrire International. Omalizumab. A second look in severe persistent asthma: new adverse effects.

	April 2011/Volume 20 No 115 (translated from Rev Prescrire October 2010; 30 (324): 731-1/731-3) Prescrire International. Omalizumab. Asthma: too many unknowns for an anti-IgE. October 2007/Volume 16 No 91 (translated from Rev Prescrire April 2007; 27 (282): 245-248)
rek_klin_PTA	STANOWISKO POLSKIEGO TOWARZYSTWA ALERGOLOGICZNEGO wobec dostępności terapii przeciwciałami anti-IgE dla pacjentów z ciężką alergiczną astmą oskrzelową. Prawdopodobny rok opublikowania – 2011. Stanowisko dostępne on-line: http://www.mojaastma.org.pl/index.php?o=113 (ostatni dostęp 06.08.2012 r.)
rek_klin_PTA_2010	Praca zbiorowa. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie programu terapeutycznego dotyczącego leczenia omalizumabem ciężkiej astmy alergicznej. Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 5: 449
rek_klin_SIGN_BTS_2012	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline, May 2008, revised January 2012 http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
rek_klin_VA_DoD_2009	VA/DoD clinical practice guideline for management of asthma in children and adults. Department of Veterans Affairs, Department of Defense. Management of Asthma Working Group. Guideline summary. Version 2.0 – 2009 http://www.healthquality.va.gov/asthma/ast_2_sum.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
rek_klin_WAO_2011	World Allergy Organization. White Book on Allergy, 2011 http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf (ostatni dostęp: 06.08.2012 r.)
Rodrigo 2011	Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodríguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. Chest. 2011;139(1):28–35.
Rubin 2012	Rubin AS, Souza-Machado A, Andrade-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matoso TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUAL-ITX). J Asthma. 2012;49(3):288–293.
Schumann 2011	Schumann C, Kropf C, Wimmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, Rottbauer W, Kroegel C. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. Clin Respir J. 2011. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740532 . Accessed June 21, 2012.
Siergiejko 2011	Siergiejko Z, Świebicka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, Maykut R. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. Curr Med Res Opin. 2011;27(11):2223–2228.
Szczeklika 2011	Pod red. Szczeklika A, Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011
Vennera 2012	Vennera MDC, Pérez De Llano L, Bardagi S, Ausin P, Sanjuas C, González H, Gullón JA, Martínez-Moragón E, Carretero JA, Vera E, Medina JF, Alvarez FJ, Entrenas LM, Padilla A, Irigaray R, Picado C. Omalizumab Therapy in Severe Asthma: Experience from the Spanish Registry-Some New Approaches. The Journal of Asthma: Official Journal of the Association for the Care of Asthma. 2012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22443408 . Accessed June 21, 2012.
Walker 2008	Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. The Cochrane Library 2008;(4).
Wu 2007	Wu AC, Paltiel AD, Kuntz KM, Weiss ST, Fuhbrigge AL. Cost-effectiveness of omalizumab in adults with severe asthma: results from the Asthma Policy Model. J Allergy Clin Immunol. 2007 Nov;120(5):1146–52.

Korespondencja

1. koresp_MZ_zlecenie_12.05.21 (zlecenie Ministra Zdrowia)
2. koresp_MZ_Progr_lekowy_Xolair_12.05.18 (uzgodniony projekt programu lekowego: 2012 r.)
3. koresp_MZ_modyfikacja_zlecenia_11.06.22 (Zmodyfikowany projekt programu lekowego: 2011 r.)
4. opinia_eksp_████████████████████
5. opinia_program_████████████████████
6. opinia_eksp_████████████████████
7. opinia_eksp_████████████████████
8. opinia_eksp_████████████████████
9. opinia_program_████████████████████
10. opinia_eksp_████████████████████
11. opinia_eksp_████████████████████
12. opinia_eksp_████████████████████
13. koresp_do_MZ_12.06.06_wymagania_minimalne
14. koresp_MZ_12.06.11_wymagania_minimalne

15. koresp_MZ_12.07.06_uzupelnienie_minimalnych
16. koresp_do_MZ_12.07.20_wymagania_minimalne
17. koresp_MZ_Xolair_75_12.07.24_wymagania_minimalne
18. koresp_MZ_Xolair_150_12.07.24_wymagania_minimalne
19. koresp_MZ_12.07.27_uzupelnienie_minimalnych
20. koresp_NFZ_12.07.24_wartosc_swiadczen_J45
21. koresp_AOMT_12.04.05_info_o_oplacie

14. Strategia wyszukiwania kontrolnego Agencji

Pubmed

Search	Query	Items found
#9	Search (((#3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7 Filters: Publication date from 2010/01/01	321
#8	Search (((#3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7	2982
#7	Search Xolair[Title/Abstract]	74
#6	Search rhuMAb-E25[Title/Abstract]	38
#5	Search "anti-immunoglobulin E"[Title/Abstract]	160
#4	Search anti-IgE[Title/Abstract]	2542
#3	Search "omalizumab" [Supplementary Concept]	590

Data ostatniego wyszukiwania: 2012.06.14

The Cochrane Library

ID	Search	Hits
#1	(omalizumab):ti,ab,kw	264
#2	anti-IgE:ti,ab,kw	153
#3	anti-immunoglobulin E:ti,ab,kw	22
#4	rhuMAb-E25:ti,ab,kw	31
#5	(Xolair):ti,ab,kw	37
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	354
#7	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5), from 2010 to 2012	43

Cochrane Reviews [0], Other Reviews [1], Trials [36], Methods Studies [0], Technology Assessments [3], Economic Evaluations [3], Cochrane Groups [0].
Data ostatniego wyszukiwania: 2012.06.14

Embase

ID	Search	Results
1	exp omalizumab/	2695
2	omalizumab.ti,ab,kw.	1195
3	anti-IgE.ti,ab,kw.	2582
4	anti-immunoglobulin E.ti,ab,kw.	187
5	rhuMAb-E25.ti,ab,kw.	50
6	Xolair.ti,ab,kw.	147
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	4782
8	7 and 2010:2012.(sa_year).	1141

Data ostatniego wyszukiwania: 2012.06.14

15. Załączniki

