

Xolair[®] (omalizumab)

***w leczeniu niekontrolowanej
ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej***

Wykonawca:

Aestimo s.c.

Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy:

*Dr n. med. Marcin P. Kaczor **

Mgr Rafał Wójcik

Mgr Paulina Kowal

Mgr Mirosław Rolka

Mgr Łukasz Kaczyński

Lek. med. Łukasz Niewiara

Konrad Pisarczyk

Mgr Dariusz Pawlik

* - autor do korespondencji: Marcin Kaczor; 31-062 Kraków, ul. Krakowska 36/3; marcin.kaczor@aestimo.eu

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Novartis Poland Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Streszczenie	10
Wykaz skrótów.....	19
1 Analiza problemu decyzyjnego	21
1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego.....	22
1.2 Opis problemu zdrowotnego.....	22
1.2.1 Astma (ICD-10: J45.9)	22
1.2.2 Epidemiologia	23
1.2.3 Etiologia i patofizjologia	23
1.2.4 Objawy.....	27
1.2.5 Czynniki wpływające na rozwój oraz zaostrzenia objawów astmy	28
1.2.6 Rozpoznanie astmy.....	30
1.2.6.1 Badania czynnościowe układu oddechowego.....	30
1.2.6.2 Testy prowokacyjne.....	32
1.2.6.3 Próby odwracalności obturacji oskrzeli (próby rozkurczowe).....	33
1.2.6.4 Inne badania	33
1.2.6.5 Ocena stopnia ciężkości astmy	34
1.2.7 Leczenie	34
1.2.7.1 Stosowane leki.....	35
1.2.7.2 Schemat leczenia.....	39
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	43
1.4 Liczebność populacji docelowej oraz wskaźnik chorobowości dla analizowanego stanu zdrowotnego	44
1.5 Obecna praktyka kliniczna leczenia ciężkiej astmy alergicznej	45
1.5.1 Wytyczne GINA dotyczące stosowania omalizumabu w leczeniu astmy	45
1.6 Opis ocenianej interwencji – Xolair®	47
1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne	47
1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna	47
1.6.3 Kod ATC	47
1.6.4 Dostępne preparaty.....	47
1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	48
1.6.6 Wskazania.....	49
1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania	50
1.6.8 Przeciwwskazania	54

1.6.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	54
1.6.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	56
1.6.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	57
1.6.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	58
1.6.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	58
1.6.14	Obecne reguły refundacji dotyczące leku Xolair®	58
1.7	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny omalizumabu	59
1.8	Opis technologii opcjonalnych i ich status refundacyjny	59
1.9	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny omalizumabu	59
1.10	Rekomendacje światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania leku Xolair®	60
1.11	Zakres analizy efektywności klinicznej	64
2	Analiza kliniczna.....	65
2.1	Cel opracowania	66
2.2	Metodyka	66
2.2.1	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	66
2.2.1.1	Źródła danych pierwotnych.....	66
2.2.1.2	Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	67
2.2.1.3	Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych.....	70
2.2.1.4	Źródła danych wtórnych.....	71
2.2.1.5	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	72
2.2.1.6	Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	73
2.2.1.7	Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej	73
2.2.1.8	Ocena bezpieczeństwa	73
2.2.2	Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	74
2.2.3	Ocena wiarygodności źródeł danych.....	74
2.2.4	Analiza statystyczna.....	74
2.3	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	76
2.3.1.1	Podsumowanie wyszukiwania badań wtórnych.....	86
2.4	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	88
2.4.1	Opis metodyki włączonych badań z randomizacją	91
2.4.2	Charakterystyka populacji włączonej do badań z randomizacją	95
2.4.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją	95
2.4.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	100

2.4.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji, badania z randomizacją	107
2.5	Skuteczność kliniczna – badania z randomizacją.....	110
2.5.1	Zaostrzenia astmy.....	110
2.5.1.1	Zaostrzenia astmy ogółem	110
2.5.1.2	Klinicznie istotne zaostrzenia astmy.....	111
2.5.1.3	Ciężkie zaostrzenia astmy.....	114
2.5.1.4	Odsetek chorych z określoną liczbą zaostrzeń choroby	118
2.5.2	Zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (ADRI)	120
2.5.3	Kontrola astmy	123
2.5.4	Wizyty związane z astmą	124
2.5.5	Jakość życia związana z astmą	128
1.1.1.1	Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia	132
1.1.1.2	Odsetek chorych z $\geq 1,0$ punktową poprawą ogólnego wyniku AQLQ	134
2.5.5.1	Odsetek chorych z $\geq 1,5$ punktową poprawą ogólnego wyniku AQLQ	136
2.5.6	Całościowa ocena efektywności leczenia (GETE)	137
2.5.6.1	Odpowiedź na leczenie (bardzo dobra lub dobra skuteczność według GETE).....	138
2.5.6.2	Określona skuteczność leczenia według GETE	141
2.5.6.3	Trwała odpowiedź na leczenie	142
2.5.7	Pomiary czynnościowe układu oddechowego	143
2.5.7.1	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV_1).....	144
2.5.7.1.1	Zmiany absolutnej wartości FEV_1	144
2.5.7.1.2	Zmiany odsetka należytnej wartości FEV_1	145
2.5.7.2	Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)	147
2.5.8	Objawy choroby.....	148
2.5.8.1	Poprawa objawów choroby.....	148
2.5.8.2	Wybudzenia nocne	150
2.5.8.3	Upośledzenie codziennej aktywności.....	150
2.5.8.4	Dni bez objawów astmy oraz z objawami podlegającymi kontroli	151
2.5.9	Zużycie leków ratunkowych	152
2.5.10	Zmiany w użyciu doustnych kortykosteroidów	153
2.5.11	Nieobecność w szkole lub pracy	155
2.6	Bezpieczeństwo – badania z randomizacją	156
2.6.1	Co najmniej jedno działanie niepożądane.....	157

2.6.2	Poważne działania niepożądane.....	158
2.6.2.1	Poważne działania niepożądane związane z zaostrzeniem astmy	160
2.6.2.2	Poważne działania niepożądane niezwiązane z astmą.....	161
2.6.3	Ciężkie działania niepożądane.....	161
2.6.4	Działania niepożądane związane z lekiem.....	161
2.6.5	Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.....	162
2.6.5.1	Zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych niezwiązanych z astmą	164
2.6.5.2	Zakończenie leczenia z powodu zaostrzenia astmy	164
2.6.6	Zapalenie nosogardzieli	165
2.6.7	Nieżyt nosa	167
2.6.8	Zapalenie zatok.....	167
2.6.8.1	Ostre zapalenie zatok	168
2.6.9	Zapalenie oskrzeli	169
2.6.10	Zakażenia dróg oddechowych	170
2.6.11	Zakażenia dolnych dróg oddechowych	171
2.6.12	Zakażenia górnych dróg oddechowych	172
2.6.12.1	Bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych	173
2.6.12.2	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	175
2.6.13	Ból głowy	175
2.6.14	Kaszel	176
2.6.15	Grypa	177
2.6.16	Nudności.....	179
2.6.17	Pokrzywka.....	179
2.6.18	Reakcje w miejscu iniekcji	180
2.6.19	Bóle mięśni	181
2.6.20	Bóle stawów	182
2.6.21	Ból w nadbrzuszu.....	183
2.6.22	Choroba refluksowa przełyku.....	184
2.6.23	Ból pleców	186
2.6.24	Dreszcze.....	187
2.6.25	Zmęczenie.....	188
2.6.26	Zakażenia wirusowe	188
2.6.27	Zapalenie spojówek.....	188

2.6.28	Zapalenie migdałków.....	189
2.6.29	Wymioty	189
2.6.30	Zawroty głowy	190
2.6.31	Grzybicze zakażenie jamy ustnej	191
2.6.32	Reakcje anafilaktyczne	191
2.6.33	Nowotwory.....	192
2.6.34	Reakcje nadwrażliwości.....	192
2.6.35	Trombocytopenia	192
2.6.36	Działania niepożądane związane z krwawieniem.....	193
2.6.37	Ból gardła.....	193
2.6.38	Zapalenie gardła	194
2.6.39	Gorączka	194
2.6.40	Nadciśnienie tętnicze	195
2.6.41	Parametry życiowe oraz badania laboratoryjne.....	195
2.6.42	Działania niepożądane wg układów narządów	195
2.6.43	Zgony związane z leczeniem.....	199
2.7	Efektywność praktyczna omalizumabu	201
2.7.1	Skuteczność kliniczna – badania bez randomizacji.....	207
2.7.1.1	Zaostrzenia astmy.....	208
2.7.1.1.1	Odsetek chorych z zaostrzeniem astmy	208
2.7.1.1.2	Roczna częstość zaostrzeń astmy	209
2.7.1.2	Czynność płuc	210
2.7.1.2.1	Poprawa czynności płuc	210
2.7.1.2.2	Bezwzględna wartość FEV ₁ (l)	211
2.7.1.2.3	FEV1 (% wartości należnej).....	211
2.7.1.3	Dzienne objawy astmy.....	213
2.7.1.4	Nocne objawy astmy	214
2.7.1.5	Medyczne wizyty związane z zaostrzeniem astmy.....	215
2.7.1.6	Wizyty u lekarza pierwszego kontaktu	215
2.7.1.7	Wizyty u lekarza specjalisty	215
2.7.1.8	Hospitalizacje.....	216
2.7.1.9	Roczna częstość hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy	217
2.7.1.10	Nieplanowane wizyty u lekarza pierwszego kontaktu/na izbie przyjęć.....	217

2.7.1.11	Roczna częstość nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/na izbie przyjęć	218
2.7.1.12	Absencja w szkole/pracy	218
2.7.1.13	Roczna częstość absencji w szkole/pracy	219
2.7.1.14	Współtowarzyszące objawy alergii.....	219
2.7.1.15	Poprawa w klasyfikacji GINA 2005	220
2.7.1.16	Ocena jakości życia	220
2.7.1.16.1	Ocena jakości życia wg Mini-AQLQ	221
2.7.1.16.2	Ocena jakości życia wg AQLQ.....	221
2.7.1.16.3	Ocena jakości życia wg EQ-5D.....	222
2.7.1.17	Kontrola astmy	222
2.7.1.17.1	Kontrola astmy według kwestionariusza ACQ	222
2.7.1.17.2	Kontrola astmy według kwestionariusza ACT	223
2.7.1.18	Całościowa ocena efektywności leczenia (GETE)	224
2.7.1.19	Użycie leków dodatkowych	226
2.7.1.20	Użycie doustnych kortykosteroidów	228
2.7.1.21	Zgodność z zaleceniami lekarskimi oraz zużycie omalizumabu.....	229
2.7.2	Bezpieczeństwo – badania bez randomizacji	230
2.8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xolair®	235
2.9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA	237
2.10	Badania w toku.....	242
2.11	Wyniki.....	244
2.12	Dyskusja.....	259
2.12.1	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	261
2.13	Wnioski końcowe	264
3	Piśmiennictwo	265
4	Załączniki.....	270
4.1	Opis kwestionariuszy wykorzystanych w analizie skuteczności klinicznej oraz skali wykorzystanej do oceny objawów choroby	271
4.1.1	Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)	271
4.1.2	EQ-5D.....	272
4.1.3	Kwestionariusz ACQ.....	272
4.1.4	Skala TASS.....	273
4.2	Poziomy refundacji preparatów leków stosowanych w terapii astmy.....	274

4.3	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend w zastosowanej strategii wyszukiwania	287
4.3.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	287
4.3.2	Strategia wyszukiwania badań wtórnych	289
4.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej	291
4.5	Publikacje włączone do oceny efektywności praktycznej	292
4.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	293
4.7	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej	298
4.7.1	Badania z randomizacją	298
4.7.2	Badania bez randomizacji	322
4.8	Wkład autorów w opracowanie raportu	335
4.9	Zgodność raportu z minimalnymi wymaganiami AOTM	337
4.10	Spis tabel	339
4.11	Spis wykresów	345

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym u dorosłych i młodzieży (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 udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Definicję populacji docelowej oparto na projekcie programu lekowego.

Przegląd systematyczny rozpoczęto od wyszukania i analizy badań wtórnych. 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 wy-

jątkiem 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.

Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza 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]). Wykluczano opisy przypadków, serii przypadków, oraz kohorty poniżej 50 chorych.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (URPL), EMA (EPAR) i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną, włączonych do oceny skuteczności klinicznej omalizumabu. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także włączone badania bez randomizacji i obserwacyjne, oraz dane z rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Odnaleziono łącznie 10 publikacji wtórnych dotyczących oceny omalizumabu, Davis 2004, Bousquet 2005, Chipps 2006, Hendeles 2007, Jonas 2011, Niebauer 2006, Maykut 2008, Rodrigo 2011, Jones 2009 oraz Walker 2008., choć w większości obejmujących szeroką populację przekraczającą wskazania do stosowania tego leku zgodnie z projektem programu lekowego. Wnioski ich autorów były spójne wskazując na efektywność kliniczną

omalizumabu w leczeniu wspomagającym terapię astmy.

Badania RCT

Do porównawczej analizy skuteczności klinicznej włączono 7 pierwotnych prób klinicznych z randomizacją: *ETOPA* (Ayres 2004 i Niven 2008), *INNOVATE* (Humbert 2005 oraz Humbert 2008), *QUALITX* (Rubin 2012), *Chanez 2010*, *Hanania 2011*, *EXALT* (Bousquet 2011 i Siergiejko 2011) oraz *Hoshino 2012*, w których przedstawiono porównawczą ocenę omalizumabu, jako leczenia wspomagającego w populacji chorych dokładnie odpowiadającej wskazaniom do jego stosowania, tj. z przewlekłą ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania optymalnej terapii standardowej. W badaniu *INNOVATE* przedstawiono dane dla populacji chorych po modyfikacji kryteriów włączenia, natomiast w próbie *ETOPA* uwzględniono wyniki tylko dla podgrupy chorych spełniających kryteria do stosowania omalizumabu (Niven 2008). W badaniach *INNOVATE*, *Chanez 2010* i *Hanania 2011* zastosowano podwójne zaślepienie i kontrolę placebo. Łącznie analizie poddano 2008 chorych w okresie obserwacji 16-52 tygodnie. W badaniu *ETOPA* (Niven 2008) 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 $\geq 0,5$ punktu). Podobnie w próbie *EXALT* wyróżniono wyniki dla chorych odpowiadających na leczenie w 16 tygodniu terapii.

Skuteczność kliniczna

Klinicznie istotne zaostrzenia astmy. Metaanaliza wyników czterech prób klinicznych (*EXALT*, *INNOVATE*, *ETOPA*, *Hanania 2011*) wykazała, że omalizumab w leczeniu wspomagającym znacząco zmniejsza częstość wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy o 39% w porównaniu do wyłącznie leczenia standardowego: częstość względna zaostrzeń wyniosła 0,61 (95% CI: 0,47; 0,80) i wynik ten był istotny statystycznie ($p = 0,0002$).

W badaniu *ETOPA* przedstawiono również wyniki dla podgrupy chorych odpowiadających na leczenie omalizumabem – wśród tych chorych ryzyko wy-

stąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy było prawie 64% mniejsze niż w kontroli: częstość względna wystąpienia zaostrzeń wobec grupy kontrolnej wyniosła 0,365 (95% CI: 0,244; 0,546) i wynik ten był istotny statystycznie ($p < 0,001$). Analogiczną grupę (chorych odpowiadających na leczenie w 16 tygodniu) wyróżniono w badaniu *EXALT* – nie odnotowano w niej istotnych różnic w częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy pomiędzy grupą omalizumabu a kontrolą.

Ciężkie zaostrzenia astmy. Częstość względna ciężkich zaostrzeń astmy (omalizumab vs standardowa terapia medyczna) na podstawie metaanalizy badań *EXALT* oraz *INNOVATE* wyniosła 0,51 (95% CI: 0,38; 0,69), co wskazuje na istotnie niższą częstość występowania tego punktu końcowego w grupie omalizumabu w stosunku do kontroli ($p < 0,0001$). Badania umożliwiły również ocenę ryzyka wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy – wynik metaanalizy wskazywał na mniejsze o 40% ryzyko pojawienia się ciężkich zaostrzeń w przypadku stosowania omalizumabu, w stosunku do kontroli: 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.

Zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (ADRI).

Częstość występowania tego złożonego punktu końcowego (obejmującego przyjmowanie kortykosteroidów lub antybiotyków ≥ 2 dni; przerwę w pracy lub nauce trwającą ≥ 2 dni, lub istotnie zmniejszoną aktywność w przypadku osób niepracujących; nieplanowane wizyty u lekarza oraz hospitalizacje lub wizyty na oddziale pomocy doraźnej) oceniano jedynie w badaniu *ETOPA*, gdzie autorzy wykazali istotną różnicę między rozpatrywanymi grupami przemawiającą na korzyść omalizumabu ($p < 0,05$), częstość względna wyniosła 0,597 (95% CI: 0,380; 0,938).

Także w podgrupie chorych odpowiadających na leczenie częstość wystąpienia ADRI była istotnie niższa w grupie omalizumabu w stosunku do grupy kontrolnej, częstość względna wyniosła 0,505 (95%

CI: 0,310; 0,821) i wynik ten był istotny statystycznie ($p < 0,01$). Czas trwania poszczególnych zdarzeń był krótszy w grupie omalizumabu, ale różnice te nie były znamienne statystycznie w porównaniu do kontroli.

Kontrola astmy. Kontrolę choroby rozpatrywano w dwóch badaniach, *EXALT* oraz *Chanex 2010* – w pierwszym z nich w ramach zmian wyniku kwestionariusza ACQ (*Asthma Control Questionnaire*), w drugim natomiast kontrolę zdefiniowano według organizacji ANAES. Po 32 tygodniach badania *EXALT* odnotowano znamienne poprawę kontroli choroby w grupie otrzymującej omalizumab, w stosunku do kontroli, różnica wyniku ACQ pomiędzy tymi grupami wyniosła -0,87 (95% CI: -1,09; -0,65) i była znamienne statystycznie ($p < 0,001$). W drugim badaniu oceniono odsetek chorych z kontrolą choroby: 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 *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 ($p < 0,001$).

Wizyty medyczne związane astmą. Metaanaliza danych z badań *EXALT* oraz *INNOVATE* wskazywała na zmniejszenie częstości ogólnych wizyt związanych z astmą w przypadku zastosowania omalizumabu, w stosunku do standardowej terapii: 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 ($p < 0,0001$). Podobnie, stwierdzono również znamienne wpływy omalizumabu na zmniejszenie częstości występowania hospitalizacji: była ona o 55% mniejsza w grupie chorych otrzymujących omali-

zumab, w porównaniu do kontroli: 0,45 (95% CI: 0,24; 0,84) i obserwowane różnice okazały się znamienne statystycznie ($p = 0,0121$, wynik metaanalizy badań *EXALT* oraz *INNOVATE*). Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania nieplanowanych wizyt lekarskich oraz wizyt na oddziale pomocy doraźnej (odpowiednio $p = 0,090$ oraz $p = 0,480$, badanie *INNOVATE*).

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 wynik był znamienne 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 istotne statystycznie ($p = 0,0026$).

Jakość życia związana z astmą. Rozpatrywany punkt końcowy został oceniony za pomocą kwestionariuszy AQLQ - *Asthma Quality Of Life Questionnaire* (*Hanania 2011* – wariant standaryzowany kwestionariusza, *Hoshino 2012*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*) oraz mini-AQLQ (badanie *ETOPA*). Przeprowadzona metaanaliza (badania *INNOVATE*, *QUALITX*, *ETOPA*, *Hanania 2011*) różnic średnich zmian względem wartości wyjściowych wykazała, że omalizumab w istotnie większym stopniu wpływał na poprawę jakości życia w porównaniu do kontroli, była ona o 0,78 punktu wyższa (95% CI: 0,21; 1,34) i wynik ten był znamienne statystycznie ($p = 0,0074$).

W badaniu *ETOPA*, w podgrupie chorych odpowiadających na leczenie omalizumabem, odnotowano większą poprawę jakości życia podczas terapii tym lekiem, w porównaniu do kontroli – zmiany ogólnego wyniku kwestionariusza (mini AQLQ) w stosunku do wartości wyjściowych wyniosły w tych grupach odpowiednio 1,81 oraz 0,17, natomiast różnica pomiędzy tymi zmianami wyniosła 1,64 na korzyść omalizumabu; brak jednak informacji na temat istotności statystycznej obserwowanej różnicy. Podobnie, w każdej z domen składających się na ogólny wynik jakości życia odnotowano większą

poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w grupie omalizumabu (brak informacji o jej istotności).

Istotna klinicznie poprawa jakości życia. Metaanaliza (badania *INNOVATE*, *QUALITX*, *ETOPA*, *Hanania 2011*) prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia (zmiana $\geq 0,5$ punktu ogólnego wyniku AQLQ) wskazywała na wyższe o 51% prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie omalizumabu, w porównaniu do kontroli: RB = 1,51 (95% CI: 1,12; 2,03), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), różnice te były statystycznie (p = 0,0072).

Odsetek chorych z określoną punktową poprawą ogólnego wyniku AQLQ. W wyniku metaanalizy badań *ETOPA* oraz *INNOVATE* stwierdzono, że chorzy otrzymujący omalizumab mieli niemal dwukrotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania przynajmniej 1-punktowej poprawy wyniku AQLQ: RB = 1,91 (95% CI: 1,48; 2,47), NNT = 5 (95% CI: 4; 7); wynik znamieny statystycznie (p < 0,0001). Również prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku AQLQ o przynajmniej 1,5 punktu było wyższe wśród chorych otrzymujących omalizumab, w porównaniu do chorych leczonych samą standardową terapią: RB = 3,11 (95% CI: 1,13; 8,60), NNT = 4 (95% CI: 3; 15) i wynik ten był znamieny statystycznie (p = 0,0286, metaanaliza badań *ETOPA*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*).

Odpowiedź na leczenie (uzyskanie bardzo dobrej lub dobrej oceny skuteczności leczenia według GETE). W metaanalizie (badania *Chanez 2010*, *EXALT*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*) danych dla odpowiedzi na leczenie ocenianej przez badaczy odnotowano ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo jej uzyskania w grupie otrzymującej omalizumab, w porównaniu do standardowej terapii: RB = 2,36 (95% CI: 1,20; 4,66), NNT = 3 (95% CI: 2; 8), co było znamienym statystycznie wynikiem (p = 0,013).

W przypadku oceny odpowiedzi wykonanej przez samych pacjentów, metaanaliza (badania *EXALT*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*) wykazała znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie omalizumabu – w porównaniu do kontroli było ono niemal dwu-

krotnie wyższe, RB = 1,91 (95% CI: 1,24; 2,94), NNT = 3 (95% CI: 2; 8), wynik był istotny statystycznie (p = 0,036).

W badaniu *EXALT* przedstawiono dodatkowo informację o odsetku chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie w 16 tygodniu badania – w ocenie badaczy wyniósł on 72,8% (190/261) w grupie omalizumabu, oraz 31,2% (29/93) w kontroli: RB = 2,33 (95% CI: 1,75; 3,24), NNT = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,001, natomiast w ocenie pacjentów odpowiednio 73,7% (193/262) vs 35,1% (33/94), RB = 2,10 (95% CI 1,61; 2,83), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,001. W badaniu przedstawiono również informacje o odsetku chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie (ocena badaczy) zarówno w 16, jak i w 32 tygodniu badania, wyniósł on 62,9% (171/272) w grupie omalizumabu oraz 14,1% (18/128) w grupie kontrolnej, RB = 4,47 (95% CI: 2,94; 6,98); NNT = 3 (2; 3) co wskazuje na znamienne różnice (p < 0,001).

Określona skuteczność leczenia według GETE.

W ocenie badaczy (badania *INNOVATE* oraz *QUALITX*) omalizumab charakteryzował się dobrym profilem skuteczności – zarówno umiarkowana, jak również słaba skuteczność lub pogorszenie stanu chorego były stwierdzane rzadziej w przypadku tego leku, w porównaniu do standardowej terapii (55%-83% rzadziej niż w grupie kontrolnej). Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny wykonanej przez pacjentów – ryzyko oceny skuteczności leczenia jako umiarkowanej, słabej, lub powodującej pogorszenie astmy było znamienne (p < 0,001) niższe w przypadku chorych otrzymujących omalizumab.

Trwała odpowiedź na leczenie wg GETE. Analizę trwałej odpowiedzi na leczenie wykonano w badaniu *EXALT*. 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 uzyskał 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 odpowie-

dzi w 32. tygodniu niż chorzy nie odpowiadający w 16. tygodniu.

Pomiary czynnościowe układu oddechowego.

W przypadku prób *ETOPA*, *Hoshino 2012* oraz *INNOVATE* obserwowano poprawę wartości FEV_1 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. Natomiast w badaniu *QUALITX* zaobserwowano istotną poprawę FEV_1 w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu do kontroli: 0,13 vs -0,003, $p = 0,049$ (wynik na granicy istotności statystycznej). W próbie *Chanez 2010* zaznaczono, że mediana zmiany od wartości wyjściowej FEV_1 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 FEV_1 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 podgrupie tej odsetek należnej FEV_1 wyniósł 73% w porównaniu do 60% w grupie kontrolnej, co stanowiło znamienne statystycznie różnicę ($p < 0,001$).

Metaanaliza badań *ETOPA*, *EXALT* oraz *INNOVATE* wskazywała na znamienne poprawę odsetka należnej wartości FEV_1 na końcu okresu obserwacji w grupie omalizumabu, w porównaniu do leczenia kontrolnego: WMD = 4,87 (95% CI: 1,47; 8,27), $p = 0,005$.

Ogólna zmiana wartości PEF na końcu badania *INNOVATE*, w porównaniu do wartości wyjściowej była istotnie wyższa w grupie otrzymującej omalizumab, w porównaniu do kontroli ($p = 0,042$), nie przedstawiono jednak konkretnych wartości tego parametru, natomiast w badaniach *Chanez 2010* oraz *Hoshino 2012* nie wykazano istotnych różnic

pomiędzy omalizumabem a kontrolą w zmianie PEF ($p = 0,654$ w badaniu *Chanez 2010*, w przypadku badania *Hoshino 2012* nieistotny przedział ufności dla różnicy pomiędzy grupami: 11,5 [95% CI: -50,28; 73,28]).

Poprawa objawów choroby. W badaniu *ETOPA* do oceny tego punktu końcowego użyto skali Wasserfallena, w przypadku badania *INNOVATE* nie sprecyzowano jak oceniano ten punkt końcowy. W obu badaniach odnotowano istotną (dla badania *INNOVATE* $p = 0,039$; a dla badania *ETOPA* $p < 0,05$) zmianę w stosunku do wartości wyjściowej całkowitego wyniku oceny objawów astmy w porównaniu do kontroli. W podgrupie pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem (*ETOPA*) wynik ten był również istotny ($p < 0,001$), a zmiana od wartości wyjściowej wobec kontroli wyniosła -8,1 vs 0,5.

Z kolei w próbie *Hanania 2011* do oceny objawów choroby użyto skali TASS (*Total Asthma Symptom Score*). W przypadku obu analiz wykonanych w ramach tego badania 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 znamienne 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 braku istotności jednego z tych dwóch punktów końcowych, drugi rozpatrywano z progiem istotności $p < 0,025$), nie uznano wyniku za statystycznie istotny.

Wybudzenia nocne. Chorzy w badaniu *EXALT* otrzymujący omalizumab odnotowali większą poprawę objawów nocnych (redukcja liczby wybudzeń nocnych mierzona w ciągu dwóch tygodni poprzedzających ocenę) niż chorzy z grupy otrzymującej najlepszą opiekę standardową – średnie zmiany od wartości wyjściowych wyniosły odpowiednio -4,05 (SD: 5,45) oraz -2,72 (SD: 5,38), co świadczyło o znamiennej różnicy ($p = 0,039$) pomiędzy tymi grupami. W badaniu *Chanez 2010* również przedstawiono dane dla tego punktu koń-

cowego, jednak w postaci zmian w medianie dni z wybudzeniami nocnymi na tydzień – nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w ich zmianie pomiędzy grupami ($p = 0,405$).

Upośledzenie codziennej aktywności. W badaniu *Chanez 2010*, 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 ($p = 0,740$).

Dni bez objawów astmy oraz z objawami podlegającymi kontroli. W badaniu *INNOVATE* odsetek dni bez objawów astmy był najwyższy w subpopulacji pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem (45,8%), i wartość ta była statystycznie istotnie ($p < 0,001$) wyższa zarówno od wyniku dla ogólnej populacji otrzymującej omalizumab (37,2%) oraz placebo (22,6%). Podobną zależność obserwowano dla dni z kontrolą objawów choroby ($p < 0,001$). Z kolei w badaniu *Chanez 2010* przedstawiono zmiany w medianie liczby dni tygodniowo z objawami astmy – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami ($p = 0,140$).

Zużycie leków ratunkowych. W badaniach *INNOVATE*, *QUALITX* oraz *Chanez 2010* zaznaczono, że nie odnotowano różnic w zużyciu leków ratunkowych w grupach otrzymujących omalizumab bądź standardową terapię ($p = 0,477$ w badaniu *Chanez 2010*, w pozostałych nie przedstawiono).

W badaniu *Hanania 2011* przedstawiono zmiany zużycia albuterolu podczas badania, zarówno analizowane metodą statystyczną MEM, jak również LOCF. W analizie MEM wykazano znamienne zmniejszenie zużycia leków ratunkowych w grupie omalizumabu – różnice wobec kontroli wyniosły -0,27 (95% CI: -0,49; -0,04) i były znamienne statystycznie. Zbliżony liczbowo wynik uzyskano w przypadku analizy LOCF, jednak nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupami: -0,28 (95% CI: -0,60; 0,04), $p = 0,090$.

Zmiany w użyciu doustnych kortykosteroidów (OCS). Dane na temat zużycia doustnych kortykosteroidów przedstawiono w dodatkowej analizie

do badania *EXALT*, opisanego w publikacji *Siergiejko 2011*. Podczas 32 tygodni terapii, dawka OCS 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 znamienym wpływie omalizumabu na zmniejszenie intensywności dodatkowego leczenia OCS. W grupie omalizumabu ogółem 37 (62,7%) chorych zakończyło ($n = 18$, 30,5%) dodatkowe leczenie OCS, 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 ($p = 0,013$).

Chorzy otrzymujący omalizumab uzyskiwali podobne wyniki oceny skuteczności klinicznej, bez względu na zmiany w użyciu doustnych kortykosteroidów. Częstość występowania trwałej odpowiedzi w 32. tygodniu leczenia wynosiła 95,7% (95% CI: 87,3%; 100,0%) oraz 87,5% (95% CI: 64,6%; 100,0%), odpowiednio dla chorych którzy zmniejszali dawkę/wycofywali OCS, oraz u chorych zwiększających/utrzymujących to leczenie. Liczba osób odpowiadających na leczenie w 16. tygodniu była wyższa u chorych zmniejszających dawkę lub przestających stosować OCS (23/27, 62,2%), w porównaniu do chorych kontynuujących lub zwiększających ich dawkę (8/22, 36,4%).

Nieobecność w szkole lub pracy. Podczas 16 tygodni obserwacji badania *Chanez 2010*, w grupie omalizumabu oraz kontrolnej mediana liczby dni z nieobecnością w pracy lub szkole nie uległa zmianie, a różnice pomiędzy tymi grupami nie były znamienne statystycznie ($p = 0,083$).

Bezpieczeństwo

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 niepo-

żądanych, 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 wg układów narządów, odnotowano, że terapia omalizumabem związana jest ze znacznie 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).

Efektywność praktyczna omalizumabu

Ocenę efektywności praktycznej omalizumabu podawanego w skojarzeniu ze standardową terapią u chorym z ciężką niekontrolowaną astmą alergiczną, przeprowadzono na podstawie 5 badań prospektywnych: *Cazzola 2010*, *Korn 2009*, *PERSIST (Brusselle 2009)*, *Vennera 2012* i *XCLUSIVE (Schumann 2011)*. Ogółem w badaniach tych oceniano 1041 chorych, w trakcie okresu obserwacji wyno-

szonego 6 (*Korn 2009, XCLUSIVE*), 12 (*Cazzola 2010, PERSIST*) i 24 miesiące (*Vennera 2012*).

Wszystkie włączone próby były jednoramiennymi badaniami obserwacyjnymi, których głównym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej „real-life”. W 4 badaniach (*Cazzola 2010, Korn 2009, Vennera 2012, XCLUSIVE*) zaznaczono, że była to ocena po wprowadzeniu leku do obrotu na terenie krajów Unii Europejskiej (Niemiec, Włoch i Hiszpanii) (PMS, z ang. *post-marketing surveillance*).

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia astmy. W badaniach wykazano, że odsetek chorych z zaostrzeniami astmy mieszczący się wyjściowo w przedziale od 88,5% do 98,1% po 4 miesiącach terapii omalizumabem uległ istotnej redukcji o około 91% (*PERSIST*), po 6 miesiącach leczenia zmniejszenie to wynosiło 80% (*Korn 2009*), a po roku leczenia znajdowało się w przedziale 65-79%. Również roczna częstość występowania astmy uległa redukcji z około 3-5 na pacjenta na rok do około 1 na pacjenta na rok w każdym z rozpatrywanych punktów czasowych. W badaniu *Vennera 2012* stwierdzono istotność tych zmian po 4, 12 i 24 miesiącach leczenia omalizumabem (p < 0,05), natomiast w próbach *Korn 2009* i *XCLUSIVE* po 6 miesiącach terapii (odpowiednio p < 0,001 i p < 0,0001).

Pomiary czynnościowe układu oddechowego.

W badaniu *Korn 2009* po 4 i 6 miesiącach stosowania omalizumabu odnotowano, że częstość występowania poprawy funkcji płuc była wysoka i dotyczyła około 65% chorych. Włączone badania potwierdzają również istotny wzrost natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej wyrażonej w postaci wartości względnej (%) po 4, 12 i 24 miesiącach terapii ocenianym lekiem.

Objawy astmy. Zarówno odsetek chorych z dziennymi, jak i nocnymi objawami astmy uległ znacznej redukcji po 4 i 6 miesiącach stosowania omalizumabu – odpowiednio o 69,1% i 76,3% oraz o 72,2% i 84,1%; dla wszystkich p < 0,001 (*Korn 2009*).

Wizyty medyczne związane astmą. W okresie roku leczenia omalizumabem zaobserwowano znaczącą redukcję liczby medycznych wizyt związanych z zaostrzeniem astmy o średnio 1,49 (SD: 7,56), $p = 0,028$ (*PERSIST*). Zastosowanie omalizumabu u chorych z ciężką astmą zmniejszyło również ryzyko hospitalizacji oraz nieplanowanych wizyt u lekarza i przyjęć na szpitalnym oddziale ratunkowym z powodu zaostrzeń astmy. Po 6 miesiącach leczenia nastąpiła ich redukcja o odpowiednio 79,1% i 76,6%, dla obu $p < 0,001$ (*Korn 2009*). Z kolei po 12 miesiącach leczenia omalizumabem odnotowano około 95-procentowe zmniejszenie częstości hospitalizacji i 88-procentową redukcję odsetka chorych z nieplanowanymi wizytami lekarskimi lub przyjęciami na oddziale ratunkowym (*Cazzola 2010*). Dane z badania *Vennera 2012* wskazują, że redukcja rocznej częstości hospitalizacji pozostawała istotna od 4 do 24 miesiąca leczenia ($p < 0,05$).

Jakość życia związana z astmą. Omalizumab poprawiał jakości życia pacjentów – średnia poprawa punktacji całkowitej AQLQ wyniosła 1,37 (SD: 1,09) po 16 tygodniach leczenia i 1,79 (SD: 1,13) po roku terapii (*XCLUSIVE*), a punktacja całkowita skali Mini-AQLQ uległa znaczącej ($p < 0,001$) poprawie z 2,9 (SD: 0,9) do 4,5 (SD: 1,2) punktu po 6 miesiącach terapii (*Korn 2009*). Dodatkowo w badaniu *PERSIST* wykazano, że minimalna istotna poprawa użyteczności EG-5D ($\geq 0,074$) nastąpiła u 56,7% chorych z populacji ITT, a zmiana ta była znacząca w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia terapii omalizumabem, $p = 0,012$.

Kontrola astmy. W badaniu *XCLUSIVE* omalizumab istotnie, o około 45%, zwiększał kontrolę astmy wg kwestionariusza ACQ zarówno po 4, jak i 6 miesiącach leczenia. Potwierdzają to wyniki badania *Vennera 2012*, w którym dla każdego z analizowanych punktów czasowych (4, 12 i 24 miesiące) obserwowano istotną ($p < 0,05$) poprawę kontroli astmy wg kwestionariusza ACT – od 14,3 (SD: 4,7) punktów na początku badania do 20,3 (SD: 4,0) punktów po 2 latach leczenia omalizumabem.

Całościowa efektywność leczenia według GETE. W ocenie całościowej efektywności terapii omalizumabem największy odsetek chorych sklasyfikowano jako pacjentów z efektywnością dobrą lub bardzo dobrą. Po 4 miesiącach leczenia częstość

występowania wyniku wahała się w przedziale 75-82%, po 6 miesiącach: 72-78%, a po 24 miesiącach w badaniu *Vennera 2012* osiągnęła wartość 81,6%. We wszystkich powyższych punktach czasowych w badaniach *PERSIST* i *Vennera 2012* wyniki były istotne statystycznie w porównaniu do wartości wyjściowych ($p < 0,05$).

Zużycie leków dodatkowych. Dołączenie omalizumabu do zoptymalizowanej terapii przeciwko astmie skutkuje zmniejszeniem częstości stosowania teofiliny (po 4 miesiącach o 18,3%, a po 12 miesiącach o około 49-68%), leków przeciwleukotriennych (po 4 miesiącach o 23,6%, a po 12 miesiącach o około 34-66%) oraz doustnych kortykosteroidów (po 4 miesiącach o 42,9%, a po 12 miesiącach o około 43-71%) (*Cazzola 2010*, *Vennera 2012* i *XCLUSIVE*). Ponadto w badaniu *PERSIST* odnotowano, że w ciągu 52 tygodni leczenia omalizumabem średnia dzienna dawka metyloprednizolonu, należącego do doustnych kortykosteroidów, została istotnie zredukowana o 39,4% do 7,31 (SD: 13,86) mg, $p < 0,001$.

Bezpieczeństwo

W badaniu *PERSIST* odsetek chorych raportujących przynajmniej jedno AE 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*) AEs 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 AEs 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 AEs uznano za związane z leczeniem), w próbie *Vennera 2012* nie odnotowano takich działań niepożądanych. Natomiast poważne (*serious*) AEs wystąpiły u 11% chorych próby *XCLUSIVE*, a w *Cazzola 2010* odnotowano 1 przypadek poważnych AEs 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%).

Wnioski

Omalizumab, rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, wybiórczo wiążące ludzką immunoglobulinę E (IgE), stosowany w leczeniu wspomagającym przewlekłej ciężkiej astmy alergicznej niekontrolowanej pomimo zastosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β_2 -agonistów, charakteryzuje się istotnie wyższą skutecznością kliniczną od wyłącznie optymalnego leczenia standardowego. Omalizumab znamienne redukuje ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie i ciężkich zaostrzeń astmy, zdarzeń związanych z zaostrzeniem choroby, w tym wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych i hospitalizacji, konieczności stosowania leków ratunkowych i doustnych glikokortykosteroidów, wpływając na istotną poprawę czynności płuc, objawów choroby i jakości życia tych chorych, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Wnioski te płyną z siedmiu prób klinicznych z randomizacją o łącznej populacji ponad 2 tys. chorych i znajdują potwierdzenie w prospektywnych badaniach obserwacyjnych opisujących rzeczywistą praktykę kliniczną.

Wykaz skrótów

AAAAI	<i>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology</i>
AC	leki przeciwcholinergiczne (z ang. <i>anti-cholinergics</i>)
ADRI	zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (z ang. <i>Asthma Deterioration-Related Incident</i>)
AH	leki przeciwhistaminowe (z ang. <i>anti-histamines</i>)
AL	leki przeciwleukotrienowe (z ang. <i>anti-leukotrienes</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
bd.	brak danych
BDP	dipropionian beklometazonu (z ang. <i>beclomethasone dipropionate</i>)
BSC	najlepsza standardowa opieka medyczna (z ang. <i>Best Standard Care</i>)
CADTH	<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CS	kortykosteroidy (z ang. <i>corticosteroids</i>)
CTCAE	system klasyfikacji działań niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CW	częstość względna (z ang. <i>rate ration</i>)
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
ERS	<i>European Respiratory Society</i>
FceRI	receptor o wysokim powinowactwie dla immunoglobuliny E (IgE)
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FEV₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	pojemność życiowa mierzona w czasie największego wydechu (z ang. <i>forced vital capacity</i>)
GETE	całościowa ocena skuteczności leczenia (z ang. <i>Global Evaluations of Treatment Effectivnes</i>)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HRCT	Tomografia klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości (z ang. <i>high resolution computed tomography</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICS	wziewne kortykosteroidy (z ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
IgE	immunoglobulina typu E (przeciwciało)

IL	interleukina
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
LABA	długo działające leki będące agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych (z ang. <i>Long Acting Beta Agonist</i>)
MEF	maksymalny cząstkowy przepływ wydechowy (z ang. <i>maximal expiratory flow</i>)
mITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem, zmodyfikowana (z ang. <i>modified intention-to-treat</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NHLBI	<i>National Heart, Lung and Blood Institute</i>
NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>number needed to treat</i>)
OBA	doustne leki będące agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych (z ang. <i>oral beta agonist</i>)
OCS	doustne kortykosteroidy (z ang. <i>oral corticosteroids</i>)
OMA	omalizumab
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i>)
PBO	placebo
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (z ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PITT	z ang. <i>primary ITT</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
QoL	jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	korzyść względna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
SABA	krótko działające leki będące agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych (z ang. <i>Short Acting Beta Agonist</i>)
SCS	kortykosteroidy systemowe (z ang. <i>systemic corticosteroids</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMD	standaryzowana średnia różnica (z ang. <i>standardized mean difference</i>)
TASS	<i>total asthma symptome severity score</i>
TRAEs	działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>treatment-related adverse events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>weighted mean difference</i>)
X	ksantyny i ich pochodne (z ang. <i>xanthines and xanthine derivatives</i>)

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analizy efektywności klinicznej, w związku z planami dotyczącymi wprowadzenia programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej omalizumabem (ICD-10 J45.9)”, obejmującego chorych na niekontrolowaną przewlekłą astmę alergiczną, nieosiągających kontroli objawów przy pomocy pełnych dawek glikokortykosteroidów wziewnych oraz długo działających agonistów receptorów beta-2 adrenergicznych.

1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 Astma (ICD-10: J45.9)

Astma jest chorobą układu oddechowego, którą charakteryzuje zwężenie dróg oddechowych skutkujące zmniejszoną zdolnością do przepływu powietrza przez układ oddechowy. Głównym obrazem patologicznym choroby jest obecność stanu zapalnego, często połączonego ze zmianami w budowie oskrzeli (GINA 2011).

Astma posiada zarówno podłoże genetyczne, jak i środowiskowe, jednak z powodu nie do końca poznanej patogenezы, definicja tej choroby w dużej mierze pozostaje opisowa. Astma została zdefiniowana w wytycznych organizacji GINA (z ang. *Global Initiative for Asthma*), które stanowią podstawowe źródło informacji dotyczących zarówno samej choroby, jak również jej rozpoznania oraz sposobu leczenia. Definicja astmy według tych wytycznych (GINA 2011) brzmi:

„Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, w której bierze udział wiele komórek oraz substancji przez nie uwalnianych. Przewlekły stan zapalny związany jest z nadreaktywnością oskrzeli, która prowadzi do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ucisku w klatce piersiowej oraz kaszlu, występującego szczególnie w nocy oraz nad ranem. Epizody te są na ogół związane z rozległym, lecz zmiennym zwężeniem dróg oddechowych, które zwykle jest odwracalne, zarówno samoistnie, jak i pod wpływem zastosowanego leczenia.”

Ponieważ nie ma jednoznacznej definicji fenotypu astmy, badacze zajmujący się tym schorzeniem rozpatrują je w kontekście mierzalnych charakterystyk, takich jak występowanie atopii (objawiającej się dodatnim wynikiem testu skór nego oraz odpowiedzią kliniczną na pospolite alergeny środowiskowe), nadwrażliwości dróg oddechowych (znacznego skurczu oskrzeli w odpowiedzi na bodźce, które w normalnych warunkach nie mają żadnego wpływu na drogi oddechowe, lub wpływ ten jest niewielki), oraz innych objawów wskazujących na podłoże alergiczne. Chociaż związek atopii z astmą

jest ustaloną i powszechnie uznawaną obserwacją, dokładne powiązanie tych dwóch schorzeń nie jest do końca i w sposób wystarczająco jasny poznane (*GINA 2011*).

1.2.2 Epidemiologia

Astma jest schorzeniem ogólnoswiatowym; choruje na nią około 300 milionów ludzi na całym świecie (*GINA 2011*). Gwałtowny rozwój tej choroby nastąpił w ostatnich 20 latach, osiągając rozmiar epidemii – jeszcze na początku XX wieku choroba występowała rzadko; jej rozwój nastąpił wraz z dynamicznym wzrostem gospodarczym oraz przemysłowym szybko rozwijających się państw. Najwyższe wskaźniki chorobowości odnotowuje się w krajach wysoko rozwiniętych, takich jak Japonia czy Stany Zjednoczone. Choć przyczyny gwałtownego rozwoju astmy nie są do końca poznane, przypuszcza się, że główne czynniki odpowiedzialne za zwiększone występowanie tego schorzenia to zmiany w środowisku naturalnym spowodowane gwałtownymi przemianami przemysłowymi (wzrost emisji zanieczyszczeń), a także zmiana warunków oraz stylu życia, oraz wzrost higieny (*Kuna 2002*).

W Polsce astma zaczyna stanowić poważny problem zdrowotny. Częstość występowania tej choroby rośnie bardzo szybko, szczególnie wśród dzieci mieszkających w dużych miastach oraz aglomeracjach miejskich – badania przeprowadzone w Łodzi oraz byłym województwie łódzkim wykazały, że astma występowała u 18% dzieci mieszkających w centrum miasta, oraz u tylko 7,1% dzieci mieszkających na wsi. W przypadku dorosłych osób z badanego obszaru, astmę wykazano u około 14% mieszkańców miasta, oraz u 3,5% mieszkańców wsi; badania te wskazują na prawie 2,5-4 krotne mniejsze ryzyko wystąpienia tego schorzenia u osób mieszkających na wsi, w porównaniu do mieszkańców zanieczyszczonych miast (*Kuna 2002, Liebhart 2007*).

Według danych z ogólnopolskich badań epidemiologicznych (dotyczących częstości występowania schorzeń alergicznych), przeprowadzonych w 1999 roku wynika, że w Polsce na astmę choruje 5,4% osób dorosłych, oraz 8,6% dzieci (*Liebhart 2007*). Wzrasta również wskaźnik przyjęć do szpitala z powodu astmy – w naszym kraju, w porównaniu z rokiem 1980, wzrósł on o 130% (*Kuna 2002*).

1.2.3 Etiologia i patofizjologia

Astma charakteryzuje się okresowym utrudnieniem przepływu powietrza przez dolne drogi oddechowe (oskrzela), które związane jest z kilkoma zjawiskami patofizjologicznymi. Pierwszym z nich jest zwężenie światła oskrzeli na skutek skurczu mięśni gładkich budujących ich ścianę, co bezpośrednio ogranicza przepływ powietrza do płuc. Oprócz tego, obserwuje się również obrzęk błony śluzowej oraz podśluzowej, wywołany rozszerzeniem naczyń krwionośnych spowodowanym przez czynniki uwalniane w wyniku wystąpienia odczynu zapalnego, oraz nadmierne wydzielanie śluzu do światła

oskrzela, które również może ograniczać przepływ powietrza do płuc. Obserwowane są także zmiany związane z przebudową (*remodeling*) ściany oskrzeli (*GINA 2002, Kuna 2002*).

Obecnie uważa się, że u podstawy wymienionych zjawisk składających się na astmę leży nadreaktywność oskrzeli, czyli tendencja do zwężania ich światła, wywołana różnymi czynnikami, które u zdrowych pacjentów nie powodują żadnych poważnych objawów (*GINA 2011*). Nadwrażliwość ta w głównej mierze wywołana jest stanem zapalnym, spowodowanym nadmierną aktywnością komórek układu odpornościowego (znajdujących się w błonach śluzowych układu oddechowego) oraz wydzielanych przez nie mediatorów odczynu zapalnego (*Kuna 2002, GINA 2002*). Nadmierna aktywność wspomnianych komórek spowodowana jest najczęściej ich uczuleniem na alergeny obecne w środowisku (tzw. atopia, czyli nadmierne wytwarzanie przeciwciał klasy IgE w odpowiedzi na alergeny powsolicie obecne w środowisku, takie jak pyłki, roztocza kurzu domowego, grzyby itd.), które często jest uwarunkowane predyspozycjami genetycznymi oraz odpowiednią ekspozycją na wspomniane alergeny (*GINA 2002*). Pomimo tego, iż powiązanie atopii z astmą jest ustalonym faktem, szczegółowe interakcje pomiędzy tymi dwoma schorzeniami nie zostały jednak dotychczas dobrze poznane i wyjaśnione (*GINA 2011*). Powiązanie to stało się podstawą do podziału astmy na dwa rodzaje: astmę atopową (zwaną również zewnątrzpochodną), oraz na astmę nieatopową (wewnątrzpochodną). Astma atopowa związana jest z czynnikami alergicznymi obecnymi w środowisku, które, wnikając do układu oddechowego wywołują (za pośrednictwem przeciwciał klasy IgE) nadmierną reakcję komórek układu odpornościowego (głównie komórek tucznych oraz bazofilów). Astma nieatopowa charakteryzuje się tym, że w jej przypadku nie udaje się wykryć powiązania z obecnością czynników alergicznych pochodzących ze środowiska; raczej wywoływana jest czynnikami wytwarzanymi w wyniku trwającego stanu zapalnego. Są to jedyne cechy odróżniające ją od atopowej postaci tej choroby; przypuszcza się, że astma atopowa w miarę rozwoju choroby staje się coraz bardziej wewnątrzpochodna, czyli w większej mierze zależy od czynników pochodzących od stanu zapalnego, niż od alergenów (*Kuna 2002*).

Wśród komórek biorących udział w rozwoju astmy wyróżnić można komórki układu odpornościowego, oraz komórki odpowiedzialne za strukturę dróg oddechowych (oskrzeli). W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze komórki z obu wymienionych grup, oraz rolę, jaką pełnią w astmie (*GINA 2011*).

Tabela 1. Komórki uczestniczące w procesach patofizjologicznych związanych z powstawaniem astmy.

Rodzaj komórek	Udział w procesach towarzyszących astmie
Komórki układu odpornościowego	
Komórki tuczne (mastocyty)	Komórki tuczne odpowiadają bezpośrednio za skurcz oskrzeli, za pośrednictwem uwalnianej przez nie histaminy (oraz leukotrienów cisteinylowych i pro-

Rodzaj komórek	Udział w procesach towarzyszących astmie
	staglandyny D ₂). Komórki te ulegają aktywacji na skutek kontaktu z alergenami, za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie dla immunoglobulin IgE; oraz na skutek stymulacji osmotycznej (występującej np. przy zwiększonym wysiłku fizycznym). Zwiększona liczba tych komórek w ścianie dróg oddechowych może być związana z nadreaktywnością tych dróg.
Eozynofile	Komórki te uwalniają białka, które mogą uszkadzać komórki nabłonkowe dróg oddechowych; mogą również wytwarzać czynniki wzrostowe i przyczynić się do przebudowy ściany oskrzeli.
Limfocyty T	Komórki te (szczególnie limfocyty Th ₂) wydzielają specyficzne cytokiny, między innymi interleukiny IL-4; IL-5; IL-9 oraz IL-13, które odpowiadają za powstawanie stanu zapalnego (związanego z eozynofilami), oraz za produkcję przeciwciał typu IgE przez limfocyty B. Wzrost aktywności limfocytów Th ₂ może być po części spowodowany zmniejszeniem liczby regulatorowych limfocytów T, które normalnie hamują limfocyty Th ₂ . Może być również spowodowany wzrostem komórek NKT (<i>natural killers</i>), które produkują duże ilości cytokin specyficznych dla limfocytów Th ₁ oraz Th ₂ .
Komórki dendrytyczne	Należą do komórek prezentujących antygen (APC, z ang. <i>antigen presenting cells</i>). Komórki te po wchłonięciu alergenu migrują do lokalnych węzłów chłonnych, gdzie oddziałują z regulatorowymi limfocytami T, w konsekwencji zwiększając produkcję limfocytów typu Th ₂ z nieodróżnicowanych limfocytów T.
Makrofagi	Makrofagi mogą być aktywowane przez alergeny poprzez receptory dla IgE (o niskim powinowactwie), co w konsekwencji prowadzi do uwalniania przez nie czynników prozapalnych oraz cytokin zwiększających stan zapalny.
Neutrofile	W przypadku astmy obserwuje się zwiększoną liczbę tych komórek w drogach oddechowych pacjentów, jednak ich rola w patofizjologii tej choroby jest nieznana, a wzrost ich liczebności może być równie dobrze spowodowany terapią glikokortykoidami.
Komórki strukturalne dróg oddechowych	
Komórki nabłonkowe	Komórki te mają zdolność do wytwarzania wielu białek związanych z procesem zapalnym, oraz wydzielają cytokiny, chemokiny oraz mediatory tłuszczowe, w odpowiedzi na mechaniczne sygnały z otaczającego je środowiska. Wirusy oraz zanieczyszczenia z wdychanego powietrza oddziałują z tymi komórkami.
Komórki mięśni gładkich dróg oddechowych	Wydzielają podobne mediatory odczynu zapalnego jak komórki nabłonkowe.
Komórki endotelium	Komórki endotelialne układu krwionośnego oskrzeli biorą udział w rekrutacji oraz transporcie komórek biorących udział w odpowiedzi zapalnej z układu krwionośnego do tkanek dróg oddechowych.
Fibroblasty oraz miofibroblasty	Produkując substancje budujące tkankę łączną, takie jak kolageny oraz proteoglikany, biorą udział w procesie przebudowy tkanek dróg oddechowych.
Unerwienie układu oddechowego	Nerwy cholinergiczne obecne w tkankach dróg oddechowych mogą w odpowiedzi na bodźce dostarczane wraz z wdychanym powietrzem powodować skurcz mięśni gładkich oskrzeli oraz wydzielanie śluzu. Nerwy czuciowe, które mogą być uczulone przez czynniki prozapalne (w tym neurotrofiny), wywołują takie objawy jak kaszel lub ucisk w klatce piersiowej; mogą również wydelać neuropeptydy prozapalne.

Głównymi komórkami układu odpornościowego, odpowiedzialnymi za objawy tej choroby są komórki tuczne (mastocyty), a także bazofile (komórki bardzo zbliżone do mastocytów), pozostałe komórki mające znaczenie w rozwoju tej choroby to eozynofile, neutrofile, limfocyty T oraz makrofagi wraz z komórkami dendrytycznymi. Komórki te w warunkach fizjologicznych uczestniczą w odpowiedzi

immunologicznej organizmu, co między innymi obejmuje powstawanie stanu zapalnego; są również odpowiedzialne za jego regulację. Upośledzenie funkcji tych komórek może nastąpić na wielu płaszczyznach (np. zaburzenia w wytwarzaniu cytokin, zmiany w ekspresji oraz budowie receptorów i cząstek adhezyjnych), prowadząc do utraty kontroli nad odpowiedzią w postaci stanu zapalnego, a w konsekwencji do rozwinięcia się przewlekłej, patologicznej formy tej odpowiedzi (Kuna 2002).

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze grupy czynników produkowanych przez komórki, które odgrywają istotną rolę w procesach prowadzących do rozwoju astmy (GINA 2011).

Tabela 2. Najważniejsze czynniki uwalniane przez komórki obecne w astmie.

Czynniki wytwarzane przez komórki	Opis
Chemokiny	Są to substancje odpowiedzialne za rekrutację (przyciąganie) komórek biorących udział w procesach zapalnych z naczyń krwionośnych do tkanek dróg oddechowych i są wytwarzane głównie w komórkach nabłonkowych tych dróg. Eotaksyna odpowiada głównie za przyciągnięcie eozynofiliów, podczas gdy chemokiny z grupy TARC (z ang. <i>thymus and activation-regulated chemokines</i>) oraz MDC (z ang. <i>macrophage-derived chemokines</i>) odpowiadają za rekrutację limfocytów Th ₂ .
Leukotrieny (leukotrieny cysteinylowe)	Są potencjalnymi czynnikami wywołującymi skurcz oskrzeli, a także czynnikami prozapalnymi. Wytwarzane są głównie przez komórki tuczne oraz eozynofile. Leukotrieny są jedynym mediatorem odczynu zapalnego, którego inhibicja jest związana z poprawą objawów astmy oraz polepszeniem funkcji układu oddechowego.
Cytokiny	Cytokiny regulują przebieg procesu zapalnego, oraz odpowiadają za stopień ciężkości zapalenia. Kluczowe dla odczynu zapalnego cytokiny to IL-1 _β oraz TNF _α , które nasilają proces zapalny, oraz GM-CSF, która przedłuża przeżycie eozynofiliów w tkankach dróg oddechowych. Spośród cytokin wytwarzanych przez limfocyty Th ₂ najważniejsze są IL-5, która odpowiada za różnicowanie się oraz przeżycie eozynofiliów; IL-4 odpowiadająca za różnicowanie się limfocytów T w kierunku Th ₂ , oraz IL-13, odpowiedzialna za proces powstawania przeciwciał IgE.
Histamina	Jest substancją uwalnianą z komórek tucznych; powoduje skurcz oskrzeli, a także ułatwia powstawanie oraz utrzymanie procesu zapalnego.
Tlenek azotu	Tlenek azotu jest cząsteczką sygnałową w dużej mierze wywołującą rozszerzenie naczyń krwionośnych i jest głównie wytwarzany przez komórki nabłonkowe dróg oddechowych. Pomiar stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu służy jako wskaźnik skuteczności leczenia astmy.
Prostaglandyna D ₂	Jest czynnikiem wywołującym skurcz oskrzeli, wytwarzanym głównie przez komórki tuczne, oraz bierze udział w rekrutacji komórek Th ₂ do tkanek dróg oddechowych.

Relacje pomiędzy poszczególnymi komórkami układu odpornościowego oraz czynnikami przez nie wytwarzanymi mogą być bardzo skomplikowane. Wydaje się, że główną rolę w zapoczątkowaniu reakcji alergicznej, prowadzącej do skurczu oskrzeli, pełni komórka tuczna – mastocyt. Na powierzchni błony tych komórek obecne są immunoglobuliny klasy E (IgE), związane ze specyficznymi dla siebie receptorami, które po związaniu antygeny pobudzają komórkę do wydzielania wielu różnych rodzajów substancji, w tym silnych mediatorów stanu zapalnego, oraz czynników wywołujących skurcz mięśni gładkich oskrzeli. Podczas takiego skurczu, który następuje w czasie 5-15 minut po wniknięciu alergenu do organizmu, w surowicy krwi oraz tkankach oskrzeli odnotowuje się znaczny wzrost me-

diatorów produkowanych przez komórki tuczne, głównie histaminy, leukotrienów oraz prostaglandyn. Spośród tych substancji, leukotrieny działające poprzez receptor CysLT1 (leukotrieny cyteinyłowe) są najsilniejszymi ze znanych mediatorów powodujących skurcz mięśni gładkich układu oddechowego. Przeciwciała IgE obecne są również w postaci niezwiązanej z receptorem, w surowicy krwi, a ich stężenie rośnie w miarę rozwoju stanu zapalnego. Wolne przeciwciała mogą łączyć się z receptorami na powierzchni komórek układu odpornościowego (np. mastocytów), dodatkowo pobudzając je do wydzielania wspomnianych mediatorów. Komórki te wytwarzają również wiele czynników chemotaktycznych, zwiększających rekrutację eozynofików, limfocytów, monocytów oraz innych komórek układu odpornościowego, przyczyniając się do rozwoju stanu zapalnego. W organizmie z upośledzoną kontrolą tych procesów, w wyniku braku reakcji hamujących odczyn zapalny (lub odpowiednio go regulujących), dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego. W podtrzymaniu zapalenia dużą rolę odgrywają limfocyty pomocnicze Th₂ (które są aktywowane między innymi obecnością obcych antygenów, takich jak alergeny), które wytwarzają interleukiny (IL-4 oraz IL-5) zwiększające przeżycie eozynofików oraz powodują ich zwiększoną produkcję. Eozynofile z kolei produkują bardzo duże ilości różnych cytokin podtrzymujących stan zapalny, a także produkują białka bezpośrednio uszkadzające nabłonek dróg oddechowych, co z kolei prowadzi do rozwoju lub pogłębienia nadreaktywności oskrzeli (Kuna 2002).

Podsumowując, u podstaw astmy leży nadreaktywność oskrzeli, wzajemnie powiązana ze stanem zapalnym dróg oddechowych. Zarówno stan zapalny, jak i nadreaktywność zależą w dużej mierze od czynników środowiskowych, takich jak alergeny. W organizmach podatnych na uczulenie dochodzi do utraty kontroli nad odpowiedzią organizmu na wnikający alergen, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego. Wpływa on z kolei na przebudowę dróg oddechowych, doprowadzając do wspomnianego obrazu patomorfologicznego tkanek osób chorych na astmę, a w konsekwencji do nadreaktywności oskrzeli, która manifestuje się objawami obserwowanymi w astmie.

1.2.4 Objawy

Głównym objawem astmy są napady świszczącego oddechu, duszności, napady kaszlu oraz uczucie ucisku w klatce piersiowej (GINA 2011). W publikacji Panaszek 2005 przedstawiono dokładniejszy podział objawów towarzyszących astmie, dzieląc je na podmiotowe oraz przedmiotowe. Podstawowe objawy podmiotowe (tzn. obserwowane przez samego pacjenta) astmy obejmują:

- Świsty o różnym natężeniu, nasilające się podczas wydechu, zmniejszające się podczas inhalacji β_2 -mimetykiem;

- Kaszel, zwykle nieproduktywny, suchy, mogący być pierwszym objawem choroby, zwłaszcza u dzieci;
- Ucisk w klatce piersiowej;
- Duszność (nie zawsze połączona ze świszczącym oddechem);
- Wydzielanie śluzu (zwykle skąpe);
- Objawy z górnych dróg oddechowych, towarzyszące zapalenie nosa, ucha.

Atak astmy może być poprzedzony również takimi objawami prodromalnymi (wczesnymi, nieswoistymi), jak świąd pod podbródkiem, dyskomfort między łopatkami oraz uczucie lęku (*Panaszek 2005*).

Na objawy przedmiotowe (oceniane na podstawie badania fizykalnego przez lekarza) najczęściej składają się (*Panaszek 2005*):

- Rozlane wydechowe świsty oraz furczenia, których intensywność może nie odzwierciedlać częstości napadu;
- Wdechowe ustawienie klatki piersiowej, włączenie dodatkowych mięśni oddechowych, deformacja klatki piersiowej u dziecka z źle kontrolowaną, przewlekłą astmą;
- Wzrost częstości oddechów (*tachypnoe*);
- Przyspieszenie akcji serca (w bardzo ciężkim napadzie może wystąpić bradykardia);
- Zmiany w sposobie mówienia chorego, proporcjonalne do ciężkości zaostrzenia (wypowiadanie pojedynczych zdań, słów, sylab);
- Sinica warg, wskazująca na zaburzenia gazometryczne (hipoksemię).

1.2.5 Czynniki wpływające na rozwój oraz zaostrzenia objawów astmy

Istnieje wiele czynników mogących przyczynić się do rozwoju choroby astmatycznej, jak również takich, które powodują zaostrzenie objawów. Generalnie czynniki takie można podzielić na dwie duże grupy: czynniki związane z organizmem chorego (np. czynniki genetyczne, płeć, otyłość), oraz czynniki środowiskowe, do których zalicza się obecność różnych alergenów, infekcje mogące uszkadzać drogi oddechowe czyniąc je bardziej wrażliwymi, zanieczyszczenie powietrza, czy w końcu takie czynniki jak dieta czy użycie tytoniu (*GINA 2011*).

W tabeli poniżej zestawiono najczęściej występujące czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia lub zaostrzenia astmy z obu wspomnianych grup (*GINA 2011*).

Tabela 3. Czynniki związane z rozwojem lub zaostrzeniem objawów astmy wg GINA.

Czynnik	Opis
Czynniki związane z organizmem	
Czynniki genetyczne	Podłoże genetyczne astmy jest skomplikowane; wiele genów może mieć swój udział w patogenezie tej choroby. Największe znaczenie ma genetyczne podłoże takich zjawisk jak atopia czy nadreaktywność oskrzeli oraz genetyczne zaburzenia związane z wytwarzaniem cytokin, chemokin oraz czynników wzrostu; a także geny odpowiedzialne za ustalanie stosunku odpowiedzi związanej z komórkami Th ₁ do tej związanej z komórkami Th ₂ .
Płeć	Płeć męska jest czynnikiem ryzyka wystąpienia astmy u dzieci – do 14 roku życia zapadalność na tę chorobę jest prawie dwukrotnie wyższa u chłopców niż u dziewcząt. Wraz z wiekiem różnice te zacierają się, w końcu u osób dorosłych większą częstość występowania astmy obserwuje się u kobiet.
Otyłość	Otyłość może stanowić czynnik ryzyka wystąpienia astmy; niektóre czynniki związane z otyłością, jak na przykład leptyny (hormony wytwarzane przez tkankę tłuszczową), mogą mieć wpływ na funkcjonowanie układu oddechowego oraz zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju astmy.
Czynniki środowiskowe	
Alergeny	Różne alergeny odpowiedzialne są za występowanie zaostrzeń astmy (pyłki roślin, roztocze kurzu domowego, zarodki grzybów, sierść zwierząt), jednak ich rola w powstawaniu tej choroby do końca nie jest poznana, choć badania kohortowe wykazały, że alergeny te mogą sprzyjać rozwojowi astmy.
Infekcje (głównie wirusowe)	Niektóre infekcje wirusowe, takie jak wirusa RSV lub wirusa paragrypy powodują objawy podobne do astmy, które mogą przerodzić się w prawdziwą astmę już po ustaniu infekcji wirusowej. Jednakże, z drugiej strony, część badań wykazuje, że infekcje takie mogą wręcz chronić przed rozwojem astmy, konieczne są więc dalsze badania nad tym problemem. Infekcje rozważane są również w przypadku hipotezy „nadmiernej higieny”, która zakłada że brak infekcji w dzieciństwie może spowodować zaburzenia rozwoju układu odpornościowego prowadzące do wytworzenia alergii, które z kolei mogą prowadzić do powstania astmy.
Czynniki uczulające związane z wykonywaną pracą	Zidentyfikowano ponad 300 substancji, które odpowiadają za rozwój astmy związany z wykonywanym zawodem. Substancje te obejmują reaktywne chemicznie związki, jak np. izocyjaniany, mogące działać drażniąco na układ oddechowy; znane immunogeny takie jak sole platyny, a także złożone substancje biologiczne pochodzenia zwierzęcego lub roślinnego, zdolne do aktywacji przeciwciał IgE (takie jak mąka i substancje organiczne wykorzystywane w przemyśle piekarskim, lub pióra w przemyśle drobiarskim, itp.); a także różne związki chemiczne zarówno organiczne, jak i nieorganiczne (siarczany, aldehydy itp.).
Palenie tytoniu	Uszkodzenie dróg oddechowych spowodowane paleniem tytoniu (również biernym), może powodować pogorszenie objawów astmy, lub zmniejszenie odpowiedzi na leczenie zarówno wziewnymi, jak i ogólnoustrojowymi glikokortykoidami, a także utrudnić uzyskanie kontroli nad astmą. Istnieją również przesłanki świadczące o zwiększonym ryzyku wystąpienia astmy u dzieci narażonych we wczesnym dzieciństwie na częsty kontakt z dymem tytoniowym.
Zanieczyszczenie powietrza	Rola zanieczyszczenia powietrza w rozwoju astmy pozostaje kwestią dyskusyjną. Badania wykazują, że osoby żyjące w bardziej zanieczyszczonym środowisku mogą mieć upośledzoną funkcję płuc, ale wpływ tego zjawiska na astmę nie jest dobrze poznany.
Dieta	Badania wykazały, że dzieci karmione piersią miały mniejsze ryzyko rozwoju astmy, niż te otrzymujące produkty oparte o mleko zwierzęce. Wykazano również, że spożywanie mocno przetworzonych produktów spożywczych, a także spożywanie zbyt niskich ilości przeciwutleniaczy oraz nienasyconych kwasów tłuszczowych może prowadzić do astmy, oraz atopii.

1.2.6 Rozpoznanie astmy

Rozpoznanie choroby astmatycznej opiera się w głównej mierze na obrazie klinicznym, uzyskanym w wyniku wywiadu przeprowadzonego przez lekarza. Wywiad ten powinien zostać uzupełniony o badanie czynności układu oddechowego, a także w miarę potrzeby o testy prowokacyjne oraz testy odwracalności obturacji oskrzeli oraz inne, dodatkowe badania (w tym badania alergologiczne i testy laboratoryjne) (*Kuna 2002, Panaszek 2005*).

Obraz kliniczny choroby przeważnie wystarcza do postawienia diagnozy astmy. Należy jednak pamiętać o tym, że objawy astmy często bywają zmienne, występują okresy zaostrzeń choroby oraz okresy w prawidłowego funkcjonowania, co utrudnia diagnozę wyłącznie na podstawie badania lekarskiego. Objawem najczęściej wskazującym na obecność choroby są świsty, wykrywane podczas osłuchiwania pacjenta, które świadczą o zmniejszeniu przepływu powietrza przez część układu oddechowego (*GINA 2011*). Czasem jednak świsty mogą być nieobecne u pacjentów z astmą, lub mogą być słyszane jedynie podczas głębokiego, natężonego wydechu, nawet w przypadku poważnej obturacji dróg oddechowych. W przypadku poważnych zaostrzeń astmy, czasem może dojść do tak poważnego zwężenia oskrzeli, że świsty również przestają być słyszalne. Pozostałe objawy choroby można stwierdzić jedynie w okresach intensywniejszej manifestacji astmy (*GINA 2011*). Dlatego pozostałe badania są pomocne w potwierdzeniu diagnozy postawionej na podstawie obrazu klinicznego, oraz w ustaleniu dalszego postępowania (wyboru leczenia) w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

1.2.6.1 Badania czynnościowe układu oddechowego

Są to badania oceniające wydajność oraz parametry oddechowe, pozwalające w sposób bezpośredni określić stopień zwężenia dróg oddechowych, a pośrednio umożliwiają również wnioskowanie o reaktywności oskrzeli. Badania czynnościowe płuc pozwalają potwierdzić diagnozę astmy, a także umożliwiają ocenę ciężkości tego schorzenia. Wśród badań czynnościowych układu oddechowego, największą rolę odgrywa spirometria (*Kuna 2002, Panaszek 2005*).

Najważniejsze parametry charakteryzujące czynność układu oddechowego, które są przydatne w diagnozowaniu oraz w ustalaniu stopnia ciężkości astmy przedstawiono w tabeli poniżej (*Panaszek 2005*).

Tabela 4. Najważniejsze parametry charakteryzujące czynność płuc, wykorzystywane w diagnostyce oraz ocenie stopnia ciężkości astmy.

Skrót	Pełna nazwa	Opis
FVC	Pojemność życiowa mierzona w czasie największego wydechu (z ang. <i>forced vital capacity</i>)	Określa całkowitą objętość powietrza, która jest wydychana z płuc podczas maksymalnego wydechu (wykonanego po maksymalnym możliwym wdechu).
FEV₁	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (z ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)	Określa objętość powietrza wydalaną z płuc w pierwszej sekundzie natężonego wydechu.
PEF	Szczytowy przepływ wydechowy (z ang. <i>peak expiratory flow</i>)	Określa maksymalną szybkość przepływu powietrza w czasie pierwszych sekund natężonego wydechu.
MEF	Maksymalny cząstkowy przepływ wydechowy (z ang. <i>maximal expiratory flow</i>)	Określa maksymalny przepływ wydechowy w momencie pomiaru 25% (MEF _{25%}); 50% (MEF _{50%}); 75% (MEF _{75%}) oraz w przedziale 25%-75% (MEF _{25-75%}) natężonej objętości wydechowej.

Na podstawie badań ogólnej populacji wyznaczono zakresy prawidłowych wartości przedstawionych parametrów, dostosowane do płci, wieku, oraz wzrostu i masy ciała (*GINA 2011, Panaszek 2005*). Dzięki temu dla każdego pacjenta można wyznaczyć przewidywaną wartość tych parametrów (z wyjątkiem PEF, którego zmienność jest zbyt duża), co pozwala ocenić stopień upośledzenia oddechowego na podstawie pomiaru czynności płuc.

Pomiar FVC oraz FEV₁ wykonuje się za pomocą przyrządu zwanego spirometrem, podczas nasilonego wydechu; pomiar ten jest powtarzalny, ale zależy od wysiłku pacjenta. Z tego względu istotne jest udzielenie pacjentom prawidłowych instrukcji dotyczących sposobu wykonania badania, a także wykonanie kilku prób. Przeważnie wykonuje się 2-3 pomiarów, wybierając zawsze najwyższe uzyskane wartości. W astmie obserwuje się spadek wartości obu tych parametrów. Ponieważ istnieje wiele schorzeń mogących zmniejszyć wartość samej FEV₁, nie powodując jednocześnie zwężenia dróg oddechowych, w przypadku diagnozowania astmy korzysta się ze stosunku obu tych wskaźników, FEV₁/FVC. Jeśli jest on mniejszy niż 0,75-0,8 to wskazuje na ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe (*Kuna 2002, GINA 2011*).

Wartość wskaźnika PEF jest określana przez pomiar za pomocą urządzenia zwanego pikflometrem; procedura pomiaru jest bardzo prosta i może być wykonana przez samego pacjenta, w warunkach domowych (*Panaszek 2005*). Jest to jeden z bardziej użytecznych wskaźników, pozwalający ocenić prawidłowość stosowanego leczenia oraz pozwala na ogólne monitorowanie choroby. Codzienny pomiar wartości PEF pozwala wcześniej wykryć zaburzenia przepływu powietrza, które często na wiele dni wyprzedzają kliniczne objawy pogorszenia przebiegu astmy (*Kuna 2002*). Wartości tego parametru nie są jednak przeliczalne na parametry spirometryczne takie jak FEV₁, często również mogą wskazywać na niższy niż w rzeczywistości stopień zwężenia dróg oddechowych. Ponieważ wartości

przewidywane PEF są bardzo różne, a stosowane urządzenia wykazują różną czułość pomiaru, wartości tego parametru powinny być porównywane z poprzednim wynikiem dla tego samego pacjenta, uzyskanym przy użyciu tego samego pikflometru (*GINA 2011*).

Parametr MEF jest wskaźnikiem, który w znacznym stopniu nie zależy od wysiłku pacjenta podczas pomiaru, i jest w dużej mierze zależny od stopnia zwężenia małych oskrzeli. Parametr ten może być użyty przy ocenie zaawansowania przebudowy ścian dróg oddechowych, oraz w diagnostyce różnicowej astmy (*Panaszek 2005*).

1.2.6.2 Testy prowokacyjne

Badanie to stosuje się u pacjentów, którzy wykazują normalne funkcjonowanie płuc (na podstawie badań czynnościowych), jednak wywiad chorobowy wskazuje na obecność astmy. Pozwala ono ocenić nadreaktywność oskrzeli na wiele alergenów (czynniki swoiste), oraz na inne, nieswoiste czynniki (takie jak wysiłek fizyczny, drażniące substancje chemiczne itp.), za pomocą oceny stopnia ich skurczu (który jest reakcją na obecność wspomnianych czynników) (*Panaszek 2005, GINA 2011, Kuna 2002*)

Test prowokacyjny polega na kontrolowanym dawkowaniu substancji (lub wysiłku, prowadzącego do skurczu dróg oddechowych), o której wiadomo, że stanowi bodziec wywołujący skurcz oskrzeli, oraz równoczesnym pomiarze stopnia tego skurczu, za pomocą badań czynnościowych układu oddechowego (*Kuna 2002*). Wyniki testu prowokacyjnego najczęściej podawane są jako stężenie podawanej substancji, przy którym obserwuje się określone upośledzenie funkcji oddechowych (najczęściej spadek o 20% wartości FEV_1) (*GINA 2011*).

Najpopularniejszymi testami nieswoistymi są badania nadreaktywności oskrzeli przeprowadzane z wykorzystaniem podawanych wziewnie histaminy oraz metacholiny. W przypadku tych substancji, obserwowany skurcz oskrzeli przy stężeniu poniżej 8 mg/ml traktowany jest jako objaw nadreaktywności (*Kuna 2002, Panaszek 2005*). Również próba wysiłkowa jest jedną z metod prowokacji nieswoistej i pomaga w identyfikacji skurczu oskrzeli wywołanego wysiłkiem fizycznym. Próba ta odznacza się większą specyficznością, ale mniejszą czułością w porównaniu do prób z histaminą oraz metacholiną (*Panaszek 2005, Kuna 2002*).

Próby prowokacji swoistej, ze względu na swoją złożoność i ryzyko związane z wykonywaniem, nie są przeprowadzane rutynowo; badanie takie można przeprowadzić jedynie w wyspecjalizowanym ośrodku. W diagnostyce astmy przeprowadza się takie badania dla potwierdzenia roli danego alergenu w wywoływaniu napadów duszności, jeśli nie można tego wykazać innymi badaniami. Szczególnie wykorzystuje się testy prowokacji swoistej w przypadku diagnozy astmy zawodowej, a także w przy-

padkach diagnozy nietypowych form astmy, przewlekłego kaszlu, a także w celu wyjaśnienia różnic pomiędzy wywiadem klinicznym a wynikami pozostałych badań, w ustalaniu źródła uczulenia przy podejmowaniu decyzji odnośnie zastosowania immunoterapii, a także w przypadku obniżonej tolerancji wysiłku przy jednoczesnym dodatnim wyniku testów skórnych (*Panaszek 2005, Kuna 2002*).

1.2.6.3 Próby odwracalności obturacji oskrzeli (próby rozkurczowe)

Próby rozkurczowe opierają się o zjawisko odwracalności obturacji oskrzeli (która występuje samostannie lub po podaniu leku rozkurczowego), i polega na ocenie drożności dróg oddechowych (za pomocą parametru FEV₁ lub PEF) przed i po podaniu wziewnego leku rozkurczającego oskrzela (najczęściej krótko działającego beta₂-mimetyku). Wzrost PEF o ponad 20% (60 l/min lubienne zmiany PEF powyżej 20% [powyżej 10% w każdym z pomiarów, jeśli były dokonywane dwa razy dziennie]), lub FEV₁ o $\geq 12\%$ (i 200 ml w wartościach bezwzględnych) w kilka minut po podaniu leku jest oznaką zwężenia dróg oddechowych. Dodatni wynik tego testu nie jest jednak jednoznaczny z rozpoznaniem astmy oskrzelowej (*GINA 2011*).

1.2.6.4 Inne badania

Badania obrazowe, takie jak zdjęcia klatki piersiowej zwykle nie potwierdzają astmy, ale są użyteczne w wykrywaniu przyczyn zaostrzeń choroby, a także mogą pomóc wykluczyć astmę przez pozytywną diagnozę innej choroby z podobnymi objawami. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości (HRCT) może być przydatna w ocenie zwężenia małych dróg oddechowych, spowodowanego ich przebudową, może więc być pomocna w diagnozowaniu przewlekłej, ciężkiej astmy (*Panaszek 2005*).

Testy alergiczne nie są podstawą do rozpoznania astmy, ale mogą być pomocne w ustaleniu czynników ryzyka związanych z tą chorobą, umożliwiają także opracowanie planu unikania ekspozycji na potencjalne alergeny mogące wywołać zaostrzenie choroby. Najczęściej wykonywanym testem pozwalającym na rozpoznanie atopii oraz uczulenia na alergeny obecne w otoczeniu, jest test punktowy skórny (*Panaszek 2005, Kuna 2002*).

Pozostałe testy laboratoryjne wykonywane w astmie obejmują w praktyce ocenę stężenia przeciwciał IgE w surowicy, oznaczenia eozynofilii bezwzględnej, oraz eozynofilii w płwocinie odkrztuszonej lub indukowanej (*Panaszek 2005*). Badania te służą raczej potwierdzeniu już rozpoznanej astmy, oraz umożliwiają dobranie odpowiedniego leczenia.

1.2.6.5 Ocena stopnia ciężkości astmy

Pod względem ciężkości, w przebiegu astmy wyróżniano 4 stopnie choroby: astmę sporadyczną, oraz astmę przewlekłą lekką, umiarkowaną lub ciężką. Podział ten przeprowadzono ze względu na częstotliwość zaostżeń, występujące objawy oraz parametry badania czynnościowego płuc. Kryteria kwalifikacji do poszczególnych stopni ciężkości astmy (według GINA) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Stopnie ciężkości astmy.

Stopień ciężkości	Charakterystyka
Stopień 1 (astma sporadyczna)	Objawy rzadziej niż raz w tygodniu; przejściowe zaostżenia; objawy nocne nie częściej niż dwa razy w miesiącu <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ lub PEF ≥ 80% przewidywanej wartości • Zmienność PEF oraz FEV₁ < 20%
Stopień 2 (astma przewlekła lekka)	Objawy częściej niż raz w tygodniu, ale nie częściej niż raz dziennie; zaostżenia mogą wpłynąć na aktywność oraz sen; objawy nocne częściej niż dwa razy w miesiącu <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ lub PEF ≥ 80% przewidywanej wartości • Zmienność PEF oraz FEV₁ < 20%-30%
Stopień 3 (astma przewlekła umiarkowana)	Objawy codzienne; zaostżenia mogą wpłynąć na aktywność oraz sen; objawy nocne częściej niż raz w tygodniu; codzienne użycie wziewnych, krótko działających beta ₂ -mimetyków <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ lub PEF 60%-80% przewidywanej wartości • Zmienność PEF oraz FEV₁ > 30%
Stopień 4 (astma przewlekła ciężka)	Objawy codzienne; częste zaostżenia, częste objawy nocne; ograniczenia aktywności fizycznej <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ lub PEF ≤ 60% przewidywanej wartości • Zmienność PEF oraz FEV₁ > 30%

Podział przedstawiony powyżej występował w starszych wersjach wytycznych GINA (zaprezentowano podział z wytycznych z 2006 roku), w obecnej wersji unika się jednak klasyfikowania astmy pod względem ciężkości, gdyż ta może się zmieniać w czasie, a zależy nie tylko od ciężkości składających się na astmę objawów (co było niekiedy mylnie utożsamiane z pojęciem ciężkości samej astmy), lecz również od odpowiedzi na leczenie (GINA 2011).

1.2.7 Leczenie

Dobór leków stosowanych w leczeniu astmy powinien uwzględniać najważniejsze cele leczenia tej choroby, którymi są (Kuna 2002):

- Całkowite ustąpienie lub maksymalne opanowanie objawów astmy;
- Przywrócenie prawidłowej czynności płuc;
- Zapobieganie zaostżeniom choroby;
- Zapobieganie pogarszaniu czynności płuc oraz rozwojowi utrwalonych zmian obturacyjnych;

- Osiągnięcie powyższych celów przy pomocy jak najmniejszej ilości leków podawanych 1 lub 2 razy dziennie;
- Utrzymanie dobowej zmienności (wahań) PEF (szczytowy przepływ wydechowy) poniżej 20%;
- Nieograniczona aktywność życiowa;
- Unikanie lub maksymalne ograniczenie działań niepożądanych spowodowanych stosowanymi lekami.

1.2.7.1 Stosowane leki

Leczenie astmy powinno mieć głównie na celu redukcję stanu zapalnego, oraz rozkurczanie oskrzeli, dlatego powinno obejmować leki przeciwzapalne oraz te o działaniu rozkurczającym. Leki o działaniu głównie przeciwzapalnym, stosowane w astmie, to wziewne kortykosteroidy (beklometazon, budesonid, cyklozonid, flutykazon). Nieco słabsze działanie przeciwzapalne wykazują doustne leki z grupy antyleukotrienów (montelukast, zafirlukast; leki te wykazują również działanie rozkurczowe na mięśnie gładkie oskrzeli), oraz wziewnie podawane nedokromil sodu oraz kromoglikan sodu. W leczeniu objawowym stosuje się leki rozkurczowe, o różnym czasie działania. Najważniejszymi lekami z tej grupy są beta₂-mimetyki (agoniści receptorów β₂-adrenergicznych), które możemy podzielić ze względu na czas działania leku na następujące grupy (*Kuna 2002*):

- Szybko i krótko działające (salbutamol, fenoterol, terbutalina);
- Szybko i długo działające (formoterol);
- Wolno i długo działające (salmeterol).

Pozostałe leki wykorzystywane w leczeniu objawowym to cholinolityki (bromek ipratropium) oraz ksantyny (aminofilina oraz teofilina). Ponadto, doustna teofilina oraz formoterol stosowany wziewnie wykazują również słabe działanie przeciwzapalne (*Kuna 2002*).

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo najważniejsze grupy leków wraz z najczęściej stosowanymi przedstawicielami, wykorzystywane w leczeniu astmy. Tabelę opracowano na podstawie danych uzyskanych z wytycznych dotyczących leczenia astmy GINA (*GINA 2011*).

Tabela 6. Leki stosowane w leczeniu astmy wg GINA 2011, zmodyfikowane.

Nazwa leku	Najczęściej stosowana dawka	Działania niepożądane	Uwagi
Leki stosowane w celu kontroli choroby			
<p>Glikokortykosteroidy</p> <p>Wziewne (ICS):</p> <p>Beklometazon</p> <p>Budezonid</p> <p>Cyklezonid</p> <p>Flutykazon</p> <p>Mometazon</p> <p>Doustne (tabletki):</p> <p>Metyloprednizolon</p> <p>Prednizolon</p> <p>Prednizon</p>	<p>Wziewne:</p> <p>Dawka początkowa zależna od kontroli astmy, potem stopniowo obniżana przez 2-3 miesiące do najniższej efektywnej dawki po osiągnięciu kontroli.</p> <p>Tabletki:</p> <p>W celu utrzymania codziennej kontroli należy używać najniższej efektywnej dawki, 5-40 mg prednizonu (lub równoważnika) a.m. lub qod.</p> <p>Dla ostrych ataków 40-60 mg dziennie w 1 lub 2 podzielonych dawkach dla dorosłych, lub 1-2 mg/kg dziennie u dzieci.</p>	<p>Wziewne:</p> <p>Wysokie dzienne dawki mogą być związane ze zmniejszeniem grubości skóry oraz podskórnymi wylewami, a rzadko z hamowaniem funkcji nadnerczy. Miejscowe działania niepożądane to chrypka i grzybicze infekcje jamy ustnej. Niskie i umiarkowane dawki skutkują opóźnieniem lub wstrzymaniem wzrostu u dzieci (przeciętnie o 1 cm). Osiągnięcie przeciętnej wysokości dorosłego człowieka nie wydaje się być zaburzone.</p> <p>Tabletki lub syropy:</p> <p>Długotrwałe stosowanie może prowadzić do osteoporozy, nadciśnienia, cukrzycy, zaćmy, zahamowania funkcji nadnerczy, zahamowania wzrostu, otyłości, osłabienia mięśni oraz do zmniejszenia grubości skóry. Dodatkowo, współistniejące choroby mogą ulec pogorszeniu, należą do nich: infekcje wirusem opryszczki, ospa, gruźlica, nadciśnienie, cukrzyca oraz osteoporoza.</p>	<p>Wziewne:</p> <p>Potencjalne (lecz niskie) ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest dobrze zrównoważone skutecznością tych leków. Stosowanie inhalatorów MDI z przystawkami, oraz płukanie jamy ustnej po użyciu inhalatorów DPI zmniejsza ryzyko infekcji grzybiczych w jamie ustnej.</p> <p>Tabletki:</p> <p>W przypadku długoterminowego użycia, zmiany w otrzymywanej dawce sprzyjają mniejszej toksyczności. W przypadku krótkotrwałego użycia, 3-10 dniowe zwiększenia dawki efektywnie zwiększają szansę uzyskania kontroli.</p>
Kromoglikan sodu	<p>MDI: 2mg lub 5 mg, 2-4 inhalacji, 3-4 razy dziennie.</p> <p>Nebulizator: 20 mg 3-4 razy dziennie.</p>	Minimalne działania niepożądane. Podczas inhalacji może wystąpić kaszel.	Ustalenie się maksymalnego efektu działania może trwać 4-6 tygodni. Wymagane częste codzienne dawki.
Nedokromil sodu	MDI: 2 mg/1 wziew, 2-4 inhalacji 2-4 razy dziennie.	Podczas inhalacji może wystąpić kaszel.	Niektórzy pacjenci nie są w stanie zaakceptować smaku leku.
<p>Długo działający agoniści receptorów β_2-adrenergicznych (beta₂-mimetyki, beta₂-agoniści, LABA)</p> <p>Wziewne:</p> <p>Formoterol</p>	<p>Wziewne:</p> <p>DPI: Formoterol – 1 inhalacja (12 μg) dwa razy dziennie; salmeterol – 1 inhalacja (50 μg) dwa razy dziennie.</p> <p>MDI: Formoterol i salmeterol – 2 wziewy dwa</p>	<p>Wziewne:</p> <p>Gorączka oraz działania niepożądane występujące przy tabletkach (w mniejszym stopniu natężenia). Są związane ze zwiększonym ryzykiem poważnych zaostrzeń astmy, oraz</p>	<p>Wziewne:</p> <p>Salmeterol nie nadaje się do leczenia ostrych ataków astmy. Nie należy go stosować w monoterapii, jedynie w skojarzeniu z wziewnymi kortykosteroidami. Formoterol</p>

Nazwa leku	Najczęściej stosowana dawka	Działania niepożądane	Uwagi
Salmeterol Doustne (tabletki o przedłużonym czasie uwalniania): Salbutamol	razy dziennie. Tabletki: Salbutamol: 4 mg co 12 godzin.	zgonów podczas stosowania jako dodatek do zwykłej terapii. Tabletki: Mogą wywołać tachykardię, niepokój, drżenie mięśni szkieletowych, bóle głowy oraz hipokaliemię. Nudności i wymioty są najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z tymi lekami. Przy większych stężeniach w surowicy: tachykardia, arytmia, napady padaczkowe.	oraz salbutamol mają podobny czas rozpoczęcia działania, mogą być używane w razie potrzeby do leczenia ostrych objawów. Tabletki: Wykazują podobną efektywność co teofilina z opóźnionym uwalnianiem. Brak danych na temat użycia tych leków w skojarzeniu z wziewnymi glikokortykoidami. Należy często monitorować poziom teofiliny, gdyż jej wchłanianie i metabolizm mogą zostać zakłócone przez wiele czynników (również gorączkę).
Antyleukotrieny Montelukast Zafirlukast	Dorośli: Montelukast 10mg qhs; zafirlukast 20 mg bid. Dzieci: Montelukast 5 mg qhs (6-14 lat), 4 mg qhs (2-5 lat); zafirlukast 10 mg bid (7-11 lat)	Jak dotąd nie zaobserwowano żadnych specyficznych działań niepożądanych dla tej grupy leków. W niewielkiej liczbie przypadków odnotowano podwyższenie enzymów wątrobowych przy stosowaniu zafirlukastu.	Leki z tej grupy są najbardziej skuteczne u pacjentów z astmą przewlekłą lekką. Wykazują dodatkowe korzyści przy stosowaniu wraz z wziewnymi kortykosteroidami, choć nie tak duże jak w przypadku beta ₂ -mimetyków.
Leki immunologiczne Omalizumab	Dawka podawana podskórnie co 2 lub 4 tygodnie, ustalona w zależności od masy ciała i wyjściowego stężenia IgE.	Bóle oraz wybroczyny w miejscu iniekcji (5-20%) i bardzo rzadko szok anafilaktyczny (0,1%)	Lek musi być przechowywany w temperaturze 2-8 stopni Celsjusza; maksymalna ilość leku którą można podać w jednym miejscu iniekcji wynosi 150 mg.
Leki stosowane doraźnie			
Krótko działający agonści receptorów β₂-adrenergicznych Salbutamol Fenoterol	Istnieją pewne różnice w skuteczności działania, jednak wszystkie leki z tej grupy można ogólnie porównywać pod względem ilości wziewów. Dla użycia przed wystąpieniem symptomów, lub prewencyjnie przed ćwiczeniami fizycznymi: 2 wziewy (MDI), lub 1 inhalacja (DPI). Dla ataków astmy: 4-8 wziewów co 2-4 godzin; można 3x co 20 min, pod nadzorem medycznym. W przypadku inhalacji za pomocą nebulizatora, podaje się równoważnik	Wziewne: Tachykardia, drgawki mięśni szkieletowych, ból głowy, drażliwość. Przy bardzo dużych dawkach może wystąpić hiperglikemia oraz hipokaliemia. Tabletki lub syropy: Przyjmowanie leku w tej postaci zwiększa ryzyko wystąpienia wymienionych działań niepożądanych.	Lek z wyboru w przypadku ostrego skurczu oskrzeli. Wziewny sposób podawania jest bardziej efektywny, niż tabletki lub syropy. Zwiększające się zużycie, brak oczekiwanego efektu oraz zużycie > 1 pojemnika na miesiąc świadczą o słabej kontroli choroby. Zużycie ponad 2 pojemników na miesiąc wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poważnych, zagrażających życiu ataków astmy.

Nazwa leku	Najczęściej stosowana dawka	Działania niepożądane	Uwagi
	5 mg salbutamolu.		
Antycholinergiki (cholinolityki) Bromek ipratropium	MDI: bromek ipratropium – 4-6 wzięć co 6 godzin, lub co 20 min pod nadzorem medycznym. Nebulizator: 500 µg co 20 min (3x), potem co 2-4 godzin u dorosłych, oraz 250-500 µg u dzieci.	Lekka suchota w ustach, nieprzyjemny posmak w ustach.	Mogą wykazywać dodatkowe korzyści przy skojarzeniu z beta ₂ -mimetykami, lecz charakteryzują się wolniejszym działaniem. Są alternatywą dla pacjentów z nietolerancją beta ₂ -mimetyków.
Krótko działająca teofilina Aminofilina	Początkowa dawka 7 mg/kg przez 20 minut (wlew), potem 0,4 mg/kg/h w ciągłym wlewie.	Nudności, wymioty, bóle głowy. Przy większych stężeniach w surowicy: tachykardia, arytmia, napady padaczkowe.	Należy monitorować poziom teofiliny (próbki surowicy po 12 i 24 godzinach od infuzji). Dawkę należy utrzymywać na poziomie 10-15 µg na mililitr.
Adrenalina (iniekcja)	Roztwór 1:1000 (1 mg/ml), 0,01 mg/kg do 0,3-0,5 mg, można podawać 3x co 20 minut.	Działania niepożądane podobne do beta ₂ -mimetyków, lecz o większym stopniu nasilenia. Dodatkowo mogą wystąpić: nadciśnienie, gorączka, wymioty u dzieci, halucynacje.	Adrenalina nie jest zalecana do leczenia ostrych ataków astmy, jeśli beta ₂ -mimetyki są dostępne.

W leczeniu astmy można korzystać z kilku metod podawania leków, takich jak inhalacje, podawanie doustne lub pozajelitowe (za pomocą iniekcji podskórnych, dożylnych lub domięśniowych) (Zakrzewski 2007, GINA 2002). Administracja leku w postaci wziewnej jest najbardziej efektywnym sposobem, gdyż lek podawany jest bezpośrednio do układu oddechowego, co ułatwia uzyskanie wysokiego, lokalnego stężenia leku, ograniczającego tym samym ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych (GINA 2002).

Leki przeznaczone do podawania drogą wziewną mogą być aplikowane za pomocą różnego typu inhalatorów lub nebulizatorów. Stosowane inhalatory można podzielić na dwie duże grupy. Pierwsza z nich to tzw. inhalatory ciśnieniowe z dozownikiem (MDI, z ang. *metered-dose inhaler*), w których lek dostarczany jest w formie aerozolu uwalnianego z pojemnika pod ciśnieniem. Sposób podawania leku w tego typu urządzeniach wymaga koordynacji wdechu pacjenta z momentem uwalniania aerozolu, co stanowi utrudnienie dla pacjenta i jest wadą tego typu rozwiązań. W celu poprawy efektywności inhalacji stosuje się tzw. przystawki, które stanowią komorę, do której dostaje się aerozol z lekiem; następnie pacjent może wdychać lek z komory. Wariantem tego rodzaju inhalatorów jest urządzenie uwalniane wdechem, co eliminuje konieczność koordynacji uwalniania leku z momentem wdechu i ułatwia korzystanie z urządzenia osobom mające problem ze zwykłym MDI. Drugi typ inhalatorów to tzw. inhalatory suchego proszku (DPI, z ang. *dry powder inhaler*), które nie zawierają zbiornika z lekiem w formie aerozolu. Lek w postaci suchego proszku jest pobierany podczas wdechu z urządzenia do płuc pacjenta. Ponieważ sposób pobierania leku zależy od siły wdechu pacjenta (prędkości przepływu powietrza przez urządzenie), stosowanie tego typu inhalatorów może być utrudnione w czasie ciężkich zaostżeń astmy (przy ograniczonym przepływie powietrza). Dawka leku podawana za pomocą takiego urządzenia powinna zostać dopasowana do przepływu wdechowego pacjenta (GINA 2002). Nebulizator z kolei jest urządzeniem, którego zasada działania jest podobna do inhalatora typu MDI: pacjent wdycha z komory rozpylony lek w postaci aerozolu (w formie delikatnej mgiełki), jednak lek nie jest w postaci gotowego aerozolu umieszczonego w zbiorniku pod ciśnieniem, jak w przypadku inhalatora, lecz w postaci płynu, który za pomocą gazu pod ciśnieniem (wytworzonego za pomocą zasilanej elektrycznie sprężarki powietrza) zostaje rozpylony w komorze, z której zostaje pobrany wraz z wdechem pacjenta (Cichocka-Jarosz 2002).

1.2.7.2 Schemat leczenia

Choć częstość występowania astmy wzrasta z roku na rok, a towarzyszące chorobie objawy często upośledzają codzienne funkcjonowanie chorych, możliwe jest zastosowanie leczenia na tyle skutecznego, by umożliwić uzyskanie kontroli nad astmą, a tym samym zapewnić pacjentom poprawę ich jakości życia oraz możliwość wykonywania codziennych czynności z maksymalną możliwą sprawno-

ścią. W celu realizacji tych dążeń, organizacja GINA opracowała schemat obejmujący 5 kroków (lub stopni) leczenia, do których kwalifikuje się pacjentów na podstawie uzyskiwanej przez nich kontroli choroby. Schemat leczenia obejmuje cykliczne monitorowanie stanu chorych i ciągłe dopasowywanie stosowanej terapii do poziomu uzyskiwanej kontroli. Założenia tego schematu leczenia można przedstawić następująco (*GINA 2011*):

- Ocena kontroli astmy;
- Leczenie w celu uzyskania kontroli nad chorobą;
- Monitorowanie w celu utrzymania uzyskanej kontroli.

W świetle powyższych informacji kontrola choroby jest kluczowym elementem proponowanego schematu leczenia, dlatego pojęcie to wymagało ścisłej definicji. Wytyczne GINA prezentują prosty podział astmy pod względem kontroli, który przedstawiono w tabeli poniżej (*GINA 2011*).

Tabela 7. Kryteria kontroli astmy według GINA 2011.

	Kontrolowana (wszystkie poniższe kryteria muszą być spełnione)	Częściowo kontrolowana (przynajmniej 1 kryterium musi być spełnione w co najmniej 1 tygodniu)	Niekontrolowana
Objawy dzienne	brak (2 lub mniej razy/tydzień)	więcej niż 2 razy/tydzień	3 lub więcej kryteriów określających częściową kontrolę obecnych w którymkolwiek tygodniu
Ograniczenia aktywności	brak	jakikolwiek	
Objawy nocne lub przebudzenia z powodu astmy	brak	jakikolwiek	
Potrzeba użycia leków ratunkowych/łagodzących	brak	więcej niż 2 razy/tydzień	
Upośledzenie czynność płuc (PEF lub FEV ₁)	brak	< 80% najlepszego wyniku osobistego	

Organizacja GINA wyznaczyła trzy poziomy kontroli astmy: pełna kontrola, częściowa kontrola oraz jej brak. W ocenie kontroli choroby uwzględnia się zarówno występowanie objawów astmy, jak również potrzebę użycia dodatkowych leków czy też wynik badania czynnościowego płuc. W wytycznych zaznaczono jednak, że proponowany podział jest roboczą wersją, i nie został w należyty sposób zwalidowany. Trwają prace nad utworzeniem jednolitego i uznanego sposobu oceny kontroli astmy (*GINA 2011*).

Podejście obejmujące różne kroki leczenia umożliwia dostosowanie leczenia ze względu na aktualnie stosowaną terapię, oraz ze względu na kontrolę leczenia. Schemat działa w ten sposób, że jeśli pacjent znajdujący się na danym stopniu leczenia nie uzyskuje kontroli nad chorobą, przestawia się go na leczenie o stopień wyższe; do momentu, w którym kontrola zostanie osiągnięta. Jeżeli kontrola

choroby utrzymuje się przynajmniej trzy miesiące, można zejść na niższy stopień leczenia; procedurę tę powtarza się aż do momentu uzyskania kontroli choroby przy najniższym możliwym stopniu leczenia. Jeśli nie udaje się uzyskać kontroli nad chorobą pomimo zastosowania kolejnych stopni leczenia, może to doprowadzić do zwiększenia występowania zaostrzeń choroby; należy wtedy stosować leczenie doraźne zaostrzeń.

W tabeli przedstawionej poniżej zestawiono kolejne stopnie leczenia według GINA, zaznaczając możliwe terapie do wykorzystania na każdym z prezentowanych kroków.

Tabela 1. Stopnie leczenia astmy wg GINA 2011.

Stopień terapii według GINA	Zalecane leczenie
Stopień 1	Szybko działające beta ₂ -mimetyki (podawane w miarę potrzeby)
Stopień 2	Leczenie stopnia 1 + do wyboru jeden z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> 1. Niskie dawki wziewnych kortykosteroidów (ICS) (preferowana terapia) 2. Leki antyleukotrienowe
Stopień 3	Leczenie stopnia 1 + do wyboru jeden z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> 1. Niskie dawki ICS oraz długo działające beta₂-mimetyki (preferowana terapia) 2. Średnie lub wysokie dawki ICS 3. Niskie dawki ICS oraz leki antyleukotrienowe 4. Niskie dawki ICS oraz teofilina o przedłużonym czasie uwalniania
Stopień 4	Leczenie stopnia 3 + do wyboru jeden lub więcej: <ol style="list-style-type: none"> 1. Średnie lub wysokie dawki ICS oraz długo działające beta₂-mimetyki (preferowana terapia) 2. Leki antyleukotrienowe 3. Teofilina o przedłużonym czasie uwalniania
Stopień 5	Leczenie stopnia 4 + do wyboru: <ol style="list-style-type: none"> 1. Doustne kortykosteroidy (najniższa możliwa dawka) 2. Leczenie immunologiczne (terapia przeciw immunoglobulinom IgE)

Leczenie stopnia pierwszego przewiduje tylko użycie leków łagodzących (z ang. *reliever*) nagłe pogorszenia objawów astmy, takich jak szybko działające beta₂-mimetyki (lub, alternatywnie, inne leki powodujące szybkie ustąpienie objawów, takie jak antycholinergiki, doustne krótko działające beta₂-mimetyki, niektóre długo działające beta₂-mimetyki oraz krótko działającą teofilinę). Kolejne stopnie obejmują podawanie wziewnych kortykosteroidów w coraz większych dawkach, oraz podawania długo działających beta₂-mimetyków. U pacjentów, którzy nie uzyskują kontroli choroby pomimo zastosowania pierwszych 4 schematów leczenia, pozostaje do rozważenia leczenie doustnymi glikokortykosteroidami, lub terapia immunologiczna skierowana przeciwko przeciwciałom IgE (GINA 2011).

Ze względu na obecność wielu leków z grupy glikokortykosteroidów wziewnych, podawanych w różnych dawkach, należało zdefiniować podane w opisie stopnie leczenia sformułowania „duże”, „średnie” oraz „niskie” dawki ICS. Wytyczne GINA definiują te ilości w sposób przedstawiony w tabeli poniżej, wraz z podaniem równoważnej dawki najczęściej stosowanych wziewnych kortykosteroidów.

Tabela 8. Odpowiadające sobie dzienne dawki wziewnych glikokortykosteroidów, u dorosłych oraz dzieci powyżej 5 roku życia (według GINA 2011, zmodyfikowane).

Lek		Niska dzienna dawka (µg)	Średnia dzienna dawka (µg)	Duża (wysoka) dzienna dawka (µg)
Dipropionian beklometazonu	CFC	200-500	> 500-1000	>1000-2000
	HFA	100-250	> 250-500	> 500-1000
Budezonid		200-400	>400-800	>800-1600
Cyklezonid		80-160	>160-320	>320-1280
Propionian flutykazonu		100-250	>250-500	>500-1000
Pirośluzan mometazonu		200-400	>400-800	>800-1200

Dla większości leków wykorzystywanych w celu utrzymania kontroli astmy, poprawa stanu zdrowia pacjentów widoczna jest już po kilku dniach leczenia, jednak pełne korzyści wynikające z terapii mogą być rozpoznane dopiero po trzech lub czterech miesiącach jej stosowania. Po tym okresie zwykle można zmniejszyć dawki leku, i przejść na terapię niższego stopnia. Nie jest do końca wyjaśniony mechanizm poprawy astmy, w wyniku którego możliwe jest obniżenie dawki. Prawdopodobnie ma to związek z redukcją stanu zapalnego dróg oddechowych, lub może być objawem spontanicznym, odzwierciedlającym cykliczną naturę astmy (GINA 2011).

1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Xolair 2012*) preparat ten jest stosowany u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 12 lat oraz w wieku 12 lat i starsi) celem poprawy kontroli astmy w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, występuje zmniejszona czynność płuc (FEV1 <80%) i częste objawy choroby w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń nocnych oraz wielokrotnie udokumentowane ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów β_2 . Leczenie preparatem Xolair należy rozważyć jedynie u tych pacjentów, w przypadku których wiadomo, że astma związana jest z podwyższonymi stężeniami IgE.

Brytyjska NICE w swojej rekomendacji dotyczącej omalizumabu przedstawiła podobną definicję populacji chorych, dla których przeznaczony jest lek, jednak z ograniczeniem wieku pacjentów, do co najmniej 12 lat (*NICE TA133 2010*).

W raporcie definicję populacji docelowej oparto na projekcie programu lekowego poddanego konsultacjom w Ministerstwie Zdrowia „*Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J.45)*”, do którego kwalifikowani mogą być pacjenci spełniający następujące kryteria (*PPL 2012*):

- wiek powyżej 12 roku życia;
- ciężka, stwierdzona niekontrolowana alergiczna astma oskrzelowa (wg wytycznych GINA z 2009 roku) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE;
- konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 μg 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);
- częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, w tym w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do programu;
- całkowite stężenie IgE w surowicy 30 - 1500 IU/ml;
- stwierdzenie jednoznacznej reaktywności *in vitro* (RAST) na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml;

- spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów:
 - 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 zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe;
 - Hospitalizacja z powodu zaostrzenia astmy w ciągu 12 miesięcy poprzedzających kwalifikację;
 - Incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości;
 - Utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa 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);
- masa ciała w przedziale od 20 do 150 kg;
- niepalenie tytoniu;
- wykluczenie innych mechanizmów (chorób współistniejących) powodujących ciężki przebieg astmy innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne;

Biorąc pod uwagę obowiązujące wytyczne NICE oraz projekt programu lekowego, zakres niniejszego raportu ograniczono do populacji w wieku 12 lat i powyżej.

Takie przyjęcie definicji populacji docelowej oznacza, że do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa będą włączane jedynie te badania, w których u chorych występuje ciężka astma alergiczna, niekontrolowana pomimo zastosowania optymalnego leczenia standardowego obejmującego co najmniej wziewne kortykosteroidy w wysokiej dawce i długo działające β_2 -mimetyki. Wykluczono zatem próby kliniczne obejmujące np. chorych z astmą ciężką, ale u których uzyskano kontrolę choroby, a omalizumab stosowano celem redukcji dawek leków, lub z ciężkimi, niekontrolowanymi objawami, ale bez zastosowania optymalnego leczenia standardowego (np. wziewne kortykosteroidy w średniej dawce lub w wysokiej dawce, ale bez LABA, itp.).

1.4 Liczebność populacji docelowej oraz wskaźnik chorobowości dla analizowanego stanu zdrowotnego

Oszacowana przez autorów dużego, obejmującego 16 238 osób, ogólnopolskiego badania epidemiologicznego PMSEAD (z ang. *Polish Multicenter Study of Epidemiology of Allergic Diseases*) chorobo-

wość astmy w populacji polskiej wyniosła 8,6 % (95% CI: 7,7%; 9,6%) w grupie wiekowej 3 – 16 lat oraz 5,4% (95% CI: 5,0%; 5,8%) wśród osób dorosłych (*Liebhart 2007*). Biorąc pod uwagę dane dotyczące liczby osób w populacji polskiej w wieku 12 do 16 lat oraz w wieku co najmniej 17 lat, pochodzące z Rocznika Demograficznego GUS z roku 2011 (podającego liczbę odpowiednio liczbę 2,3 miliona oraz 31,3 mln osób), średnia chorobowość astmy w wieku 12 i więcej lat wynosi około 5,6%, co oznacza w przybliżeniu około 1 883,5 tys. osób w populacji polskiej (*GUS 2011*). Oszacowany odsetek pacjentów z ciężką astmą, za autorami retrospektywnego badania kohortowego *Hoskins 2010*, przyjęto na poziomie 2,4%. Z tej grupy około 65% cierpi na astmę o podłożu alergicznym (*ENFUMOSA 2003, Gaga 2005*). Stosowanie dużych dawek glikokortykosteroidów oraz długo działających beta₂-mimetyków wziewnych nie pozwala na dobrą kontrolę objawów u około 5% chorych na ciężką astmę. Biorąc pod uwagę powyższe informacje należy przyjąć, że grupa pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, chorujących na ciężką astmę alergiczną, która pozostaje bez kontroli objawów pomimo stosowania dużych dawek leków wziewnych oraz glikokortykoidów liczy około **1 500** osób.

Po uwzględnieniu stężenia przeciwciał anti-IgE, wymaganego dla podjęcia leczenia omalizumabem (*ChPL Xolair 2012*), tj. od 30 do 1500 j.m./ml stwierdzanego u około 75% chorych na ciężką astmę (*Lee 2006*), można oszacować, że liczba pacjentów z ciężką astmą alergiczną, która pomimo odpowiedniego leczenia standardowego nie uzyskuje kontroli objawów, a przez to potencjalnie kwalifikujących się do leczenia preparatem Xolair wynosić będzie około 1 100 osób, co po uwzględnieniu liczebności populacji polskiej (38 186,9 tys. wg *GUS 2011*) oznacza chorobowość na poziomie **2,88/100** tyś.

1.5 Obecna praktyka kliniczna leczenia ciężkiej astmy alergicznej

Zgodnie z przyjętymi w Polsce wytycznymi GINA – Światowa strategia zapobiegania, leczenia i prewencji astmy (*GINA 2011*), w grupie chorych spełniających kryteria przedstawione w definicji populacji docelowej, należy zastosować leczenie w stopniu 5. Terapia taka polega na dołączeniu do wziewnych leków z grupy LABA oraz glikokortykosteroidów wziewnych w dużej dawce, doustnych glikokortykosteroidów w małej dawce oraz, jako leczenia uzupełniającego, przeciwciał anti-IgE (*GINA 2011*).

1.5.1 Wytyczne GINA dotyczące stosowania omalizumabu w leczeniu astmy

Według wytycznych GINA, aktualizacja 2011, omalizumab jest opcją terapeutyczną ograniczoną do pacjentów z podwyższonym stężeniem IgE w surowicy. Obecnie wskazany jest u chorych z ciężką astmą alergiczną, która nie jest kontrolowana pomimo stosowania wziewnych kortykosteroidów, chociaż dawki towarzyszącego leczenia są różne w przeprowadzonych badaniach. Poprawa kontroli astmy wiąże się ze zmniejszeniem objawów, konieczności stosowania leków doraźnych i częstości

zaostreń. W grupie chorych, u których standardowe leczenie kontrolujące przebieg choroby i obejmujące doustne i/lub wziewne glikokortykosteroidy nie było wystarczające, dołączenie przeciwciał anti-IgE do terapii pozwala na lepszą kontrolę objawów astmy (*GINA 2011*).

1.6 Opis ocenianej interwencji – Xolair®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 18 czerwca 2012 roku (*ChPL Xolair 2012*).

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, 75 mg: EU/1/05/319/001.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka, 150 mg: EU/1/05/319/002; EU/1/05/319/003; EU/1/05/319/004.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, 75 mg: EU/1/05/319/005; EU/1/05/319/006; EU/1/05/319/007.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, 150 mg: EU/1/05/319/008; EU/1/05/319/009; EU/1/05/319/010.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 25 października 2005 roku/ 25 października 2010 roku.

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych.

1.6.3 Kod ATC

R03DX05.

1.6.4 Dostępne preparaty

Xolair 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Xolair 75 mg roztwór do wstrzykiwań

Xolair 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Xolair 150 mg roztwór do wstrzykiwań

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

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 zrębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (z ang. *complementary-determining regions* – CDR) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

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 bazo-filach.

Ponadto, uwalnianie histaminy *in vitro* z bazofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych produktem leczniczym Xolair zmniejszyło się o około 90% po stymulacji alergenem w porównaniu do wartości sprzed leczenia.

W badaniach klinicznych stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszały się w sposób zależny od dawki w ciągu jednej godziny po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się pomiędzy podawanymi dawkami. Jeden rok po przerwaniu leczenia produktem leczniczym Xolair, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

Właściwości farmakokinetyczne omalizumabu badano u pacjentów dorosłych i młodzieży z astmą alergiczną.

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym omalizumab jest wchłaniany, a jego bezwzględna biodostępność wynosi średnio 62%. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki leku dorosłym i dorastającym pacjentom z astmą, omalizumab był wolno wchłaniany, osiągając maksymalne stężenia w surowicy średnio po 7-8 dniach. Farmakokinetyka omalizumabu w dawkach powyżej 0,5 mg/kg mc. jest liniowa. Po podaniu wielokrotnych dawek omalizumabu pole pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu w dniach 0-14 w stanie stacjonarnym było nawet 6-krotnie większe niż wartości po podaniu pierwszej dawki leku.

Podanie produktu leczniczego Xolair w postaci liofilizatu lub roztworu skutkowało otrzymaniem podobnego profilu zależności stężenia omalizumabu w surowicy krwi od czasu.

Dystrybucja

In vitro omalizumab tworzy kompleksy ograniczonych rozmiarów z IgE. W badaniach in vitro lub in vivo nie obserwuje się wytrącania kompleksów ani też kompleksów o masie cząsteczkowej przekraczającej 1 milion daltonów. Względna objętość dystrybucji u pacjentów wynosiła 78 ± 32 ml/kg mc. po podaniu podskórnym.

Wydalenie

Na klirens omalizumabu składają się procesy klirensu IgG, jak również klirens poprzez specyficzne wiązanie i tworzenie kompleksów z docelowym ligandem, IgE. Eliminacja IgG przez wątrobę obejmuje jej rozkład w układzie siateczkowo-śródbłonkowym i w komórkach śródbłonka. W postaci niezmięnionej IgG jest również wydalana z żółcią. U pacjentów z astmą okres półtrwania eliminacji omalizumabu z surowicy wynosił średnio 26 dni, a średnie wartości pozornego klirensu to $2,4 \pm 1,1$ ml/kg/dobę. Ponadto, u pacjentów z dwa razy większą masą ciała pozorny klirens był około dwukrotnie większy.

Charakterystyka w populacjach pacjentów

Wiek, rasa/grupa etniczna, płeć, wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index- BMI)

Analizę farmakokinetyki populacyjnej produktu leczniczego Xolair przeprowadzono w celu oceny wpływu charakterystyki demograficznej. Analiza tych ograniczonych danych sugeruje, że nie ma konieczności dostosowywania dawki leku ze względu na wiek (6-76 lat), rasę/grupę etniczną, płeć pacjenta lub wskaźnik masy ciała.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

1.6.6 Wskazania

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie u tych pacjentów, w przypadku których wiadomo, że astma została wywołana za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E).

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do poprawy kontroli astmy w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc ($FEV_1 < 80\%$), 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.

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany 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 in vitro 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.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

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.

Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli korzyść. Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml

oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność in vitro (RAST) na alergeny całoroczne przed rozpoczęciem leczenia.

Pacjenci, u których wyjściowe stężenia IgE lub masa ciała wyrażona w kg przekraczają wartości podane w tabelach, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Xolair.

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie. W tabelach poniżej przedstawiono przeliczniki dawek oraz dawki stosowane u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Tabela 1. Przeliczenie dawki na liczbę fiolek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość leku na każde podanie.

Dawka [mg]	Liczba fiolek		Liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość wstrzyknięcia [ml]
	75 mg ¹	150 mg ²		
75	1 ³	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ³	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ³	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ³	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

¹ 0,6 ml = maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 75 mg).

² 1,2 ml = maksymalna otrzymana objętość na fiolkę (Xolair 150 mg).

³ lub zastosować 0,6 ml z fiolki 150 mg.

Tabela 2. Podawanie co 4 tygodnie dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.

Wyjściowe wartości 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		
>200-300	150	150	225	300	300					
>300-400	225	225	300							
>400-500	225	300								
>500-600	300	300								

podawanie co 2 tygodnie patrz tabela poniżej

>600-700 300

Tabela 3. Podawanie co 2 tygodnie dawki produktu leczniczego Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie.

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										
>100-200	Podawanie co 4 tygodnie – patrz tabela powyżej								225	300
>200-300						225	225	225	300	375
>300-400				225	225	225	300	300	450	525
>400-500			225	225	300	300	375	375	525	600
>500-600			225	300	300	375	450	450	600	
>600-700		225	225	300	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki niedostępne				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Produkt leczniczy Xolair jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Xolair wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia. W 16 tygodniu po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia przed podaniem pacjentom kolejnych wstrzyknięć leku. Decyzję o kontynuowaniu leczenia produktem leczniczym Xolair po 16 tygodniach leczenia lub przy kolejnych okazjach, należy uzależnić od tego, czy stwierdza się wyraźną poprawę ogólnej kontroli astmy (patrz Całościowa ocena skuteczności leczenia przez lekarzy).

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair zazwyczaj powoduje ponowne zwiększenie stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W czasie leczenia całkowite stężenia IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczanie stężenia IgE podczas leczenia produktem leczniczym Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określa-

nia dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwało krócej niż 1 rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie produktem leczniczym Xolair zostało przerwane na co najmniej rok.

Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone, jednak brak dowodów na to, że pacjenci w podeszłym wieku wymagają innej dawki niż dorośli pacjenci w młodszym wieku.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu leczniczego Xolair. Ponieważ na klirens omalizumabu w dawkach klinicznych wpływa głównie układ siateczkowo-śródbłonkowy (z ang. RES - *reticular endothelial system*), jest mało prawdopodobne, aby mógł się on zmieniać w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby. Mimo, iż nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki u tych pacjentów, podając produkt leczniczy Xolair należy zachować ostrożność.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tylko 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.

1.6.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Działania produktu leczniczego Xolair nie badano u pacjentów z zespołem hiper-IgE lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną, bądź w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym, w tym także reakcjom wywołanym przez alergię pokarmowe, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować produktu leczniczego Xolair w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Należy zachować ostrożność podając Xolair w tych populacjach pacjentów.

Nie zaleca się nagłego przerwania podawania kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub kortykosteroidów wziewnych po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Xolair. Dawki kortykosteroidów należy zmniejszać pod ścisłą kontrolą lekarza i może być konieczne przeprowadzenie tego stopniowo.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne typu I

Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub układowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, również po długim okresie stosowania. Większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xolair, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie ich wystąpienia należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną.

W badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne występowały rzadko.

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów. Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Xolair nie jest dobrze poznane.

Choroba posurowicza

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym omalizumabem, zaobserwowano chorobę posurowiczą i objawy przypominające chorobę posurowiczą, które należą do reakcji alergicznych typu III. Przypuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się kompleksu immunologicznego i osadu w wyniku reakcji przeciwciała przeciwko omalizumabowi. Wystąpienie choroby zwykle miało miejsce po 1-5 dniach od podania pierwszego lub kolejnych wstrzyknięć, a także po dłuższym leczeniu. Do potencjalnych objawów choroby posurowiczej należą: zapalenie stawów, ból stawów, wysypka (pokrzywka lub inna postać), gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą okazać się przydatne w zapobieganiu lub leczeniu tego zaburzenia oraz należy poradzić pacjentom, aby informowali o jakichkolwiek podejrzanych objawach.

Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilii

U pacjentów z ciężką astmą może rzadko wystąpić układowy zespół hipereozynofilii lub alergiczne eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Straussa), z których oba są zazwyczaj leczone kortykosteroidami podawanymi ogólnie.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych przeciwastmatycznymi produktami leczniczymi, w tym omalizumabem, może wystąpić lub rozwinąć się układowa eozynofilia i zapalenie naczyń.

Zdarzenia te są zwykle związane ze zmniejszeniem dawki doustnie stosowanych kortykosteroidów.

U tych pacjentów, lekarze powinni uważać na rozwój znacznej eozynofilii, wysypki związanej z zapaleniem naczyń, zaostrzenie się objawów ze strony płuc, nieprawidłowości w obrębie zatok przynosowych, powikłań dotyczących serca i (lub) neuropatii.

Należy rozważyć przerwanie stosowania omalizumabu w razie wystąpienia wszystkich ciężkich przypadków wymienionych powyżej zaburzeń układu immunologicznego.

Nowotwory złośliwe

Podczas badań klinicznych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych obserwowano różnice w liczbie przypadków raka w grupie, w której podawano produkt leczniczy Xolair (0,5%; 25 przypadków raka na 5 015 pacjentów) w porównaniu z grupą kontrolną (0,18%; 5 przypadków raka na 2 854 pacjentów). Przypadki nowotworów złośliwych występowały niezbyt często (<1/100), zarówno w grupie, w której podawano substancję czynną, jak i w grupie kontrolnej. Ze względu na różnorodność typów obserwowanych nowotworów złośliwych, względnie krótki czas ekspozycji na lek oraz cechy kliniczne choroby w indywidualnych przypadkach, związek przyczynowy wydaje się mało prawdopodobny. Całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych w programie badań klinicznych produktu leczniczego Xolair była porównywalna do częstości występowania tych chorób w populacji ogólnej.

Zakażenia pasożytnicze (jelitowe)

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zakażenia pasożytami jelitowymi. U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zakażeń pasożytami jelitowymi badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń w przypadku przyjmowania omalizumabu, mimo że przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie zakażenia nie uległy zmianie. Częstość występowania zakażeń pasożytami jelitowymi w całym programie badań klinicznych, który nie był przeznaczony do wykrywania takich zakażeń, wynosiła mniej niż 1 na 1 000 pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z grup wysokiego ryzyka zakażeń pasożytami jelitowymi, zwłaszcza, jeśli pacjenci udają się w podróż na obszary, gdzie zakażenia pasożytami jelitowymi są endemiczne. Jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania omalizumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Omalizumab przenika przez barierę łożyskową i potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu nie jest znane. Omalizumab był związany z występowaniem zależnego od wieku zmniejszenia liczby płytek krwi u naczelnych z wyjątkiem ludzi, przy większej wrażliwości względnej u młodych zwierząt. Produktu leczniczego Xolair nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy omalizumab przenika do mleka kobiecego. U naczelnych, z wyjątkiem ludzi omalizumab przenika do mleka samic, więc nie można wykluczyć istnienia zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem leczniczym Xolair.

Płodność

Brak danych dotyczących płodności ludzi stosujących omalizumab. W specjalnie zaprojektowanych badaniach nieklinicznych dotyczących wpływu na płodność, w tym badaniach łączenia się w pary, nie zaobserwowano zaburzeń płodności u samców ani u samic po wielokrotnym podaniu omalizumabu w dawkach nieprzekraczających 75 mg/kg mc. Ponadto, nie zaobserwowano działania genotoksycznego w oddzielnych badaniach nieklinicznych dotyczących genotoksyczności.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Enzymy cytochromu P450, białka zlokalizowane w błonie komórkowej transportujące cząsteczki na zewnątrz komórki i mechanizmy wiązania z białkami nie biorą udziału w klirensie omalizumabu; dlatego też istnieje niewielka możliwość interakcji typu lek-lek. Nie przeprowadzono badań nad interakcjami pomiędzy produktem leczniczym lub szczepionką a produktem leczniczym Xolair. Z farmakologicznego punktu widzenia brak powodów, by oczekiwać interakcji pomiędzy omalizumabem a innymi powszechnie przepisywanymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu astmy.

W badaniach klinicznych Xolair był zwykle stosowany w skojarzeniu z wziewnymi i doustnymi kortykosteroidami, wziewnymi krótko i długo działającymi beta-agonistami, antagonistami receptorów leukotrienowych, teofiliną i jej pochodnymi i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi.

Nie zaobserwowano żadnych oznak, aby te powszechnie stosowane leki przeciwastmatyczne wpływały na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Xolair. Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu ze swoistą immunoterapią (leczenie odczulające). W badaniach klinicznych, w których produkt leczniczy Xolair stosowano w skojarzeniu z immunoterapią, stwierdzono, że bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Xolair w skojarzeniu z konkretną immunoterapią nie różni się od bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Xolair w monoterapii.

Produkt leczniczy Xolair może w sposób pośredni zmniejszać skuteczność produktów leczniczych stosowanych w leczeniu robaczyc i innych zakażeń pasożytniczych.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Xolair nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

W chwili obecnej żaden preparat omalizumabu nie jest refundowany w warunkach polskich ze środków publicznych (MZ 2012/19). Potencjalnie w ramach grup JGP istnieje możliwość rozliczenia 1 ampułki miesięcznie w ramach 3–dniowej hospitalizacji u niektórych chorych – nie wymagających wyższego dawkowania.

1.6.14 Obecne reguły refundacji dotyczące leku Xolair®

W chwili obecnej żaden preparat omalizumabu nie jest refundowany w warunkach polskich ze środków publicznych.

1.7 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny omalizumabu

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 2011*). Jest ono zgodne także z wytycznymi NICE i obejmuje stosowanie co najmniej wziewnych kortykosteroidów w wysokiej dawce (> 500 - 1000 µg beklometazonu HFA lub > 1000 – 2000 1000 µg beklometazonu CFC) i długo działających β_2 agonistów oraz dodatkowo, kiedy to konieczne, antagonistów receptorów leukotrienowych, teofiliny, doustnych steroidów.

1.8 Opis technologii opcjonalnych i ich status refundacyjny

Komparatorem dla oceny omalizumabu pozostaje najlepsza dostępna terapia. Składające się na nią preparaty szybko działających agonistów receptorów β_2 stosowanych doraźnie (fenoterolu, salbutamolu), przewlekle stosowanych preparatów glikokortykosteroidów wziewnych (bklometazonu, budezonidu, cyklezonidu i flutykazonu), długo działających agonistów receptorów β_2 (formoterolu, fenoterolu, salmeterolu), leków rozkurczających oskrzela (ipratropium), doustnych glikokortykosteroidów (prednizonu, prednizolonu, metyloprednizolonu) oraz inhibitorów fosfodiesterazy (teofilina), znajdują się w załączniku do rozporządzenia Ministra Zdrowia dotyczącego leków refundowanych z poziomem odpłatności w formie ryczałtu (*MZ 2012/19*). Jednocześnie preparaty montelukastu objęte są 30% stopą refundacji, natomiast preparaty zafirlukastu nie są w chwili obecnej refundowane (*MZ 2012/19*).

Szczegółowe informacje na temat statusu refundacyjnego leków stosowanych w terapii astmy w warunkach polskich zestawiono w tabeli zamieszczonej w Załączniku (*Tabela 148*).

1.9 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny omalizumabu

Ze względu na charakter ocenianego schorzenia, tj. o przewlekłym, złożonym charakterze wpływającym na jakość życia chorych, wskazane jest przyjęcie jako podstawowej miary pierwszorzędowego punktu końcowego – jakości życia. Dodatkowo oceniano kontrolę objawów choroby, śmiertelność z powodu astmy, częstość zaostrzeń istotnych klinicznie oraz ciężkich zaostrzeń, częstość nieplanowanych wizyt medycznych, w tym hospitalizacji i wizyt w ośrodkach pomocy doraźnej, zużycie leków ratunkowych oraz parametry czynnościowe układu oddechowego.

1.10 Rekomendacje światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania leku Xolair®

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Xolair (wykorzystywano również nazwę międzynarodową leku - omalizumab) przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *National Institute for Health and Clinical Excellence*
- *Scottish Medicines Consortium;*
- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *Danish Medicines Agency;*

Dane na temat refundacji ocenianego leku odnaleziono w sześciu spośród przeszukanych baz agencji oceny technologii medycznych.

Zgodnie z rekomendacjami **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE TA133 2010)** omalizumab jest wskazany jako opcja terapeutyczna w przewlekłej ciężkiej astmie alergicznej (IgE zależnej) w leczeniu wspomagającym do optymalnej terapii standardowej, u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej) u których stwierdza się ciężką postać choroby. Jako optymalna terapia standardowa rozumiane jest udokumentowane przestrzeganie stosowania wziewnych kortykosteroidów w wysokiej dawce i długo działających β_2 -agonistów oraz dodatkowo, kiedy to konieczne, antagonistów receptorów leukotrienowych, teofiliny, doustnych steroidów i β_2 -agonistów wraz z zaprzestaniem palenia. Warunkiem jest potwierdzenie alergii IgE zależnej na całoroczny alergen za pomocą testu skórniego i wywiadu. Jako brak kontroli astmy uznano występowanie dwóch lub więcej przypadków ciężkiego zaostrzenia astmy wymagającego hospitalizacji w okresie poprzedniego roku lub trzech lub więcej ciężkich zaostrzeń w poprzedzającym roku, z których co najmniej jedno wymagało hospitalizacji, a pozostałe dodatkowego leczenia i diagnostyki na oddziałach pomocy doraźnej. Stosowanie omalizumabu powinno być rozpoczynane i monitorowane przez lekarza z doświadczeniem w chorobach alergicznych i układu oddechowego w specjalistycznym ośrodku.

Leczenie omalizumabem powinno być przerwane u chorych, u których nie wykazano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie w 16 tygodniu. Odpowiedź ta powinna być zdefiniowana na podstawie pełnej oceny klinicznej obejmującej stopień kontroli choroby, jakość życia, kontrolę zaostrzeń i konieczności

nieplanowanych wizyt medycznych, pomiary spirometryczne i PEF oraz całkowitą ocenę efektywności leczenia wykonana przez lekarza.

Szkockie konsorcjum medyczne (**Scottish Medicines Consortium**), w rekomendacji dla omalizumabu (z dnia 6 maja 2011 roku, *SMC 2011*) po rozpatrzeniu wniosku o rekomendację, postanowiło, że lek będzie dopuszczony do ograniczonego stosowania jako terapia dodatkowa w leczeniu ciężkiej, przewlekłej, alergicznej astmy u pacjentów w wieku 12 i więcej lat oraz dzieci w wieku 6 do poniżej 12 lat. Leczenie przy pomocy omalizumabu ograniczone jest do chorych otrzymujących przewlekle glikokortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo, u których wszystkie pozostałe sposoby leczenia zawiodły. Odpowiedź na leczenie omalizumabem powinna przeprowadzona u wszystkich chorych po 16 tygodniach, a w przypadku braku wyraźnej poprawy kontroli astmy, lek powinien zostać odstawiony (*SMC 2011*).

W bazach walijskiej **All Wales All Medicines Strategy Group** odnaleziono informację, że omalizumab nie podlega kryteriom wydania rekomendacji (z ang. *product outside appraisal criteria*), gdyż w momencie wydawania decyzji oczekiwano rekomendacji NICE w okresie do 12 miesięcy – informacja ta pochodzi z dokumentu z 2012 roku, jednak zaznaczono że taką decyzję podjęto w 2007 roku i nie wykonano aktualizacji (*AWMSG 2012*).

Eksperti francuskiego **Haute Autorité de Santé** w wydali pozytywną rekomendację dla refundacji omalizumabu jako leczenia dodatkowego, mającego poprawić kontrolę choroby u pacjentów z ciężką, alergiczną astmą, z dodatnimi wynikami testów skórnych lub reaktywnością na alergen wzięty przy wykorzystaniu testów *in vitro*, przy jednoczesnym ograniczeniu czynności dróg oddechowych ($FEV_1 < 80\%$), jak również w przypadku częstego występowania objawów dziennych lub nocnych, którzy mają udokumentowane, liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo wysokich dawek glikokortykosteroidów wziętych oraz długo działających beta-2 agonistów (*HAS 2010*).

The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health w rekomendacji dla omalizumabu z 7 marca 2006 roku oceniła negatywnie ten lek i nie zaleciła refundacji ze środków publicznych. W uzasadnieniu decyzji przytoczono następujące argumenty (*CADTH 2006*):

- Przez komisję rekomendacyjną zostało uwzględnione pięć badań RCT z kontrolą placebo lub bez zaślepienia, w trzech spośród czterech prób RCT z zaślepieniem nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu na poprawę ostrych zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, wizyty na oddziale ratunkowym lub u lekarza. Tylko jedno badanie donosiło o statystycznie znaczącej poprawie w częstości hospitalizacji oraz wizyt lekarskich;

- Obecne zalecane leczenie ciężkiej przewlekłej astmy wymaga zastosowania przynajmniej wziewnych kortykosteroidów oraz LABA, jeśli objawy utrzymują się przy stosowaniu samych wziewnych kortykosteroidów. Tylko w jednym z rozpatrywanych badań RCT włączano chorych wymagających tych dwóch terapii; w badaniu tym nie wykazano by omalizumab istotnie zmniejszał częstość ostrych zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, wizyt na oddziałach opieki doraźnej lub u lekarza;
- Wszystkie analizowane badania raportowały poprawę jakości życia u pacjentów stosujących omalizumab (oceniającą za pomocą kwestionariusza AQLQ);
- Działania niepożądane nie były częstsze w grupie omalizumabu w porównaniu do placebo, jednak zaleca się monitorowanie pacjenta podczas iniekcji ze względu na możliwość wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego;
- Koszt leczenia omalizumabem wynosi około 1200 dolarów miesięcznie na pacjenta. Model farmakoekonomiczny zgłoszony przez Podmiot Odpowiedzialny wskazuje, że wskaźnik ICER wynosi 63 000 \$/QALY, z zakresem w analizie wrażliwości od 35 000 \$ do 219 000 \$. W modelu tym, który został oparty o częstość zaostrzeń astmy, przeszacowano korzyści płynące ze stosowania omalizumabu poprzez wykorzystanie liczby zaostrzeń astmy u wszystkich pacjentów, zamiast liczby pacjentów z zaostrzeniami astmy. Zdaniem Komisji to znacząco przeszacowało efektywność kliniczną omalizumabu i ocena jego kosztów efektywności jest mniej korzystna. Komisja uznała że omalizumab nie jest opłacalny przy aktualnej cenie.

Australijska **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee** rekomenduje refundację omalizumabu w ograniczonej populacji chorych na ciężką astmę alergiczną, w wieku co najmniej 12 lat, którzy spełniają następujące warunki (*PBAC 2010*):

- diagnoza astmy udokumentowana przez lekarza chorób płuc, immunologa klinicznego, alergologa lub lekarza ogólnego mającego doświadczenie w leczeniu ciężkiej astmy, na podstawie standardowych kryteriów:
 - Wzrost $FEV_1 \geq 12\%$ oraz ≥ 200 ml w czasie 30 minut od zastosowania 200-400 μ g salbutamolu lub
 - Nadreaktywność oskrzeli zdefiniowana jako $> 20\%$ spadek FEV_1 w bezpośrednim teście prowokacji alergenem lub $> 15\%$ spadek w teście pośrednim, lub
 - $> 15\%$ zmienności PEF pomiędzy dwoma najwyższymi oraz dwoma najniższymi wynikami uzyskanymi na przestrzeni 14 dni;

- Czas od rozpoznania astmy co najmniej 1 rok;
- $FEV_1 \leq 80\%$ wartości należnych, udokumentowany na podstawie 3 lub więcej badań wykonanych w czasie poprzedzających 12 miesięcy;
- wywiad w kierunku atopii potwierdzony testem skórnym lub metodą RAST;
- całkowite stężenie IgE w surowicy > 30 IU/ml z odpowiednim zakresem wagowym dla stężeń IgE, zgodnie z charakterystyką produktu;
- podpisali oświadczenie, że zostali poinformowani o przerwaniu leczenia w wypadku braku spełnienia kryteriów odpowiedzi na leczenie
- nie osiągnęli odpowiedniej kontroli astmy przy zastosowaniu optymalnego leczenia, przy prawidłowej technice korzystania z inhalatorów. Optymalne leczenie należy rozumieć jako:
 - stosowanie maksymalnych dawek leków wziewnych w tym glikokortykosteroidów (1 600 μ g/dzień budesonidu lub 1 000 μ g/dzień propionianu flutykazonu lub ekwiwalent) w połączeniu z długo działającym beta-2 agonistą (50 μ g salmeterolu 2 razy dziennie lub 12 μ g eformoterolu 2 razy dziennie) przez co najmniej 12 miesięcy o ile takie leczenie nie było przeciwwskazane lub nietolerowane.

Na stronach duńskiej agencji DMA nie odnaleziono rekomendacji dotyczących leku Xolair.

Rada Konsultacyjna działająca przy polskiej **Agencji Oceny Technologii Medycznych** w dniu 26 września 2011 roku (*AOTM 2011*) rekomenduje finansowanie ze środków publicznych omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie, w ramach terapeutycznego programu NFZ, „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10: J45)”. Decyzję swoją Rada Konsultacyjna uzasadnia tym, że omalizumab jest jedynym skutecznym preparatem w leczeniu astmy oskrzelowej zależnej od IgE, która jest oporna na leczenie. Umożliwia on poprawę stanu zdrowia oraz jakości życia wąskiej grupie pacjentów. Zdaniem ekspertów AOTM omalizumab, pomimo wysokiego kosztu uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu może być kosztowo-efektywny w wyselekcjonowanej grupie chorych, mogących odnieść potencjalnie największą korzyść ze stosowania tego leku (*AOTM 2011*).

1.11 Zakres analizy efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu, jako leczenia dodatkowego u chorych na ciężką astmę alergiczną z niewystarczającą kontrolą objawów przy pomocy wziewnych i/lub doustnych preparatów glikokortykosteroidów oraz wziewnych LABA, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012), oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – pacjenci w wieku co najmniej 12 lat, chorujący na ciężką, niekontrolowaną przewlekłą astmę alergiczną, pomimo optymalnego leczenia standardowego obejmującego co najmniej wziewne glikokortykosteroidy w wysokich dawkach oraz długo działających agonistów receptorów beta₂;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – omalizumab w postaci w postaci wstrzyknięć podskórnych;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – optymalne leczenie standardowe;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – jakość życia, częstość stosowania leków ratunkowych, częstość występowania objawów nocnych, częstości występowania zaostrzeń astmy, częstość nieplanowanych wizyt medycznych (w tym hospitalizacji i wizyt w ośrodkach pomocy doraźnej), zmiana parametrów czynności dróg oddechowych, bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Analiza kliniczna

Rozdział

II

2.1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym u dorosłych i młodzieży (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 u pacjentów, zmniejszoną czynność płuc ($FEV_1 < 80\%$), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.

2.2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012), oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej dla każdego z badań, obok przedstawienia ich w poszczególnych rozdziałach, zbiorczo przedstawiono w załącznikach.

2.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

Przeszukiwano także piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeprowadzono wyszukiwanie materiałów konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (data ostatniego dostępu – 22 czerwca 2012):

- *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)*, z lat 2005-2012;
- *American Thoracic Society (ATS)*, z lat 2005-2012;
- *Respiratory Society (ERS)*, z lat 2006-2011.

Ponadto konsultowano się ekspertami klinicznymi w dziedzinie alergologii i pneumonologii: Prof. dr hab. med. Piotr Kuna, Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi.

2.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskrytory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

Tabela 9. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	omalizumab
2	xolair[tw]

Nr	Kwerendy
3	1 OR 2
4	asthma
5	3 AND 4
6	randomized controlled trial[pt]
7	random allocation[mh]
8	random*[tiab]
9	controlled[tiab]
10	clinical trial[pt]
11	validation studies[pt]
12	comparative study[pt]
13	evaluation studies[pt]
14	cohort studies[mh]
15	case-control studies[mh]
16	cohort[tiab]
17	"case-control"[tiab]
18	prospective[tiab]
19	observational[tiab]
20	pragmatic trial[tw]
21	pragmatic trials[tw]
22	practical clinical trial[tw]
23	"comparative effectiveness"[all]
24	evidence based practice[mh]
25	product surveillance, postmarketing[mh]
26	registries[mh]
27	registry[tw]
28	registries[tw]
29	6-28/OR
30	5 AND 29

Tabela 10. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	omalizumab
2	xolair
3	1 OR 2
4	asthma
5	3 AND 4
6	[randomized controlled trial]/lim
7	random*:ab,ti
8	controlled:ab,ti
9	randomization:de
10	'clinical trial'/exp
11	'validation study'/exp
12	'comparative study'/exp
13	'evaluation'/exp
14	'case control study'/exp
15	cohort:ab,ti
16	'case-control':ab,ti
17	'cohort analysis'/exp
18	prospective:ab,ti
19	observational:ab,ti
20	'pragmatic trial':ab,ti
21	'pragmatic trials':ab,ti
22	'practical clinical trial':ab,ti
23	'comparative effectiveness'/exp
24	'evidence based practice':de
25	'postmarketing surveillance':de
26	registries:de
27	registry:ab,ti
28	registries:ab,ti

Nr	Kwerendy*
29	6-28/OR
30	5 AND 29

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 11. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	(omalizumab) in Trials
2	(xolair) in Trials
3	(#1 OR #2)
4	asthma in Trials
5	(#3 AND #4)

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 14 czerwca 2012 r.

2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji uwzględniając schemat PICO:

Populacja – 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 ($FEV_1 < 80\%$), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2.

Interwencja – 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.

Komparatory – komparatorem brany pod uwagę była optymalna standardowa terapia medyczna, przeprowadzana według uznanych wytycznych leczenia astmy (GINA lub zgodne).

Punkty końcowe – 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.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

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.

Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza 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]). Wykluczano opisy przypadków, serii przypadków, oraz kohorty poniżej 50 chorych.

Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

2.2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- 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.

2.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Strategię wyszukiwania przeprowadzono według kwerend opisanych przy strategii wyszukiwania badań pierwotnych; stosując jedynie inne ograniczenie na typ publikacji.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	omalizumab
2	xolair[tw]
3	2 OR 3
4	asthma
5	4 AND 5
6	meta-analysis[ptyp]
7	systematic[sb]
8	6 OR 7
9	5 AND 8

Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	omalizumab
2	xolair
3	1 OR 2
4	asthma
5	3 AND 4
6	[meta analysis]/lim
7	[systematic review]/lim
8	6 OR 7

Nr	Kwerendy*
----	-----------

9	5 AND 8
---	---------

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane i CRD.

Nr	Kwerendy
1	omalizumab in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments
2	xolair in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments
3	1 OR 2
4	asthma in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments
5	3 AND 4

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 14 czerwca 2012 r.

2.2.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy 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 (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

2.2.1.7 Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej

Główna strategia wyszukiwania ze względu na brak ograniczeń w odniesieniu do rodzaju badania w przypadku omalizumabu objęła również badania oceniające efektywność praktyczną.

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem – do 14 czerwca 2012 r.

2.2.1.8 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (URPL), EMA (EPAR) i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną, włączonych do oceny skuteczności klinicznej omalizumabu. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także włączone badania bez randomizacji i obserwacyjne, oraz dane z rejestrów

chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.2.2 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza (w formie tabeli opisującej równocześnie podsumowanie charakterystyki włączonych badań, którą dla każdego badania umieszczono w załączniku do niniejszej analizy) obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych (Ł.K., M.R.). W przypadku wystąpienia wątpliwości rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby (R.W.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

2.2.3 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (P.K., M.R.), wątpliwości rozwiązywano z udziałem trzeciej osoby na drodze konsensusu (R.W.). We wnioskowaniu uwzględniono obecność i poprawność randomizacji, zaślepienia i maskowania próby oraz opisu utraty pacjentów z badania. Ocenę dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Wiarygodność badań bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2012*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (*AOTM 2010*).

2.2.4 Analiza statystyczna

W przypadku analizy cech dychotomicznych, stosując metodę Mantela-Haenszela, obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, uczestniczącej w nich populacji, interwencji i definicji punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Gdy tylko to było możliwe, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano testem Q Cochran'a i statystyką I, w przypadku jej stwierdzenia ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz ana-

lizę wrażliwości w podgrupach. Dodatkowo przyczyny heterogeniczności oceniano wizualnie na wykresach L'Abbé'go przedstawiających zależności prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku stwierdzenia znacząco różnego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej, oceniano, czy wartość ryzyka względnego jest stała. Systematyczny błąd publikacji oceniano na wykresach kominowych (gdy analizowano powyżej 3 badań) oraz testem Kendall'a. Wyniki, gdy tylko to było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.7.8 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

W przypadku nie wystąpienia ocenianych zdarzeń w jednej z grup, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, stanowiąc o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych vs grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Analizę wrażliwości przeprowadzano w celu oceny, jaki wpływ na wyniki końcowe ma niepewność parametrów. W przypadku stwierdzenia różnic w poszczególnych próbach klinicznych (np. kryteria włączenia, charakterystyka wyjściowa populacji, schematy dawkowania leku, obecność leczenia skojarzonego, okresy obserwacji, definicje punktów końcowych, itd.) ocenę wrażliwości wyników końcowych przeprowadzano stosując analizę w odpowiednich podgrupach. Analizę wrażliwości przeprowadzano definiując *a priori* potencjalne źródła wrażliwości wyniku końcowego. Analizę wrażliwości *post hoc* przeprowadzano w przypadku stwierdzenia znamiennej heterogeniczności wyników włączonych prób klinicznych.

2.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonej strategii wyszukiwania odnaleziono 114 publikacji, które poddano analizie 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: *Davis 2004*, *Bousquet 2005*, *Chipps 2006*, *Hendeles 2007*, *Jonas 2011*, *Niebauer 2006*, *Maykut 2008*, *Rodrigo 2011*, *Jones 2009* oraz *Walker 2008*. W tabelkach poniżej przedstawiono charakterystykę włączonych badań wtórnych.

Tabela 15. Opis przeglądu systematycznego *Davis 2004*.

Źródło	Davis 2004
Metodyka	Przegląd systematyczny bez metaanalizy.
Cel	Analiza farmakologii, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa omalizumabu w kontekście leczenia astmy alergicznej.
Przeszukane bazy danych	MEDLINE (dodatkowo przeszukano referencje do odnalezionych badań).
Język	Angielski.
Rodzaj badań	Typ: próby kliniczne z omalizumabem i kontrolą. Populacja: pacjenci w wieku ≥ 12 lat z astmą alergiczną (badania oceniające użyteczność terapii u dzieci poddano osobnej analizie, jednakże ze względu na brak oceny pacjentów w wieku poniżej 12 lat w niniejszym raporcie w opisie nie podano tych informacji). Interwencja: leczenie omalizumabem.
Zakres wyszukiwania	1966 – październik 2003
Punkty końcowe	Skuteczność: punkty końcowe odnotowywane we włączonych badaniach. Bezpieczeństwo: działania niepożądane odnotowywane we włączonych badaniach.
Ocena wiarygodności	Nie podano.
Badania włączone	2 badania RCT: <i>Busse 2001</i> i <i>Solèr 2001</i> z kolejnymi publikacjami <i>Lanier 2003</i> i <i>Buhl 2002</i> .
Wyniki	Skuteczność: W obu badaniach uwzględnionych w przeglądzie systematycznym mniej pacjentów z grupy omalizumabu doświadczało zaostrzeń astmy w porównaniu do tych z grupy kontrolnej podczas fazy stabilnych dawek kortykosteroidów oraz fazy ich redukcji (dla badania <i>Busse 2001</i> : odpowiednio $p = 0,09$ i $p = 0,04$, a dla badania <i>Solèr 2001</i> odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,001$). Podobnie w obu badaniach w grupie pacjentów leczonych omalizumabem odnotowano mniejszą średnią liczbę pogorszeń astmy na pacjenta w porównaniu do kontroli w obu fazach badań (dla badania <i>Busse 2001</i> : odpowiednio $p = 0,006$ i $p = 0,003$, a dla badania <i>Solèr 2001</i> odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,001$). Podobne wyniki obserwowano w przedłużonym okresie badań. W badaniu <i>Busse 2001</i> w grupie omalizumabu u większego odsetka pacjentów dawka BDP została zredukowana o $\geq 50\%$ w porównaniu do grupy kontrolnej (72,4% vs 54,9%; $p < 0,001$), a także więcej pacjentów z grupy omalizumabu była zdolna do całkowitego wycofania BDP z leczenia (39,6% vs 19,1%; $p < 0,001$). Podobne obserwacje poczyniono w badaniu <i>Solèr 2001</i> dla redukcji dawki BDP o więcej niż 50% odpowiednio: 79% vs 55%; $p < 0,001$, a dla całkowitego zaprzestania dawkowania BDP odpowiednio: 43% vs 19%; $p < 0,001$. W obu badaniach potwierdzono, że przyjmowanie

Wnioski	<p>leku spowodowało u większej liczby pacjentów osiągnięcie istotnej klinicznie ($\geq 0,5$ punktu) i dużej ($\geq 1,5$ punktu) poprawy w ocenie jakości życia.</p> <p>Bezpieczeństwo: Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w analizowanych próbach klinicznych były: reakcje w miejscu iniekcji (45%), infekcje wirusowe (23%), infekcje górnych dróg oddechowych (20%), bóle zatok (16%), bóle głowy (15%) i zapalenie gardła (11%). Większość działań niepożądanych miała stopień łagodny do umiarkowanego, a częstość ich występowania była podobna w obu rozpatrywanych grupach, z wyjątkiem reakcji w miejscu iniekcji, które występowały częściej u chorych leczonych omalizumabem (12% vs 9%). Głównymi reakcjami w miejscu iniekcji były: zasiniaczenie, rumień, ocieplenie, pieczenie – występowały one ogólnie podczas 1 godziny od wstrzyknięcia i ich częstość ulegała redukcji w miarę wydłużania czasu leczenia. U małej liczby pacjentów zaobserwowano poważne działania niepożądane w postaci nowotworów złośliwych i anafilaksji. W przypadku 1 pacjenta odnotowano wytworzenie przeciwciał na omalizumab i także w przypadku 1 chorego wystąpił białkomocz określany jako niezwiązany z chorobą kompleksów immunologicznych.</p> <p>Omalizumab wydaje się być bezpieczną i efektywną alternatywą w leczeniu astmy alergicznej (w postaci od umiarkowanej do ciężkiej) u pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Potencjalnymi przeszkodami w stosowaniu terapii są wysokie koszty leku, potrzeba podawania klinicznego oraz dolegliwości i obawy związane z podskórną administracją leku. Rozważenie włączenia tej terapii dla pacjentów z ciężkimi i nietolerowanymi działaniami niepożądanym z powodu leczenia kortykosteroidami lub u pacjentów z niepowodzeniem leczenia standardowego według wytycznych NHLBI.</p>
----------------	--

Tabela 16. Opis przeglądu systematycznego Bousquet 2005.

Źródło	Bousquet 2005
Metodyka	Przegląd (nie podano informacji mogących potwierdzać jego systematyczność) z metaanalizą.
Cel	Ocena wpływu omalizumabu na zaostrzenia astmy i częstość wizyt na oddziale pomocy doraźnej u pacjentów ciężką przewlekłą astmą.
Przeszukane bazy danych	Nie podano.
Język	Nie podano.
Rodzaj badań	Typ: próby kliniczne z omalizumabem i kontrolą. Populacja: pacjenci z ciężką przewlekłą astmą z niewystarczającą kontrolą objawów mimo leczenia według wytycznych. Interwencja: omalizumab + aktualna terapia przeciwko astmie vs aktualna terapia przeciwko astmie lub omalizumab + wziewne kortykosteroidy vs placebo + wziewne kortykosteroidy.
Zakres wyszukiwania	Nie podano.
Punkty końcowe	Skuteczność: zaostrzenia astmy, wizyty na oddziale pomocy doraźnej i wpływ czynników wyjściowych na obserwacje.
Ocena wiarygodności	Nie podano.
Badania włączone	7 badań RCT (INNOVATE ¹ , ETOPA ¹ , Busse 2001 i Solèr 2001 z kolejnymi publikacjami Lanier 2003 i Buhl 2002; Vignola 2004, Holgate 2004 oraz jedno badanie nieopublikowane ALTO). Obejmowały one grupę 4308 pacjentów (2511 chorych leczonych omalizumabem i 1797 chorych z grup kontrolnych).

Wyniki	<p>Skuteczność: omalizumab istotnie zredukował odsetek zaostrzeń astmy o 38% w porównaniu do kontroli: częstość względna = 0,617 (95% CI: 0,535; 0,712); $p < 0,0001$. Również odsetek wizyt na oddziale pomocy doraźnej został znacząco zredukowany u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do kontroli (47%: częstość względna = 0,533 [95% CI: 0,401; 0,709]; $p < 0,0001$). Dodatkowo odnotowano, że stosowanie omalizumabu obniżyło również częstość przyjęć do szpitala (o 52%; $p = 0,041$), wizyt domowych (o 61%; $p = 0,013$), a także nieplanowanych wizyt lekarskich (o 47%; $p = 0,0003$). Analiza czynników demograficznych wykazała, że efekt leczenia omalizumabem nie jest zaburzany przez różnice w wieku pacjentów (dla osób ≥ 65 roku życia znaczącość statystyczna została utracona, jednak autorzy badania tłumaczą to małą liczbą chorych w tym zakresie wieku), płci, początkowego poziomu IgE w surowicy, a także przez różnice w podawaniu leku (co 2 lub 4 tygodnie). Natomiast większą skuteczność leczenia wydają się zyskiwać pacjenci z gorszą oceną funkcji oddechowych na początku badań w postaci niższych wartości FEV₁.</p>
Wnioski	<p>Omalizumab jako terapia dodatkowa do standardowej istotnie poprawia kontrolę objawów w zakresie obniżonego odsetka zaostrzeń astmy i zredukowanej liczby wizyt na oddziale pomocy doraźnej. Omalizumab powinien być rozpatrywany jako dodatkowa terapia u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą, u których nie następuje kontrola objawów mimo stosowanego najlepszego dostępnego leczenia.</p>

¹ ocenianą populację stanowili chorzy z ciężką astmą alergiczną według kryteriów GINA z 2009 roku.

Tabela 17. Opis przeglądu systematycznego Chipps 2006.

Źródło	Chipps 2006
Metodyka	Przegląd (nie podano informacji mogących potwierdzić jego systematyczność) z metaanalizą.
Cel	Ocena wpływu leczenia omalizumabem na jakość życia u pacjentów z ciężką przewlekłą astmą.
Przeszukane bazy danych	Nie podano.
Język	Nie podano.
Rodzaj badań	<p>Typ: próby kliniczne z omalizumabem i kontrolą.</p> <p>Populacja: pacjenci z wieku ≥ 12 lat z ciężką przewlekłą astmą IgE-zależną.</p> <p>Interwencja: omalizumab + aktualna terapia przeciwko astmie vs aktualna terapia przeciwko astmie lub omalizumab + wziewne kortykosteroidy vs placebo + wziewne kortykosteroidy.</p>
Zakres wyszukiwania	Nie podano.
Punkty końcowe	Skuteczność: jakość życia.
Ocena wiarygodności	Nie podano.
Badania włączone	6 badań (ETOPA ¹ , INNOVATE ¹ , Vignola 2004, Busse 2001, Holgate 2004 i Solèr 2001). Obejmowały one grupę 2548 pacjentów (1342 chorych leczonych omalizumabem i 1206 chorych z grup kontrolnych).
Wyniki	<p>Skuteczność: Istotnie więcej pacjentów z grupy omalizumabu osiągało znaczącą klinicznie, średnią i dużą poprawę (dla wszystkich $p < 0,001$) jakości życia w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. W grupie pacjentów z grupy omalizumabu odnotowano również większy wzrost ogólnej punktacji skali AQLQ w porównaniu do placebo (1,01 vs 0,61 punktów; $p < 0,001$). Pacjenci leczeni omalizumabem w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej charakteryzowali się większym prawdopodobieństwem uzyskania klinicznie istotnej, średniej lub dużej poprawy we wszystkich</p>

Wnioski	<p>domenach skali AQLQ (aktywność, emocje, objawy i środowisko).</p> <p>Dodanie omalizumabu do terapii standardowej skutkuje istotną i klinicznie znaczącą poprawą jakości życia u pacjentów z ciężką przewlekłą astmą. Leczenie powinno się rozważać u pacjentów z obecnie zaspokojonymi potrzebami związanym z ciężką astmą, u których mimo optymalnej dostępnej terapii nie następuje kontrola objawów.</p>
----------------	--

¹ ocenianą populację stanowili chorzy z ciężką astmą alergiczną według kryteriów GINA z 2009 roku.

Tabela 18. Opis przeglądu systematycznego Hendeles 2007.

Źródło	Hendeles 2007
Metodyka	Przegląd (nie podano informacji mogących potwierdzić jego systematyczność).
Cel	Podsumowanie doniesień naukowych dotyczących terapii przeciwciałami anty-IgE u chorych na astmę.
Przeszukane bazy danych	MEDLINE.
Język	Nie podano.
Rodzaj badań	<p>Typ: próby kliniczne z omalizumabem i kontrolą.</p> <p>Populacja: populacja pacjentów z uwzględnionych badań.</p> <p>Interwencja: omalizumab.</p>
Zakres wyszukiwania	Od 1989 do maja 2007.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność: punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach.</p> <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane odnotowane we włączonych badaniach.</p>
Ocena wiarygodności	Nie podano.
Badania włączone	19 badań klinicznych z randomizacją; 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą; 2 badania wtórne przedstawiające zsumowane wyniki z badań klinicznych; 1 badanie obserwacyjne.
Wyniki	<p>Skuteczność: W trakcie leczenia stabilnymi dawkami kortykosteroidów częstość występowania zaostrzeń astmy była o 58% niższa w grupie omalizumabu w porównaniu z placebo, $p < 0,001$. Terapia ocenianym lekiem charakteryzowała się istotnie mniejszą w stosunku do kontroli liczbą zaostrzeń astmy w przeliczeniu na pacjenta, 0,28 vs 0,54, $p = 0,006$. Odsetek chorych, u których w trakcie tego okresu leczenia, wystąpiło zaostrzenie astmy wynosił odpowiednio 14,6% vs 23,3%, $p = 0,009$. Omalizumab zachowywał większą w stosunku do placebo skuteczność kliniczną także w trakcie okresu leczenia najniższymi dopuszczalnymi dawkami kortykosteroidów, jak również w dłuższym okresie terapii (> 28 tygodni). U chorych z ciężką astmą alergiczną stosowanie leku w porównaniu z kontrolą skutkowało istotnie większą redukcją liczby przyjęć na szpitalny oddział ratunkowy, 0,245 vs 0,43, $p = 0,038$ i w znamiennej sposób poprawiało jakość życia chorych z astmą, $p = 0,008$, jak również zmniejszało objawy choroby, $p = 0,039$. Poszerzenie standardowego leczenia przeciw astmie o omalizumab zmniejszało także liczbę zaostrzeń astmy w przeliczeniu na pacjento-rok obserwacji, 1,12 vs 2,86 odpowiednio dla aktywnej interwencji vs placebo, $p < 0,001$.</p> <p>Bezpieczeństwo: na podstawie danych zsumowanych z 12 badań RCT, oceniających łącznie populację 5328 chorych z umiarkowaną lub ostrą astmą w wieku ≥ 5 lat, omalizumab wykazywał zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo. W obu grupach interwencji najczęściej obserwowano reakcje w miejscu iniekcji, odpowiednio u 45% vs 43% chorych, różnice nie były istotne statystycznie. Reakcje anafilaktyczne podobnie jak nowotwory występowały rzadko (odpowiednio $< 0,1\%$ w grupie omalizumabu i 0,5% vs 0,2%, różnica nieistotna statystycznie). U chorych</p>

Wnioski	<p>otrzymujących aktywną interwencję nie odnotowano przypadków niewydolności oddechowej i zgonów, a także choroby posurowiczej lub podobnych tego typu objawów.</p> <p>Terapia omalizumabem wykazuje skuteczność kliniczną i charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa u chorych z astmą alergiczną, niewłaściwie kontrowaną przez standardowe leczenie przeciw astmie.</p>
----------------	---

¹ ocenianą populację stanowili chorzy z ciężką astmą alergiczną według kryteriów GINA z 2009 roku.

Tabela 19. Opis przeglądu systematycznego Jonas 2011.

Źródło	Jonas 2011
Metodyka	Przegląd systematyczny i metaanaliza.
Cel	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wziewnych kortykosteroidów, długo działających β_2 -mimetyków (LABA), leków przeciwleukotrienowych (LMs), przeciwciał anti-IgE, preparatów złożonych i tiotropium w leczeniu chorych z przewlekłą astmą.
Przeszukane bazy danych	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.
Język	Język angielski.
Rodzaj badań	<p>Typ: 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.</p> <p>Populacja: dzieci lub dorośli chorzy z przewlekłą astmą, rozpoczynający leczenie jedną z ocenianych interwencji.</p> <p>Interwencja: doustne kortykosteroidy, β_2-mimetyki długo działające, modyfikatory leukotrienów (LMs), przeciwciała anti-IgE (w tym omalizumab), preparaty złożone i tiotropium.</p>
Zakres wyszukiwania	27 sierpień 2010 (data ostatniej aktualizacji wyszukiwania).
Punkty końcowe	<p>Skuteczność: punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach.</p> <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane odnotowane we włączonych badaniach.</p>
Ocena wiarygodności	Według zmodyfikowanej skali GRADE.
Badania włączone	8 badań RCT (<i>INNOVATE</i> ¹ , <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>).
Wyniki	<p>Skuteczność: 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 przydającą 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</p>

Wnioski	<p>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).</p> <p>Wyniki powyższych metaanaliz zostały potwierdzone przez autorów dwóch włączonych przeglądów systematycznych.</p> <p>Bezpieczeństwo: nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa omalizumabu we wskazanym ocenianym w niniejszym raporcie.</p> <p>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>
----------------	---

¹ ocenianą populację stanowili chorzy z ciężką astmą alergiczną według kryteriów GINA z 2009 roku;

SMD standaryzowana średnia różnica (SMD, z ang. *standardized mean difference*);

WMD średnia ważona różnica (WMD, z ang. *weighted mean difference*).

Tabela 20. Opis przeglądu systematycznego Niebauer 2006.

Źródło	Niebauer 2006
Metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą.
Cel	Ocena wpływu leczenia omalizumabem na jakość życia u pacjentów z alergiczną astmą w postaci od umiarkowanej do ciężkiej.
Przeszukane bazy danych	MEDLINE, Cochrane Library oraz nieopublikowane badania z Genentech Inc/Novartis Pharmaceutical Corp.
Język	Nie podano.
Rodzaj badań	Typ: próby kliniczne z omalizumabem i kontrolą. Populacja: 3 badania obejmowały dorosłych i młodzież z astmą od umiarkowanej do ciężkiej, 1 dzieci i młodzież z astmą alergiczną i 1 dorosłych i młodzież z astmą i alergicznym nieżytem nosa. Interwencja: omalizumab + wziewne kortykosteroidy vs placebo + wziewne kortykosteroidy.
Zakres wyszukiwania	Nie podano.
Punkty końcowe	Skuteczność: jakość życia.
Ocena wiarygodności	Nie podano.
Badania włączone	5 badań RCT (<i>Busse 2001</i> i <i>Solèr 2001</i> z kolejnymi publikacjami <i>Lanier 2003</i> i <i>Buhl 2002</i> ; <i>Vignola 2004</i> , <i>Holgate 2004</i> i jedno dotyczące dzieci) opisujących 2056 pacjentów.
Wyniki	Skuteczność: Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie omalizumabu powoduje istotny od 1,6- do ok. 2-krotny wzrost liczby chorych ze średnią poprawą (≥ 1 punkt) i 1,8- do ok. 2-krotny wzrost liczby pacjentów z dużą poprawą jakości życia według skali AQLQ w porównaniu do grupy kontrolnej podczas fazy stabilnych kortykosteroidów oraz podczas ich redukcji. Istotny wzrost odsetka pacjentów odnotowano również w przypadku klinicznie istotnej poprawy ($\geq 0,5$ punktu) w każdej z faz badań oraz w czasie wydłużonego okresu obserwacji. Znamienności różnic w jakości życia między rozpatrywanymi grupami nie odnotowano w przypadku oceny średniej poprawy (≥ 1 punkt) w czasie wydłużonych faz badań (OR = 1,25 [95% CI: 0,97; 1,59]). Poprawa jakości życia była obserwowana we wszystkich podpunktach skali AQLQ.

Wnioski

Omalizumab jest istotnym leczeniem dodatkowym do terapii standardowej, redukującym ilość zaostrzeń, poprawiającym kontrolę objawów oraz podnoszącym i utrzymującym jakość życia u pacjentów z alergiczną astmą w postaci od umiarkowanej do ciężkiej.

Tabela 21. Opis przeglądu systematycznego Maykut 2008.

Źródło	Maykut 2008
Metodyka	Przegląd (nie podano informacji mogących potwierdzić jego systematyczność) z metaanalizą.
Cel	Ocena skuteczności leczenia omalizumabem u pacjentów w wieku ≥ 50 lat z astmą w postaci od umiarkowanej do ciężkiej.
Przeszukane bazy danych	Nie podano.
Język	Nie podano.
Rodzaj badań	Typ: próby kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo. Populacja: ogólna populacja pacjentów z uwzględnionych badań oraz subpopulacja pacjentów w wieku ≥ 50 lat z astmą w postaci od umiarkowanej do ciężkiej. Interwencja: omalizumab + wziewne kortykosteroidy vs placebo + wziewne kortykosteroidy.
Zakres wyszukiwania	Nie podano.
Punkty końcowe	Skuteczność: zaostrzenia astmy, średnia punktacja objawów astmy, punktacja GETE, średnie użycie β_2 -mimetyków, jakość życia i ogólne bezpieczeństwo.
Ocena wiarygodności	Nie podano.
Badania włączone	5 badań RCT (<i>INNOVATE</i> ¹ , <i>Busse 2001</i> i <i>Solèr 2001</i> z kolejnymi publikacjami <i>Lanier 2003</i> i <i>Buhl 2002</i> ; <i>Vignola 2004</i> , <i>Holgate 2004</i>) opisujących 2236 pacjentów (1136 w grupie omalizumabu i 1100 w grupie kontrolnej), w tym 601 w wieku ≥ 50 lat (296 chorych z grupy omalizumabu i 305 z grupy placebo).
Wyniki	Skuteczność: W populacji ogólnej ryzyko względne wystąpienia zaostrzeń astmy wynosiło $RR = 0,78$ (95% CI: 0,62; 0,97), natomiast dla populacji pacjentów ≥ 50 lat $RR = 0,72$ (95% CI: 0,48; 1,09). W przypadku średniej punktacji objawów astmy omalizumab wpływał istotnie na jej poprawę w populacji ogólnej ($p < 0,0001$) w porównaniu do kontroli, podobne wyniki obserwowano wśród osób w wieku ≥ 50 lat ($p = 0,0411$). W przypadku ogólnej oceny odpowiedzi na leczenie przez lekarzy GETE (dobra i bardzo dobra) iloraz szans wskazywał na ponad 2-krotnie lepszą efektywność leczenia w ogólnej grupie chorych leczonych omalizumabem oraz pacjentów w wieku ≥ 50 lat w grupie omalizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: $OR = 2,58$ [95% CI: 2,16; 3,08] i $OR = 2,21$ [95% CI: 1,57; 3,12]). Odnotowano również większą redukcję dawek leków ratunkowych w obu analizowanych populacjach (62% w populacji ogólnej i 42% w populacji osób starszych) na korzyść omalizumabu w porównaniu do placebo. W przypadku oceny jakości życia na podstawie AQLQ oraz jej czterech podskali w populacji ogólnej odnotowano znamienne poprawę w grupie chorych stosujących omalizumab w porównaniu do placebo; podobną tendencję odnotowano również w subpopulacji osób starszych. Nie zaobserwowano istotnych różnic między rozpatrywanymi grupami pod względem częstości działań niepożądanych, konieczności przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych oraz działań niepożądanych związanych ze stosowanymi lekami zarówno w przypadku populacji ogólnej, jak i chorych w wieku ≥ 50 lat.
Wnioski	Zastosowanie omalizumabu w leczeniu pacjentów z astmą zależną od IgE jest efektywną terapią dodatkową w sytuacji, gdy objawy astmy utrzymują się mimo przyjmowanych zalecanych dawek

kortykosteroidów wziewnych.

¹ ocenianą populację stanowili chorzy z ciężką astmą alergiczną według kryteriów GINA z 2009 roku.

Tabela 22. Opis przeglądu systematycznego Rodrigo 2011.

Źródło	Rodrigo 2011
Metodyka	Przegląd systematyczny i metaanaliza.
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.
Przeszukane bazy danych	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, www.fda.gov i http://www.novartisclinicaltrials.com .
Język	Nie zastosowano kryteriów językowych.
Rodzaj badań	Typ: badania RCT z kontrolą placebo. Populacja: chorzy z astmą alergiczną (dzieci i dorośli). Interwencja: omalizumab + aktualna terapia kortykosteroidami vs placebo + aktualna terapia kortykosteroidami.
Zakres wyszukiwania	Od stycznia 1980 do kwietnia 2010.
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 (FEV ₁ , PEF), ocena częstości stosowania leczenia ratunkowego, objawów astmy, jakości życia związanej ze zdrowiem, ocena bezpieczeństwa.
Ocena wiarygodności	Według the Cochrane five risk of bias domains tool.
Badania włączone	8 badań RCT (INNOVATE ¹ , Busse 2001, Soler 2001, Lanier 2009, Ohta 2009, Milgrom 2001, Holgate 2004, Vingola 2004), w tym 2 badania dotyczące dzieci. Łącznie we wszystkich badaniach oceniano 3429 chorych, 1883 w grupie omalizumabu i 1546 w grupie placebo.
Wyniki	Skuteczność: obliczone w wyniku metaanalizy 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). Różnice były istotne statystycznie, p < 0,00001. Współczynnik NNT obliczony dla ocenianego porównania interwencji wyniósł 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. W badaniach z fazą leczenia zmniejszonymi dawkami kortykosteroidów, chorzy w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą istotnie częściej zmniejszali o połowę dawkę stosowanych dotychczas kortykosteroidów lub całkowicie zrezygnowali 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) 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 (FEV ₁ lub PEF). Bezpieczeństwo: terapia omalizumabem odznaczała się zbliżonym do placebo profilem bezpieczeństwa pod względem oceny odsetka chorych przerywających leczenie z powodu działań niepo-

Wnioski	<p>żądanych, z przynajmniej jednym działaniem niepożądanym lub z poważnym działaniem niepożądanym. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania pokrzywki i reakcji anafilaktycznych. Jedynie istotne statystycznie różnice między porównywanymi grupami interwencji wykazano w odsetku 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 odsetku pacjentów raportujących wystąpienie działania niepożądanego związanego z leczeniem (TRAEs, <i>treatment-related adverse events</i>), 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>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>
----------------	--

¹ ocenianą populację stanowili chorzy z ciężką astmą alergiczną według kryteriów GINA z 2009 roku; WMD – średnia ważona różnica (z ang. *weighted mean difference*).

Tabela 23. Opis przeglądu systematycznego Jones 2009.

Źródło	Jones 2009
Metodyka	Przegląd (nie podano informacji mogących potwierdzić jego systematyczność).
Cel	Ocena efektywności klinicznej i kosztowej omalizumabu w leczeniu chorych z przewlekłą ciężką astmą alergiczną (wskazanie zgodne z rekomendacjami NICE).
Przeszukane bazy danych	Przeszukiwano dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i kosztowej omalizumabu, przedstawionych przez sponsora we wniosku o dopuszczenie do obrotu w leczeniu chorych z przewlekłą ciężką astmą alergiczną.
Język	Nie podano.
Rodzaj badań	Typ: próby kliniczne z omalizumabem i kontrolą placebo, z 28-tygodniowym okresem leczenia. Populacja: pacjenci w wieku ≥ 12 lat z przewlekłą ciężką astmą alergiczną. Interwencja: omalizumab + aktualna terapia przeciwko astmie vs placebo + aktualna terapia przeciwko astmie.
Zakres wyszukiwania	Nie podano.
Punkty końcowe	Główne: częstość występowania ostrych zaostrzeń astmy (nieplanowane wizyty u lekarza, hospitalizacje lub wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym). Dodatkowe: pomiar funkcji płuc (FEV ₁ , PEF), czas wolny od objawów choroby, stężenie ICS, stosowanie doustnych GKS, redukcja poziomu przeciwciał IgE, jakość życia związana ze zdrowiem, działania niepożądane, śmiertelność.
Ocena wiarygodności	Nie sprecyzowano.
Badania włączone	1 badanie RCT (<i>INNOVATE</i> ¹); 3 publikacje opisujące: 1 badanie RCT w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>naturalistic RCT</i>); 1 metaanaliza danych z 7 badań klinicznych; 1 przegląd systematyczny 15 badań RCT oceniający terapię przeciwciałami anti-IgE (autorzy przeglądu nie podali referencji do tych badań).
Wyniki	Skuteczność: W próbie <i>INNOVATE</i> nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania głównego punktu końcowego w grupie z omalizumabem w porównaniu z placebo. Zna-

Wnioski	<p>mienne statystycznie różnice w częstości występowania ostrych zaostrzeń astmy w porównywanych grupach interwencji uzyskano w analizie post hoc, uwzględniającej istotne różnice w charakterystyce klinicznej pacjentów i w wyjściowej częstości występowania zaostrzeń astmy. Odnotowano istotnie większą skuteczność kliniczną omalizumabu wobec kontroli w poprawie jakości życia chorych na astmę i funkcji płuc, jak również w zmniejszaniu liczby wizyt na oddziale ratunkowym.</p> <p>Bezpieczeństwo: częstości występowania działań niepożądanych była zbliżona w grupie chorych leczonych omalizumabem w porównaniu z placebo (obie interwencje podawane w skojarzeniu z aktualną terapią przeciw astmie).</p> <p>Wyniki pozostałych 3 włączonych badań potwierdziły większą efektywność kliniczną omalizumabu nad kontrolą placebo. Jednakże oceniano w nich populację osób z astmą o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, co nie odpowiada w pełni wskazaniom stosowania analizowanego leku, zatwierdzonym przez NICE.</p> <p>Omalizumab jako terapia dodatkowa do standardowej istotnie zmniejsza częstość występowania ostrych zaostrzeń astmy u pacjentów w wieku ≥ 12 lat z przewlekłą ciężką astmą alergiczną.</p>
----------------	---

¹ ocenianą populację stanowili chorzy z ciężką astmą alergiczną według kryteriów GINA z 2009 roku.

Tabela 24. Opis przeglądu systematycznego Walker 2008.

Źródło	Walker 2008
Metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą.
Cel	Określenie efektywności leczenia przeciwciałem anti-IgE w porównaniu z placebo u pacjentów z astmą alergiczną.
Przeszukane bazy danych	Rejestr badań <i>Cochrane Airways Group Asthma</i> i <i>Wheeze</i> , www.fda.gov , www.clinicalstudyresults.org
Język	Nie przyjęto ograniczeń ze względu na język.
Rodzaj badań	<p>Typ: badania z randomizacją oceniające przyjmowanie omalizumabu w każdy możliwy sposób i w każdym okresie czasowym w porównaniu do placebo.</p> <p>Populacja: pacjenci z przewlekłą astmą alergiczną (dorośli i dzieci).</p> <p>Interwencja: terapia omalizumabem vs placebo; badania z leczeniem współtowarzyszącym były włączane do analizy, jeśli dodatkowe leczenie było zastosowane w obu ramionach badania.</p>
Zakres wyszukiwania	Luty 2006.
Punkty końcowe	<p>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.</p> <p>Dodatkowe: objawy astmy, jakość życia związana ze zdrowiem, użycie leków ratunkowych, pomiar funkcji płuc (FEV₁ lub PEF) oraz działanie niepożądane.</p>
Ocena wiarygodności	Skala Jadad.
Badania włączone	14 badań RCT, obejmujących 3143 pacjentów z astmą w postaci łagodnej do ciężkiej oraz wysokim mianem IgE.
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).

Wnioski

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]).

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. Olbrzymi „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.

2.3.1.1 Podsumowanie wyszukiwania badań wtórnych

Spośród 10 badań wtórnych włączonych do niniejszej analizy, 5 było przeglądami systematycznymi (Walter 2008, Rodrigo 2010, Niebauer 2006, Jonas 2011, Davis 2004). W pozostałych pięciu przeglądach nie podano informacji pozwalających jednoznacznie ocenić systematyczność przeprowadzonego wyszukiwania badań. Dokonywano w nich jedynie opisu włączonych badań bez przeprowadzenia metaanalizy wyników (Davis 2004, Hendeles 2007, Jones 2009) lub rezultaty analiz przedstawiano w postaci zsumowanych wyników badań (Maykut 2008, Chipps 2006, Bousquet 2005). Do wszystkich przeglądów włączano prospektywne badania z randomizacją i grupą kontrolą. Dodatkowo w 3 badaniach (Hendeles 2007, Rodrigo 2010, Jones 2009) uwzględniano opracowania wtórne w postaci przeglądów systematycznych z metaanalizą danych lub badania przedstawiające zsumowane wyniki z pierwotnych prób klinicznych.

W większości opisywanych badań wtórnych, z wyjątkiem opracowań Davis 2004 i Niebauer 2006, włączyli badanie uwzględnione w niniejszym raporcie: INNOVATE (Humbert 2005). Natomiast autorzy przeglądów Bousquet 2005, Chipps 2006 i Walker 2008 oprócz wspomnianego badania INNOVATE włączyli także próbę ETOPA, opisaną w publikacji Niven 2008. Dodatkowo jeden z przeglądów systematycznych Niebauer 2006, uwzględniony przez autorów tego raportu w ocenie efektywności omalizumabu, opisano również w badaniu wtórnym Jonas 2011.

Autorzy większości publikacji efektywność kliniczną leku oceniali w populacji chorych z astmą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego (lub w populacji chorych nieodpowiadającej kryteriom GINA z 2009 roku), na podstawie prób: ETOPA (Ayres 2004), Busse 2001 i Soler 2001 (oraz ich faz dodatkowych, opisanych odpowiednio w: Finn 2003, Lanier 2003 i Buhl 2002, Buhl 2002a), a także Holgate 2004, Milgrom 1999, Ohta 2009 i Vingola 2004, które zostały wykluczone z niniejszego raportu. Po-

nadto wykluczono także badania z randomizacją, w których omalizumab podawano dzieciom < 12 roku życia (*Berger 2003, Milgrom 2001, Lemanske 2002, Lanier 2009*). Nie uwzględniono również opracowania wtórnego *Deniz 2005*, przedstawiającego łączne wyniki z 12 badań dotyczące bezpieczeństwa omalizumabu podawanego chorym > 5 lat z umiarkowaną lub ciężką astmą i włączonego do przeglądu systematycznego *Hendeles 2007*.

We wszystkich przeglądach wnioskowano o większej skuteczności klinicznej omalizumabu względem placebo. W większości badań (z wyjątkiem *Chipps 2006* i *Niebauer 2006*, oceniających tylko jakość życia chorych z astmą) wykazano znamienne różnice na korzyść omalizumabu w porównaniu z placebo w częstości występowania zaostrzeń astmy. Dodatkowo w opracowaniach *Bousquet 2005* i *Hendeles 2007* podano informację, że terapia tym lekiem istotnie zmniejsza częstość wizyt na oddziale ratunkowym, przyjęć do szpitala, wizyt domowych, a także nieplanowanych wizyt lekarskich w porównaniu do placebo, a publikacja *Maykut 2008* podkreśla fakt, że stosowanie analizowanego leku skutkuje ok. 2-krotnym wzrostem ogólnej oceny dotyczącej efektywności leczenia. Wyniki metaanaliz w przeglądach *Maykut 2008, Rodrigo 2011* i *Walker 2008* dowodzą, 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 próbach *Chipps 2006, Jonas 2011* i *Rodrigo 2011*, a także na podstawie danych przedstawionych przez autorów przeglądów *Hendeles 2007* i *Niebauer 2006*. Pobodną skuteczność omalizumabu w poprawie jakości życia stwierdzono również w wyniku analizy przeprowadzonej wyłącznie w populacji chorych z ciężką astmą (*Chipps 2006, Jones 2009*).

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa omalizumabu przedstawiono w przeglądach *Davis 2004, Hendeles 2007, Rodrigo 2010, Jones 2009* i *Walker 2008*. Lek charakteryzował się zbliżonym do placebo profilem bezpieczeństwa. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami interwencji w odsetku chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych, częstości występowania działań niepożądanych czy poważnych działań niepożądanych. Jedyne znamienne statystycznie różnice, potwierdzające większe ryzyko w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą, wykazano w ocenie częstości występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem (*Rodrigo 2010*). Ponadto stosowanie tego leku wiązało się z istotnie większym narażeniem na wystąpienie reakcji w wyniku iniekcji (*Davis 2004, Rodrigo 2010*).

2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania, uzyskano łącznie 1447 trafień w trzech bazach informacji medycznych (Pubmed – 256 trafienia, Embase – 979 trafienia oraz Cochrane – 212 trafień). Spośród nich wykluczono 286 rekordów będących duplikatami. Pozostałe 1161 rekordów analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń i na tym etapie wykluczono 28 publikacji opisujących inną niż docelowa populację, 61 publikacji, w których metodyka badania nie spełniała przyjętych założeń, 7 publikacji w których zastosowano nieodpowiednią interwencję, a także dwa badania, gdzie oceniano nieodpowiedni punkt końcowy. Wykluczono również 218 doniesień konferencyjnych oraz 754 publikacje będące opracowaniami wtórnymi lub artykułami poglądowymi, a także 9 publikacji opisanych w języku innym niż angielski, francuski, niemiecki lub polski, w sumie wykluczono na tym etapie 1079 publikacji.

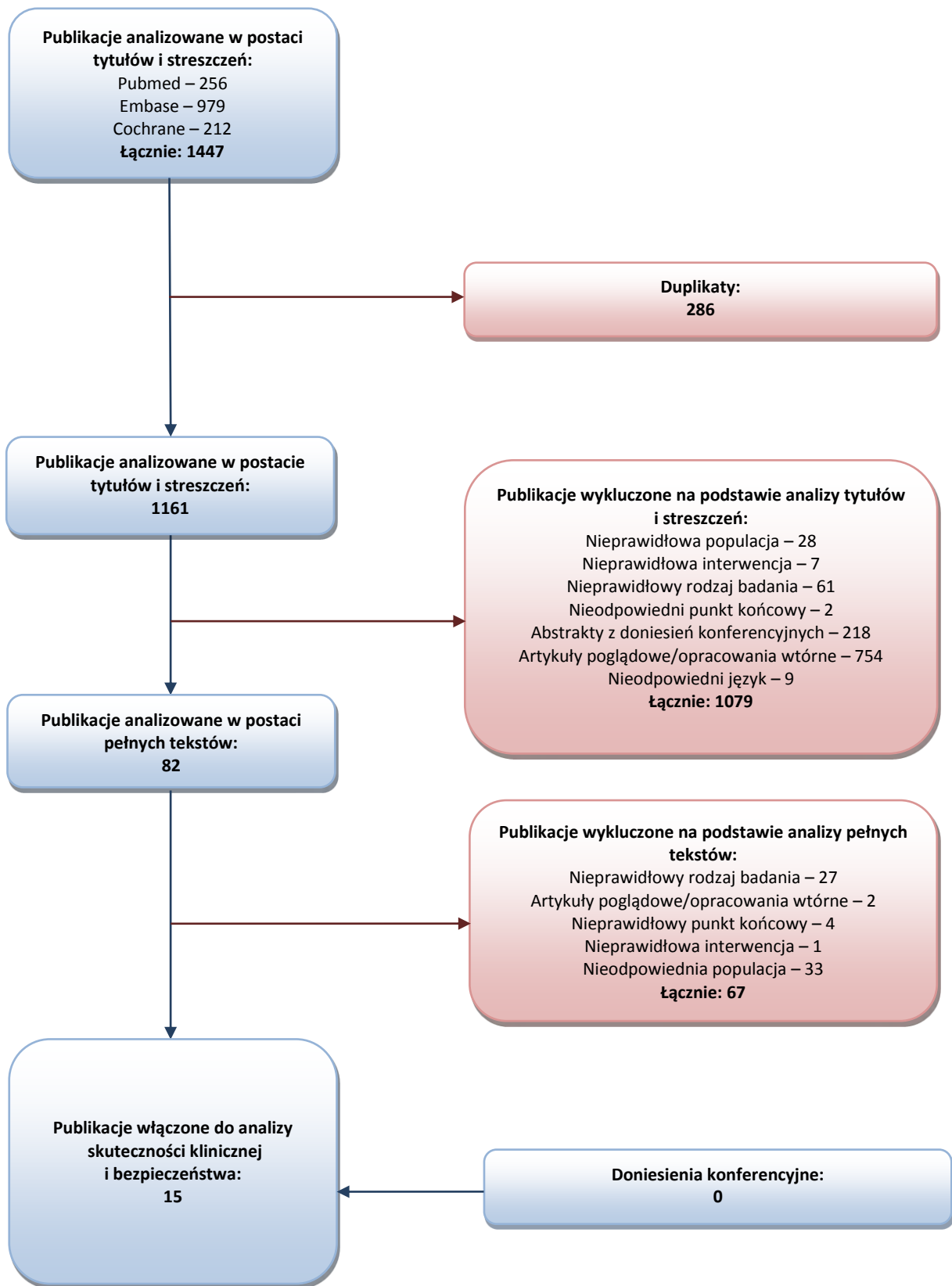
Pozostałe 82 publikacje analizowano w postaci pełnych tekstów. Spośród tych publikacji, wykluczono 67: w 33 z nich oceniono nieodpowiednią populację, natomiast 27 badań charakteryzowało się nieodpowiednią metodyką. Dwie kolejne publikacje były artykułami poglądowymi lub opracowaniami wtórnymi, w 4 nie przedstawiono wyników dla ocenianych punktów końcowych. W kolejnej publikacji opisano badanie z nieprawidłową interwencją.

Szczegółowe informacje na temat badań wykluczonych po analizie pełnych tekstów, wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku (strona 293). Ostatecznie, do analizy skuteczności klinicznej włączono 15 publikacji, z których 10 dotyczyło badań klinicznych z randomizacją, natomiast 5 opisywało badania obserwacyjne oraz opisujące efektywność praktyczną omalizumabu. Zidentyfikowane próby RCT to *INNOVATE* (publikacje *Humbert 2005* oraz *Humbert 2008*), *ETOPA* (publikacje *Ayres 2004* oraz *Niven 2008*), *EXALT* (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*) oraz badania *Chanez 2010*, *Hanania 2011*, *Hoshino 2012*, a także *QUALITX* (*Rubin 2012*). Włączone próby oceniające efektywność praktyczną opisano w publikacjach *Bruselle 2009*, *Cazzola 2010*, *Korn 2009*, *Schumann 2011* oraz *Vennera 2012*.

Współczynnik *kappa* zgodności między analitykami wyniósł 0,91; co oznacza dobrą zgodność. Przeszukano również doniesienia konferencyjne trzech stowarzyszeń: *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI), z lat 2005-2012, *American Thoracic Society* (ATS) z lat 2005-2012) oraz *European Respiratory Society* (ERS) z lat 2006-2011, poszukując doniesień konferencyjnych dotyczących włączonych badań klinicznych z randomizacją opisujących uaktualnione, lub istotne dodatkowe wyniki z tych badań. W wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych, nie odnaleziono żadnych abstraktów wnoszących nowe informacje do odnalezionych prób klinicznych.

Na diagramie poniżej przedstawiono proces wyszukiwania publikacji wraz z liczbą rekordów wykluczonych na każdym z etapów.

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



2.4.1 Opis metodyki włączonych badań z randomizacją

Spśród odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego publikacji, do analizy skuteczności włączono siedem prób klinicznych z randomizacją opisanych w dziesięciu publikacjach – *ETOPA* (Ayres 2004 i Niven 2008), *INNOVATE* (Humbert 2005 oraz Humbert 2008), *QUALITX* (Rubin 2012), *Chanez 2010*, *Hanania 2011*, *EXALT* (Bousquet 2011 i Siergiejko 2011) oraz *Hoshino 2012*. W badaniach oceniano efektywność kliniczną omalizumabu u pacjentów z ciężką przewlekłą astmą alergiczną, niekontrolowaną pomimo optymalnego leczenia standardowego. W przypadku badania *ETOPA*, analizowano jedynie dane z publikacji *Niven 2008*, w której przedstawiono analizę *post hoc* podgrupy pacjentów dokładnie odpowiadającej wskazaniom do stosowania omalizumabu, i zbliżonej do chorych włączonych do pozostałych badań. Wszystkie próby kliniczne były badaniami z randomizacją, jednak podwójne zaślepienie zastosowano tylko w trzech: *INNOVATE*, *Chanez 2010* i *Hanania 2011*, i w tym celu w grupach kontrolnych wprowadzono placebo dopasowane do omalizumabu. We wszystkich badaniach wszyscy chorzy otrzymywali najlepszą standardową opiekę medyczną (BSC, z ang. *Best Standard Care*) zgodnie z uznanymi wytycznymi.

Włączone badania miały na celu wykazanie wyższości (ocena *superiority*) omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej w porównaniu do terapii standardowej bez omalizumabu.

Badania prowadzono w wielu ośrodkach na całym świecie, jedynie w *Hoshino 2012* nie przedstawiono wyraźnie informacji o liczbie ośrodków, jednak na podstawie informacji z publikacji można wnioskować, że badanie to prowadzono w jednym szpitalu w Japonii.

Zestawienie metodyki analizowanych badań przedstawiono poniżej (Tabela 25).

Tabela 25. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności omalizumabu.

Badanie	RCT	Cel	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ETOPA</i> (Niven 2008, Ayres 2004)	Tak	ocena wyższości OMA nad BSC	Brak	52 tyg.	BSC	1 (R1; B0; W0)	IIA	49 (5 krajów europejskich)	Novartis
<i>INNOVATE</i> (Humbert 2005, Humbert 2008)	Tak	ocena wyższości OMA nad BSC	Podwójne	28 tyg.	Placebo + BSC	5 (R2; B2; W1)	IIA	108 (14 krajów)	Novartis
<i>QUALITX</i> (Rubin 2012)	Tak	ocena wyższości OMA nad BSC	Brak	20 tyg.	BSC	2 (R1; B0; W1)	IIA	wieloośrodkowe (Brazylia)	Novartis

Badanie	RCT	Cel	Zaśle- pienie	Okres obser- wacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad	Klasyfi- kacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Chanez 2010</i>	Tak	ocena wyższości OMA nad BSC	Po- dwójne	16 tyg.	Placebo + BSC	5 (R2; B2; W1)	IIA	6 (Francja)	Novar- tis
<i>Hanania 2011</i>	Tak	ocena wyższości OMA nad BSC	Po- dwójne	48 tyg.	Placebo + BSC	5 (R2; B2; W1)	IIA	197 (193 w USA i 4 w Kanadzie)	Genen- tech i Novar- tis
<i>EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011)</i>	Tak	ocena wyższości OMA nad BSC	Brak	32 tyg.	BSC	3 (R2; B0; W1)	IIA	106 (14 krajów)	Novar- tis
<i>Hoshino 2012</i>	Tak	ocena wyższości OMA nad BSC	Brak	16 tyg.	BSC	2 (R1; B0; W1)	IIA	1 (Japonia)*	nie podano infor- macji

* w publikacji nie podano wyraźnie w ilu ośrodkach prowadzono badanie, jednak można wywnioskować, że próba miała miejsce w jednym szpitalu w Japonii;

OMA omalizumab;
BSC optymalna terapia standardowa.

Badania różniły się pod względem długości okresu obserwacji – najdłużej trwały próby *ETOPA* i *Hanania 2011* (52 i 48 tygodni), w *EXALT* i *INNOVATE* obserwacja w fazie z randomizacją wynosiła odpowiednio 32 i 28 tygodni, a pozostałe badania były o połowę krótsze, 20 tygodni w *QUALITX* i 16 tygodni w *Chanez 2010* oraz *Hoshino 2012*. W większości badań (z wyjątkiem *QUALITX* i *Chanez 2010*) okresy te zostały poprzedzone fazą wstępną (*run-in*), która trwała 4 tygodnie w przypadku badania *ETOPA*, 8 tygodni w badaniach *INNOVATE*, *EXALT* i *Hoshino 2012* (dwa pierwsze dodatkowo poprzedzonego tygodniową fazą skryningu), a w *Hanania 2011* faza wstępna wynosiła od 2 do 4 tygodni. W badaniu *INNOVATE* wyróżniono w sumie 4 fazy badania: 7 dniową fazą skryningu, 8 tygodniową fazą wstępną (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), 28 tygodniową główną fazą badania, oraz 16 tygodniową fazą dodatkową, w której oceniano chorych po zaprzestaniu podawania omalizumabu (w publikacji nie przedstawiano wyników dla tego ostatniego okresu). W próbie *Hoshino 2012* obecna była 8-tygodniowa faza wstępna, w czasie której dopasowywano dawkę wziewnych kortykosteroidów, tak aby objawy astmy utrzymywały się na poziomie nasilenia akceptowalnym zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy. Od tego momentu (druga połowa fazy wstępnej) wszelkie zmiany dawkowania leków (ICS i LABA) były zabronione. Także w próbie *EXALT* w ciągu pierwszych 4 tygodni fazy wstępnej terapia przeciw astmie była optymalizowana według wytycznych GINA 2004 i wprowadzano terapię 4. stopnia, po tym czasie zabroniona była jakakolwiek zmiana dawkowania leków, a chorzy musieli wykazywać niewystarczającą kontrolę choroby pomimo terapii. Natomiast w badaniu *Hanania 2011*

w trakcie fazy wstępnej dawkowanie leków na astmę nie było 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). Chorzy samodzielnie monitorowali i notowali w dziennikach objawy choroby oraz zużycie leków ratunkowych, oraz codziennie samodzielnie mierzyli i zapisywali wartość PEF. Badania oprócz fazy z randomizacją zawierały dodatkowe fazy, opisane w tabeli poniżej (Tabela 26).

Tabela 26. Opis poszczególnych faz badań włączonych do oceny efektywności omalizumabu.

Badanie	Skryning	Faza wstępna	Główna faza z randomizacją	Faza dodatkowa
ETOPA	obecny	4 tyg.	52 tyg.	-
INNOVATE	7 dni	8 tyg.	28 tyg.	16 tyg.
QUALITX	obecny	-	20 tyg.	-
Chanez 2010	obecny	-	16 tyg.	-
Hanania 2011	obecny	2 do 4 tyg.	48 tyg.	-
EXALT	7 dni	8 tyg.	32 tyg.	-
Hoshino 2012	bd.	8 tyg.	16 tyg.	-

W przypadku badań *ETOPA*, *QUALITX*, *Chanez 2010*, *EXALT* pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1, rozdzielając ich do dwóch grup: otrzymujących omalizumab oraz BSC, oraz tych otrzymujących wyłącznie BSC (lub także placebo w próbach z podwójnym zaślepieniem). W pozostałych badaniach (*INNOVATE*, *Hanania 2011*, *Hoshino 2012*), pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej omalizumab (oraz BSC) oraz do grupy otrzymującej BSC (oraz ewentualnie placebo), w stosunku 1:1. W badaniu *INNOVATE* w procesie randomizacji centralnej uwzględniono czynniki stratyfikacji, takie jak kraj pochodzenia, oraz rodzaj stosowanych dodatkowych leków przeciwko astmie: (I) pacjenci nie otrzymujący teofiliny, doustnych agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych [β_2 -agonistów], leków antyleukotrienowych oraz przewlekle doustnych steroidów; (II) pacjenci otrzymujący teofilinę, lub β_2 -agonistów, lub leki antyleukotrienowe, ale nie otrzymujący doustnych steroidów; (III) pacjenci otrzymujący doustne steroidy. Z kolei w *Hanania 2011* w procesie dynamicznej randomizacji (wdrożonej za pomocą interaktywnego systemu głosowego) uwzględniono następujące czynniki stratyfikacyjne: ośrodek, wyjściowe charakterystyki chorych (z ang. *overall balance*), schematy dawkowania interwencji, leki stosowane w terapii astmy, tj. grupa M1: wziewne kortykosteroidy (ICS) + długo działające β_2 -agoniści (LABA); grupa M2: ICS + LABA + ≥ 1 dodatkowy lek mający na celu uzyskanie kontroli astmy; grupa M3: ICS + LABA + doustne kortykosteroidy (OCS). W publikacji opisującej badanie

EXALT podano, że randomizacja wykonana była za pomocą losowo generowanych liczb, wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego, a czynnikiem stratyfikacyjnym był status stosowania terapii podtrzymującej doustnymi kortykosteroidami. W *Chanez 2010* zastosowano centralną randomizację, z ośrodkiem badania stanowiącym czynnik stratyfikacyjny. W pozostałych próbach (*ETOPA*, *QUALITX*, *Hoshino 2012*) nie przedstawiono szczegółów dotyczących sposobu procesu randomizacji.

Trzy z siedmiu badań (*INNOVATE*, *Chanez 2010*, *Hanania 2011*) uzyskały maksymalną ocenę jakości – 5 punktów w skali Jadad. Pozostałe badania, ze względu na brak wprowadzenia zaślepienia, charakteryzowały się słabszą jakością – próba EXALT uzyskała 3 punkty, badania *QUALITX* i *Hoshino 2012* z powodu braku opisu procesu randomizacji miały dodatkowo obniżoną punktację do 2, a *ETOPA* uzyskała tylko 1 punkt, ponieważ nie przedstawiono w niej również opisu przepływu chorych przez badanie (chodzi o podgrupę chorych przedstawioną w publikacji *Niven 2008*). W poniższej tabeli (Tabela 27) przedstawiono szczegółową ocenę jakości badań według skali Jadad.

Tabela 27. Wynik oceny jakości badań porównujących omalizumab dodany do standardowej terapii medycznej ze standardową terapią medyczną według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>ETOPA</i>	tak	brak opisu procesu randomizacji	brak zaślepienia	-	nie
<i>INNOVATE</i>	tak	randomizacja centralna, czynniki stratyfikacji: kraj pochodzenia, rodzaj stosowanych dodatkowych leków przeciwko astmie	podwójne	dopasowane placebo podawane w celu utrzymania zaślepienia	tak
<i>QUALITX</i>	tak	brak opisu procesu randomizacji	brak zaślepienia	-	tak
<i>Chanez 2010</i>	tak	randomizacja centralna, czynniki stratyfikacji: ośrodek	podwójne	roztwór soli fizjologicznej (placebo), podawany z taką samą częstością i w tej samej objętości jak lek	tak
<i>Hanania 2011</i>	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	tak
<i>EXALT</i>	tak	randomizacja przy użyciu losowo generowanych liczb (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacji: stosowanie terapii podtrzymującej OCS	brak zaślepienia	-	tak
<i>Hoshino 2012</i>	tak	brak opisu procesu randomizacji	brak zaślepienia	-	tak

We włączonych badaniach w trakcie poszczególnych wizyt kontrolnych oceniano parametry spirometryczne i laboratoryjne oraz działania niepożądane, a w niektórych zastosowano również dzienniczki służące ocenie subiektywnych punktów końcowych (zużycie leków ratunkowych, jakość życia).

Sponsorem ocenianych w niniejszym raporcie badań klinicznych była firma Novartis Pharma AG, a próby *Hanania 2011* także firma Genentech. W publikacji *Hoshino 2012* nie przedstawiono informacji o sposobie finansowania badania.

2.4.2 Charakterystyka populacji włączonej do badań z randomizacją

2.4.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją

We wszystkich badaniach włączano pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą, niedostatecznie kontrolowaną za pomocą terapii zgodnej z wytycznymi GINA (*INNOVATE*, *QUALITX*, *Chanez 2010*, *EXALT*, *Hoshino 2012*), NAEPP (*Hanania 2011*) lub NHLBI (*ETOPA*, populację dokładnie odpowiadającą populacji z pozostałych prób, czyli pacjentów wyłącznie z ciężką, niekontrolowaną astmą, pomimo zastosowania wysokiej dawki steroidów wziewnych i długo działających beta₂-agonistów, przedstawiono w analizie *post hoc* podgrupy badania *ETOPA*, opisanej w publikacji *Niven 2008*).

W badaniu *INNOVATE* zaznaczono, że leczenie musiało obejmować 4. krok wg GINA; tj. dipropionian beklometazonu (lub jego odpowiednik) w dawce > 1000 µg/dzień, oraz długo działające leki będące agonistami receptorów β₂-adrenergicznych (długo działające beta₂-mimetyki, beta₂-agoniści lub LABA, z ang. *Long Acting Beta Agonist*). Takie samo kryterium zastosowano w badaniu *Chanez 2010*. Natomiast próg dawki tego leku był mniejszy w przypadku badania *ETOPA* i wyniósł ≥ 400 µg/dzień (osoby poniżej 18 roku życia) lub ≥ 800 µg/dzień (osoby dorosłe), jednak w podgrupie pacjentów analizowanej w publikacji *Niven 2008* znaleźli się wyłącznie pacjenci otrzymujący > 1000 µg/dzień dipropionianu beklometazonu (lub jego odpowiednika) oraz LABA, czyli zgodni z populacją *INNOVATE* i *Chanez 2010*. Do badania *EXALT* włączano chorych stosujących BDP w dawce ≥ 800 µg/dzień, jednak w trakcie fazy wstępnej terapia przeciw astmie była optymalizowana według wytycznych GINA 2004 i wprowadzano terapię 4. stopnia i chorzy musieli wykazywać niewystarczającą kontrolę choroby pomimo stosowania dawki BDP > 1000 µg/dziennie. W pozostałych próbach również kryteria wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS) oparto na dawkowaniu flutykazonu (lub jego odpowiednika) – w *Hanania 2011* wymagano stosowania dawki ≥ 1000 µg/dziennie, w *QUALITX* ≥ 500 µg/dziennie, a do próby *Hoshino 2011* włączano chorych z objawami astmy w trakcie leczenia średnią dawką ICS (≥ 400 µg/dziennie), jednak włączeni pacjenci stosowali dawki prawie dwukrotnie większe, co odpowiada wysokim dawkom ICS. Ponadto w każdej z prób chorzy otrzymywali również terapię

LABA, w *Hanania 2011* sprecyzowano, że był to salbutamol lub formoterol, odpowiednio w dawce 50 µg i 12 µg oba 2 razy dziennie.

Pomimo optymalnego leczenia 4 kroku wg GINA u chorych nie występowała kontrola astmy, zdefiniowana w badaniu *ETOPA* jako ≥ 1 nieplanowana wizyta na oddziale pomocy doraźnej, lub hospitalizacja związana z astmą, oraz ≥ 1 okres dodatkowego stosowania doustnych kortykosteroidów, związanych z astmą, w przeciągu roku poprzedzającego badanie. W przypadku drugiego badania kryteria określające niedostateczną kontrolę choroby obejmowały przynajmniej 2 zaostrzenia astmy, wymagające użycia systemowych kortykosteroidów, lub 1 poważne zaostrzenie astmy ($PEF/FEV_1 < 60\%$ najlepszego osobistego wyniku, wymagane systemowe kortykosteroidy) prowadzące do hospitalizacji lub wizyty na oddziale pomocy doraźnej, w przeciągu roku poprzedzającego ocenę. Także w *Chanez 2010*, *Hanania 2011* i *EXALT* włączano chorych, u których odnotowano ciężkie zaostrzenia astmy wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów, lub hospitalizacji bądź wizyty w oddziale pomocy doraźnej w *Chanez 2010*. Ponadto w badaniach *Chanez 2010*, *Hanania 2011* i *Hoshino 2012* sprecyzowano, że chorzy musieli wykazywać objawy dzienne (w pierwszym z nich przynajmniej 4 dni w tygodniu, w pozostałych wymagające użycia leków ratunkowych przynajmniej w 2 dniach tygodniowo) oraz objawy nocne (przynajmniej jedno wybudzenie w ciągu tygodnia). W próbie *QUALITX* nie zdefiniowano kryteriów braku kontroli choroby. Ponadto, w badaniach *INNOVATE*, *Hanania 2011* i *EXALT* włączani pacjenci musieli wykazywać FEV_1 od $\geq 40\%$ do $< 80\%$ przewidywanej normalnej wartości, a w *Chanez 2010* $< 80\%$.

Tylko w próbie *Chanez 2010* zaznaczono, że chorzy musieli być pełnoletni (≥ 18 lat), w pozostałych badaniach włączano pacjentów w wieku od 12 do 75 lat.

W czterech badaniach (*ETOPA*, *INNOVATE*, *EXALT*, *Hoshino 2012*), u wszystkich włączonych chorych występowała odwracalność obturacji oskrzeli $\geq 12\%$ natężonej objętości wydechowowej pierwszosekundowej (FEV_1) 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) – w pozostałych nie wprowadzono takiego kryterium selekcji. We wszystkich badaniach wymagano, by pacjenci mieli dodatni wynik skórny testu punktowego dla przynajmniej 1 całorocznego alergenu (w *ETOPA* dla przynajmniej dwóch klinicznie istotnych). Całkowite stężenie przeciwciał IgE w surowicy powinno zawierać się w przedziale 30-700 IU/ml; dodatkowo w badaniach *QUALITX*, *EXALT* i *Hanania 2011* włączano chorych o masie ciała w zakresie 20-150 kg (w ostatnim minimalna masa ciała była większa – 30 kg), a w *ETOPA*, *Chanez 2010* i *Hoshino 2012* zaznaczono, że masa ciała pacjenta powinna być odpowiednią dla optymalnego stosowania omalizumabu. Pozostałe kryteria selekcji wraz ze szczegółowym opisem przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do analizowanych badań klinicznych RCT.

Badanie Kryterium	ETOPA	INNOVATE	QUALITX	Chanex 2010	Hanania 2011	EXALT	Hoshino 2011
Jednostka chorobowa	przewlekła (> 2 lata), umiarkowana do ciężkiej ² , alergiczna astma (wg wytycznych NHLBI)	przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma oskrzelowa	przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma	przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna	przewlekła (≥ 1 rok), ciężka, niekontrolowana astma alergiczna (wg wytycznych NAEPP)	przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna	przewlekła, ciężka, niekontrolowana astma alergiczna
Aktualna terapia standardowa	BDP (lub odpowiednik) w dawce ≥ 800 µg/dzień (dorośli) +/- LABA ³	BDP w dawce > 1000 µg/dzień i LABA (4. stopień leczenia wg GINA)	ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 500 µg/dzień) i LABA	BDP w dawce > 1000 µg/dzień i LABA	ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 1000 µg/dzień) i LABA (salbutamol 50 µg 2 × dziennie lub formoterol 12 µg 2 × dziennie)	BDP w dawce ≥ 800 µg/dzień (> 1000 µg/dzień w fazie wstępnej) i LABA	ICS (ekwiwalent flutykazonu ≥ 400 µg/dzień ⁸) i LABA
Kryteria braku kontroli choroby	słaba kontrola (≥ 1 nagłych wizyt w SOR/ hospitalizacji oraz ≥ 1 przypadków konieczności użycia dodatkowych OCS w poprzednim roku)	utrzymujące się objawy; ≥ 2 zaostrzenie astmy wymagające SCS mimo wysokich dawek ICS i LABA; lub 1 ciężkie zaostrzenie (PEF/FEV ₁ < 60% indywidualnej najwyższej wartości wymagający SCS) prowadzące do hospitalizacji lub wizyty w SOR w poprzednim roku	brak kontroli choroby pomimo stosowania terapii	częste dzienne objawy (≥ 4 dni w tyg.) lub wybudzenia nocne (średnio ≥ 1 tyg.); wielokrotne ciężkie zaostrzenia astmy (≥ 2); ciężkie zaostrzenia astmy wymagające SCS lub hospitalizacji/wizyty w SOR w poprzednim roku	trwałe objawy (użycie leków ratunkowych ≥ 2 dni tygodniowo), wybudzenia nocne (≥ 1 tyg.) na 4 tygodnie przed skryningiem; ≥ 1 udokumentowane zaostrzenie astmy wymagające SCS w poprzednim roku	niewystarczająca kontrola astmy wg GINA 2004; ≥ 2 zaostrzenie astmy wymagające SCS mimo wysokich dawek ICS i LABA w ciągu 3 lat przed skryningiem; ≥ 1 ciężkie zaostrzenie w poprzednim roku	trwałe objawy pomimo leczenia wysokimi dawkami ICS i LABA (użycie leków ratunkowych ≥ 2 dni tygodniowo, wybudzenia nocne ≥ 1 tyg.)
Wiek	12-75 lat	12-75 lat	12-75 lat	≥ 18 lat	12-75 lat	12-75 lat	12-75 lat
Wynik testu skórniego	dotadni dla ≥ 2 klinicznie istotnych alergenów	dotadni dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu (na który ekspozycja możliwa była w trakcie badania)	dotadni dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu	dotadni dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu	dotadni dla ≥ 1 istotnego całorocznego wziewnego alergenu (psa, kota, karalucha lub roztocza kurzu) w trakcie 12 mies. przed	dotadni dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenu	dotadni dla ≥ 1 częstego, całorocznego wziewnego alergenu

Badanie Kryterium	ETOPA	INNOVATE	QUALITX	Chanéz 2010	Hanania 2011 skryningiem	EXALT	Hoshino 2011
Całkowite stężenie IgE w surowicy	30-700 IU/ml ⁴	30-700 IU/ml	30-700 IU/ml	30-700 IU/ml	30-700 IU/ml ⁴	30-700 IU/ml ⁴	30-700 IU/ml
Próba odwracalności obturacji¹	wymagana	wymagana	-	-	-	wymagana	wymagana
% wartości należnej FEV₁	-	40-80%	-	< 80%	40-80%	40-80%	-
Wykluczające schorzenia towarzyszące oraz inne zdarzenia medyczne	aktywne choroby płuc ⁵ , poważne schorzenia ogólnoustrojowe, upośledzenie odporności	leczenie zaostrzeń astmy w czasie 4 tyg. przed randomizacją	zaburzenia psychiatryczne, ciężkie reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki, nadwrażliwość na omalizumab	leczenie zaostrzeń astmy w czasie 4 tyg. przed randomizacją; reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki; niekontrolowane choroby przewlekłe (w tym rak)	zaostrzenia astmy wymagające intubacji w czasie 12 mies. przed randomizacją lub zaostrzenia wymagające SCS (lub zwiększenia dawki wyjściowych OCS) w ciągu 30 dni przed skryningiem; aktywne choroby płuc ⁵	reakcje anafilaktyczne na jedzenie lub leki (w tym antybiotyki); astma wywołana aspiryną lub NLPZ; aktywne choroby płuc ⁵ ; istotne choroby towarzyszące	leczenie zaostrzeń astmy w czasie 4 tyg. przed randomizacją
Leki wykluczające udział	-	omalizumab, a także metotreksat, sole złota, troleandomycyna, cyklosporyna w trakcie poprzednich 3 mies.	SCS (z przyczyn innych niż astma), metotreksat, sole złota, cyklosporyna lub inne immunosupresanty lub β_2 -agonistów w trakcie poprzednich 3 mies.	omalizumab	omalizumab w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem	omalizumab; SCS z innych niż astma przyczyn; antagoniści β -adrenergiczni; immunosupresanty, leki przeciwocholinergiczne lub terapia odczulająca w stabilnej podtrzymującej dawce krócej niż 3 mies. przed pierwszą wizytą	omalizumab
Palenie tytoniu	≥ 10 paczko-lat – czynnik wykluczający	≥ 10 paczko-lat oraz osoby palące – czynnik wykluczający	-	> 20 paczko-lat – czynnik wykluczający	≥ 10 paczko-lat – czynnik wykluczający	> 10 paczko-lat – czynnik wykluczający	-

Badanie Kryterium	ETOPA	INNOVATE	QUALITX	Chanex 2010	Hanania 2011	EXALT	Hoshino 2011
Ciąża lub karmienie piersią	czynnik wykluczający ⁶	-	-	-	-	czynnik wykluczający ⁷	-
Inne kryteria selekcji	-	-	masa ciała 20-150 kg; zdolność do wypełnienia kwestionariusza AQLQ	odpowiedni poziom IgE w surowicy i masa ciała – wg tabel dawkowania omalizumabu	masa ciała 30-150 kg	masa ciała 20-150 kg; nieprawidłowe ECG lub wartości parametrów laboratoryjnych	20% spadek FEV ₁ spowodowany metacholiną o stężeniu < 8 mg/ml; wykluczano chorych wymagających dawki omalizumabu > 750 mg co 4 tyg. ⁹

¹ poprawa FEV₁ ≥ 12% w ciągu 30 minut od inhalacji salbutamolem (w dawce 400 µg podawanej za pomocą inhalatora lub w dawce 5 mg podawanej za pomocą nebulizatora);
² w niniejszym raporcie uwzględniono podgrupę chorych z ciężką postacią astmy (opisaną w publikacji *Niven 2008*);
³ w podgrupie uwzględnionej w niniejszym raporcie (opisanej w publikacji *Niven 2008*) dawka BDP u wszystkich chorych wynosiła > 1000 µg, ponadto wszyscy chorzy stosowali LABA;
⁴ podwyższony poziom IgE w surowicy wynikający z innych przyczyn niż alergia (atopia w *ETOPA*) stanowił czynnik wykluczający z udziału w badaniu;
⁵ inne niż astma alergiczna;
⁶ pacjentki w wieku rozrodczym musiały stosować powszechnie uznane metody antykoncepcji;
⁷ również podejrzenie ciąży;
⁸ w rzeczywistości wartość ta wyjściowo wynosiła u chorych prawie dwukrotnie więcej;
⁹ dawka ustalana na podstawie poziomu IgE w surowicy i masy ciała chorego;
BDP dipropionian beklometazonu;
LABA długo działające leki będące agonistami receptorów β₂-adrenergicznych (z ang. *Long Acting Beta Agonist*);
CS kortykosteroidy;
ICS wziewne kortykosteroidy;
SCS kortykosteroidy systemowe;
NLPZ niesteroidowe leki przeciwzapalne.

2.4.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem do badań włączono 2008 chorych, z czego 873 otrzymywało standardową terapię, a pozostałe 1135 miało dodatkowo podawany omalizumab. Największym pod względem włączonej populacji było badanie *Hanania 2011*, w którym ocenie poddano 848 chorych. W próbach *INNOVATE* i *EXALT* oceniano po około 400 chorych, w *ETOPA* i *QUALITX* około 100, a badania *Chanez 2010* i *Hoshino 2012* były małymi próbami, w których włączono odpowiednio 31 i 30 chorych.

W badaniach *Chanez 2010*, *ETOPA*, *QUALITX*, *Hoshino 2012* chorzy poddani randomizacji (populacja ITT) włączeni zostali do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Z kolei w próbie *Hanania 2011* w analizach uwzględniono chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków (omalizumab i placebo) – w analizie skuteczności zgodnie z przydziałem randomizacji, w analizie bezpieczeństwa zgodnie z aktualnie przyjętą interwencją (jeden chory przypisany do grupy omalizumabu otrzymał placebo zamiast tego leku). Natomiast w badaniu *ETOPA* randomizacji poddano 312 pacjentów, rozdzielając ich do dwóch grup (otrzymujących omalizumab oraz BSC), liczących odpowiednio 206 oraz 106 osób. Spośród tych pacjentów, 164 (52,6%) (115 w grupie omalizumabu oraz 49 w grupie kontrolnej) spełniało kryteria kwalifikujące ich do podgrupy ocenianej w publikacji *Niven 2008* (chorzy z ciężką astmą, niekontrolowaną pomimo wysokich dawek ICS i LABA). Ponadto w badaniu tym 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 $\geq 0,5$ punktu). Populacja ta składała się z 71 pacjentów (70% ze 102 pacjentów z grupy omalizumabu, u których możliwa była ocena odpowiedzi na leczenie). Nie stwierdzono różnic w charakterystykach wyjściowych pomiędzy subpopulacją osób odpowiadających na leczenie omalizumabem, a populacją osób nie odpowiadających; w publikacji nie przedstawiono jednak danych na temat tych charakterystyk.

W próbie *EXALT* analiza skuteczności wykonana została w populacji mITT, składającej się z pacjentów poddanych randomizacji, którzy mieli wykonany przynajmniej jeden pomiar skuteczności oprócz wyjściowego – w badaniu jeden chory z grupy omalizumabu nie otrzymał tego leku, a 3 chorych z grupy kontrolnej otrzymało omalizumab, ponadto dwóch chorych nie poddanych randomizacji otrzymało omalizumab, jednak zostali wykluczeni z analizy skuteczności. Populacja mITT obejmowała 400 chorych (omalizumab n = 272, kontrola n = 128); do bezpieczeństwa włączono dodatkowo dwóch chorych nie poddanych randomizacji, którzy otrzymali omalizumab (omalizumab n = 274, kontrola n = 128); natomiast populacja zgodna z otrzymanym leczeniem obejmowała 406 chorych (omalizumab n = 275, kontrola n = 131). W badaniu tym wykonano analizę w podgrupie chorych stosujących

doustne kortykosteroidy (OCS) przed badaniem i w trakcie fazy wstępnej (z ang. *run-in*); autorzy oceniali wpływ omalizumabu na możliwość zmniejszenia dawki OCS. W publikacji *Siergiejko 2011* przedstawiono wyniki tej analizy wraz z charakterystyką ocenianej podgrupy – w grupie omalizumabu włączono $n = 59$ chorych, w kontroli $n = 23$ (22% chorych z grupy omalizumabu i 18% chorych z grupy kontrolnej). Ponadto, autorzy badania zaplanowali wykonanie analizy w podgrupie chorych uzyskujących odpowiedź (według GETE, ocena lekarzy) na leczenie w 16. tygodniu.

Z kolei w badaniu *INNOVATE*, 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; tak więc ostatecznie wyróżniono tzw. populację PITT (z ang. *primary ITT*), obejmującą 419 (87%) osób spełniających nowe kryteria ($n = 209$ w grupie omalizumabu, oraz $n = 210$ w grupie otrzymującej placebo) – w publikacji opisującej to badania (*Humbert 2005*) przedstawiono wyniki tylko dla populacji PITT. Zmiany wprowadzono do protokołu zgodnie z poradą Europejskiego Komitetu do Spraw Produktów leczniczych (*European Union Committee on Proprietary Medicinal Products*), i uwzględniały uaktualnione wytyczne GINA. W stosunku do uaktualnionego protokołu, starsza wersja pozwalała na rekrutację pacjentów bezpośrednio po hospitalizacji, zmiany w dawkowaniu leków przeciwko astmie (w tym wziewne kortykosteroidy oraz LABA) były dozwolone, nie było konieczne przeprowadzenie okresu wstępnego badania, oraz wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów zostały ustalone na ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ BDP oraz ≥ 400 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ flutykazonu. Kryteria selekcji przedstawione w rozdziale powyżej (Tabela 28) oraz wyjściowa charakterystyka chorych zamieszczona poniżej (Tabela 29) dotyczyły uaktualnionego protokołu badania. W badaniu tym w analizie bezpieczeństwa uwzględniono chorych, którzy otrzymali leczenie.

Charakterystyki wyjściowe analizowanych chorych były podobne w wyróżnionych grupach ocenianych badań. Dodatkowo, w próbie *ETOPA* nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów, zarówno w populacji ITT jak również w przypadku podgrupy chorych z niekontrolowaną astmą pomimo leczenia wg 4. kroku GINA, subpopulacja ta nie różniła się także od ogólnej populacji badania *ETOPA*. Podobnie, autorzy badania *EXALT* zaznaczyli, że nie stwierdzono istotnych różnic w charakterystykach wyjściowych podgrupy chorych stosujących OCS (analiza *post hoc* przedstawiona w publikacji *Siergiejko 2011*), oraz że subpopulacja ta nie różniła się od populacji ogólnej badania. W przypadku próby klinicznej *INNOVATE*, w populacji PITT również nie stwierdzono różnic w większości charakterystyk wyjściowych pomiędzy badanymi grupami, z wyjątkiem wywiadu w kierunku zaostrzeń astmy (różnice te uwzględniono w analizie głównego punktu końcowego). Ponadto autorzy podają, że populacja ITT była zbliżona do PITT, pod względem charakterystyk wyjściowych

oraz wyników, ale te nie zostały przedstawione. W publikacji *Chanez 2010* nie podano informacji o różnicach w wyjściowych charakterystykach analizowanych chorych.

W tabeli poniżej (Tabela 29) przedstawiono zestawienie wyjściowych charakterystyk pacjentów włączonych do badań (w przypadku badania *ETOPA* przedstawiono jedynie podgrupę opisaną w badaniu *Niven 2008*) branych pod uwagę w ocenie skuteczności klinicznej.

Tabela 29. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów włączonych do analizowanych badań klinicznych.

Parametr	Grupa [^]	ETOPA	INNOVATE	QUALITX	Chanez 2010	Hanania 2011	EXALT	Hoshino 2012
Liczba włączonych chorych	OMA	115	209	78	20	427	272	14
	BSC	49	210	38	11	421	128	16
Średnia wieku (SD) [lata]	OMA	38,7 (15,52)	43,4 (13,29)	43,8 (13,1)	45,7 (13,30)	43,7 (14,3)	45,6 (13,04)	52,9 (11,4)
	BSC	39,3 (13,39)	43,3 (13,49)	45,2 (12,28)	50,6 (16,31)	45,3 (13,9)	45,7 (12,57)	51,2 (18,7)
Liczba mężczyzn (%)	OMA	29 (25,2%)	68 (32,5%)	18 (23,1%)	6 (30%)	165 (38,6%)	89 (32,7%)	3 (21,4%)
	BSC	15 (30,6%)	72 (34,3%)	9 (23,7%)	6 (54,5%)	126 (29,9%)	52 (40,6%)	4 (25,0%)
Średni % wartości należnej FEV ₁ (SD)	OMA	65,6% (20,45%)	61,0% (14,42%)	bd.	61,3% (14,83%)	65,4% (15,2%)	63,0% (12,41%)	65,3% (13,9%)
	BSC	64,1% (19,17%)	61,6% (13,83%)	bd.	66,6% (11,38%)	64,4% (13,9%)	61,1% (13,37%)	68,4% (12,2%)
Średnia odwracalność obturacji (SD)	OMA	bd.	28,9% (23,27)	bd.	bd.	bd.	24,7% (13,75)	bd.
	BSC	bd.	24,5% (23,27)	bd.	bd.	bd.	21,3% (12,44)	bd.
Średni poranny PEF (SD)	OMA	bd.	299 (102,3)	bd.	bd.	bd.	bd.	223,6 (116,9)
	BSC	bd.	311 (102,4)	bd.	bd.	bd.	bd.	239,6 (57,3)
Średnie stężenie IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	OMA	bd.	197,6 (145,2)	218,8 (165)	202,0 (129,12)	178,7 (134,5)	233,3 (153,43)	248,0 (170,3)
	BSC	bd.	189,6 (153,1)	249,2 (197)	253,3 (189,03)	175,1 (133,7)	231,4 (149,86)	282,0 (192,5)
Średnia dawka BDP* (SD) [µg/dzień]	OMA	2803,0 (1436,16)	2359,0 (1210,0)	bd.	3712 (1042,7)	bd.	2049 (1005,9)	791,4 (246,4)**
	BSC	2969,4 (1433,99)	2301,0 (978,0)	bd.	3272 (1348,4)	bd.	1894 (953,0)	862,5 (305,2)**
4. stopień nasilenia astmy wg GINA (2002) – n (%)	OMA	115 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	BSC	49 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Leczenie 4. kroku wg GINA (2002) – n (%)	OMA	115 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	BSC	49 (100%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Średnia ocena	OMA	19,1 (10,2)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Parametr	Grupa [^]	ETOPA	INNOVATE	QUALITX	Chanez 2010	Hanania 2011	EXALT	Hoshino 2012
objawów wg Wasserfallen (SD)	BSC	17,5 (9,44)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	OMA	bd.	23,3 (15,23)	31,7 (16,3)	bd.	22,8 (15,4)	bd.	16,3 (11,5)
	BSC	bd.	22,7 (14,72)	33,1 (16,9)	bd.	24,7 (15,8)	bd.	10,9 (7,2)
Wcześniejsze leczenie – n (%)	OMA	AC: 14 (12,2%) AH: 4 (3,5%) AL: 40 (34,8%) ICS: 115 (100%) LABA: 112 (97,4%) SABA: 113 (98,7%) X: 33 (28,7%)	ICS +LABA: 209 (100%) AL.: 74 (35,4%) X: 64 (30,6%) OCS: 49 (23,4%) OBA: 1 (0,5%)	bd.	ICS: 20 (100%) LABA: 20 (100%) OCS: 3 (15%) X: 1 (5%) AL: 8 (40%) AC: 6 (30%)	M1: 151 (35,4%) M2: 203 (47,5%) M3: 73 (17,1%)	LABA: 271 (99,6%) SABA: 254 (93,4%) ICS: 271 (99,6%) SCS: 61 (22,4%)	LABA: 14 (100%) AL: 10 (71%) X: 6 (43%) OCS: 4 (29%)
	BSC	AC: 10 (20,4%) AH: 3 (6,1%) AL: 20 (40,8%) ICS: 49 (100%) LABA: 49 (100%) SABA: 46 (93,9%) X: 11 (22,4%)	ICS +LABA: 210 (100%) AL.: 72 (34,3%) X: 51 (24,3%) OCS: 42 (20,0%) OBA: 3 (1,4%)	bd.	ICS: 11 (100%) LABA: 11 (100%) OCS: 4 (36,4%) X: 1 (9,1%) AL: 4 (36,4%) AC: 6 (54,5%)	M1: 159 (37,8%) M2: 191 (45,4%) M3: 71 (16,9%)	LABA: 128 (100,0%) SABA: 117 (91,4%) ICS: 128 (100,0%) SCS: 27 (21,1%)	LABA: 16 (100%) AL: 12 (75%) X: 7 (44%) OCS: 5 (31%)
Profil kontroli choroby w poprzednim roku – n (%) lub średnia (SD)	OMA	≥1 SOR: 105 (91,3%) ≥1 H: 54 (47,0%) Lb OCS: 115 (100%) Lk OCS: 4,1 (3,49) Lb dni: 47,0 (76,62)	H: 83 (39,7%) OIM: 22 (10,5%) SOR: 118 (56,5%) MW: 29 (13,9%) Lb SOR: 1,68 (2,61) Lb POZ: 4,9 (5,66) Lb dni: 27,7 (48,59) Lb ZA: 2,64 (1,56)	bd.	Lb ZA: 4,7 (3,33) H: 0,9 (2,03) SOR: 0,9 (1,42) Lb POZ: 3,9 (2,94) Lb dni: 49,4 (119,40) OIM: 2 (10) MW: 0	Lb ZA: 2,0 (2,2) Lw TR: 4,0 (2,9)	bd.	bd.
	BSC	≥ 1 SOR: 46 (93,9%) ≥ 1 H: 23 (46,9%) Lb OCS: 48 (98%) Lk OCS: 4,0 (4,06) Lb dni: 57,0 (94,79)	H: 79 (37,6%) OIM: 19 (9,0%) SOR: 116 (55,2%) MW: 13 (6,2%) Lb SOR: 1,48 (2,47) Lb POZ: 4,9 (6,11) Lb dni: 34,0 (58,53) Lb ZA: 2,41 (1,09)	bd.	Lb ZA: 4,0 (2,90) H: 0,3 (0,65) SOR: 0,3 (0,65) Lb POZ: 2,7 (1,42) Lb dni: 0,6 (1,77) OIM: 0 MW: 0	Lb ZA: 1,9 (1,5) Lw TR: 4,1 (3,2)	bd.	bd.

[^] w grupie OMA wszyscy chorzy otrzymywali oprócz omalizumabu najlepszą opiekę medyczną, a w grupach BSC dodatkowo w badaniach z podwójnym zaślepieniem podawano placebo;

* lub jego równoważnik;

** ekwiwalent flutykazonu;

BDP dipropionian beklometazonu (lub jego odpowiednik);

AC leki przeciwocholinergiczne (z ang. *anti-cholinergics*);

AH leki przeciwhistaminowe (z ang. *anti-histamines*);

AL	leki przeciwleukotrienowe, np. montelukast (z ang. <i>anti-leukotrienes</i>);
ICS	wziewne kortykosteroidy (z ang. <i>inhaled corticosteroids</i>);
OCS	doustne kortykosteroidy (z ang. <i>oral corticosteroids</i>);
OBA	doustne leki będące agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych (z ang. <i>Oral Beta Agonist</i>);
LABA	długo działające leki będące agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych (z ang. <i>Long Acting Beta Agonist</i>);
SABA	krótko działające leki będące agonistami receptorów β_2 -adrenergicznych (z ang. <i>Short Acting Beta Agonist</i>);
X	ksantyny i ich pochodne, np. teofilina (z ang. <i>xanthines and xanthine derivatives</i>);
≥ 1 SOR	liczba chorych z ≥ 1 wizytą na oddziale pomocy dorażnej;
≥ 1 H	liczba chorych z ≥ 1 hospitalizacją;
Lb OCS	liczba chorych przyjmujących doustne kortykosteroidy;
Lk OCS	średnia liczba przyjętych kursów doustnych kortykosteroidów;
Lw TR	liczba wziewów terapii ratunkowej dziennie;
Lb dni	średnia liczba dni opuszczonych w szkole/pracy;
H	liczba hospitalizacji;
OIM	liczba hospitalizacji w Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej (z ang. <i>Intensive Care Unit</i>);
SOR	liczba hospitalizacji na oddziale pomocy dorażnej (z ang. <i>Emergency Room</i>);
MW	konieczność wspomaganie wentylacji (z ang. <i>mechanical ventilation</i>);
Lb SOR	liczba hospitalizacji w SOR z powodu astmy w przeliczeniu na chorego;
Lb POZ	liczba wizyt u lekarza z powodu astmy;
Lb ZA	średnia liczba zaostrzeń astmy w przeliczeniu na chorego na przestrzeni poprzedzających 12 miesięcy;
M1	ICS + LABA (bez dodatkowych leków stosowanych w celu uzyskania kontroli astmy);
M2	ICS + LABA + ≥ 1 dodatkowy lek mający na celu uzyskanie kontroli astmy, takie jak (omalizumab vs kontrola): leki przeciwleukotrienowe (86,7% vs 85,9%), kromoglikan (0% vs 2,6%), nedokromil (0,5% vs 0%), bromek tiotropium (5,9% vs 6,8%), bromek ipratropium (3% vs 5,2%), teofilina (5,9% vs 7,2%), aminofilina (0,5% vs 0,5%);
M3	ICS + LABA + OCS – n = 144 wśród nich 60 chorych stosujących wyjściowo OCS codziennie lub co drugi dzień i 84 chorych, którzy mieli ≥ 4 zaostrzenia astmy w poprzednim roku wymagające zastosowania OCS; średnia dawka stosowanego prednizonu (lub równoważnika) wynosiła 11,6 mg (SD: 9,2).

W badaniach oceniano podobne pod względem charakterystyk demograficznych i klinicznych populacje. Średnia wieku włączonych chorych wynosiła około 40 do 50 lat. Pod względem rozkładu płci, odsetek mężczyzn był zbliżony do 20-30%, jedynie w grupie kontrolnej badania *Chanaz 2010* mężczyźni stanowili połowę włączonej populacji (była to jednak mała próba, gdzie w grupie kontrolnej liczebność populacji wynosiła 11). Włączeni chorzy charakteryzowali się również podobnym odsetkiem należnej wartości FEV₁: > 60% (61-68,4%).

Średni poziom IgE mierzonych w surowicy wynosił około 200 do 250 IU/ml, jedynie w grupie kontrolnej badania *Hoshino 2012* był zbliżony do 300 (jednak w badaniu tym uczestniczyła mała próba chorych, n = 16 dla grupy kontrolnej). W publikacji opisującej badanie *EXALT* nie przedstawiono takich danych.

W badaniach *ETOPA*, *INNOVATE*, *EXALT* i *Chanaz 2010* chorzy stosowali wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów (dipropionian beklometazonu, BDP). Średnie dawki BDP lub jego równoważnika również wynosiły od 2000 do 3000 µg/dzień (*ETOPA*, *INNOVATE*, *EXALT*), a w badaniu *Chanaz 2010* w grupie omalizumabu średnia dawka była zbliżona do 4000 (3712 µg/dzień). Natomiast w badaniu *Hoshino 2012* stosowano średnio około 800 µg/dzień flutykazonu (lub jego równoważnika), co również odpowiada wysokim dawkom ICS wg wytycznych GINA. W pozostałych badaniach (*QUALITX*, *Hanania 2011*), w których stosowano flutykazon nie podano informacji o średnich dawkach.

W większości badań przedstawiono opis utraty chorych w trakcie obserwacji, tylko dla populacji z badania *ETOPA* uwzględnionej w raporcie informacje takie nie zostały podane. Dane te, wraz z przyczynami wykluczeń, zebrano w tabeli poniżej (Tabela 30).

Tabela 30. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badań porównujących omalizumab dodany do standardowej terapii medycznej ze standardową terapią medyczną.

Badanie	Przyczyna przedwczesnego zakończenia leczenia	Omalizumab	Kontrola
INNOVATE	<u>Ogółem</u>	<u>30 (12,2%)</u>	<u>22 (93%)</u>
	Działania niepożądane	11 (4,5%)	4 (1,7%)
QUALITX	<u>Ogółem</u>	<u>8 (10,3%)</u>	<u>4 (10,5%)</u>
	Działania niepożądane	2 (2,6%)	0 (0,0%)
	Ciąża	1 (1,3%)	0 (0,0%)
	Istotne złamanie protokołu	4 (5,1%)	1 (2,6%)
	Utrata z obserwacji	0 (0,0%)	1 (2,6%)

Badanie	Przyczyna przedwczesnego zakończenia leczenia	Omalizumab	Kontrola
	Przyczyny administracyjne	1 (1,3%)	0 (0,0%)
	Inne	0 (0,0%)	2 (5,3%)
Chanez 2010	<u>Ogółem</u>	<u>3 (15,0%)</u>	<u>3 (27,3%)</u>
Hanania 2011	<u>Ogółem</u>	<u>83 (19,4%)</u>	<u>94 (22,2%)</u>
	Zgony	0 (0%)	3 (0,7%)
	Działania niepożądane	16 (3,7%)	11 (2,6%)
	Utrata z obserwacji	25 (5,9%)	19 (4,5%)
	Wycofanie zgody	22 (5,2%)	33 (7,8%)
	Decyzja lekarza	15 (3,5%)	22 (5,2%)
	Ciąża	4 (0,9%)	6 (1,4%)
	Nieznana przyczyna	1 (0,2%)	-
		<u>Ogółem</u>	<u>22 (8,0%)</u>
EXALT	Działania niepożądane	7 (2,5%)	2 (1,5%)
	Wycofanie zgody	7 (2,5%)	11 (8,4%)
	Złamanie protokołu	5 (1,8%)	3 (2,3%)
	Problemy administracyjne	2 (0,7%)	0 (0,0%)
	Niezadowolający efekt terapeutyczny	1 (0,4%)	6 (4,6%)
	Utrata z obserwacji	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Zgon	0 (0,0%)	1 (0,8%)
Hoshino 2012	Ogółem	0 (0,0%)	0 (0,0%)

2.4.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji, badania z randomizacją

We wszystkich rozpatrywanych badaniach, interwencję stanowiło podskórne podanie omalizumabu, w dawce dopasowanej pod względem masy ciała pacjenta oraz całkowitego stężenia przeciwciał klasy IgE, które było mierzone na początku badania. Dawka leku została dobrana w taki sposób, by zapewnić przynajmniej 0,016 mg leku na kilogram masy ciała dla każdej IU/ml przeciwciał IgE; w *Chanez 2010* podano jedynie, że omalizumab podawano w dawce dopasowanej do stężenia przeciwciał IgE i masy ciała chorego, zgodnie z tablicami dawkowania leku. Lek podawano co 2 lub 4 tygodnie. W przypadku badania *ETOPA* wyjaśniono, że pacjenci wymagający miesięcznej dawki poniżej 300 mg (a w próbie *EXALT* 75-300 mg) otrzymywali iniekcję raz na 4 tygodnie, natomiast w przypadku pacjen-

tów wymagających większych ilości leku (225-375 mg w próbie *EXALT*), dawka została podzielona i była podawana co 2 tygodnie, co miało zmniejszyć objętość pojedynczej iniekcji, a także zmniejszyć ich liczbę przy każdej wizycie. W badaniu *INNOVATE* podano jedynie odniesienie do innej publikacji, opisującej strategię dawkowania tego leku. W tabeli poniżej (Tabela 31) zestawiono informacje odnośnie charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w każdym z ramion oceniających badań.

Tabela 31. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach włączonych do analizy klinicznej – opis interwencji.

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
<i>ETOPA</i>	Omalizumab podawany co 2 (pacjenci wymagający dawki leku ≥ 300 mg) 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 NHLBI)	Zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (opieka medyczna oraz leczenie wg wytycznych NHLBI)	<ul style="list-style-type: none"> • salbutamol jako lek ratunkowy
<i>INNOVATE</i>	Omalizumab 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 dopasowane do omalizumabu + zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (opieka medyczna oraz leczenie wg wytycznych GINA 2002, stała dawka leków)	<ul style="list-style-type: none"> • krótko działające β_2-agoniści (SABA) jako leki ratunkowe • dodatkowe leki przeciwastmatyczne: przyjmowane regularnie od ≥ 4 tyg. przed randomizacją (teofilina, doustne β_2-mimetyki i antyleukotrieny) oraz utrzymywanie terapii kortykosteroidami (max 20 mg/dzień) pod warunkiem wystąpienia ≥ 1 pogorszenia podczas 12 mies. ich stosowania
<i>QUALITX</i>	Omalizumab 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)	Zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (LABA + ICS)	bd.
<i>Chanez 2010</i>	Omalizumab 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 (sól fizjologiczna) podawane w takiej samej częstotliwości i objętości jak lek + zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (nie zmieniane w trakcie badania)	<ul style="list-style-type: none"> • dozwolone było leczenie towarzyszące
<i>Hanania 2011</i>	Omalizumab 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 \times dziennie flutykazon, + LABA)	Placebo + zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg 2 \times dziennie flutykazon, + LABA)	<ul style="list-style-type: none"> • albuterol jako lek ratunkowy • doustne kortykosteroidy (OCS) do leczenia zaostrzeń astmy (tylko dla nich można było zmieniać dawkowanie) • leki przeciwleukotrienowe (w tym montelukast i zafirlukast); zileuton; doustne, wziewne lub donosowe leki przeciwcholinergiczne; stabilizatory komórek tucznych, w tym kromoglikan

Badanie	Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
			i nedokromil; immunoterapia swoista; teofilina; leczenie podtrzymujące OCS stosowane przewlekłe (z ang. <i>long-term OCS</i>) [^] <ul style="list-style-type: none"> • w trakcie fazy wstępnej (<i>run-in</i>) chorym nie wolno było stosować lewalbuterolu, soli złota, antybiotyków makrolidowych, metotreksatu, cyklosporyny, dożylnych immunoglobulin lub immunosupresantów
EXALT	Omalizumab 75-300 mg podawany co 4 tygodnie lub 225-375 mg co 2 tygodnie, zgodnie z tabelą dawkowania, opartej na masie ciała chorych i całkowitej ilości przeciwciał IgE + zoptymalizowana terapia przeciwko astmie	Zoptymalizowana terapia przeciwko astmie	<ul style="list-style-type: none"> • krótko działające β_2-mimetyki jako leki ratunkowe • OCS, teofilina, kromony, leki przeciwleukotrienowe, jeśli stosowane w stabilnej dawce na > 4 tyg. przed randomizacją
Hoshino 2012	Omalizumab podawany co 2 lub co 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg masy ciała, na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE (150-300 mg co 4 tygodnie lub 225-375 mg co 2 tygodnie) + zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (wg wytycznych GINA z 2009 roku)	Zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (wg wytycznych GINA z 2009 roku)	<ul style="list-style-type: none"> • krótko działające β_2-agoniści jako leki ratunkowe • leki przeciw astmie, włącznie z teofiliną i lekami przeciwleukotrienowymi przyjmowanymi regularnie na > 8 tyg. przed randomizacją • terapia podtrzymująca OCS (max 20 mg/dziennie prednizonu) w przypadku ≥ 1 zaostrzenia astmy w poprzednim roku

[^] 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 byli jako grupa M3 terapii astmy jeśli wyjściowo stosowali OCS przewlekłe lub mieli ≥ 4 zaostrzenia astmy w trakcie poprzedniego roku wymagające leczenia OCS.

W badaniach, pacjenci podczas okresu obserwacji kontynuowali swoją aktualną terapię przeciw astmie, która odpowiadała rekomendacjom GINA odnośnie leczenia stopnia 4. w obu wytycznych były podobne, i wymagały podawania pacjentom długo działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych, oraz wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów. W badaniach *INNOVATE*, *EXALT* i *Hoshino 2012* zaznaczono, że w fazie wstępnej możliwa była zmiana dawki podawanych leków w celu zoptymalizowania terapii (jednak nie później niż do 4. tygodnia przed fazą główną), po rozpoczęciu fazy głównej takie dostosowywanie dawki nie było już dozwolone (stała dawka leków). Natomiast w badaniu *Hanania 2011* w trakcie fazy wstępnej nie wprowadzono dostosowywania dawkowania leków na astmę 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. Pacjenci zostali objęci najlepszą standardową opieką medyczną, i we wszystkich badaniach zostali podzieleni na dwie grupy, z których jedna otrzymywała omalizumab jako dodatkowy lek do już stosowanej terapii, druga grupa nie otrzymywała omalizumabu. W przypadku badań, które przeprowadzono z zaślepieniem (*INNOVATE*, *Chanez 2010*, *Hanania 2011*), w drugiej grupie pacjentom podawano placebo w celu utrzymania tego zaślepienia.

W badaniach *ETOPA*, *INNOVATE*, *Hanania 2011*, *EXALT* i *Hoshino 2012* podano, że pacjenci mogli korzystać z leków ratunkowych (podawanych w nagłej potrzebie) z grupy krótko działających agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych (w badaniach *ETOPA* i *Hanania 2011* jedynie salbutamol); pacjenci odnotowywali konieczność użycia takich leków w codziennie prowadzonych dzienniczkach. W większości badań dopuszczono stosowanie dodatkowych leków przeciwastmatycznych, jeśli były stosowane regularnie przed rozpoczęciem badania albo w przypadku występowania zaostrzeń choroby. Szczegóły dotyczące dodatkowego leczenia zestawiono powyżej w tabeli (Tabela 31).

2.5 Skuteczność kliniczna – badania z randomizacją

Skuteczność kliniczną przeprowadzono w oparciu o siedem badań z randomizacją – *ETOPA*, *EXALT*, *INNOVATE*, *Chanez 2010*, *Hanania 2011*, *Hoshino 2012*, a także *QUALITX*, porównujących omalizumab (w skojarzeniu ze standardową terapią) z placebo i/lub najlepszą standardową opieką medyczną. Badanie *ETOPA* opisano uwzględniając jedynie dane dla subpopulacji pacjentów (opisanej w publikacji *Niven 2008*), która dokładnie odpowiadała populacji docelowej określonej w projekcie programu terapeutycznego.

W przypadku badania *ETOPA* wyniki dla rozpatrywanych punktów końcowych przeprowadzono również dla subpopulacji osób odpowiadających na leczenie omalizumabem (pacjenci uzyskujący w 27. tygodniu badania poprawę w ogólnej ocenie jakości życia większą lub równą 0,5 punktu). Również w badaniu *EXALT* zaplanowano analizę w podgrupie chorych uzyskujących odpowiedź (według GETE, ocena lekarzy) na leczenie w 16 tygodniu. Gdzie było to możliwe, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki również dla tych subpopulacji.

Ponieważ badania charakteryzowały się różnym okresem obserwacji, w obliczeniach wykorzystywano jedynie dane z najdłuższego okresu przedstawionego w danym badaniu, jednak w opisie wyników dla danych punktów końcowych wspominano również o wynikach z krótszych okresów obserwacji. W przypadku metaanaliz uwzględniano wszystkie badania, wykorzystując dane z najdłuższego okresu obserwacji.

2.5.1 Zaostrzenia astmy

2.5.1.1 Zaostrzenia astmy ogółem

Informacje na temat ogólnej częstości występowania zaostrzeń astmy przedstawiono w jednym badaniu, *QUALITX*. Dane na temat liczby oraz odsetka chorych, u których wystąpiły zaostrzenia astmy w okresie obserwacji 20 tygodni zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Zaostrzenia astmy ogółem; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab		Kontrola		Ryzyko względne (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)	
QUALITX (20 tyg.)	78	34* (43,6%)	38	20* (52,6%)	0,83 (0,57; 1,25); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *QUALITX* w grupie omalizumabu zaostrzenia choroby 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).

2.5.1.2 Klinicznie istotne zaostrzenia astmy

Ten punkt końcowy rozpatrywano w badaniach *ETOPA*, *EXALT*, *INNOVATE* oraz *Hanania 2011*. We wszystkich tych badaniach klinicznie istotne zaostrzenie astmy zostało zdefiniowane jako pogorszenie objawów wymagające zastosowania leczenia systemowego kortykosteroidami. W próbie *Hanania 2011* oceniane zaostrzenia określano jako zdefiniowane protokołem (nie użyto określenia klinicznie istotne, ale definicja zaostrzeń w tym badaniu była zgodna z definicją klinicznie istotnego zaostrzenia w pozostałych badaniach) i sprecyzowano, że były to pogorszenia objawów astmy wymagające zastosowania leczenia systemowego kortykosteroidami przez przynajmniej 3 dni – w przypadku chorych leczonych doustnymi kortykosteroidami, zaostrzenie zdefiniowano jako konieczność zwiększenia dziennej dawki prednizonu o przynajmniej 20 mg (lub analogicznej dawki innego kortykosteroidu doustnego).

Wyniki dla opisywanego punktu końcowego zostały przedstawione jako częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, czyli liczba tych zdarzeń przypadająca na 1 pacjenta w danym okresie obserwacji, który wynosił 52 tygodnie dla badania *ETOPA*, odpowiednio 28 tygodni oraz 32 tygodnie dla badań *INNOVATE* oraz *EXALT*, oraz 48 tygodni w badaniu *Hanania 2011*. W przypadku próby klinicznej *INNOVATE*, wyniki dla rozpatrywanego punktu końcowego (który stanowił główną miarę skuteczności klinicznej w tym badaniu) przedstawiono po korekcie uwzględniającej wyjściową różnicę między ocenianymi grupami w częstości zaostrzeń astmy w ciągu roku poprzedzającego badanie.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie danych dotyczących opisywanego punktu końcowego; istotne statystycznie wyniki częstości względnej (dane porównawcze przedstawiono jako parametr względny, zdefiniowany jako stosunek częstości w grupie z interwencją do częstości w grupie kontrolnej, z ang. *rate ratio*) zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 33. Częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab		Kontrola		Częstość względna (95% CI); p
	N	Częstość zaostrzeń (95% CI)	N	Częstość zaostrzeń (95% CI)	
W okresie do 32 tygodni					
<i>EXALT</i> (32 tyg.)	272	0,55 (bd.)	128	0,98 (bd.)	0,570 (0,417; 0,778); p < 0,001
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	209	0,68 (0,53; 0,87)	210	0,91 (0,73; 1,14)	0,738 (0,552; 0,998); p = 0,042
W okresie do 52 tygodni					
<i>ETOPA</i> (52 tyg.)	115	1,26 (bd.)	49	3,06 (bd.)	0,410 (0,288; 0,583); p < 0,001
<i>Hanania 2011</i> (48 tyg.)	427	0,66 (bd.)	421	0,88 (bd.)	0,75 (0,61; 0,92); p = 0,006

Zarówno w okresie leczenia do 32 tygodni, jak i w dłuższym okresie (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 względem 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), $p = 0,008$.

Dodatkowo, w badaniu *INNOVATE* przedstawiono częstość względną wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń bez dopasowania pod względem różnic w częstości zaostrzeń astmy w roku poprzedzającym badanie, wartość liczbowa tej częstości była zbliżona do tej otrzymanej w obliczeniach z korekcją i wyniosła 0,806 wskazując na przewagę omalizumabu, jednak nie była istotna statystycznie ($p = 0,153$).

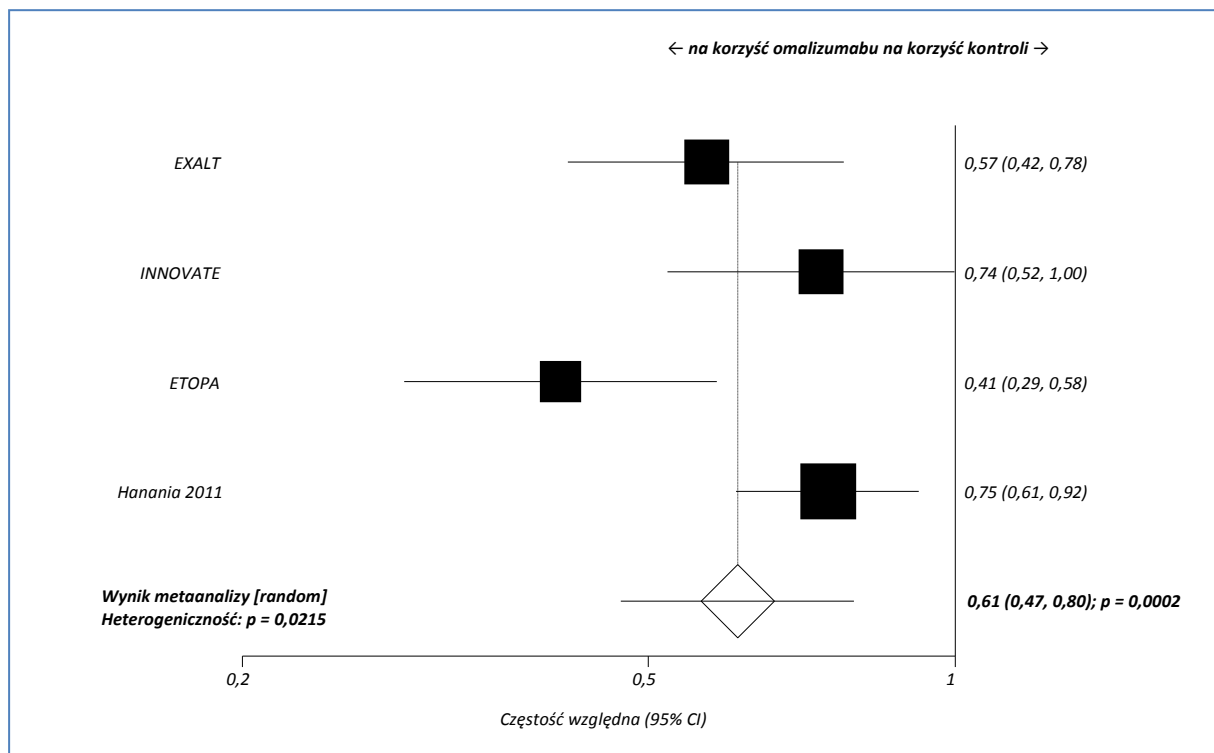
W badaniu *ETOPA* przedstawiono również wyniki dla podgrupy chorych odpowiadających na leczenie omalizumabem – wśród tych chorych ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy było prawie 64% mniejsze niż w kontroli: częstość względna wystąpienia zaostrzeń wobec grupy kontrolnej wyniosła 0,365 (95% CI: 0,244; 0,546) i wynik ten był istotny statystycznie ($p < 0,001$). Analogiczną grupę (chorych odpowiadających na leczenie w 16 tygodniu) wyróżniono w badaniu *EXALT* – nie odnotowano w niej istotnych różnic w częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy pomiędzy grupą omalizumabu a kontrolą.

Ponadto, w badaniu *Hanania 2011* przedstawiono ocenę zaostrzeń astmy w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie rodzaju wyjściowej terapii standardowej. Odnotowano większy efekt terapeutyczny zarówno wśród chorych otrzymujących wyjściowo ICS oraz jeden lek z grupy LABA (częstość względna 0,66 [95% CI: 0,44; 0,97]), jak również tych otrzymujących ICS oraz LABA wraz z dodatkowym lekiem kontrolującym chorobę (0,72 [95% CI: 0,53; 0,98]) niż w grupie chorych otrzymujących ICS, LABA oraz doustne kortykosteroidy (0,95 [95% CI: 0,63; 1,43]), jednak nie wykazano statystycznie znamiennych różnic pomiędzy tymi podgrupami ($p = 0,47$). Zaznaczyć należy, że badanie nie miało formalnej mocy statystycznej by ocenić skuteczność leczenia w podgrupie chorych otrzymujących ICS, LABA oraz doustne kortykosteroidy.

W badaniu *INNOVATE* podano dodatkowo wskaźnik NNT (przeliczony na 1 rok), który wyniósł 2,2 (obliczenie przedziału ufności było niemożliwe), co oznacza, że stosując omalizumab u około 3 chorych zamiast wyłącznie terapii standardowej, możemy uniknąć 1 dodatkowego przypadku klinicznie istotnego zaostrzenia astmy. W przypadku badań *ETOPA* oraz *Hanania 2011* wskaźnik NNT (w skali 1 roku) został obliczony przez autorów niniejszego raportu (według wzoru podanego w badaniu *INNOVATE*, czyli $1/(\text{częstość w kontroli} - \text{częstość w grupie omalizumabu})$). Wskaźnik ten wyniósł odpowiednio 1 (badanie *ETOPA*, również w podgrupie chorych odpowiadających na leczenie oraz 5 (*Hanania 2011*) po zaokrągleniu do jednego pacjenta, co oznacza że lecząc 1 lub 5 chorych (zależnie od badania) omalizumabem należy spodziewać się uniknięcia 1 dodatkowego przypadku zaostrzenia objawów niż przy zastosowaniu leczenia standardowego. Dla badania *EXALT* wskaźnik ten obliczono, szacując częstość występowania zaostrzeń w ciągu roku ($52/32 \times \text{częstość po 32 tygodniach}$) i wyniósł on 2.

Wykorzystując częstość względną obliczoną przez autorów poszczególnych publikacji opisujących analizowane badania, przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia zaostrzeń astmy (wyrażonego przez częstość względną). W metaanalizie posłużono się metodą odwrotnych wariancji.

Wykres 2. Metaanaliza ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy; omalizumab vs kontrola.



Na podstawie analizy wszystkich czterech badań można stwierdzić, 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.

2.5.1.3 Ciężkie zaostrzenia astmy

Ciężkie zaostrzenia astmy zostały przedstawione w dwóch badaniach, EXALT oraz INNOVATE. W przypadku próby EXALT ciężkie zaostrzenia astmy definiowano jako 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 $FEV_1 < 60\%$ wartości należnej lub najlepszego osobistego wyniku, lub $> 30\%$ spadek najlepszego osobistego wyniku PEF podczas kolejnych dwóch dni. Z kolei, w drugim badaniu ciężkie zaostrzenia zostały zdefiniowane jako takie zaostrzenia astmy, przy których szczytowy przepływ wydechowy (PEF, z ang. *Peak Expiratory Flow*) lub natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa płuc (FEV_1 , z ang. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*) wynosiły $< 60\%$ najlepszego osobistego wyniku, oraz które wymagały leczenia systemowego kortykosteroidami. Informacje dotyczące częstości występowania poważnych zaostrzeń astmy na jednego pacjenta w danym okresie obserwacji (który wyniósł 32 tygodnie w badaniu

EXALT oraz 28 tygodni w badaniu INNOVATE) przedstawiono w tabeli poniżej. Istotną statystycznie częstość względną występowania takich zaostrzeń astmy zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 34. Ciężkie zaostrzenia astmy; omalizumab vs kontrola.

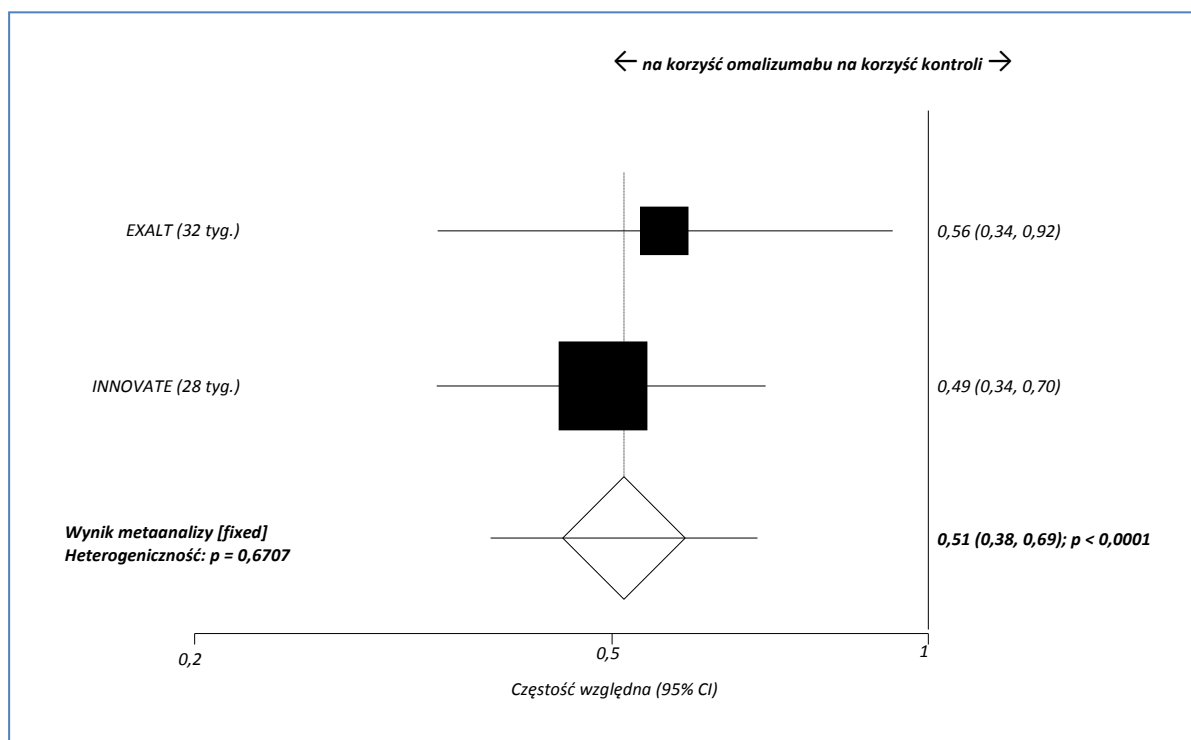
Badanie	Omalizumab		Kontrola		Częstość względną (95% CI)
	N	Częstość występowania (95% CI)	N	Częstość występowania (95% CI)	
EXALT (32 tyg.)	272	0,24 (bd.)	128	0,42 (bd.)	0,56 (0,341; 0,924); p = 0,0023
INNOVATE (28 tyg.)	209	0,24 (0,17; 0,35)	210	0,48 (0,36; 0,64)	0,49 (0,34; 0,70)*; p = 0,002

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy w badaniu INNOVATE była dwukrotnie mniejsza w grupie otrzymującej omalizumab – 0,24 vs 0,48; a obserwowane różnice były istotne statystycznie: częstość względną 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 względną 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 ($[1/(\text{częstość w kontroli} - \text{częstość w grupie omalizumabu})]$) – tak obliczony wskaźnik wyniósł 6.

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy (wykonanej metodą odwrotnych wariancji), w której wykorzystano częstość względną wystąpienia ciężkich zaostrzeń choroby, przedstawioną w obu analizowanych badaniach.

Wykres 3. Metaanaliza częstości wystąpienia ciężkich zaostżeń astmy; omalizumab vs kontrola.



Wynik metaanalizy wskazywał na znamienne zmniejszenie częstości występowania ciężkich zaostżeń 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.

W badaniu INNOVATE przedstawiono dodatkowo liczbę oraz odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zaostżenia astmy. W przypadku próby EXALT nie zaprezentowano takich danych bezpośrednio, jednak autorzy w analizie bezpieczeństwa przedstawili odsetek chorych u których wystąpiły poważne zaostżenia choroby. Poważne działania niepożądane wymagają hospitalizacji, więc uznano że liczba tych chorych odpowiada liczbie chorych z ciężkim zaostżeniem astmy, dzięki czemu możliwe było przeprowadzenie metaanalizy dla ryzyka wystąpienia ciężkich zaostżeń astmy. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 35. Liczba oraz odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zaostrzenia astmy; omalizumab vs kontrola.

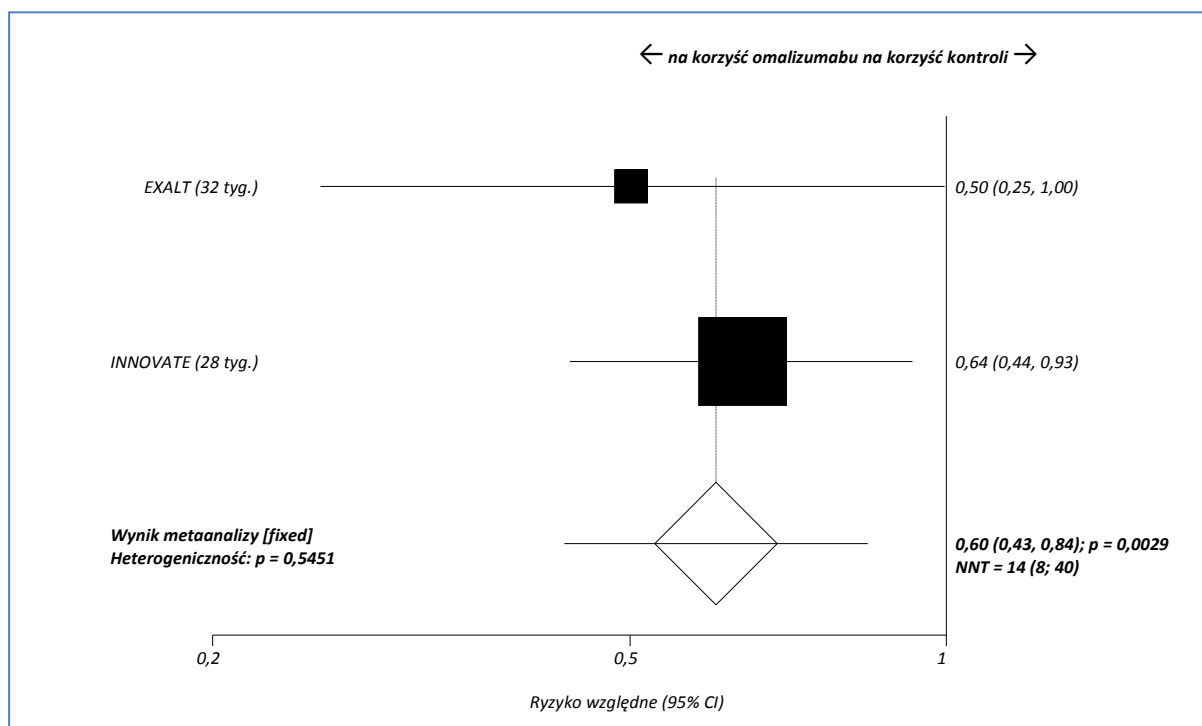
Badanie	Omalizumab		Kontrola		Ryzyko względne (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)	
<i>EXALT</i> (32 tyg.)	274	15 (5,5%)	128	14 (10,9%)	0,50 (0,25; 1,00); NNT = 19 (9; 3915)
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	209	35 (16,8%)	210	55 (26,2%)	0,64 (0,44; 0,93); NNT = 11 (6; 64)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetki pacjentów z badania *INNOVATE*, u których zaobserwowano 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).

Wykonano metaanalizę ryzyka wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy, wykorzystując liczebności chorych z takimi zaostrzeniami w badaniach *INNOVATE* oraz *EXALT* – wynik obliczeń umieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 4. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy; omalizumab vs kontrola.



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 statystycznie istotny (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 istotnej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,5451), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

2.5.1.4 Odsetek chorych z określoną liczbą zaostrzeń choroby

W badaniu *Hanania 2011* autorzy przedstawili odsetek chorych, u których wystąpiła określona liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy – dane te zestawiono w tabeli poniżej, wraz z ryzykiem wystąpienia tych zdarzeń w grupie omalizumabu względem kontroli.

Tabela 36. Liczba oraz odsetek chorych z określoną liczbą klinicznie istotnych zaostrzeń astmy; omalizumab vs kontrola; badanie Hanania 2011.

Liczba zaostrzeń	Omalizumab N = 427		Kontrola N = 421		Ryzyko względne (95% CI)*
	n	(%)	n	(%)	
0	275	(64,4%)	242	(57,5%)	1,12 (1,01; 1,25); NNT = 15 (8; 286)
1	94	(22,0%)	107	(25,4%)	0,87 (0,68; 1,10); NS
2	31	(7,3%)	34	(8,1%)	0,90 (0,57; 1,43); NS
3	16	(3,7%)	23	(5,5%)	0,69 (0,37; 1,27); NS
≥ 4	11	(2,6%)	15	(3,6%)	0,72 (0,34; 1,53); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 znamienne 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 *Chanez 2010* autorzy przedstawili z kolei odsetek chorych, u których nie odnotowano żadnego epizodu jakichkolwiek zaostrzeń choroby w okresie leczenia, który wynosił 16 tygodni – dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Liczba oraz odsetek chorych bez zaostrzeń astmy; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab		Kontrola		Korzyść względna (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)	
<i>Chanez 2010</i> (16 tyg.)	20	9* (45,0%)	11	7* (63,6%)	0,71 (0,37; 1,44); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Chanez 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: RB = 0,71 (95% CI: 0,37; 1,44) (niska liczebność grup badanych).

2.5.2 Zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (ADRI)

Zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (ADRI, z ang. *asthma deterioration-related incident*) były złożonym punktem końcowym, rozpatrywanym jedynie w badaniu *ETOPA*. Punkt ten był definiowany jako 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. Częstość występowania tego działania niepożądanego (obliczona jako liczba wystąpień ADRI przypadająca na 1 pacjenta w rocznym okresie obserwacji) dla każdego z ramion badania przedstawiono w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką zaznaczono istotny statystycznie wynik obliczenia częstości względnej.

Tabela 38. Częstości występowania ADRI, omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab		Kontrola		Częstość względna (95% CI); p
	N	Częstość występowania	N	Częstość występowania	
<i>ETOPA</i>	115	5,61	49	9,40	0,597 (0,380; 0,938); p < 0,05
	71*	4,71*			0,505* (0,310; 0,821); p < 0,01

* dane dla podgrupy pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem.

Częstość występowania ADRI była niższa w grupie pacjentów otrzymujących omalizumab, w porównaniu do tych, u których zastosowano jedynie najlepszą standardową opiekę medyczną – wyniosła 5,61 w porównaniu do 9,40 w kontroli. Obserwowane różnice były istotne: ryzyko wystąpienia ADRI było o ponad 40% niższe w grupie otrzymującej omalizumab, a częstość względna tego punktu końcowego wyniosła 0,597 (95% CI: 0,380; 0,938) i była znamienne statystycznie ($p < 0,05$). Obliczony przez autorów tego raportu (według wzoru opisanego powyżej) wskaźnik NNT dla 1 roku wyniósł 1, co oznacza, że lecząc jednego pacjenta omalizumabem unikniemy 1 przypadku wystąpienia ADRI, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wśród pacjentów otrzymujących omalizumab i odpowiadających na tę terapię również obserwowano niższą częstość występowania ADRI niż w przypadku pacjentów z grupy kontrolnej – 4,71 vs 9,40. Omalizumab zmniejszył ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy o 50%: częstość wystąpienia ADRI w grupie omalizumabu w stosunku do grupy kontrolnej wyniosła 0,505 (95% CI: 0,310; 0,821); wynik ten był istotny statystycznie ($p < 0,01$).

W tabeli poniżej zestawiono liczbę pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia składające się na ADRI. Dla każdego z nich wyliczono ryzyko względne w odniesieniu do grupy kontrolnej; istotne statystycznie wyniki zaznaczono pogrubioną czcionką. Odsetki pacjentów podane w tabeli zostały obliczone ponownie w odniesieniu do pełnej populacji ITT badania, spełniającej kryteria leczenia wg GINA (n = 115 w grupie omalizumabu, n = 71 w podgrupie pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem, oraz n = 49 w grupie kontrolnej), gdyż te podane przez autorów publikacji zostały przeliczone względem nie opisanych nigdzie w publikacji liczebności (n = 107; n = 70; n = 40; odpowiednio dla wymienionych wcześniej grup). Błąd ten mógł powstać na skutek nieprawidłowego oznaczenia w nagłówku tabeli, lub nieprawidłowych obliczeń odsetków; nie można więc stwierdzić jednoznacznie, które liczebności były prawidłowymi (podane w nagłówku czy wynikające z podanych odsetków), dlatego zdecydowano się na przeliczenie tych odsetków względem populacji ITT (obliczenia ryzyka względnego również wykonano dla populacji ITT). W ramach analizy wrażliwości sprawdzono czy obliczenia z wykorzystaniem liczebności użytych przez autorów badania zmienią wnioskowanie na temat rozpatrywanego punktu końcowego; nie stwierdzono by uległo ono zmianie.

Tabela 39. Poszczególne zdarzenia związane z pogorszeniem astmy; omalizumab vs kontrola.

Omalizumab (n = 115)	Omalizumab (chorzy odpowiadający na leczenie; n = 71)	Kontrola (n = 49)	Ryzyko względne (95% CI)	
Liczba pacjentów (%) Mediana* czasu trwania w dniach (zakres)	Liczba pacjentów (%) Mediana* czasu trwania w dniach (zakres)	Liczba pacjentów (%) Mediana* czasu trwania w dniach (zakres)	Omalizumab vs Kontrola	Omalizumab (chorzy odpowiadający na leczenie) vs Kontrola
Użycie systemowych kortykosteroidów				
69 (60,0%**)	45 (63,4%**)	32 (65,3%**)	0,92**	0,97**
34,0 (1; 365)	36,0 (1; 364)	43,0 (1; 370)	(0,72; 1,21)	(0,74; 1,29)
Użycie antybiotyków				
42 (36,5%**)	28 (39,4%**)	22 (44,9%**)	0,81**	0,89**
12,5 (2; 108)	14,0 (3; 39)	15,0 (3; 56)	(0,56; 1,23)	(0,58; 1,35)
Nieplanowane wizyty lekarskie				
43 (37,4%**)	28 (39,4%**)	21 (42,9%**)	0,87**	0,92**
2,0 (1; 12)	2,0 (1; 12)	3,0 (1; 19)	(0,60; 1,33)	(0,60; 1,43)
Wizyty na oddziale pomocy doraźnej				
18 (15,7%**)	9 (12,7%**)	10 (20,4%**)	0,77**	0,62**
1,0 (1; 46)	1,0 (1; 4)	1,5 (1; 11)	(0,39; 1,54)	(0,28; 1,39)
Hospitalizacje				

Omalizumab (n = 115)	Omalizumab (chorzy odpowiadający na leczenie; n = 71)	Kontrola (n = 49)	Ryzyko względne (95% CI)	
Liczba pacjentów (%) Mediana* czasu trwania w dniach (zakres)	Liczba pacjentów (%) Mediana* czasu trwania w dniach (zakres)	Liczba pacjentów (%) Mediana* czasu trwania w dniach (zakres)	Omalizumab vs Kontrola	Omalizumab (chorzy odpowiadający na leczenie) vs Kontrola
12 (10,4%**)	6 (8,5%**)	5 (10,2%**)	1,02**	0,83**
8,0 (1; 53)	13,0 (1; 45)	11,0 (2; 21)	(0,40; 2,69)	(0,28; 2,45)
Nieobecność w pracy lub szkole (lub obniżona sprawność w przypadku pozostałych pacjentów)				
56 (48,7%**)	40 (56,3%**)	27 (55,1%**)	0,88**	1,02**
15,5 (1; 365)	15,5 (1; 257)	46,0 (3; 186)	(0,67; 1,24)	(0,74; 1,44)

* podane mediany odnoszą się do czasu trwania zdarzenia wśród pacjentów u których to zdarzenie wystąpiło;

** obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 przerwać 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 składających się na ADRI 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 badania nie było zaprojektowane by wykazać różnice w poszczególnych zdarzeniach składających się na ADRI. 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%). Podobnie jak to miało miejsce w populacji ogólnej, również w podgrupie osób odpowiadających na leczenie

omalizumabem obserwowane różnice w odsetkach pacjentów doświadczających poszczególnych zdarzeń składających się na ADRI, były nieistotne statystycznie. U chorych odpowiadających na leczenie omalizumabem, czas trwania poszczególnych zdarzeń był krótszy niż w grupie kontrolnej; różnice nie były znamienne statystycznie.

2.5.3 Kontrola astmy

W badaniu *EXALT* kontrolę astmy przedstawiono w kontekście zmian wyniku oceny kwestionariusza ACQ (z ang. *Asthma Control Questionnaire*), którego wynik mieści się w zakresie 0-6, gdzie 0 oznacza dobrą kontrolę astmy, natomiast 6 – słabą kontrolę tej choroby (szczegółowy opis kwestionariusza przedstawiono w załączniku). W drugim badaniu, gdzie oceniano kontrolę astmy – *Chanaz 2010* – ocenę wykonano oceniając 6 elementów składających się na definicję kontrolowanej astmy według francuskiej organizacji *French National Agency for Accreditation and Evaluation (ANAES)*. Najlepszą kontrolę określono wynikiem 0, natomiast za brak spełnienia poszczególnych kryteriów kontroli astmy przyznawano 1 punkt (maksymalny wynik wynosił więc 6 punktów i oznaczał niespełnienie wszystkich 6 kryteriów kontroli astmy). Kryteria, według których definiowano kontrolę według ANAES to: występowanie objawów dziennych < 4 dni w tygodniu, występowanie wybudzeń nocnych < 1 nocy w tygodniu, brak upośledzenia codziennej aktywności, nieczęste i łagodne zaostrzenia choroby (brak leczenia doustnymi kortykosteroidami), brak nieobecności w szkole lub pracy, użycie krótko działających beta-mimetyków < 4 dawek/tydzień.

Autorzy badania *EXALT* przedstawili zmianę wyniku ACQ od wartości wyjściowej – dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Kontrola astmy według kwestionariusza ACQ; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab		Kontrola		Różnica zmian (95% CI)
	N	Zmiana od wartości wyjściowej (SE)	N	Zmiana od wartości wyjściowej (SE)	
<i>EXALT</i> (32 tyg.)	238	-0,91 (0,081)	104	-0,04 (0,110)	-0,87 (-1,09; -0,65); p < 0,001

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 ($p < 0,001$).

Autorzy badania *Chanez 2010* przedstawili z kolei odsetek chorych z kontrolą astmy, rozumianą jako uzyskanie wyniku 0 według oceny ANAES (tzn. spełnienie wszystkich 6 kryteriów kontroli astmy). Odsetek chorych uzyskujących taką kontrolę na końcu okresu obserwacji przedstawiono w tabeli poniżej (autorzy zaznaczyli, że wyjściowo żaden chorych nie miał kontroli choroby według kryteriów ANAES).

Tabela 41. Kontrola astmy według ANAES; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab		Kontrola		Korzyść względna (95% CI)*
	N	n (%)	N	n (%)	
<i>Chanez 2010</i> (16 tyg.)	20	5 (25%)	11	1 (9,1%)	2,75 (0,52; 16,97); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Na końcu okresu obserwacji (16 tygodni) badania *Chanez 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).

2.5.4 Wizyty związane z astmą

W czterech analizowanych badaniach (*Chanez 2010*, *EXALT*, *ETOPA* oraz *INNOVATE*) przedstawiono informacje o konieczności skorzystania z pomocy służby zdrowia w związku z zaostrzeniem astmy. Wizyty związane z astmą obejmowały niezaplanowane wizyty lekarskie, wizyty na oddziale pomocy doraźnej oraz hospitalizacje. W przypadku badania *ETOPA* oceniano te zdarzenia jako część złożonego punktu końcowego (częstość występowania ADRI), i nie podano częstości ani liczby poszczególnych zdarzeń, jedynie liczbę pacjentów, u których wystąpiły (przedstawiono przy opisie częstości występowania ADRI).

W przypadku prób *EXALT* oraz *INNOVATE* podano częstość występowania poszczególnych rodzajów wizyt związanych z zaostrzeniem astmy, a także częstość względną ich występowania w grupie omalizumabu w stosunku do grupy kontrolnej. Z kolei, w próbie *Chanez 2010* przedstawiono zmiany od wartości wyjściowej w medianie dni hospitalizacji oraz niezaplanowanych wizyt w związku z astmą.

W tabelce poniżej zamieszczono informacje odnośnie rozpatrywanego punktu końcowego dla badań *EXALT* oraz *INNOVATE*; pogrubioną czcionką zaznaczono istotny statystycznie wynik dla częstości względnej.

Tabela 42. Wizyty związane z astmą; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			Częstość względna (95% CI)
	N	Liczba zdarzeń	Częstość występowania	N	Liczba zdarzeń	Częstość występowania	
Wizyty związane z astmą ogółem							
<i>EXALT</i> (32 tyg.)	272	bd.	0,35	128	bd.	0,83	0,40 (0,244; 0,654); p < 0,001
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	209	50	0,24	210	93	0,43	0,561 (0,325; 0,968); p = 0,038
Nieplanowane wizyty lekarskie							
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	209	28	0,13	210	54	0,24	0,546 (0,271; 1,100); p = 0,090
Wizyty na oddziale pomocy doraźnej							
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	209	9	0,04	210	14	0,06	0,659 (0,208; 2,094); p = 0,480
Hospitalizacje							
<i>EXALT</i> (32 tyg.)	272	bd.	0,05	128	bd.	0,14	0,33 (0,118; 0,937); p = 0,037
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	209	13	0,06	210	25	0,12	0,540 (0,250; 1,166); p = 0,117

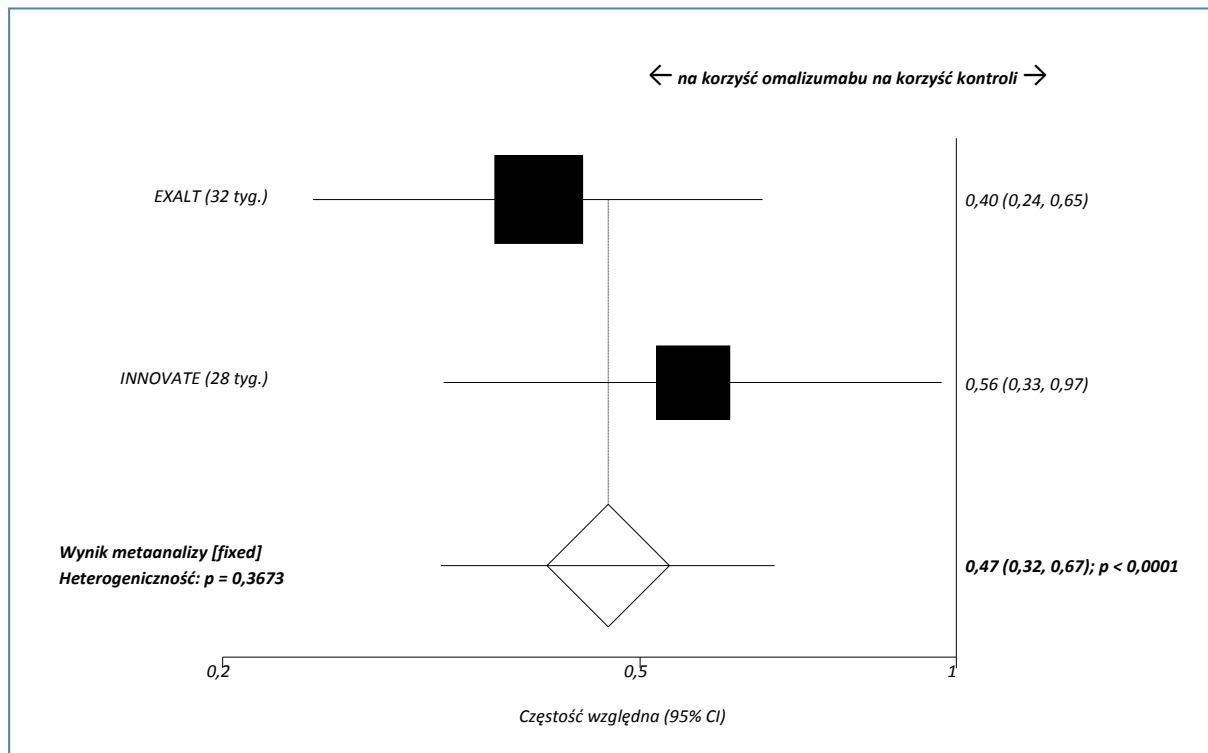
Ogólnie, wizyty związane z astmą około dwukrotnie rzadziej występowały w grupie otrzymującej omalizumab (0,35 vs 0,83 w badaniu *EXALT* oraz 0,24 vs 0,43 w badaniu *INNOVATE*, omalizumab vs kontrola); lek ten istotnie zmniejszał ryzyko potrzeby korzystania z takich wizyt: częstość względna tego zdarzenia (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 (wg 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 znamienne 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 ($p = 0,0026$).

Na wykresie poniżej przedstawiono wynik metaanalizy częstości występowania ogółem wizyt związanych z astmą. Obliczenia wykonano za pomocą metody odwrotnych wariacji, wykorzystując częstość względną wystąpienia wspomnianych wizyt w grupie omalizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej przedstawioną w badaniach *EXALT* oraz *INNOVATE*.

Wykres 5. Metaanaliza częstości wystąpienia wizyt związanych z astmą ogółem; omalizumab vs kontrola.

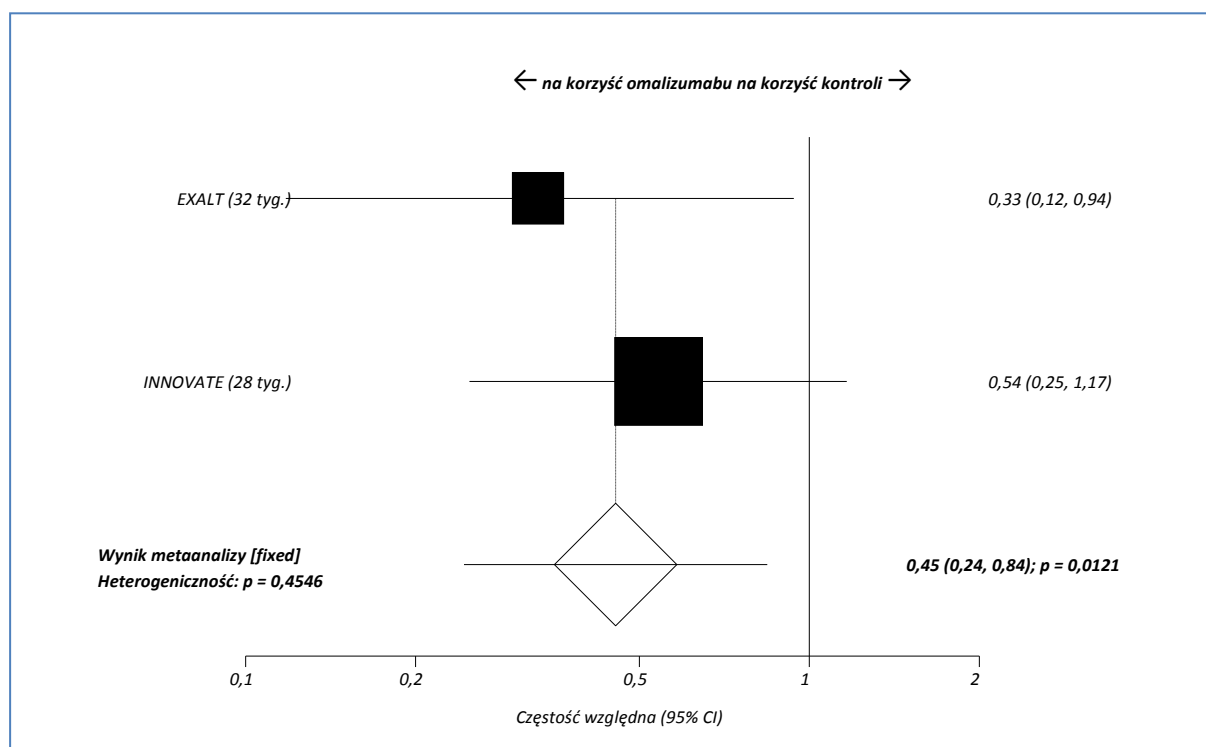


Chorzy otrzymujący omalizumab rzadziej wymagali nieplanowanych wizyt związanych z astmą – częstość ich występowania była o 53% mniejsza niż w grupie kontrolnej: 0,47 (95% CI: 0,32; 0,67) i różni-

ce te były znamienne statystyczne ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ($p = 0,3673$), co umożliwiło wykorzystanie w obliczeniach modelu efektów stałych.

Poniżej przedstawiono również wynik metaanalizy częstości występowania hospitalizacji w związku z zaostrzeniem astmy.

Wykres 6. Metaanaliza częstości wystąpienia hospitalizacji; omalizumab vs kontrola.



Częstość występowania hospitalizacji 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.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące zmian w medianie liczby niezaplanowanych wizyt związanych z astmą, uzyskane z badania *Chanez 2010*.

Tabela 43. Zmiana w liczbie niezaplanowanych wizyt związanych z astmą w okresie badania; omalizumab vs kontrola (placebo).

Badanie	Omalizumab			Kontrola (placebo)			Różnica zmian (95% CI); p
	N	Wartość wyjściowa mediana (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej mediana (zakres)	N	Wartość wyjściowa mediana (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej mediana (zakres)	
<i>Chanez 2010 (16 tyg.)</i>	20	0,0 (0; 2)	0,0 (-10; 0)	11	0,0 (0; 1)	0,0 (-1; 1)	0,0* (bd.); p = 0,402

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Liczba niezaplanowanych wizyt związanych z astmą była niewielka – w przypadku omalizumabu ich zakres wynosił 0-2, natomiast w kontroli – 0-1. Nie stwierdzono zmian w liczbie dni z hospitalizacją podczas leczenia, nie odnotowano również znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w tym parametrze ($p = 0,402$). W badaniu ponadto oceniano również liczbę dni z hospitalizacją, jednak nie odnotowano takich zdarzeń zarówno wyjściowo, jak i na końcu badania, w żadnej z analizowanych grup.

2.5.5 Jakość życia związana z astmą

Ocenę jakości życia przeprowadzono w badaniach *ETOPA*, *Hanania 2011*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*. Rozpatrywany punkt końcowy został oceniony w większości badań za pomocą kwestionariusza AQLQ (z ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*); w próbie *Hanania 2011* użyto jego wersji standaryzowanej AQLQ(S), natomiast w badaniu *ETOPA* jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza mini-AQLQ. Wszystkie te wersje kwestionariusza są ze sobą zgodne w kontekście ogólnego wyniku, i dają podobne wyniki punktowe (wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia), umożliwiając porównanie jakości życia z tych dwóch badań pomimo zastosowania różnych wersji kwestionariusza (*Juniper 1999*, *Juniper 1999a*). Narzędzia te są walidowanymi klinicznie (*Juniper 1992*, *Juniper 1999*, *Juniper 1999a*) instrumentami oceniającymi jakość życia. Szczegółowy opis wspomnianych kwestionariuszy przedstawiono w załączniku.

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące średniej zmiany w wyniku oceny jakości życia (w stosunku do wartości wyjściowej), w okresie obserwacji do 28 tygodni (badania *Hoshino 2012*, *INNOVATE*, *QUALITX*), oraz do 52 tygodni (*ETOPA*, *Hanania 2011*). Jedynie w badaniu *Hoshino 2012* wyniki zaprezentowano w postaci median, co uniemożliwiło ich odniesienie do rezultatów pozostałych badań. Przedstawiono w niej również różnice zmian pomiędzy grupami omalizumabu a kontrolną – w przypadku badań *INNOVATE* oraz *ETOPA* przedział ufności dla tych różnic obliczano na podstawie wartości p dla różnicy pomiędzy grupami przedstawionej w badaniu, z uwagi na brak informacji na temat błędu standardowego lub odchylenia standardowego dla zmian od wartości wyjściowej w każ-

dej z grup, według instrukcji zawartych w wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011). Istotne statystycznie wyniki zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 44. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku ogólnego skali AQLQ; omalizumab vs kontrola;

Badanie	Domeny testu oceniającego jakość życia	Omalizumab		Kontrola		Różnica zmian (95% CI); p
		Liczba pacjentów	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD)	Liczba pacjentów	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD)	
W okresie do 28 tygodni						
<i>Hoshino 2012</i> (16 tyg.)	Ogólny wynik		1,47** (bd.)		0,28** (bd.)	1,12** (bd.)
	Objawy		1,35** (bd.)		0,38** (bd.)	0,97** (bd.)
	Aktywność	16	1,56** (bd.)	14	0,12** (bd.)	1,44** (bd.)
	Środowisko		1,46** (bd.)		0,37** (bd.)	1,09** (bd.)
	Emocje		1,52** (bd.)		0,23** (bd.)	1,29** (bd.)
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	Ogólny wynik	204	0,91	205	0,46	0,45 (0,18; 0,72)*; p < 0,001
	Objawy	204	0,90	205	0,40	0,50 (0,20; 0,80)*; p < 0,001
	Aktywność	204	0,91	205	0,46	0,45 (0,18; 0,72)*; p < 0,001
	Środowisko	203	0,89	205	0,44	0,45 (0,18; 0,72)*; p < 0,001
	Emocje	204	0,95	205	0,57	0,38 (0,15; 0,61)*; p < 0,001
<i>QUALITX</i> (20 tyg.)	Ogólny wynik		1,3 (0,88*)		-0,1 (0,60*)	1,4 (1,08; 1,72)*; p < 0,001
	Objawy		1,3 (1,75*)		-0,2 (1,20*)	1,5 (0,87; 2,13)*; p < 0,001
	Aktywność	77	1,3 (0,88*)	36	-0,2 (0,60*)	1,5 (1,18; 1,82)*
	Środowisko		1,2 (1,75*)		0 (1,20*)	1,2 (0,57; 1,83)*
	Emocje		1,3 (1,75*)		0 (0,60*)	1,3 (0,71; 1,89)*
W okresie do 52 tygodni						
<i>ETOPA</i> (52 tyg.)	Ogólny wynik	99	1,32	37	0,17	1,15 (0,47; 1,83)*; p < 0,001
	Objawy	99	1,31	37	0,19	1,12 (0,46; 1,78)*; p < 0,001
	Aktywność	99	1,38	37	0,29	1,09 (0,45; 1,73)*; p < 0,001

Badanie	Omalizumab			Kontrola		Różnica zmian (95% CI); p	
	Domeny testu oceniającego jakość życia	Liczba pacjentów	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD)	Liczba pacjentów	Średnia zmiana od wartości początkowej (SD)		
	Środowisko	99	1,19	37	-0,03	1,22 (0,50; 1,94)*; p < 0,001	
	Emocje	99	1,37	37	0,09	1,28 (0,53; 2,03)*; p < 0,001	
<i>Hanania 2011</i> (48 tyg.)	Ogólny wynik	LOCF	427	1,15	421	0,92	0,23 (0,07; 0,39); p = 0,005
		MEM	427	bd.	421	bd.	0,29 (0,15; 0,43)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** przedstawione dane to mediany; różnica zmian jest różnicą median obliczoną na podstawie dostępnych danych;

LOCF – wynik analizy kowariancji z imputowaniem danych ostatnią dostępną wartością (z ang. *last observation carried forward*);

MEM – wynik analizy modelami efektów mieszanych (z ang. *mixed-effect models*).

Ogólny wynik oceny jakości życia we wszystkich analizowanych badaniach uległ większej poprawie w stosunku do wartości wyjściowej u pacjentów otrzymujących omalizumab, niż w grupie kontrolnej – różnica zmian pomiędzy tymi grupami wynosiła od 0,23 do 1,4 punktów i w każdym z analizowanych badań (poza *Hoshino 2012*, gdzie nie liczono różnicy średnich) była znamienne statystycznie ($p < 0,001$). Podobne wyniki odnotowano w przypadku analizy każdej z indywidualnych skal kwestionariusza – ocena objawów, aktywności, wpływu środowiska oraz stanu emocjonalnego wskazywała na znamienne wyższą skuteczność omalizumabu nad samą terapią standardową w poprawie jakości życia.

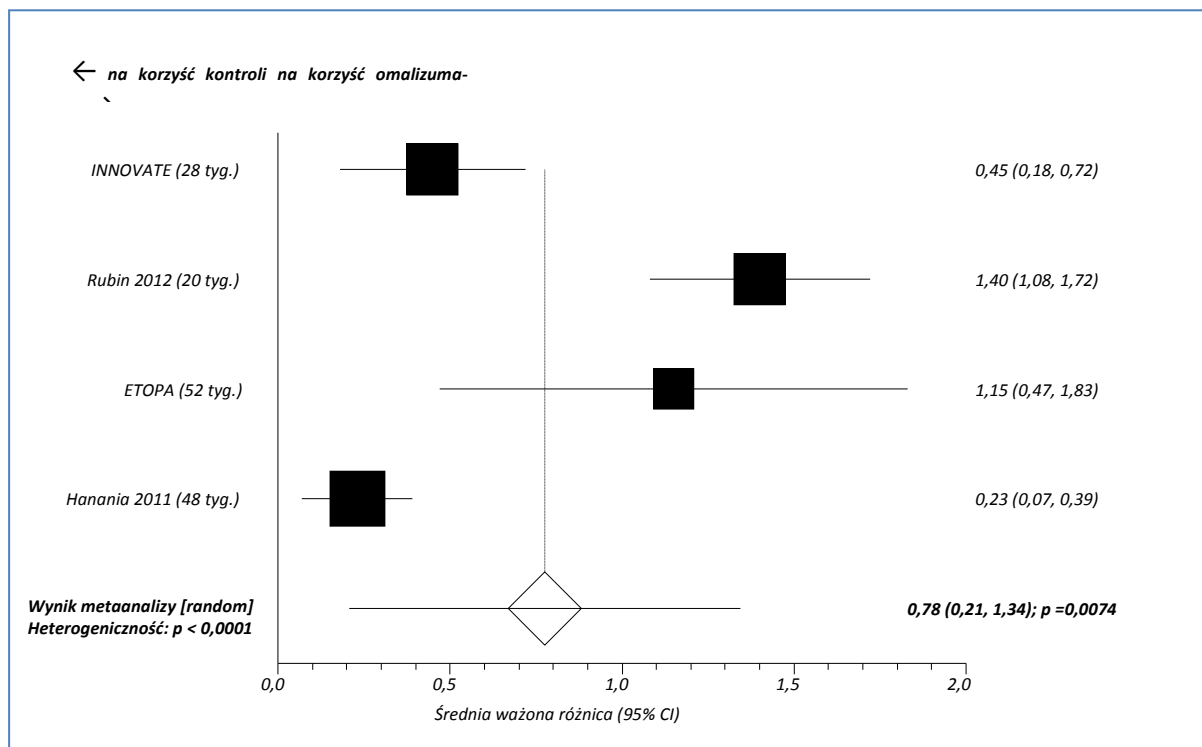
W przypadku badania *Hoshino 2012* nie udało się ustalić istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, ale mediany zmian wyniku oceny AQLQ wskazywały na liczbowo większy efekt w grupie otrzymującej omalizumab. Autorzy badania zaznaczyli, że zmiany od wartości wyjściowej ogólnego wyniku oraz poszczególnych domen AQLQ były istotne statystycznie w grupie omalizumabu, ale nieistotne w grupie kontrolnej.

Z kolei w badaniu *Hanania 2011* wykonano dwie analizy, wykorzystując różne metody statystyczne (model efektów mieszanych oraz analizę kowariancji z imputowaniem danych ostatnią dostępną wartością) – w obu przypadkach uzyskano znamienne statystycznie wyniki, świadczące o większej poprawie jakości życia wśród chorych otrzymujących omalizumab.

W badaniu *QUALITX* przedstawiono również dane dla zmian ogólnego wyniku AQLQ, oraz podskali oceniającej objawy astmy po 12 tygodniach leczenia – w obu przypadkach, podobnie jak w analizie po 20 tygodniach leczenia, odnotowano statystycznie istotne różnice wobec grupy kontrolnej, świadczące o poprawie jakości życia w grupie omalizumabu (odpowiednio $p < 0,001$ oraz $p = 0,002$).

Wykorzystując dane na temat średniej zmiany względem wartości wyjściowej ogólnego wyniku uzyskanego w kwestionariuszu oceniającym jakość życia, przeprowadzono metaanalizę dla różnicy średnich zmian pomiędzy grupą omalizumabu a grupą kontrolną. Wynik zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 7. Metaanaliza różnicy zmian ogólnego wyniku AQLQ; omalizumab vs kontrola.



Wynik metaanalizy wskazywał na znamienne wyższą poprawę ogólnego wyniku oceny jakości życia chorych leczonych omalizumabem, w porównaniu do kontroli: różnica zmian pomiędzy tymi grupami wyniosła 0,78 (95% CI: 0,21; 1,34) i wynik ten był znamienno statystycznie ($p = 0,0074$). W obliczeniach stwierdzono znamienne heterogeniczność analizowanych danych ($p < 0,0001$), co spowodowało konieczność użycia w obliczeniach modelu efektów losowych.

W przypadku badania *ETOPA*, autorzy przedstawili również wyniki dla subpopulacji pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem (pacjenci z poprawą ogólnego wyniku jakości życia $\geq 0,5$ w 27 tygodniu badania). Dane dla tej podgrupy chorych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Jakość życia związana z astmą; omalizumab (chorzy odpowiadający na leczenie) vs kontrola; badania ETOPA

Badanie	Domeny testu oceniającego jakość życia	Omalizumab		Kontrola		Różnica zmian*; p
		Liczba pacjentów	Średnia zmiana od wartości początkowej	Liczba pacjentów	Średnia zmiana od wartości początkowej	
ETOPA (52 tyg.)	Ogólny wynik	68	1,81	36	0,17	1,64; bd.
	Objawy	68	1,73	36	0,19	1,54; bd.
	Aktywność	68	1,84	36	0,29	1,55; bd.
	Środowisko	68	1,65	36	-0,03	1,71; bd.
	Emocje	68	1,99	36	0,09	1,90; bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu ETOPA, w podgrupie chorych odpowiadających na leczenie omalizumabem, odnotowano większą poprawę jakości życia podczas terapii tym lekiem, w porównaniu do kontroli – zmiany ogólnego wyniku kwestionariusza (mini AQLQ) w stosunku do wartości wyjściowych wyniosły w tych grupach odpowiednio 1,81 oraz 0,17, natomiast różnica pomiędzy tymi zmianami wyniosła 1,64 na korzyść omalizumabu; brak jednak informacji na temat istotności statystycznej obserwowanej różnicy. Podobnie, w każdej z domen składających się na ogólny wynik jakości życia odnotowano większą poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w grupie omalizumabu, jednak nie można przeprowadzić oceny istotności statystycznej obserwowanych różnic.

1.1.1.1 Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia

Klinicznie istotną poprawę jakości życia według kwestionariusza AQLQ definiowano w analizowanych badaniach jako uzyskanie poprawy jego 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). W tabeli poniżej przedstawiono liczbę oraz odsetek chorych, u których odnotowano klinicznie istotną poprawę jakości życia.

Tabela 46. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia według AQLQ; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab		Kontrola		Korzyść względna (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
W okresie do 28 tygodni					
INNOVATE (28 tyg.)	204	124 (60,8%)	205	98 (47,8%)	1,27 (1,06; 1,53)*; NNT = 8 (5; 31)*; p = 0,008

Badanie	Omalizumab		Kontrola		Korzyść względna (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
<i>QUALITX</i> (20 tyg.)	72	52* (71,6%)	36	8* (22,2%)	3,25 (1,85; 6,25)*; NNT = 2 (2; 4)*
W okresie do 52 tygodni					
<i>ETOPA</i> (52 tyg.)	99	76* (76,5%)	37	15* (41,7%)	1,89 (1,33; 2,95)*; NNT = 3 (2; 6)*; p < 0,001
<i>Hanania 2011</i> (48 tyg.)	427	290* (67,8%)	421	257* (61,0%)	1,11 (1,01; 1,23)*; NNT = 15 (8; 235)*; p = 0,042

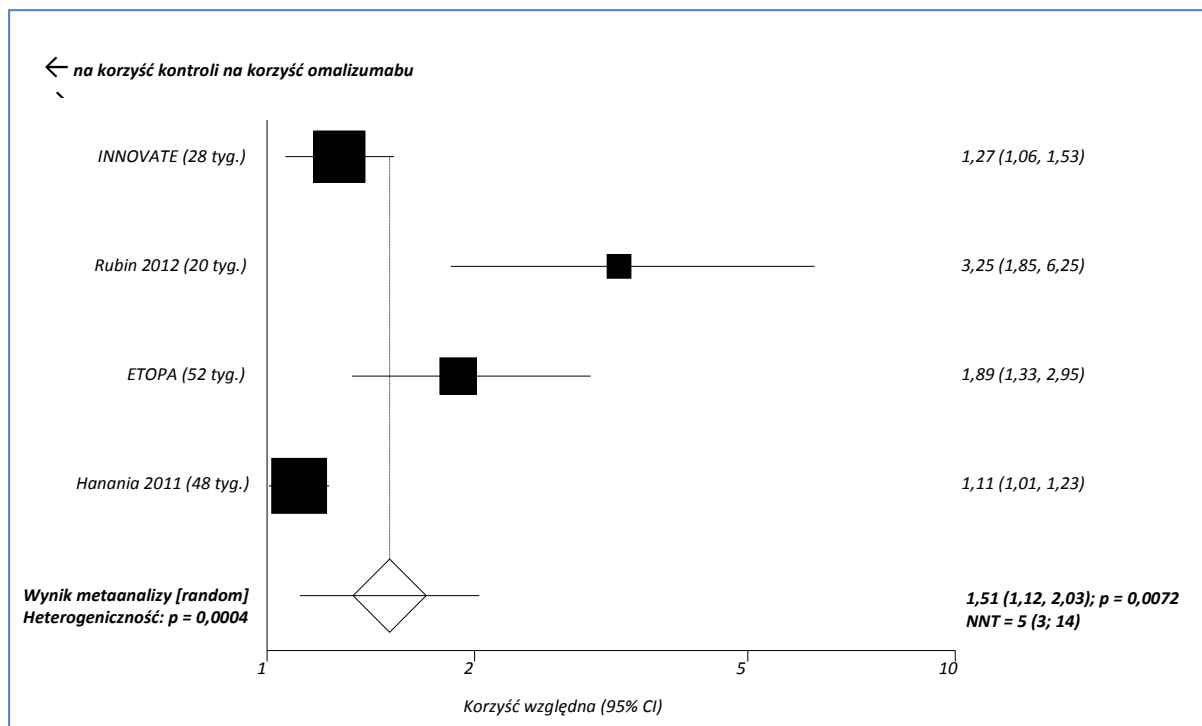
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizowanych badaniach prezentujących wyniki z krótszego okresu leczenia (do 28 tygodni), jak również w publikacjach przedstawiających badania z okresem obserwacji około roku, obserwowano wyższy odsetek chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę jakości życia w grupie otrzymującej omalizumab, w porównaniu do kontroli, a prawdopodobieństwo wystąpienia takiej poprawy było wyższe w grupie omalizumabu o około 10-90% (w przypadku badania *QUALITX* ponad trzykrotnie wyższe) i obserwowane różnice były znamienne statystycznie. Dodatkowo, w badaniu *QUALITX* przedstawiono odsetek chorych, którzy uzyskali większą niż 0,5 punktu zmianę wyniku podskali AQLQ oceniającej codzienną aktywność – 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. Ponadto w badaniu tym wykonano również ocenę w 12 tygodniu leczenia, uzyskując podobne wyniki co w analizie po 20 tygodniach – omalizumab istotnie zwiększał odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia oraz aktywności (odpowiednio: p < 0,01 oraz p = 0,06,).

W podgrupie chorych odpowiadających na omalizumab, wyróżnionej w badaniu *ETOPA* odnotowano podobną tendencję jak w populacji ogólnej, to znaczy omalizumab istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia, jednak obserwowany efekt był większy: odsetek chorych uzyskujących taką poprawę wyniku ogólnej oceny jakości życia wyniósł 91,2% (62/68) vs 41,7% (15/36) w grupie omalizumabu w porównaniu do kontroli. Prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy jakości życia było ponad dwukrotnie wyższe w grupie omalizumabu: RB = 2,19 (95% CI: 1,56; 3,38); NNT = 3 (95% CI: 2; 4).

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę prawdopodobieństwa wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia, zarówno dla wszystkich badań, jak również dla prób odpowiadających sobie okresem obserwacji.

Wykres 8. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia; omalizumab vs kontrola.



W metaanalizie wykazano, że prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia było o 51% wyższe w grupie omalizumabu, w porównaniu do kontroli: RB = 1,51 (95% CI: 1,12; 2,03), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), i różnice te były znamienne statystycznie ($p = 0,0072$). W obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych, z uwagi na znamiennej heterogeniczność ($p = 0,0004$).

1.1.1.2 Odsetek chorych z $\geq 1,0$ punktową poprawą ogólnego wyniku AQLQ

W dwóch analizowanych badaniach, ETOPA oraz INNOVATE, autorzy przedstawili odsetek chorych uzyskujących poprawę ogólnego wyniku AQLQ wynoszącą przynajmniej 1 punkt – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 47. Odsetek chorych z poprawą ogólnego wyniku AQLQ ≥ 1 punktu; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab		Kontrola		Korzyść względna (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
ETOPA (52 tyg.)	99	55* (55,1%)	37	9* (25,0%)	2,28 (1,33; 4,25)*; NNT = 4 (3; 8)*; p = 0,003
INNOVATE (28 tyg.)	204	92 (45,1%)	205	51 (24,9%)	1,81 (1,37; 2,41); NNT = 5 (4; 10); p < 0,001

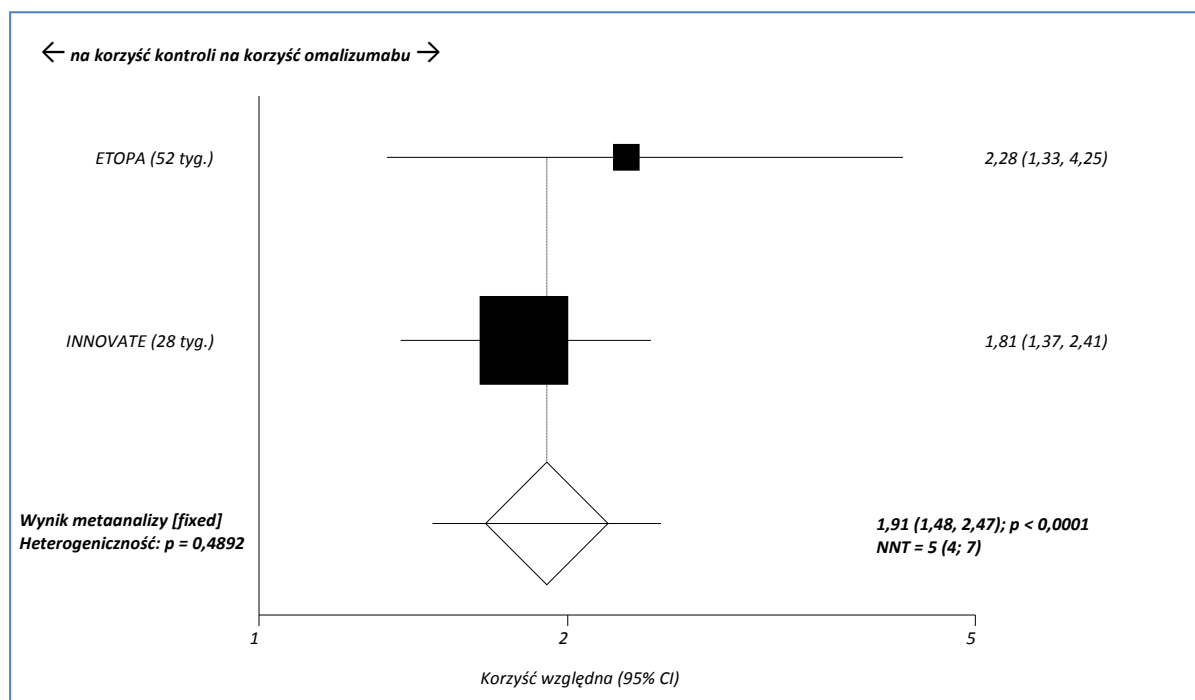
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku obu badań chorzy otrzymujący omalizumab częściej uzyskiwali poprawę wyniku AQLQ wynoszącą przynajmniej 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).

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy prawdopodobieństwa uzyskania przynajmniej 1 punktowej poprawy wyniku AQLQ.

Wykres 9. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia poprawy wyniku AQLQ o co najmniej 1 punkt; omalizumab vs kontrola.



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 znamienne 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 wykorzy-

stano model efektów stałych, gdyż heterogeniczność analizowanych danych nie była znamienna statystycznie ($p = 0,4892$).

2.5.5.1 Odsetek chorych z $\geq 1,5$ punktową poprawą ogólnego wyniku AQLQ

Informacje dotyczące chorych uzyskujących poprawę ogólnego wyniku kwestionariusza AQLQ $\geq 1,5$ punktu odnaleziono w trzech analizowanych badaniach, *ETOPA*, *INNOVATE* oraz *QUALITX* (w przypadku tego badania oceniano odsetek chorych uzyskujących poprawę $> 1,5$ punktów). Liczbę oraz odsetek chorych uzyskujących taką poprawę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Odsetek chorych z poprawą ogólnego wyniku AQLQ $\geq 1,5$ punktu; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab		Kontrola		Korzyść względna (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
<i>ETOPA</i> (52 tyg.)	99	45* (45,9%)	37	5* (13,9%)	3,36 (1,57; 7,87)*; NNT = 4 (3; 7)*; p < 0,001
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	204	56 (27,5%)	205	35 (17,1%)	1,61 (1,11; 2,34)*; NNT = 10 (6; 43)*; p = 0,011
<i>QUALITX</i> (20 tyg.)	72	30* (41,9%)	36	1* (2,8%)	15,00 (2,87; 85,82)*; NNT = 3 (2; 5)*; p < 0,001

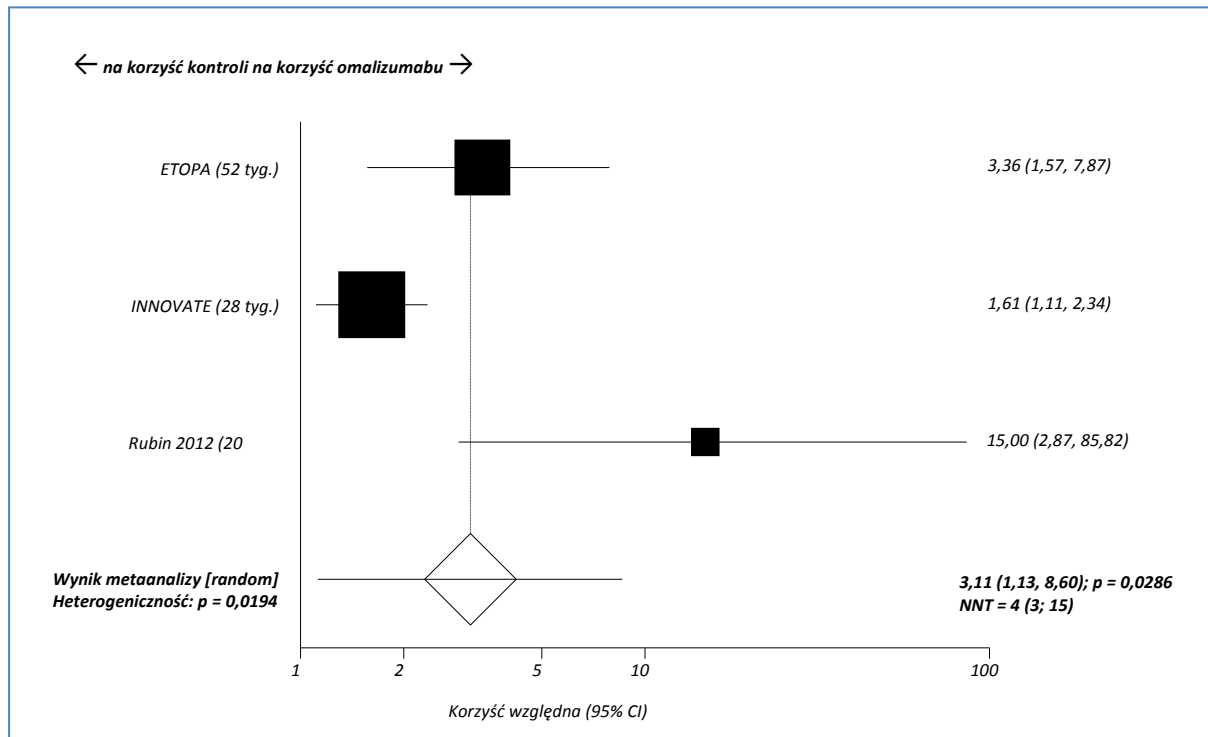
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy leczeni omalizumabem częściej uzyskiwali poprawę ogólnego wyniku AQLQ wynoszącą przynajmniej 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 znamiennych 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.

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę danych z analizowanych badań – przedstawiono obliczenia uwzględniające zarówno wszystkie trzy próby, jak również analizę obejmującą tylko badania o zbliżonym okresie obserwacji (INNOVATE oraz QUALITX).

Wykres 10. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia poprawy wyniku AQLQ o co najmniej 1,5 punktu; omalizumab vs kontrola.



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 znamiennej heterogeniczność analizowanych danych ($p = 0,0194$), co wymusiło użycie w obliczeniach modelu efektów losowych.

2.5.6 Całościowa ocena efektywności leczenia (GETE)

Całościowa ocena skuteczności leczenia (GETE, z ang. *Global Evaluations of Treatment Effectiveness*) była przeprowadzana na końcu okresu obserwacji w badaniach *Chanaz 2010*, *EXALT*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*, zarówno przez osoby przeprowadzające badanie, jak i przez pacjentów. W rozdziałach poniżej przedstawiono punkty końcowe związane z oceną efektywności leczenia – odsetek chorych uży-

skujących odpowiedź na leczenie, odsetek chorych przypisanych do poszczególnych kategorii skuteczności, a także odsetek chorych uzyskujących trwałą efektywność leczenia.

2.5.6.1 Odpowiedź na leczenie (bardzo dobra lub dobra skuteczność według GETE)

Odpowiedź na leczenie definiowano przez uzyskanie bardzo dobrej lub dobrej skuteczności terapii według GETE. Odsetek chorych, którzy uzyskali taką ocenę skuteczności terapii zestawiono w tabeli poniżej, prezentując dane w podziale na ocenę wykonaną przez prowadzących badanie (ocena badacza), oraz ocenę wykonaną przez samych chorych (ocena pacjentów). W przypadku badania *Chanez 2010* autorzy przedstawili jedynie wynik oceny badaczy.

Tabela 49. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab		Kontrola (placebo)		Korzyść względna (95% CI); p
	N	n (%)	N	N (%)	
Ocena badaczy					
<i>Chanez 2010</i> (16 tyg.)	17	8 (47%)	9	3 (33,3%)	1,41 (0,56; 4,26); NS
<i>EXALT</i> (32 tyg.)	259	199 (76,8%)	104	25 (24,0%)	3,20 (2,30; 4,59)*; NNT = 2 (2; 3)*; p < 0,001
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	209	126*(60,5%)	210	90*(42,8%)	1,41 (1,17; 1,71)*; NNT = 6 (4; 13)*
<i>QUALITX</i> (20 tyg.)	59	44* (74,6%*)	29	4* (13,8%)	5,41 (2,40; 13,70)*; NNT = 2 (2; 3)*; p < 0,001
Ocena pacjentów					
<i>EXALT</i> (32 tyg.)	259	207 (79,9%)	103	29 (28,2%)	2,84 (2,12; 3,94)*; NNT = 2 (2; 3)*
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	209	134* (64,3%)	210	91* (43,3%)	1,48 (1,23; 1,79)*; NNT = 5 (4; 9)*
<i>QUALITX</i> (20 tyg.)	59	48* (81,4%*)	29	14* (48,3%*)	1,69 (1,20; 2,63)*; NNT = 4 (2; 9)*

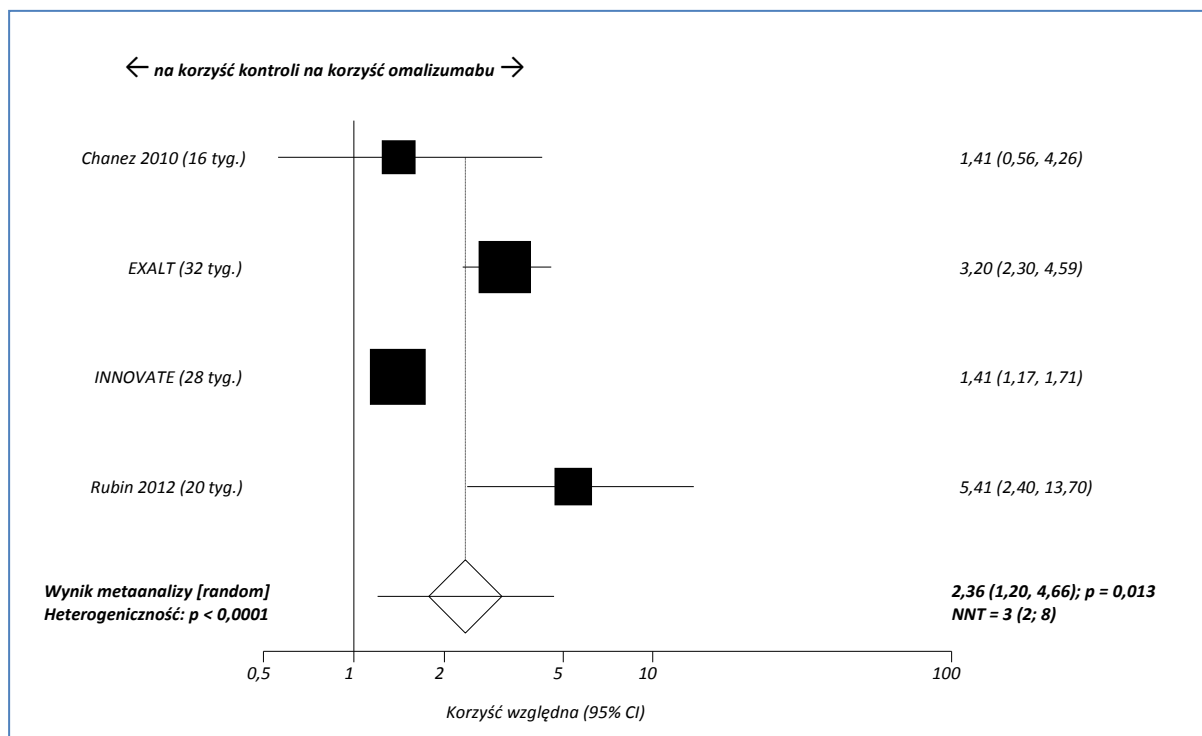
* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W ocenie badaczy, chorzy otrzymujący omalizumab częściej odpowiadali na leczenie (dobra lub bardzo dobra skuteczność leczenia), niż chorzy leczeni jedynie standardową terapią – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było nawet kilkukrotnie wyższe w tej grupie chorych (w przypadku badania *QUALITX*, ponad pięciokrotnie wyższe), i wyniki te były znamienne statystycznie w większości analizowanych badań – jedynie w próbie *Chanez 2010* nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Podobne wyniki uzyskano, gdy odpowiedź na leczenie oceniali sami chorzy – prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było wyższe w grupie omali-

zumabu, choć efekt był niższy niż w przypadku oceny badaczy: największą różnicę w stosunku do kontroli odnotowano w badaniu EXALT, gdzie prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było niemal trzykrotnie wyższe w grupie omalizumabu.

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie, według oceny badaczy.

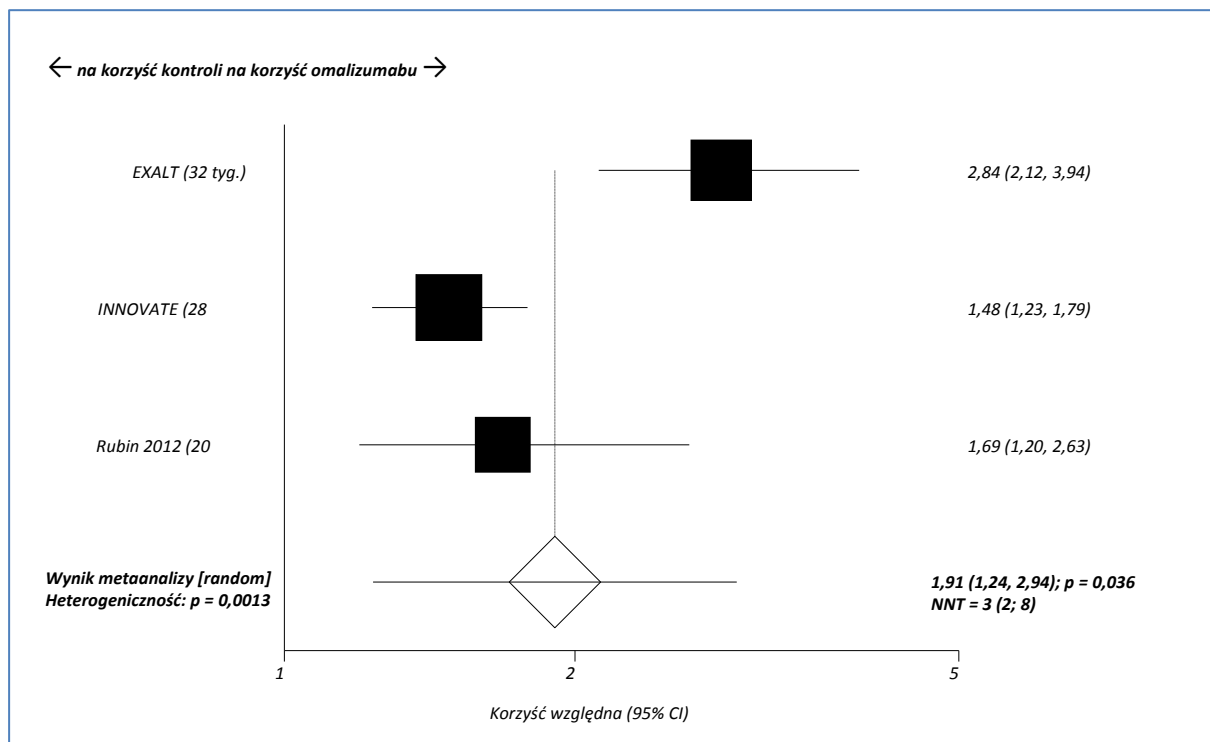
Wykres 11. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w ocenie badaczy; omalizumab vs kontrola.



W wyniku metaanalizy odnotowano 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), co było znamienym statystycznie wynikiem ($p = 0,013$). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 3 (95% CI: 2; 8), więc lecząc 3 chorych omalizumabem zamiast samą standardową terapią w okresie do 32 tygodni, zyskamy jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie. Metaanalizę cechowała znaczna heterogeniczność analizowanych danych ($p < 0,0001$), więc w obliczeniach wykorzystano model efektów losowych.

Poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy wykonanej dla oceny odpowiedzi na leczenie przeprowadzonej przez pacjentów.

Wykres 12. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjentów; omalizumab vs kontrola.



Metaanaliza wszystkich badań uwzględnianych w ocenie tego punktu końcowego wykazała znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie omalizumabu – w porównaniu do kontroli było ono niemal dwukrotnie wyższe: RB = 1,91 (95% CI: 1,24; 2,94) i wynik był istotny statystycznie ($p = 0,036$). Wskaźnik NNT dla tego porównania wynosił 3 (95% CI: 2; 8), więc lecząc 3 chorych omalizumabem zamiast samą standardową terapią w okresie do 32 tygodni, zyskamy jeden dodatkowy przypadek uzyskania odpowiedzi na leczenie. Z uwagi na istotną heterogeniczność ($p = 0,0013$), w obliczeniach posłużono się modelem efektów losowych.

W badaniu EXALT przedstawiono również odsetki chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie w 16 tygodniu badania, oraz zarówno w 16, jak również 32 tygodniu. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 50. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w 16 tygodniu, oraz 16 i 32 tygodniu; omalizumab vs kontrola; badanie EXALT.

Ocena	Omalizumab		Kontrola		Korzyść względna (95% CI); p
	N	n (%)	N	n (%)	
Odpowiedź w 16. tygodniu badania					
Ocena badaczy	261	190 (72,8%)	93	29 (31,2%)	2,33 (1,75; 3,24)*; NNT = 3 (2; 4)*; $p < 0,001$
Ocena pacjentów	262	193 (73,7%)	94	33 (35,1%)	2,10 (1,61; 2,83)*; NNT = 3 (3; 4)*;

Ocena	Omalizumab		Kontrola		Korzyść względna (95% CI); p
	N	n (%)	N	n (%)	
p < 0,001					
Odpowiedź w 16. i 32. tygodniu badania					
Ocena badaczy	272	171 (62,9%)	128	18 (14,1%)	4,47 (2,94; 6,98)*; NNT = 3 (2; 3)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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, i zarówno w ocenie pacjentów jak i badaczy różnice wobec grupy kontrolnej okazały się znamienne statystycznie ($p < 0,001$).

2.5.6.2 Określona skuteczność leczenia według GETE

W badaniach *INNOVATE* oraz *QUALITX* autorzy przedstawili odsetek chorych, uzyskujących określoną ocenę skuteczności leczenia według GETE. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące odsetka chorych uzyskujących umiarkowaną, słabą skuteczność lub pogorszenie choroby podczas leczenia (pominięto dobrą oraz bardzo dobrą skuteczność, gdyż dane te przedstawiono jako odpowiedź na leczenie w rozdziale powyżej).

Tabela 51. Całościowa ocena skuteczności leczenia, omalizumab vs kontrola.

Badanie	Skuteczności leczenia	Omalizumab		Kontrola		Ryzyko względne (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
Ocena badaczy						
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	Umiarkowana		60* (28,7%)	60* (28,4%)		1,00 (0,74; 1,36); NS*
	Słaba skuteczność lub pogorszenie	209	23* (10,8%)	210	61* (28,9%)	0,38 (0,24; 0,58)* NNT = 6 (4; 10)*
<i>QUALITX</i> (20 tyg.)	Umiarkowana		10 (16,9%)	11 (37,9%)		0,45 (0,22; 0,93)*; NNT = 5 (3; 55)*; p < 0,001
	Słaba	59	5 (8,5%)	29	13 (44,8%)	0,19 (0,08; 0,46)*; NNT = 3 (2; 6)*; p < 0,001
	Pogorszenie astmy		0 (0,0%)		1 (3,4%)	0,17 (0,01; 0,97)*; NNT = 24 (5; 317)*; p < 0,001
Ocena pacjentów						
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	Umiarkowana	209	51* (24,5%)	210	65* (30,8%)	0,79 (0,58; 1,08); NS*

Badanie	Skuteczności leczenia	Omalizumab		Kontrola		Ryzyko względne (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
	Słaba skuteczność lub pogorszenie		23* (11,2%)		54* (25,9%)	0,43 (0,27; 0,67)*; NNT = 7 (5; 14)*
QUALITX (20 tyg.)	Umiarkowana		10 (16,9%)		7 (24,1%)	0,70 (0,31; 1,65); NS* p < 0,001
	Słaba	59	1 (1,7%)	29	7 (24,1%)	0,07 (0,01; 0,41)*; NNT = 5 (3; 11)*; p < 0,001
	Pogorszenie astmy		0 (0,0%)		1 (3,4%)	0,17 (0,01; 0,97)*; NNT = 24 (5; 317)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 wystąpienia 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.

2.5.6.3 Trwała odpowiedź na leczenie

Ten punkt końcowy rozpatrywano w jednym badaniu, *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: $100 \times (\text{liczba chorych odpowiadających na leczenie w 16. oraz 32. tygodniu badania} / \text{liczba chorych odpowiadających na leczenie w 16. tygodniu badania, posiadających wynik oceny odpowiedzi w dalszym okresie obserwacji})$. Analogicznie

oceniano odsetek chorych z trwałą brakiem odpowiedzi. Dane na temat odsetka chorych z trwałą odpowiedzią, lub jej brakiem zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 52. Trwała odpowiedź oraz jej brak wg GETE, omalizumab vs kontrola; badanie EXALT.

Ocena odpowiedzi	Omalizumab		Kontrola		Korzyść względna/Ryzyko względne (95% CI)*
	N	Liczba i odsetek chorych z trwałą odpowiedzią/brakiem odpowiedzi (95% CI)	N	Liczba i odsetek chorych z trwałą odpowiedzią/brakiem odpowiedzi (95% CI)	
Trwałość odpowiedzi w 16. i 32. tygodniu badania	187**	171, 91,4% (87,4%; 95,5%)	28**	18, 64,3% (46,5%; 82,0%)	1,42 (1,15; 2,00); NNT = 4 (3; 9)
Trwałość braku odpowiedzi w 16. i 32. tygodniu badania	71^	44, 62,0% (50,7%; 73,3%)	63^	57, 90,5% (83,2%; 97,7%)	0,68 (0,55; 0,83); NNT = 4 (3; 7)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** chorzy byli oceniani pod kątem trwałości odpowiedzi, jeżeli mieli odpowiedź w 16 tygodniu badania oraz mieli wykonaną drugą ocenę GETE ≥ 4 tygodni od oceny w 16 tygodniu, lub zakończyli leczenie przedwcześnie z powodu niezadowolających efektów terapeutycznych w tym okresie;

^ chorzy byli oceniani pod kątem trwałości odpowiedzi, jeżeli mieli odpowiedź w 16 tygodniu badania oraz mieli wykonaną drugą ocenę GETE ≥ 4 tygodni od oceny w 16 tygodniu, lub zakończyli leczenie przedwcześnie z powodu niezadowolających efektów terapeutycznych w tym okresie.

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 uzyskał 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).

2.5.7 Pomiary czynnościowe układu oddechowego

Pomiary czynnościowe układu oddechowego w analizowanych badaniach obejmowały głównie pomiar natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁), oraz szczytowego przepływu wydechowego (PEF). Jedynie w badaniu *QUALITX* zaznaczono dodatkowo, że nie odnotowano zmian

między analizowanymi grupami w natężonej pojemności życiowej (FVC), ani w przepływie wydechowym na poziomie 25-75% FVC.

2.5.7.1 Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV₁)

2.5.7.1.1 Zmiany absolutnej wartości FEV₁

W badaniach *ETOPA*, *EXALT*, *Hoshino 2012*, *INNOVATE* oraz *QUALITX* przedstawiono informacje na temat wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (mierzonej w litrach) podczas leczenia omalizumabem oraz samą standardową terapią. W tabeli poniżej zestawiono wyjściowe wartości tego parametru oraz ich zmianę na końcu okresu leczenia. Również w badaniu *Chanaz 2010* przedstawiono dane na temat zmiany FEV₁, jednak była to mediana procentowej zmiany, więc nie przedstawiono jej w tabeli.

Tabela 53. Zmiany wartości FEV₁ podczas okresu leczenia w analizowanych badaniach; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			Różnica zmian (95% CI); p
	N	Średnia wartość wyjściowa [I] (SD)	Średnia zmiana od wartości wyjściowej [I] (SD)	N	Średnia wartość wyjściowa [I] (SD)	Średnia zmiana od wartości wyjściowej [I] (SD)	
<i>ETOPA</i> (52 tyg.)	115	2,09 (0,792)	0,16* (bd.)	49	2,08 (0,713)	-0,15* (bd.)	0,32 (bd.)
<i>EXALT</i>	272	bd.	bd.	128	bd.	bd.	0,13 (0,03; 0,23); p = 0,011
<i>Hoshino 2012</i> (16 tyg.)	14	1,32 (0,6)	0,21* (bd.)	16	1,43 (0,41)	0,02* (bd.)	0,19* (bd.)
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	209	bd.	0,190 (bd.)	210	bd.	0,096 (bd.)	0,094* (bd.)
<i>QUALITX</i> (20 tyg.)	76	bd.	0,13 (0,35*)	37	bd.	-0,003 (0,36*)	0,133* p = 0,049

* obliczono na podstawie dostępnych danych, wynik liczbowy na granicy istotności statystycznej.

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 FEV_1 była wyższa w grupie omalizumabu o 0,13 l (95% CI: 0,03; 0,23) i wynik ten był znamien-ny 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 FEV_1 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 FEV_1 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.

2.5.7.1.2 Zmiany odsetka należnej wartości FEV_1

Ocenę odsetka należnej wartości FEV_1 przedstawiono w czterech analizowanych badaniach, *ETOPA*, *EXALT*, *Hoshino 2012* oraz *INNOVATE*. Ponieważ w badaniach tych częściej przedstawiano średnią wartość na początku i końcu okresu obserwacji, a nie zmianę w stosunku do wartości wyjściowej, to właśnie te parametry przedstawiono w tabeli poniżej, obliczając różnicę pomiędzy końcowymi wartościami tego parametru. Z uwagi na fakt, że dokładną różnicę wraz z przedziałem ufności przedstawiono jedynie w badaniu *EXALT*, w przypadku pozostałych prób (celem umożliwienia wykonania metaanalizy) przedział ufności dla różnicy wyników końcowych obliczono z podanych w publikacjach wartości p , według zasad opisanych w podręczniku Cochrane (*Higgins 2011*).

Tabela 54. Wartości odsetka należytnej FEV₁ na początku oraz na końcu okresu leczenia w analizowanych badaniach; omalizumab vs kontrola.

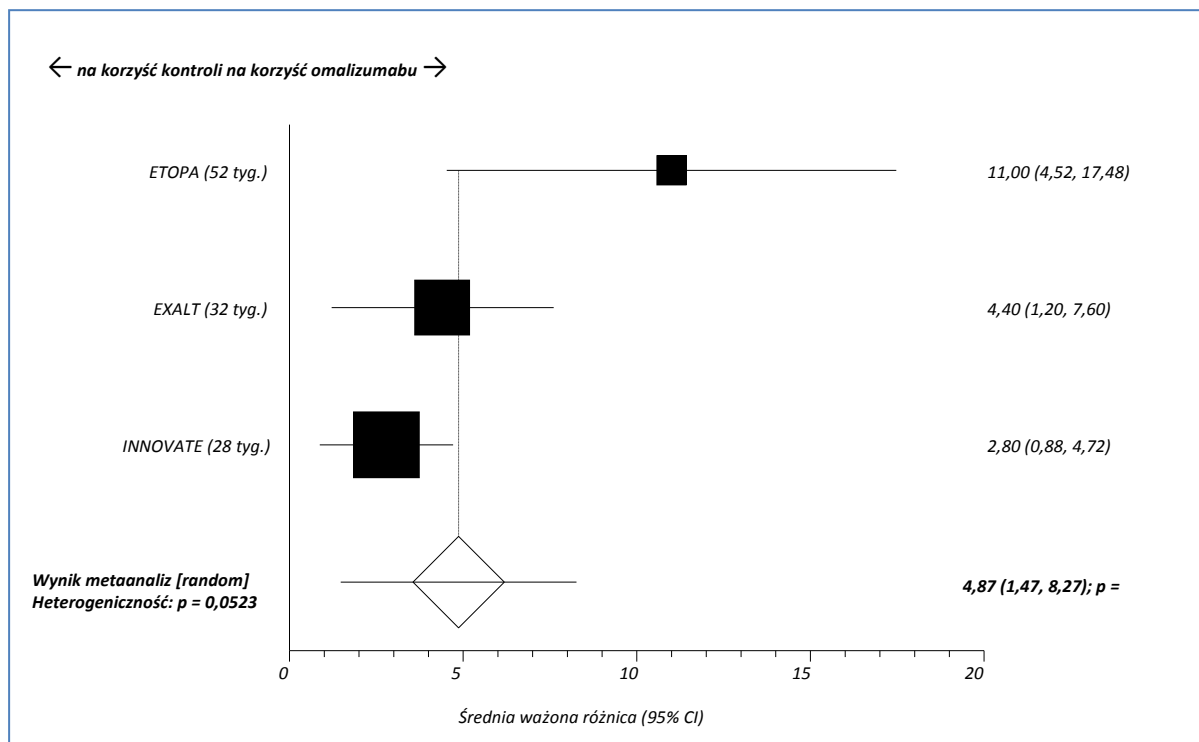
Badanie	Omalizumab			Kontrola			Różnica średnich (95% CI); p
	N	Średnia wartość wyjściowa [%] (SD)	Średnia wartość końcowa [%] (SD)	N	Średnia wartość wyjściowa [%] (SD)	Średnia wartość końcowa [%] (SD)	
<i>ETOPA</i> (52 tyg.)	115	65,6% (20,45%)	71% (bd.)	49	64,1% (19,7%)	60% (bd.)	11* (4,52; 17,48)*; p < 0,001
<i>EXALT</i> (32 tyg.)	266	bd.	68,1% (19,41%*)	121	bd.	63,7% (17,27%*)	4,4 (1,2; 7,6); p = 0,007
<i>Hoshino</i> <i>2012</i> (16 tyg.)	14	65,3% (13,9%)	73,5% (11,9%*)	16	68,4% (12,2%)	68,6% (9,6%*)	4,9* (bd.)
<i>INNOVATE</i> (28 tyg.)	209	61,0% (14,42%)	bd.	210	61,6% (13,83%)	bd.	2,8* (0,88; 4,72)* p = 0,043

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku analizowanych badań, w grupach otrzymujących omalizumab odnotowano poprawę wartości odsetka należytnej FEV₁ w porównaniu do wartości wyjściowych, i w każdym z tych badań końcowe wartości odsetka należytnej 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 znamienne 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 należytnej 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 należytnej FEV₁ wyniósł 73% w porównaniu do 60% w grupie kontrolnej, co stanowiło znamienne statystycznie różnicę ($p < 0,001$).

Na podstawie danych uzyskanych z badań *ETOPA*, *EXALT* oraz *INNOVATE* (pominięto badanie *Hoshino 2012* z powodu niewystarczających danych do przeprowadzenia obliczeń) wykonano metaanalizę dla różnicy średnich wyników odsetka należytnej FEV₁ na końcu okresu obserwacji każdej z tych prób. Wyniki obliczeń zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 13. Metaanaliza różnicy w końcowych wartościach odsetka należnej FEV₁; omalizumab vs kontrola.

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.

2.5.7.2 Szczytowy przepływ wydechowy (PEF)

Ocenę szczytowego przepływu wydechowego (PEF) mierzono rano przedstawiono w trzech analizowanych badaniach, *Chanez 2010*, *Hoshino 2012* oraz *INNOVATE*, jednak w przypadku tego ostatniego badania nie podano szczegółowych danych dotyczących wartości końcowych lub zmian tego parametru podczas leczenia. W pozostałych badaniach przedstawiono natomiast dane liczbowe dotyczące tego punktu końcowego – zestawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 55. Zmiana w wartości porannego PEF; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola (placebo)			Różnica pomiędzy grupami (95% CI) [^]
	N	Wartość wyjściowa [^]	Zmiana od wartości wyjściowej/wartość końcowa [^]	N	Wartość wyjściowa [^]	Zmiana od wartości wyjściowej/wartość końcowa [^]	
<i>Chanez 2010</i>	20	294,7 (125; 579)	-0,3 (-79; 166)	11	311,0 (219; 482)	14,2 (-51; 55)	-14,5* p = 0,654
<i>Hoshino 2012</i>	14	223,6 (111,6)	260,3 (109,3)	16	239,6 (57,3)	248,8 (59,1)	11,5* (-50,28; 73,28)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] 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.

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.

Ogólna zmiana wartości PEF na końcu badania *INNOVATE*, w porównaniu do wartości wyjściowej była istotnie wyższa w grupie otrzymującej omalizumab, w porównaniu do kontroli (p = 0,042), nie przedstawiono jednak konkretnych wartości tego parametru.

2.5.8 Objawy choroby

2.5.8.1 Poprawa objawów choroby

Poprawa objawów choroby była oceniana w badaniach *ETOPA*, *INNOVATE* oraz *Hanania 2011*. W próbie *ETOPA* użyto do oceny tego punktu końcowego skali Wasserfallena (opis w załączniku, niższy wynik oznaczał poprawę objawów), w przypadku badania *INNOVATE* nie sprecyzowano jak oceniano ten punkt końcowy. Z kolei, w próbie *Hanania 2011* użyto skali TASS (z ang. *total asthma symptom severity score*), wyższy wynik oznaczał pogorszenie objawów choroby. Bardziej szczegółowy opis obu użytych narzędzi przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu. W tabeli poniżej zestawiono szczegółowe dane uzyskane dla badania *ETOPA*.

Tabela 56. Poprawa objawów choroby, omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab		Kontrola		Różnica zmian (95% CI); p
	N	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	N	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	
ETOPA (52 tyg.)	115	-6,7	49	0,5	-7,2* (bd.) p < 0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 tabeli poniżej zestawiono również wyniki oceny objawów choroby w badaniu *Hanania 2011*, gdzie wykonano ocenę zarówno przy pomocy modeli efektów mieszanych, jak również analizy kowariancji z imputacją danych ostatnią obserwacją – przedstawiono wyniki zastosowania obu tych metod.

Tabela 57. Zmiany objawów choroby według TASS; omalizumab vs kontrola; badanie Hanania 2011.

Rodzaj oceny	Średnia zmiana od wartości wyjściowej		Różnica zmian (95% CI)	Istotność statystyczna
	Omalizumab N = 427	Kontrola N = 421		
Analiza przy pomocy modeli efektów mieszanych (MEM)	bd.	bd.	-0,26 (-0,42; -0,10)	IS
Analiza kowariancji z imputacją danych ostatnią obserwacją (LOCF)	-1,56	-1,30	-0,26 (-0,49; -0,01)	$p = 0,038^*$

* próg istotności statystycznej dla analizy kowariancji wynosił $p < 0,025$, gdyż nie osiągnięto założonej istotności w ocenie liczby ratunkowych wziewów SABA;

IS istotne statystycznie.

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 znamienne 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.

2.5.8.2 Wybudzenia nocne

Chorzy w badaniu *EXALT* otrzymujący omalizumab odnotowali większą poprawę objawów nocnych (zmniejszenie wybudzeń nocnych, pomiar w ciągu dwóch tygodni poprzedzających ocenę) niż chorzy z grupy otrzymującej najlepszą opiekę standardową – średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych po 32 tygodniach leczenia w liczbie wybudzeń wyniosły odpowiednio -4,05 (SD: 5,45) oraz -2,72 (SD: 5,38), co świadczyło o znamiennej różnicy ($p = 0,039$) pomiędzy tymi grupami. W badaniu *Chanez 2010* również przedstawiono dane dla tego punktu końcowego, jednak w postaci zmian w medianie dni tygodniowo z wybudzeniami nocnymi. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 58. Zmiana tygodniowej liczby wybudzeń nocnych; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola (placebo)			Różnica zmian (95% CI); p
	N	Wartość wyjściowa: mediana (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej w medianie (zakres)	N	Wartość wyjściowa: mediana (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej w medianie (zakres)	
<i>Chanez 2010</i> (16 tyg.)	20	2,1 (0; 7)	-0,6 (-6; 1)	11	1,0 (0; 7)	-0,3 (-4; 2)	-0,3* (bd.) p = 0,405

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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, $p = 0,405$.

2.5.8.3 Upośledzenie codziennej aktywności

W badaniu *Chanez 2010* przedstawiono dane na temat liczby dni w tygodniu, w ciągu których chorzy doświadczali upośledzenia codziennej aktywności. Autorzy przedstawili zmianę od wartości wyjściowej mediany liczby takich dni po 16 tygodniach obserwacji – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 59. Zmiana w tygodniowej liczbie dni z upośledzeniem codziennej aktywności; omalizumab vs placebo.

Badanie	Omalizumab			Kontrola (placebo)			Różnica zmian (95% CI); p
	Liczba pacjentów	Wartość wyjściowa: mediana dni (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej w medianie dni (zakres)	Liczba pacjentów	Wartość wyjściowa: mediana dni (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej w medianie dni (zakres)	
<i>Chanez 2010</i> (16 tyg.)	20	5,7 (0; 7)	-0,4 (-7; 2)	11	4,0 (1; 7)	-0,3 (-7; 2)	-0,7 (bd.) p = 0,740

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku omalizumabu oraz grupy kontrolnej obserwowano podobną poprawę liczby dni z upośledzeniem codziennej aktywności – zmiana od wartości wyjściowej mediany liczby dni z upośledze-

niem aktywności wyniosła -0,4 vs -0,3 odpowiednio dla obu tych grup, różnice nie były znamienne statystycznie ($p = 0,740$).

2.5.8.4 Dni bez objawów astmy oraz z objawami podlegającymi kontroli

Ten punkt końcowy został przedstawiony w analizie *post hoc* przeprowadzonej dla badania *INNOVATE*, opisanego w publikacji *Humbert 2008*. 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.

W analizie *post hoc* wydzielono dodatkowo populację osób odpowiadających na leczenie omalizumabem (według oceny lekarzy), stanowiła ona 61% ($n = 118$) pacjentów z populacji ogólnej, którzy otrzymywali omalizumab i jednocześnie można było określić ich odpowiedź na leczenie ($n = 195$).

W tabeli poniżej przedstawiono odsetek dni bez objawów astmy, jak również dni z kontrolą objawów.

Tabela 60. Dni bez objawów astmy oraz dni z kontrolą objawów astmy; omalizumab vs kontrola.

Parametr	Odsetek dni			Istotność statystyczna
	Omalizumab	Omalizumab, pacjenci odpowiadający na leczenie	Kontrola	
Dni bez objawów astmy	37,2%	45,8%	22,6%	$p < 0,001$ (dla obu porównań)
Dni z kontrolą objawów astmy	Definicja 1	47,9%	56,1%	$p < 0,001$ (dla obu porównań)
	Definicja 2	43,9%	50,8%	$p < 0,001$ (dla obu porównań)

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%).

Z kolei w badaniu *Chanex 2010* przedstawiono zmiany w medianie liczby dni z objawami astmy na tydzień – dane na temat tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Zmiana w liczbie dni z objawami astmy na tydzień; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			Różnica zmian (95% CI); p
	Liczba pacjentów	Wartość wyjściowa: mediana dni (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej w medianie dni (zakres)	Liczba pacjentów	Wartość wyjściowa: mediana dni (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej w medianie dni (zakres)	
<i>Chanex 2010</i> (16 tyg.)	20	7 (2; 7)	-1,4 (-7; 3)	11	4,5 (1; 7)	0,0 (-4; 2)	-1,4* (bd.) p = 0,140

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W trakcie badania *Chanex 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 ($p = 0,140$).

2.5.9 Zużycie leków ratunkowych

Informacje o zużyciu ratunkowych leków (SABA) przedstawiono w badaniach *Chanex 2010*, *INNOVATE*, *Hanania 2011* oraz *QUALITX*. Autorzy badania *INNOVATE* zaznaczyli jedynie, że pacjenci stosujący omalizumab używali około 0,5 wziewnych podań leku/dziennie mniej niż pacjenci z grupy placebo, na końcu okresu obserwacji. Obserwowane różnice nie były istotne statystycznie. Z kolei, autorzy próby *QUALITX* podali jedynie, że nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w użyciu leków ratunkowych. Autorzy badania *Chanex 2010* przedstawili zmianę w medianie użycia ratunkowych leków na tydzień, dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Liczba wziewów ratunkowych SABA na tydzień; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Liczba pacjentów	Omalizumab		Liczba pacjentów	Kontrola		Różnica zmian (95% CI); p
		Wartość wyjściowa: mediana (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej w medianie (zakres)		Wartość wyjściowa: mediana (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej w medianie (zakres)	
<i>Chanez 2010 (16 tyg.)</i>	20	6,5 (0; 87)	1,0 (-45; 17)	11	3,8 (0; 45)	0,0 (-22; 4)	1,0 (bd.) p = 0,477

W przypadku badania *Chanez 2010* autorzy nie stwierdzili znamienych 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.

Autorzy badania *Hanania 2011* przedstawili z kolei zmiany w dziennym użyciu albuterolu – analizę tego punktu końcowego wykonano za pomocą dwóch różnych metod statystycznych, wyniki dla obu przedstawiono w tabeli poniżej.

 Tabela 63. Zmiany zużycia leków ratunkowych; omalizumab vs kontrola; badanie *Hanania 2011*.

Rodzaj oceny	Średnia zmiana od wartości wyjściowej		Różnica zmian (95% CI)	Istotność statystyczna
	Omalizumab N = 427	Kontrola N = 421		
Analiza przy pomocy modeli efektów mieszanych (MEM)	bd.	bd.	-0,27 (-0,49; -0,04)	IS
Analiza kowariancji z imputacją danych ostatnią obserwacją (LOCF)	-1,58	-1,31	-0,28 (-0,60; 0,04)	p = 0,090

IS istotne statystycznie.

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 znamienych różnic pomiędzy grupami: -0,28 (95% CI: -0,60; 0,04), p = 0,090.

2.5.10 Zmiany w użyciu doustnych kortykosteroidów

W dodatkowej publikacji do badania *EXALT, Siergiejko 2011*, przedstawiono wynik analizy *post hoc* w podgrupie chorych wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów. Głównym celem analizy była ocena zmian w zużyciu doustnych kortykosteroidów podczas leczenia omalizumabem, ale

autorzy przedstawili również wyniki dla pozostałych punktów końcowych badania EXALT w podziale na chorych, którzy zmniejszyli lub przerwali leczenie doustnymi kortykosteroidami, oraz takich, którzy wciąż musieli je stosować, lub u których wymagano zwiększenia ich dawki. Informacje dotyczące zmniejszenia dziennej dawki doustnych kortykosteroidów (wyrażone przez równoważnik prednizolonu w mg/dzień) podczas 32 tygodni leczenia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 64. Zmiana zużycia doustnych kortykosteroidów; omalizumab vs kontrola, badanie EXALT.

Omalizumab n = 59			Kontrola n = 23			Różnica zmian (95% CI); p
Średnia wartość wyjściowa [mg/dzień] (SD)	Średnia wartość końcowa [mg/dzień] (SD)	Procentowa zmiana od wartości wyjściowej (SD)	Średnia wartość wyjściowa [mg/dzień] (SD)	Średnia wartość końcowa [mg/dzień] (SD)	Procentowa zmiana od wartości wyjściowej (SD)	
13,1 (9,20)	8,4 (12,08)	-45,0% (50,22%)	12,8 (10,71)	15,1 (13,26)	18,3% (85,13%)	-63,3* (-93,08; -33,52)*; p = 0,002

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

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 znamienym 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 tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy punktów końcowych badania EXALT dla podgrupy chorych wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami, w podziale na chorych kończących

stosowanie doustnych kortykosteroidów lub zmniejszających ich dawkę, oraz chorych kontynuujących doustne kortykosteroidy lub wymagających zwiększenia ich dawki.

Tabela 65. Ocena punktów końcowych badania EXALT w podgrupie chorych wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami; omalizumab vs kontrola.

Oceniany punkt końcowy	Chorzy ze zmniejszeniem dawki/wycofaniem doustnych kortykosteroidów		Chorzy ze zwiększeniem dawki/kontynuacją doustnych kortykosteroidów	
	Omalizumab n = 37	Kontrola n = 7	Omalizumab n = 22	Kontrola n = 16
Średnia zmiana od wartości wyjściowej % należnej FEV ₁ (SD)	6,8 (17,24)	-3,8 (14,84)	2,0 (20,44)	2,1 (16,95)
Średnia liczba klinicznie istotnych zaostrzeń astmy	1,04	1,52	0,85	2,08
Średnia liczba wizyt/hospitalizacji łącznie	0,64	1,06	0,85	1,48
Średnia zmiana od wartości wyjściowej ogólnego wyniku ACQ (SD)	-0,96 (1,11)	0,54 (0,59)	-0,65 (1,24)	0,95
Średnia zmiana od wartości wyjściowej w liczbie wybudzeń w ciągu 2 tygodni poprzedzających ocenę (SD)	-4,28 (6,01)	-0,25 (11,44)	-4,79 (6,60)	-3,38 (6,83)

Chorzy otrzymujący omalizumab uzyskiwali podobne wyniki oceny skuteczności klinicznej, bez względu na zmiany w użyciu doustnych kortykosteroidów. Częstość występowania trwałej odpowiedzi w 32. tygodniu leczenia wynosiła 95,7% (95% CI: 87,3%; 100,0%) oraz 87,5% (95% CI: 64,6%; 100,0%), odpowiednio dla chorych, którzy zmniejszali dawkę/wycyfowali doustne kortykosteroidy, oraz u chorych zwiększających/utrzymujących to leczenie. Liczba osób odpowiadających na leczenie w 16. tygodniu była większa u chorych zmniejszających dawkę lub przestających stosować doustne kortykosteroidy (23/27, 62,2%), w porównaniu do chorych kontynuujących doustne kortykosteroidy lub zwiększających ich dawkę (8/22, 36,4%).

2.5.11 Nieobecność w szkole lub pracy

Liczbę dni, podczas których badani chorzy byli nieobecni w pracy lub w szkole z powodów związanych z chorobą, uwzględniono w badaniu *Chanez 2010*. W publikacji opisującej to badanie przedstawiono medianę zmiany od wartości wyjściowej liczby dni z nieobecnością w pracy lub w szkole podczas 16 tygodni obserwacji, dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 66. Zmiana w liczbie dni z nieobecnością w pracy lub szkole w okresie badania; omalizumab vs placebo.

Badanie	Omalizumab			Kontrola (placebo)			Różnica zmian (95% CI); p
	Liczba pacjentów	Wartość wyjściowa: mediana dni (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej w medianie dni (zakres)	Liczba pacjentów	Wartość wyjściowa: mediana dni (zakres)	Zmiana od wartości wyjściowej w medianie dni (zakres)	
<i>Chanez 2010 (16 tyg.)</i>	20	0,0 (0; 28)	0,0 (-10; 0)	11	0,0 (0; 28)	0,0 (0; 1)	0,0* (bd.); p = 0,083

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podczas 16 tygodni obserwacji, 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 znamienne statystycznie (p = 0,083).

2.6 Bezpieczeństwo – badania z randomizacją

Do oceny bezpieczeństwa terapii omalizumabem włączono 5 badań klinicznych: *Chanez 2010*, *EXALT* (publikacje *Bousquet 2011* i *Siergiejko 2011*), *Hanania 2011*, *INNOVATE* (publikacja *Humbert 2005*) i *QUALITX*; w dwóch pozostałych próbach nie odnaleziono informacji na temat bezpieczeństwa stosowania omalizumabu w grupie chorych z ciężką astmą (badanie *Hoshino 2012* i publikacja *Niven 2008* do badania *ETOPA*). We wszystkich badaniach chorym podawano omalizumab w dawce zależnej od masy ciała i stężenia IgE w surowicy. Kontrolę stanowiło optymalne leczenie standardowe i placebo dla omalizumabu, w próbach *EXALT* i *QUALITX* nie zastosowano placebo.

W dwóch badaniach (*Chanez 2010* i *QUALITX*) populację oceny bezpieczeństwa stanowiła populacja ITT badania obejmująca wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. W badaniu *INNOVATE* populację tą stanowili pacjenci z pierwszorzędowej populacji ITT (PITT) i pacjenci wyłączeni z badania po wprowadzeniu zmian do protokołu (wszyscy byli poddani leczeniu), zaś w próbie *Hanania 2011* w ocenie bezpieczeństwa uwzględniano chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leków (omalizumab i placebo) – zgodnie z aktualnie przyjętą interwencją (jeżeli chory przypisany do grupy omalizumabu otrzymał placebo zamiast tego leku). Natomiast w badaniu *EXALT* ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku i mieli wykonaną w trakcie badania przynajmniej jedną ocenę bezpieczeństwa terapii.

Ze względu na fakt, iż w badaniach *Chanez 2010*, *Hanania 2011* i *INNOVATE* przedstawiono dodatkowo podział działań niepożądanych z uwagi na grupy narządów, dane te przeanalizowano w osobnym podrozdziale.

Dane z badania *QUALITX* w analizie przedstawiono jedynie w formie opisowej, ponieważ przedstawiały częstości poszczególnych działań niepożądanych jako odsetki z wszystkich odnotowanych działań niepożądanych w danej grupie interwencji.

Łącznie dane znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję 1045 chorych na omalizumab i leczenie standardowe oraz 834 pacjentów na kontrolę w postaci placebo i leczenia standardowego (w przypadku badania *EXALT* tylko leczenia standardowego).

2.6.1 Co najmniej jedno działanie niepożądane

Dane dotyczące tego punktu końcowego przedstawiono we wszystkich badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa omalizumabu – *Chanez 2010*, *EXALT*, *Hanania 2011*, *INNOVATE* i *QUALITX*. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi w poszczególnych badaniach. Pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie wyniki ryzyka względnego.

Tabela 67. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	11	55%	11	7	63,6%	0,86 (0,48; 1,70); NS
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	184	67,2%	128	69	53,9%	1,25 (1,05; 1,51); NNH = 8 (5; 33)
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	344	80,4%	420	334	79,5%	1,01 (0,94; 1,08); NS
<i>INNOVATE</i> (28 tygodnie)	245	177	72,2%	237	179	75,5%	0,96 (0,86; 1,06); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

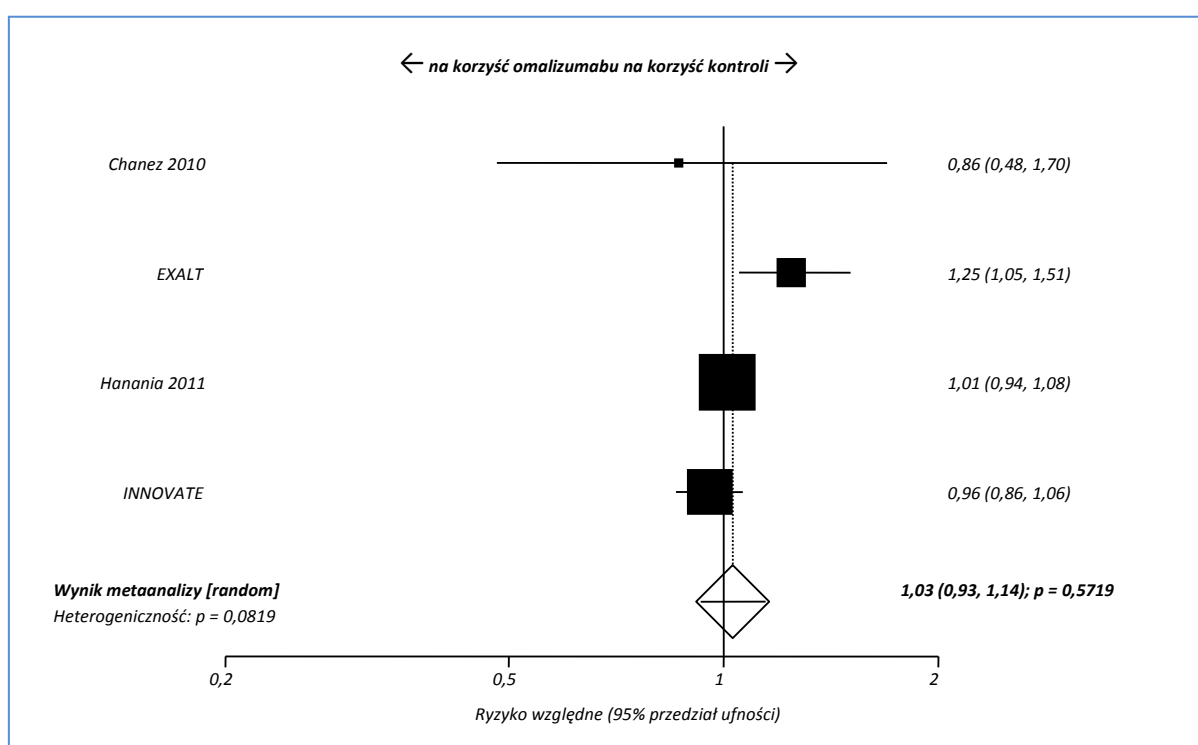
W trzech analizowanych badaniach (*Chanez 2010*, *Hanania 2011* i *INNOVATE*) odsetki chorych z jakimikolwiek działaniem niepożądanym nie były istotnie różne między grupą aktywnego leczenia a placebo i mieściły się odpowiednio w zakresie: od 55% do 80,4% i od 63,6% do 79,5%. W badaniu *QUALITX* także podano, że nie zaobserwowano znamienych różnic między grupami w odniesieniu do działań niepożądanych ($p = 0,134$). Jedynie w próbie *EXALT* ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działa-

nia niepożądanego było o 25% większe podczas stosowania omalizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 1,25 (95% CI: 1,05; 1,51); NNH = 8 (95% CI: 5; 33).

W dwóch badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa podano, że większość obserwowanych działań niepożądanych miała charakter łagodny do umiarkowanego (EXALT i INNOVATE).

Metaanalizę danych przeprowadzono uwzględniając próby *Chaney 2010*, *EXALT*, *Hanania 2011* i *INNOVATE*. Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek działania niepożądane.

Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego; omalizumab vs kontrola.



Ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych obliczone w wyniku metaanalizy wynosi 1,03 (95% CI: 0,93; 1,14). Wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ($p = 0,5719$), nie stwierdzono zatem znamienych różnic pomiędzy grupami w przypadku tego punktu końcowego. Ze względu na istotną heterogeniczność wyników ($p = 0,0819$), metaanalizę wykonano modelem efektów losowych.

2.6.2 Poważne działania niepożądane

Częstość występowania poważnych działań niepożądanych (z ang. *serious adverse events*, zgodnie z definicją WHO) oceniono we wszystkich badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa. Dane na

temat liczby i odsetka chorych, u których wystąpiły poważne działania niepożądane w poszczególnych badaniach zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	0	0,0%	11	1	9,1%	0,19 (0,02; 2,15); NS
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	24*	8,8%	128	11*	8,6%	1,02 (0,53; 2,00); NS
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	40	9,3%	420	44	10,5%	0,89 (0,60; 1,34); NS
<i>INNOVATE</i> (28 tygodnie)	245	29	11,8%	237	37	15,6%	0,76 (0,48; 1,19); NS

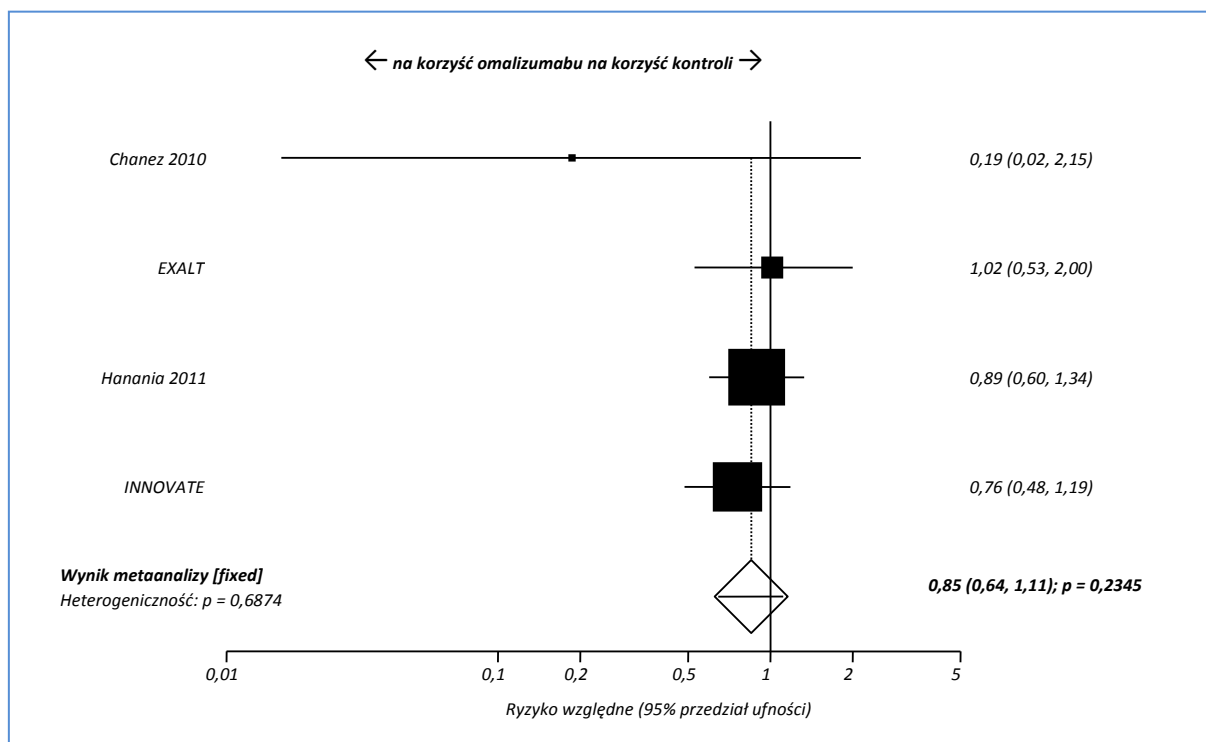
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

W próbach *EXALT*, *Hanania 2011* i *INNOVATE* częstość występowania poważnych działań niepożądanych podczas leczenia omalizumabem była podobna i wynosiła około 10%. W próbie *QUALITX* podano jedynie, że w grupie omalizumabu odnotowano trzy poważne działania niepożądane. Odmienne w badaniu *Chanez 2010* nie zaobserwowano żadnego przypadku poważnych działań niepożądanych w trakcie terapii omalizumabem. We grupach kontrolnych badań *Chanez 2010*, *EXALT*, *Hanania 2011* i *INNOVATE* częstość poważnych działań niepożądanych była podobna i mieściła się w zakresie od 8,6% do 15,6%. W żadnym z badań obserwowane różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Wynik przeprowadzonej metaanalizy przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych; omalizumab vs kontrola.



Przeprowadzona metaanaliza nie wykazała znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia poważnych działań niepożądanych między leczeniem omalizumabem a grupą kontrolną: RR = 0,85 (95% CI: 0,64; 1,11). Wynik ten nie był istotny statystycznie (p = 0,2345). W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych, gdyż heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie nie była znamienna statystycznie (p = 0,6874).

2.6.2.1 Poważne działania niepożądane związane z zaostrzeniem astmy

Ocenę powyższego punktu końcowego zaprezentowano jedynie w badaniu *Chanez 2010*. W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono szczegółowe dane uzyskane z badania.

Tabela 69. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane związane z zaostrzeniem astmy; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	0	0,0%	11	1	9,1%	0,19 (0,02; 2,15); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z zaostrzeniem astmy nie różniło się istotnie między analizowanymi grupami: RR = 0,19 (95% CI: 0,02; 2,15).

2.6.2.2 Poważne działania niepożądane niezwiązane z astmą

To działanie niepożądane stawilo punkt końcowy badania *EXALT*. Dane z próby przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane niezwiązane z astmą; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	18	6,6%	128	7	5,5%	1,20 (0,53; 2,76); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

Wynik obliczeń na podstawie danych z badania *EXALT* wskazuje na brak istotnych różnic w ryzyku występowania ocenianego punktu końcowego u chorych przyjmujących omalizumab w porównaniu do grupy kontrolnej; RR = 1,20 (95% CI: 0,53; 2,76).

2.6.3 Ciężkie działania niepożądane

W badaniu *EXALT* (publikacja *Siergiejko 2011*) odnotowano, że 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.

2.6.4 Działania niepożądane związane z lekiem

Oceny tego punktu końcowego dokonano w badaniu *EXALT* i *INNOVATE*. W pierwszej próbie podano, że częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem omalizumabu wynosiła 12,4%, a najczęstszymi były: ból głowy (1,8%), ból stawów (1,1%), ból w miejscu iniekcji, reakcje w miejscu iniekcji, złe samopoczucie, zawroty głowy, spazmy mięśni, ból mięśni, świąd, pokrzywka i ból kończyn (po 0,7%). W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków z badania *INNOVATE*.

Tabela 71. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z lekiem; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>INNOVATE</i> (28 tygodnie)	245	29	11,8%	237	22	9,3%	1,28 (0,76; 2,15); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczenia na podstawie danych z badania *INNOVATE* wskazują, że nie ma istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między omalizumabem a grupą kontrolną, RR = 1,28 (95% CI: 0,76; 2,15). W analizowanej grupie działań niepożądanych zaobserwowano przypadek poważnego działania niepożądanego w postaci świądu, wysypki i wybroczyn.

2.6.5 Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Powyższy punkt końcowy opisano w czterech badaniach *EXALT*, *Hanania 2011*, *INNOVATE* i *QUALITX*. Zaznaczyć należy, że w badaniu *Hanania 2011* rozważano działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii związane z prowadzonym leczeniem (z ang. *treatment-emergent adverse events*). Natomiast w próbie *QUALITX* podano tylko, że działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem omalizumabem i prowadzącymi do zakończenia leczenia były: ból głowy, bezsenność, odma płucna i ciąża. Poniższa tabela przedstawia dane na temat częstości występowania zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.

Tabela 72. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)**	274	9	3,3%	128	0	0,0%	8,89 (0,91; 88,67); NS
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	16	3,7%	420	10	2,4%	1,57 (0,73; 3,36); NS
<i>INNOVATE</i> (28 tygodnie)	245	11	4,5%	237	4	1,7%	2,66 (0,91; 7,83); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** 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;

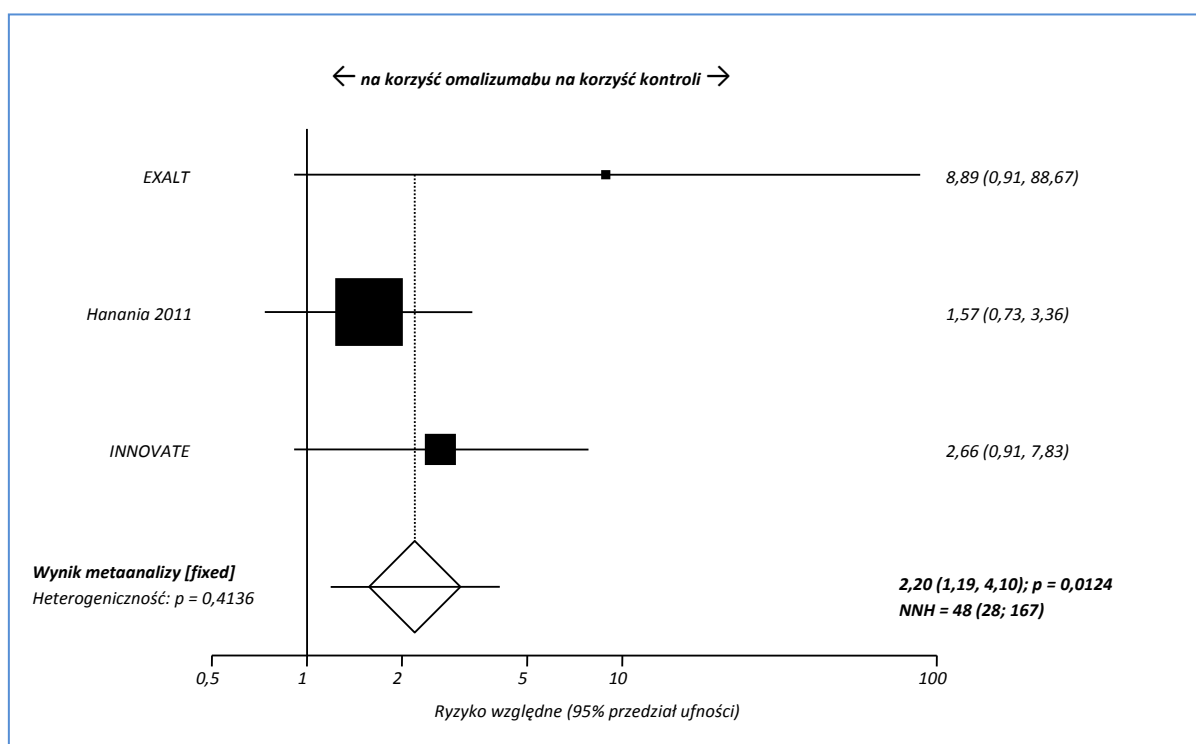
[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

W badaniach *Hanania 2011* i *INNOVATE* częstość zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych u chorych stosujących omalizumab była podobna i wynosiła około 4%. Było to około dwukrotnie więcej niż w grupach kontrolnych tych prób, jednak obserwowane różnice nie osiągnęły znamienno-

ści statystycznej. Podobnie w badaniu EXALT nie odnotowano istotnych różnic między porównywanymi grupami, choć zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych obserwowano jedynie w grupie pacjentów przyjmujących omalizumab (3,3%). Ponadto na podstawie danych z badania *Hanania 2011* można stwierdzić, że najwięcej przypadków zakończeń leczenia z powodu działań niepożądanych obserwowano podczas pierwszych 16 tygodni próby.

Poniższy wykres przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których nastąpiło zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.

Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; omalizumab vs kontrola.



Uzyskane w wyniku metaanalizy ryzyko względne zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych wskazuje na ponad dwukrotnie wyższe ryzyko tego działania niepożądanego w grupie chorych leczonych omalizumabem w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 2,20 (95% CI: 1,19; 4,10), p = 0,0124. Na podstawie wartości NNH = 48 (95% CI: 28; 167) można stwierdzić, że zastosowanie u 48 chorych omalizumabu w skojarzeniu ze zoptymalizowaną terapią przeciwko astmie zamiast samej zoptymalizowanej terapii może skutkować wystąpieniem jednego dodatkowego przypadku zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych. Obliczenia przeprowadzono z użyciem modelu efektów stałych, ze względu na nieistotną heterogeniczność danych włączonych do metaanalizy: p = 0,4136.

2.6.5.1 Zakończenie leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych niezwiązanych z astmą

Powyższy punkt końcowy przedstawiono jedynie w badaniu EXALT. Dane na temat liczby i odsetka chorych kończących leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych niezwiązanych z astmą zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 73. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych niezwiązanych z astmą; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
EXALT (32 tygodnie)	274	2**	0,7%	128	0	0,0%	2,34 (0,21; 26,00); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** działania obejmowały: ból w klatce piersiowej i ból stawów u jednego chorego oraz nowotwór piersi u drugiego chorego;

[^] badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

Ryzyko zakończenia leczenia z powodu poważnych działań niepożądanych nie było istotnie różne między chorymi stosującymi omalizumab a pacjentami z grupy kontrolnej: RR = 2,34 (95% CI: 0,21; 26,00).

2.6.5.2 Zakończenie leczenia z powodu zaostrzenia astmy

Informacje na temat zakończenia leczenia z powodu zaostrzenia astmy podano w dwóch badaniach: EXALT i Chanex 2011 – dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 74. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu zaostrzenia astmy; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Chanex 2010 (16 tygodni)	20	1	5%*	11	2**	18,2%*	0,28 (0,04; 1,94); NS
EXALT (32 tygodnie)	274	2	0,7%	128	3**	2,3%	0,31 (0,06; 1,55); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

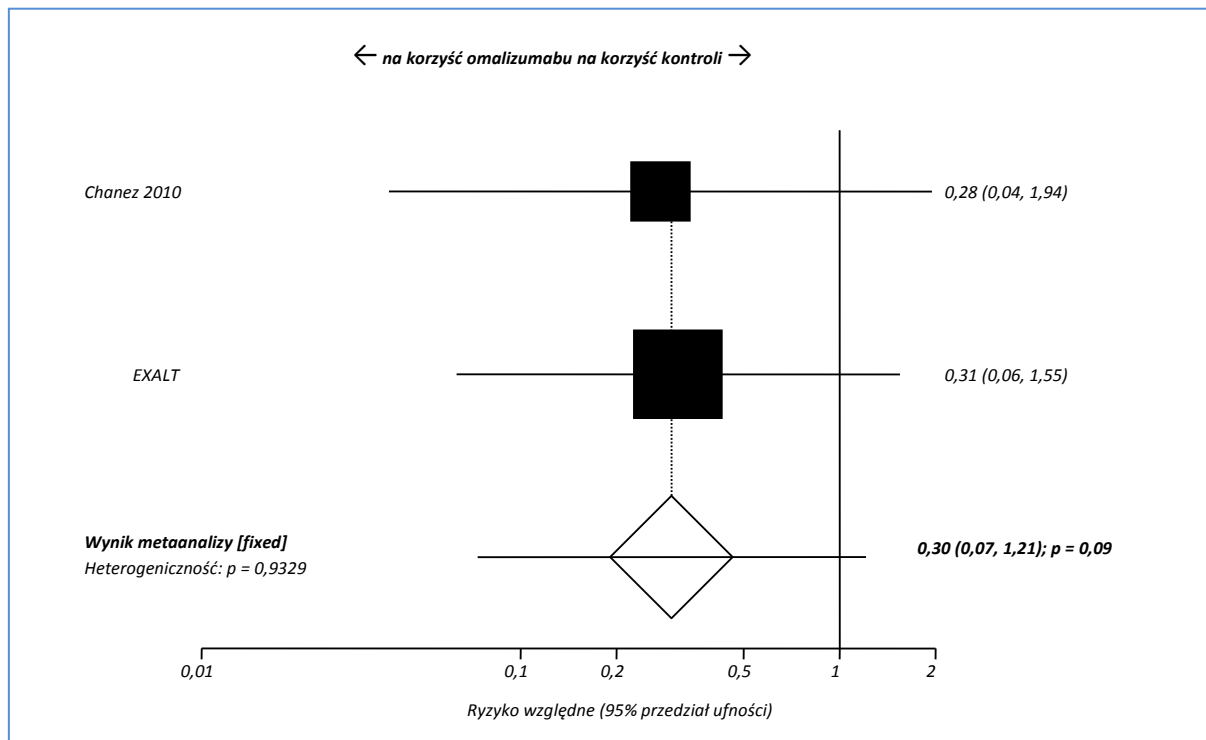
** jeden przypadek sklasyfikowano jako poważne działanie niepożądane;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

W obu analizowanych badaniach częstość występowania zakończeń leczenia z powodu zaostrzeń astmy była większa w grupie kontrolnej w porównaniu do chorych stosujących omalizumab – różnice między grupami nie były jednak znamienne statystycznie.

Na podstawie danych z badań *Chanez 2010* i *EXALT* wykonano metaanalizę ryzyka wystąpienia zakończenia leczenia z powodu zaostrzeń astmy, której wynik zaprezentowano na poniższym wykresie.

Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; omalizumab vs kontrola.



Przeprowadzona metaanaliza dowodzi braku istotnych różnic między omalizumabem a kontrolą w częstości występowania zakończenia leczenia z powodu zaostrzenia astmy, RR = 0,30 (95% CI: 0,07; 1,21), p = 0,09. Obliczenia wykonano modelem efektów stałych, gdyż wyjściowe dane nie odznaczały się znaczącą heterogenicznością (p = 0,9329).

2.6.6 Zapalenie nosogardzieli

Częstość występowania zapalenia nosogardzieli oceniano w badaniu *Chanez 2010*, *EXALT* i *INNOVATE*. Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetki osób w badanych grupach, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli.

Tabela 75. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	0	0,0%	11	1	9,1%	0,19 (0,02; 2,15); NS
<i>EXALT</i>	274	38	13,9%	128	9	7,0%	1,97

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>(32 tygodnie)</i>							(1,01; 3,93); NNH = 15 (8; 1019)
<i>INNOVATE (28 tygodnie)</i>	245	24	9,8%	237	22	9,3%	1,06 (0,61; 1,82); NS

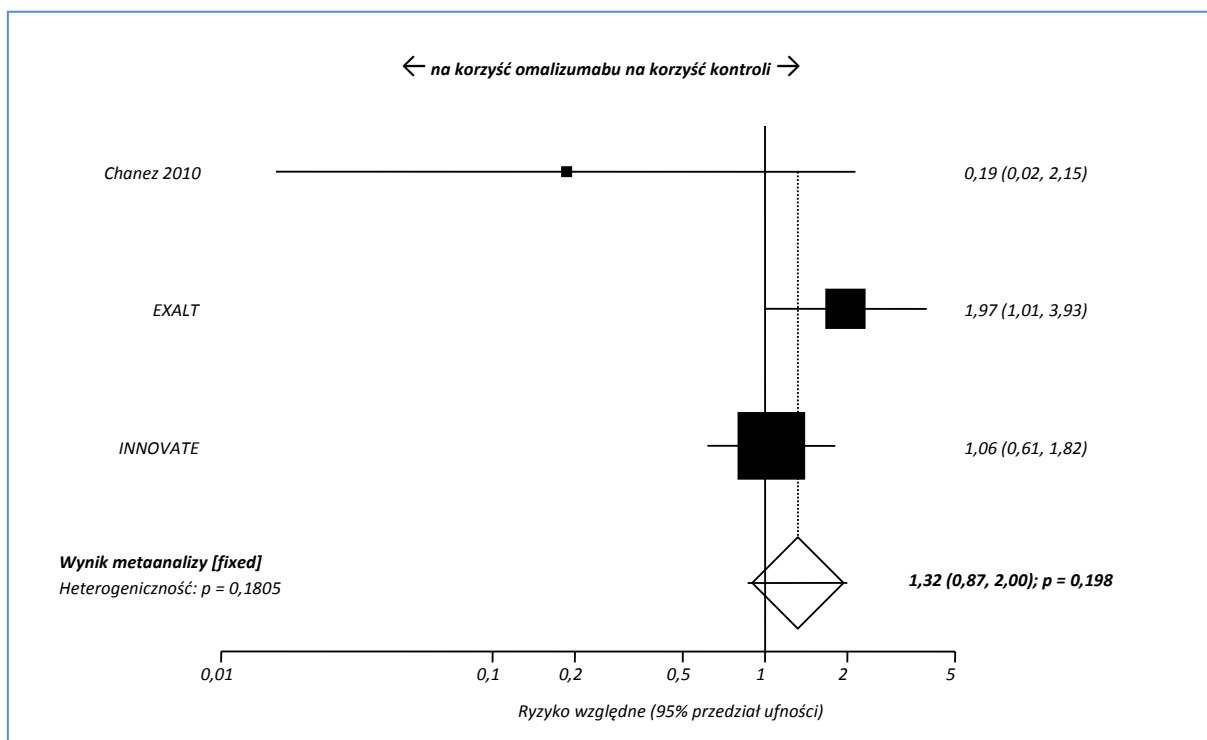
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

W badaniu *INNOVATE* częstość zapalenia nosogardzieli w obu analizowanych grupach była podobna i wynosiła około 9,5%. W próbie *Chanaz 2010* przypadek zapalenia nosogardzieli odnotowano jedynie w grupie kontrolnej, jednak częstość była zbliżona do tej obserwowanej w próbie *INNOVATE*. Z kolei w próbie *EXALT* częstość występowania omawianego zdarzenia w grupie omalizumabu była około 2-krotnie większa niż w grupie kontrolnej i była to różnica znamienne statystycznie.

Na poniższym wykresie zamieszczono wynik metaanalizy przeprowadzonej na podstawie wyjściowych danych z publikacji.

Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardzieli; omalizumab vs kontrola.



Ryzyko względne wystąpienia zapalenia nosogardzieli obliczone w wyniku metaanalizy wynosi 1,32 (95% CI: 0,87; 2,00) i nie jest znamienne statystycznie ($p = 0,198$). Nie stwierdzono zatem różnic między porównywanymi grupami w kontekście ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego. Metaanalizę

przeprowadzono korzystając z modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność wyjściowych danych nie była istotna statystycznie: $p = 0,1805$.

2.6.7 Nieżyt nosa

Dane na temat liczby oraz odsetka pacjentów leczonych w grupie omalizumabu i grupie kontrolnej, u których zaobserwowano przypadki nieżytu nosa przedstawiono jedynie w badaniu *Chanez 2010*. Natomiast w próbie *QUALITX* podano, że nieżyt nosa stanowił 4,8% wszystkich działań niepożądanych odnotowanych w grupie omalizumabu i 8,6% w grupie kontrolnej. Informacje z badania *Chanez 2010* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił nieżyt nosa; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	3	15%	11	1	9,1%	1,65 (0,27; 11,01); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Chanez 2010* większy odsetek chorych z nieżytem nosa odnotowano w grupie chorych stosujących omalizumab w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: 15% vs 9,1%). Różnice te nie były jednak istotne statystycznie: RR = 1,65 (95% CI: 0,27; 11,01).

2.6.8 Zapalenie zatok

Liczby oraz odsetek pacjentów z zapaleniem zatok przedstawiono w badaniach zawartych w poniższej tabeli. Dodatkowo w próbie *QUALITX* podano, że zapalenie zatok stanowiło 5,3% działań niepożądanych w grupie omalizumabu i 2,9% w grupie kontrolnej.

Tabela 77. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	1	5%	11	0	0%	1,68 (0,15; 20,00); NS
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	10	3,6%	128	7	5,5%	0,67 (0,27; 1,67); NS
<i>INNOVATE</i> (28 tygodnie)	245	14	5,7%	237	18	7,6%	0,75 (0,39; 1,46); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

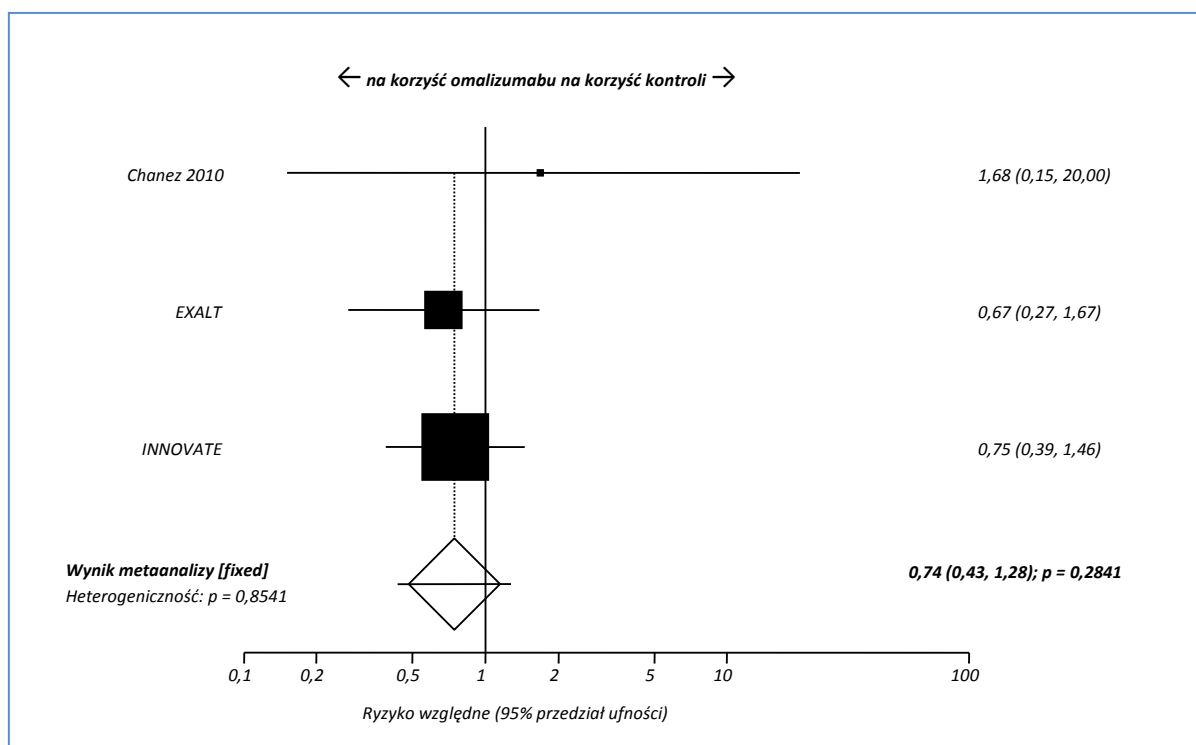
[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo

W próbach *EXALT* i *INNOVATE* w obu analizowanych grupach odsetki chorych z zapaleniem zatok były niższe niż 10%. Z kolei w badaniu *Chanez 2010* tylko w grupie omalizumabu odnotowano 1 przypadek

zapalenia zatok, ale obserwowana częstość była zbliżona do tej odnotowanej w grupie omalizumabu w badaniu *INNOVATE* (odpowiednio: 5% i 5,7%). Różnice między grupami w żadnym z badań nie były znamienne.

Wynik metaanalizy przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; omalizumab vs kontrola.



Wykonana metaanaliza wskazuje na brak różnic w ryzyku wystąpienia zapalenia zatok w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu do grupy placebo: RR = 0,74 (95% CI: 0,43; 1,28), p = 0,2841. Ponieważ heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie nie była istotna statystycznie (p = 0,8541), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

2.6.8.1 Ostre zapalenie zatok

Punkt ten oceniono w badaniu *Chanez 2010* – przedstawione w publikacji dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło ostre zapalenie zatok; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	1	5%	11	0	0%	1,68 (0,15; 20,00); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Chanez 2010* odnotowano tylko jeden przypadek ostrego zapalenia zatok, który wystąpił w grupie omalizumabu. Różnice między analizowanymi grupami były nieznamienne: RR = 1,68 (95% CI: 0,15, 20,00).

2.6.9 Zapalenie oskrzeli

Oceny częstości występowania zapalenia oskrzeli dokonano w próbach *Chanez 2010* i *EXALT*. Poniższa tabela przedstawia uzyskane informacje.

Tabela 79. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie oskrzeli; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	1	5%	11	1	9,1%	0,55 (0,06; 5,04); NS
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	13	4,7%	128	9	7,0%	0,67 (0,30; 1,51); NS

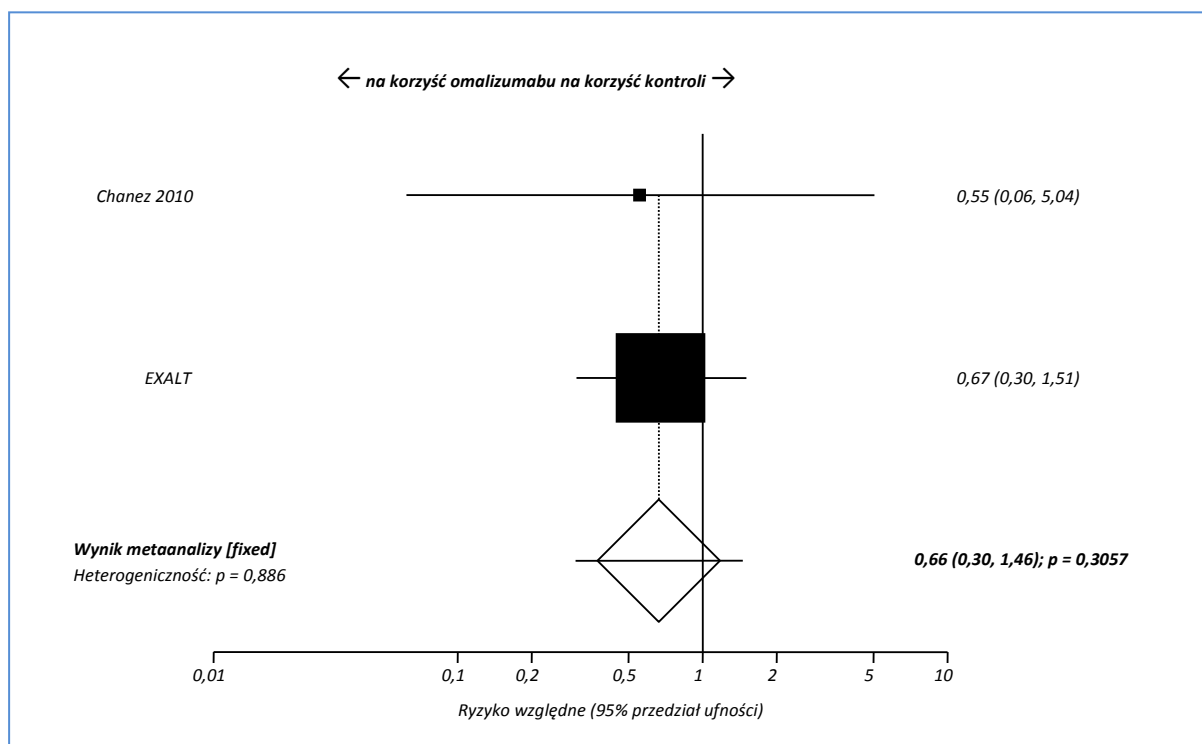
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo

W obu analizowanych badaniach (*Chanez 2010* i *EXALT*) zapalenie oskrzeli występowało częściej w grupie kontrolnej niż w grupie otrzymującej omalizumab (odpowiednio: 9,1% vs 5% i 7,0% vs 4,7%), jednak obserwowane różnice były nieistotne statystycznie.

Na podstawie danych wyjściowych z badań przeprowadzono metaanalizę, której wynik przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; omalizumab vs kontrola.



Ryzyko wystąpienia zapalenia oskrzeli uzyskane w wyniku metaanalizy było podobne między analizowanymi grupami: RR = 0,66 (95% CI: 0,30; 1,46) i jest to wynik nieistotny statystycznie (p = 0,3057). Metaanalizę wykonano modelem efektów stałych, gdyż wyjściowe dane nie odznaczały się znaczącą heterogenicznością (p = 0,886).

2.6.10 Zakażenia dróg oddechowych

Częstość występowania zakażeń dróg oddechowych w poszczególnych grupach z badania EXALT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 80. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
EXALT (32 tygodnie)	274	7	2,6%	128	5	3,9%	0,65 (0,22; 1,93); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

Wynik obliczeń na podstawie danych z próby dowodzi braku istotnych różnic w częstości występowania zakażeń dróg oddechowych u pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 0,65 (95% CI: 0,22; 1,93).

2.6.11 Zakażenia dolnych dróg oddechowych

Ocenę częstości występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych wykonano w próbach EXALT i INNOVATE. Dane z badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia dolnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
EXALT (32 tygodnie)	274	16	5,8%	128	9	7,0%	0,83 (0,39; 1,80); NS
INNOVATE (28 tygodnie)	245	27	11,0%	237	24	10,1%	1,09 (0,65; 1,82); NS

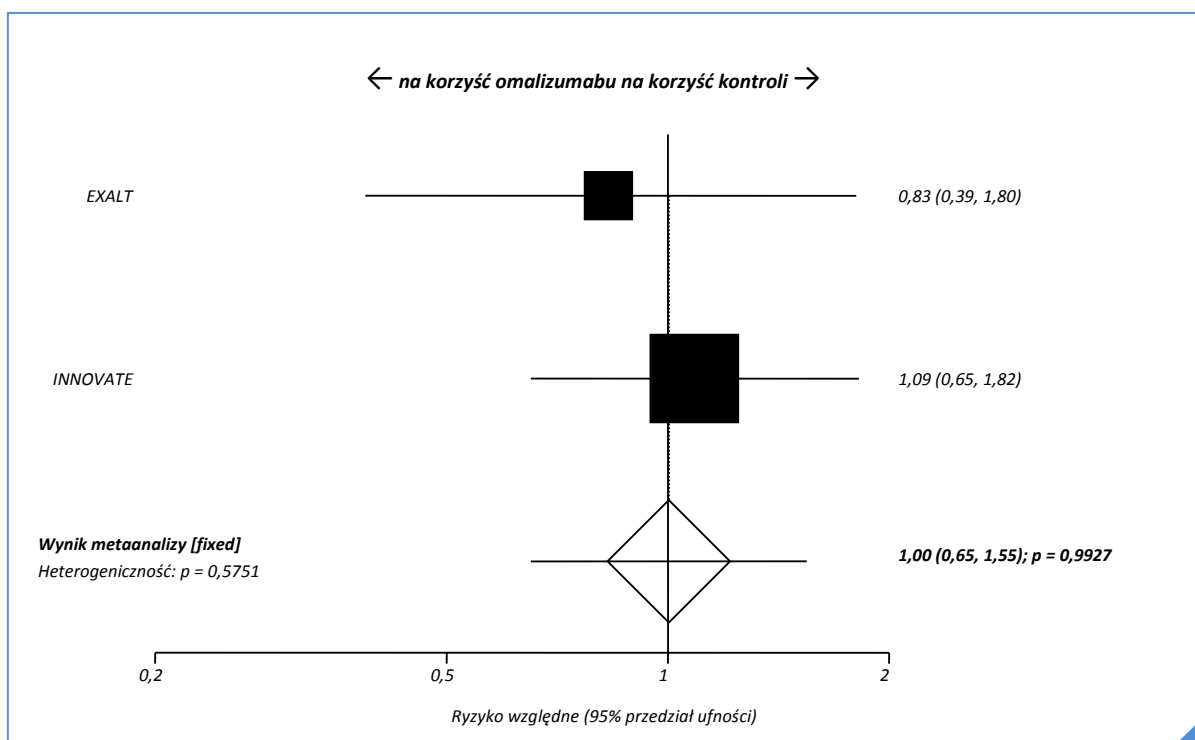
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

W obu analizowanych badaniach częstość występowania zakażenia dolnych dróg oddechowych nie różniła się istotnie między ocenianymi grupami i wynosiła od 5,8% do 11,0% dla omalizumabu i od 7,0% do 10,1% dla grupy kontrolnej.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły zakażenia dolnych dróg oddechowych.

Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.



Na podstawie wyniku metaanalizy można stwierdzić, że częstość występowania zakażenia dolnych dróg oddechowych nie różni się istotnie między omalizumabem a kontrolą, RR = 1,00 (95% CI: 0,65; 1,55). Obliczenia, z uwagi na nieistotną heterogeniczność ($p = 0,5751$), przeprowadzono modelem efektów stałych.

2.6.12 Zakażenia górnych dróg oddechowych

Powyższy punkt końcowy oceniono w próbach *EXALT* i *INNOVATE*. Dane na temat liczby oraz odsetka pacjentów leczonych omalizumabem i placebo, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 82. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	17	6,2%	128	6	4,7%	1,32 (0,56; 3,21); NS
<i>INNOVATE</i> (28 tygodnie)	245	11	4,5%	237	13	5,5%	0,82 (0,38; 1,76); NS

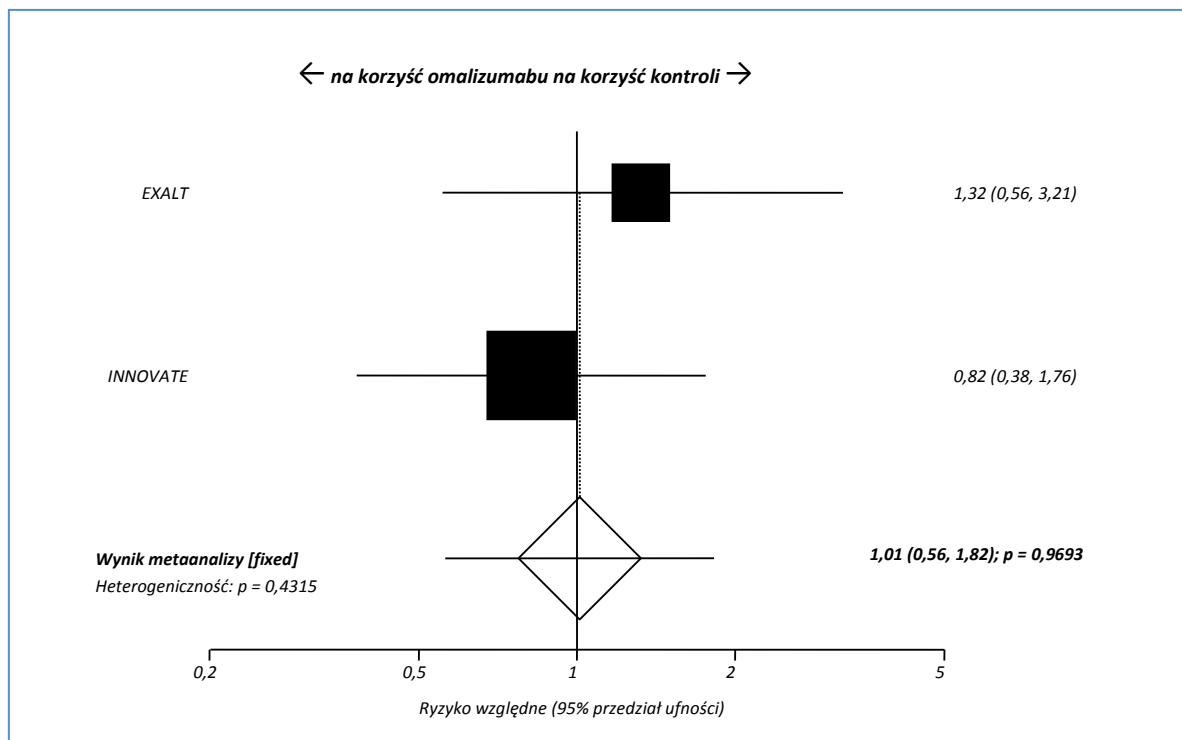
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

Zarówno w badaniu *EXALT*, jak i *INNOVATE*, częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych była podobna między grupą omalizumabu i grupą kontrolną (odpowiednio: 6,2% vs 4,7% i 4,5% vs 5,5%).

Wynik metaanalizy przeprowadzonej na podstawie dostępnych danych przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.



Ryzyko wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych nie było znacząco różnym między chorymi stosującymi omalizumab a pacjentami z grupy kontrolnej: RR = 1,01 (95% CI: 0,56; 1,82) i jest to wynik nieznamienny statystycznie (p = 0,9693). Ponieważ heterogeniczność wyjściowych danych nie była istotna statystycznie (p = 0,4315), w metaanalizie skorzystano z modelu efektów stałych.

2.6.12.1 Bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych

Dodatkowo w badaniu EXALT i INNOVATE przedstawiono informacje na temat częstości występowania bakteryjnego zakażenia górnych dróg oddechowych. Informacje na ten temat zawiera poniższa tabela.

Tabela 83. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
EXALT (32 tygodnie)	274	9	3,3%	128	6	4,7%	0,70 (0,27; 1,86); NS
INNOVATE (28 tygodnie)	245	4	1,6%	237	13	5,5%	0,30 (0,10; 0,85); NNT = 26 (13; 163)

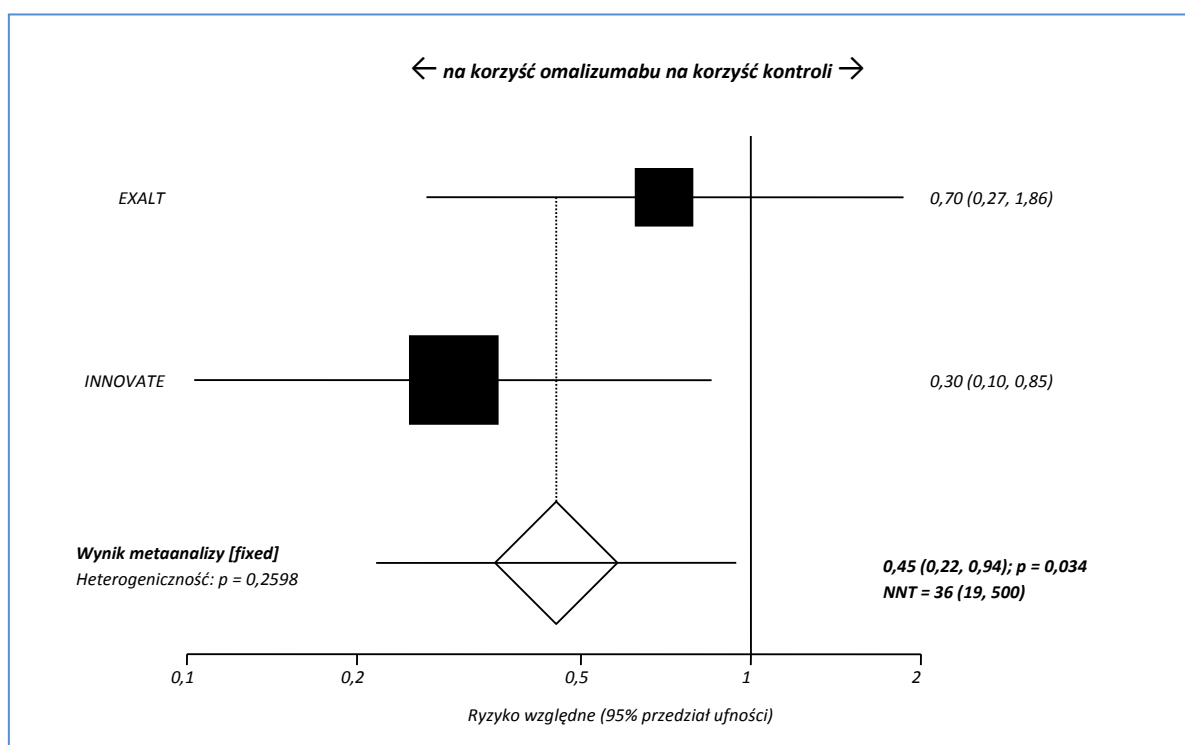
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

W obu analizowanych badaniach częstość występowania omawianego działania niepożądanego była większa w grupie kontrolnej w porównaniu do omalizumabu, jednak istotne statystycznie wyniki obserwowano jedynie w przypadku badania *INNOVATE*, gdzie RR = 0,30 (95% CI: 0,10; 0,85).

W oparciu o dane wyjściowe z uwzględnionych badań przeprowadzono metaanalizę, której rezultat prezentuje poniższy wykres.

Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bakteryjnego zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.



W przeciwieństwie do ogólnych zakażeń górnych dróg oddechowych, ryzyko występowania tych o charakterze bakteryjnym było znacząco różnym między grupą omalizumabu a kontrolą. Ryzyko wystąpienia omawianego działania niepożądanego było o 55% mniejsze podczas stosowania omalizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,45 (95% CI: 0,22; 0,94), $p = 0,034$. Wartość NNT wynosząca 36 (95% CI: 19; 500) wskazuje, że lecząc 36 chorych omalizumabem zamiast placebo unikniemy jednego dodatkowego przypadku bakteryjnego zakażenia górnych dróg oddechowych. Metaanalizę wykonano modelem efektów stałych, gdyż wyjściowe dane nie odznaczały się znaczącą heterogenicznością ($p = 0,2598$).

2.6.12.2 Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych

Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych jako punkt końcowy oceny bezpieczeństwa rozpatrywano tylko w próbie EXALT. W poniższej tabeli zestawiono liczbę i odsetki osób, u których wystąpiło to działanie niepożądane.

Tabela 84. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
EXALT (32 tygodnie)	274	7	2,6%	128	5	3,9%	0,65 (0,22; 1,93); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

Nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie tego punktu końcowego między analizowanymi grupami. Wartość ryzyka względnego wyniosła 0,65 (95% CI: 0,22; 1,93) i był to wynik nieistotny statystycznie.

2.6.13 Ból głowy

Częstości występowania bólu głowy przedstawiono w 4 badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa (Chanez 2010, EXALT, INNOVATE i QUALITX). W ostatnim z nich podano jedynie, że ból głowy był najczęstszym działaniem niepożądanym i stanowił 18,8% działań niepożądanych odnotowanych w grupie omalizumabu i 14,3% w grupie kontrolnej. W poniższej tabeli zamieszczono liczbę i odsetki osób w badanych grupach, u których wystąpił ból głowy.

Tabela 85. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Chanez 2010 (16 tygodni)	20	3	15%	11	1	9,1%	1,65 (0,27; 11,01); NS
EXALT (32 tygodnie)	274	34	12,4%	128	9	7,0%	1,76 (0,89; 3,55); NS
INNOVATE (28 tygodnie)	245	17	6,9%	237	22	9,3%	0,75 (0,41; 1,36); NS

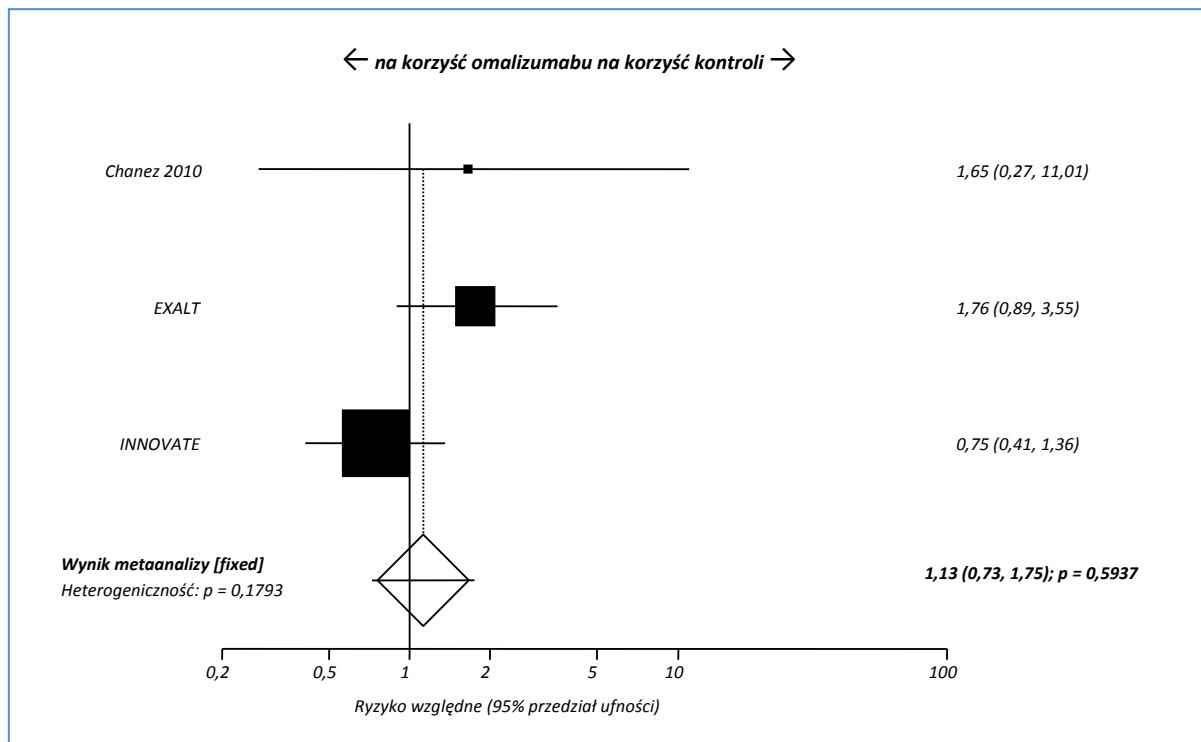
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

W przypadku badań Chanez 2010 i EXALT ból głowy występował częściej podczas leczenia omalizumabem, odmiennie natomiast w próbie INNOVATE oceniane działanie niepożądane obserwowano w grupie kontrolnej. We wszystkich próbach jednak różnice te były nieistotne statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono rezultat metaanalizy przeprowadzonej na podstawie danych z powyższych badań.

Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; omalizumab vs kontrola.



Ryzyko względne wystąpienia bólu głowy obliczone w wyniku metaanalizy wynosi 1,13 (95% CI: 0,73; 1,75). Wynik nie jest istotny statystycznie ($p = 0,5937$), zatem nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w ocenie tego punktu końcowego. W metaanalizie użyto modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych wykorzystanych w obliczeniach była nieistotna ($p = 0,1793$).

2.6.14 Kaszel

Częstość występowania kaszlu oceniono w badaniu EXALT i INNOVATE. Poniższa tabela przedstawia dane na temat częstości występowania kaszlu w poszczególnych badaniach.

Tabela 86. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
EXALT (32 tygodnie)	274	14	5,1%	128	4	3,1%	1,64 (0,58; 4,67); NS
INNOVATE (28 tygodnie)	245	10	4,1%	237	13	5,5%	0,74 (0,34; 1,63); NS

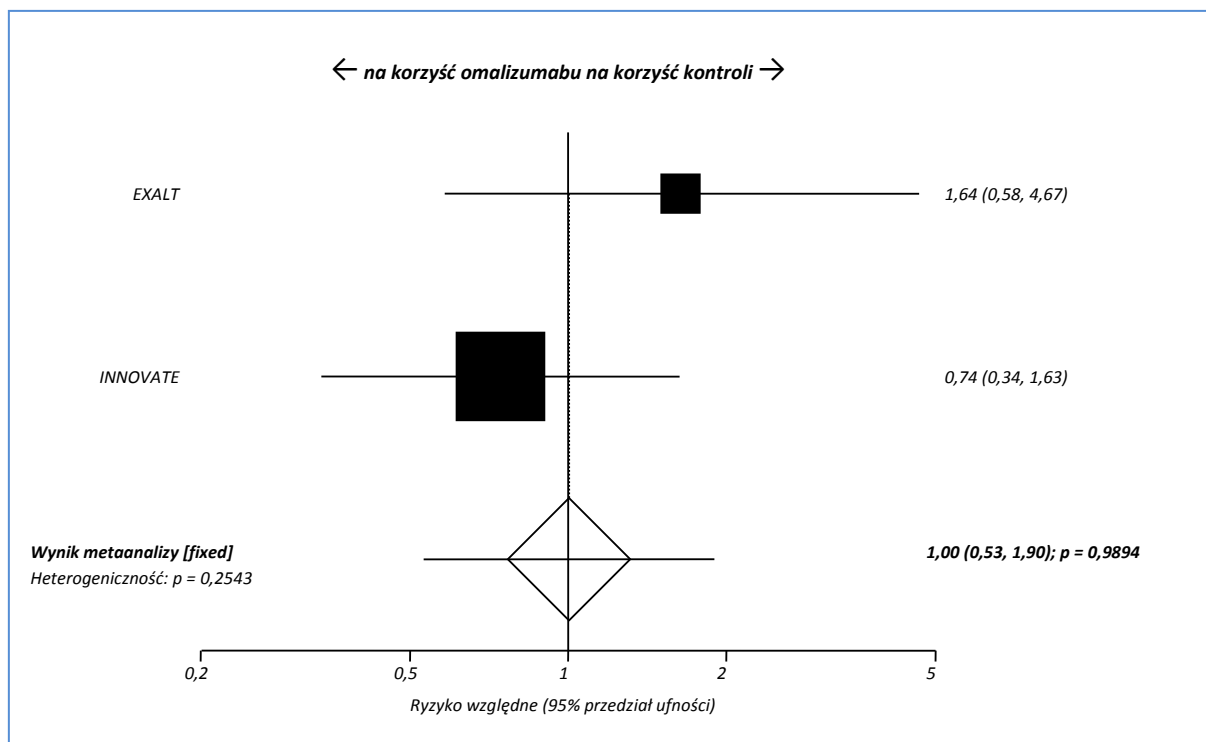
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

W obu analizowanych badaniach odsetki chorych z kaszlem były podobne w grupach pacjentów stosujących omalizumab i kontroli.

Wynik metaanalizy przeprowadzonej na podstawie wyjściowych danych z prób przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 25. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; omalizumab vs kontrola.



Obliczenia nie wskazują na obecność istotnych różnic między omalizumabem a kontrolą w ryzyku występowania kaszlu, RR = 1,00 (95% CI: 0,53; 1,90) i $p = 0,9894$. Ponieważ wyjściowe dane nie były heterogeniczne w obliczeniach użyto modelu efektów stałych ($p = 0,2543$).

2.6.15 Grypa

Powyższy punkt końcowy opisano w 3 badaniach włączonych do oceny bezpieczeństwa omalizumabu: *Chanez 2010*, *EXALT* i *INNOVATE*. Informacje na temat liczebności i odsetka pacjentów, u których stwierdzono objawy grypy zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 87. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła grypa; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	1	5%	11	0	0%	1,68 (0,15; 20,00); NS
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	18	6,6%	128	4	3,1%	2,10 (0,77; 5,86); NS
<i>INNOVATE</i> (28 tygodnie)	245	11	4,5%	237	13	5,5%	0,82 (0,38; 1,76); NS

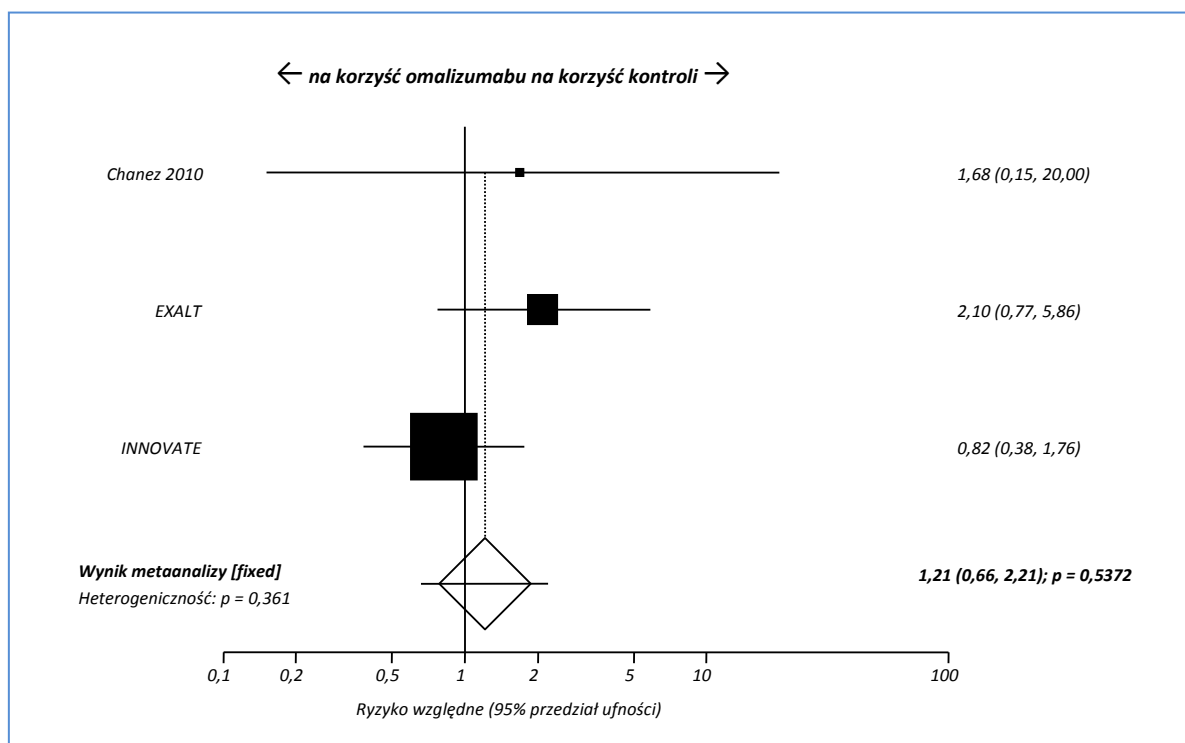
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

W żadnym z badań uwzględniających ocenę tego punktu końcowego nie zaobserwowano znamienych różnic między chorymi leczonymi omalizumabem w porównaniu do grupy kontrolnej.

Poniższy wykres przedstawia wynik metaanalizy danych pochodzących z badań *Chanez 2010*, *EXALT* i *INNOVATE*.

Wykres 26. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy; omalizumab vs kontrola.



Ryzyko wystąpienia grypy uzyskane w wyniku metaanalizy było podobne między analizowanymi grupami: RR = 1,21 (95% CI: 0,66; 2,21). Wynik ten nie był istotny statystycznie: p = 0,5372. Ponieważ heterogeniczność wyjściowych danych nie była znamienna statystycznie (p = 0,361), w metaanalizie skorzystano z modelu efektów stałych.

2.6.16 Nudności

Nudności jako punkt końcowy oceny bezpieczeństwa rozpatrywano tylko w próbie *Chanez 2010*. W poniższej tabeli zestawiono liczbę i odsetki osób, u których wystąpiły nudności w poszczególnych badaniach.

Tabela 88. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	2	10%	11	0	0%	2,80 (0,29; 30,51); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone obliczenia wskazują na brak znamienych różnic pod względem ryzyka występowania nudności u pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 2,80 (95% CI: 0,29; 30,51).

2.6.17 Pokrzywka

Częstość występowania powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniach: *Chanez 2010* i *Hanania 2011*. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane uzyskane z badań.

Tabela 89. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła pokrzywka; omalizumab vs kontrola.

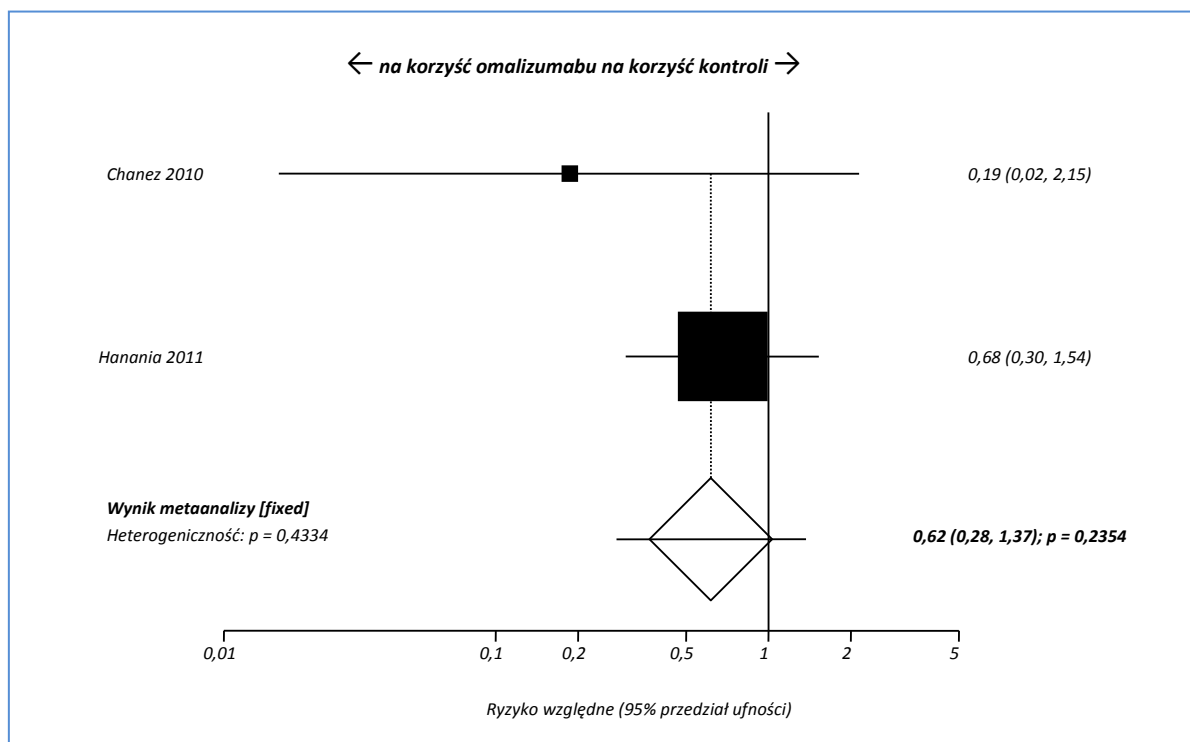
Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	0	0,0%	11	1	9,1%	0,19 (0,02; 2,15); NS
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	9	2,1%	420	13	3,1%	0,68 (0,30; 1,54); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Hanania 2011* częstość występowania pokrzywki w obu analizowanych grupach była niska i wynosiła około 2,5%. Z kolei w badaniu *Chanez 2010* stwierdzono tylko jeden przypadek pokrzywki, a częstość występowania tego działania niepożądanego w grupie kontrolnej była około 3-krotnie wyższa niż w tej samej grupie z badania *Hanania 2011*. W obu badaniach różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wynik metaanalizy przeprowadzonej na podstawie dostępnych danych przedstawiono na wykresie poniżej.

Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pokrzywki; omalizumab vs kontrola.



Ryzyko względne wystąpienia pokrzywki obliczone w wyniku metaanalizy wynosi 0,62 (95% CI: 0,28; 1,37). Wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ($p = 0,2354$), nie stwierdzono zatem znamiennych różnic pomiędzy grupami w przypadku tego punktu końcowego. Ponieważ heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie była nieistotna ($p = 0,4334$), w obliczeniach skorzystano z modelu efektów stałych.

2.6.18 Reakcje w miejscu iniekcji

Powyższy punkt końcowy oceniono w badaniach: *Hanania 2011* i *INNOVATE*. Poniższa tabela zawiera liczbę i odsetki osób w badanych grupach, u których wystąpiły jakiegokolwiek reakcje w miejscu iniekcji.

Tabela 90. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek reakcje w miejscu iniekcji; omalizumab vs kontrola.

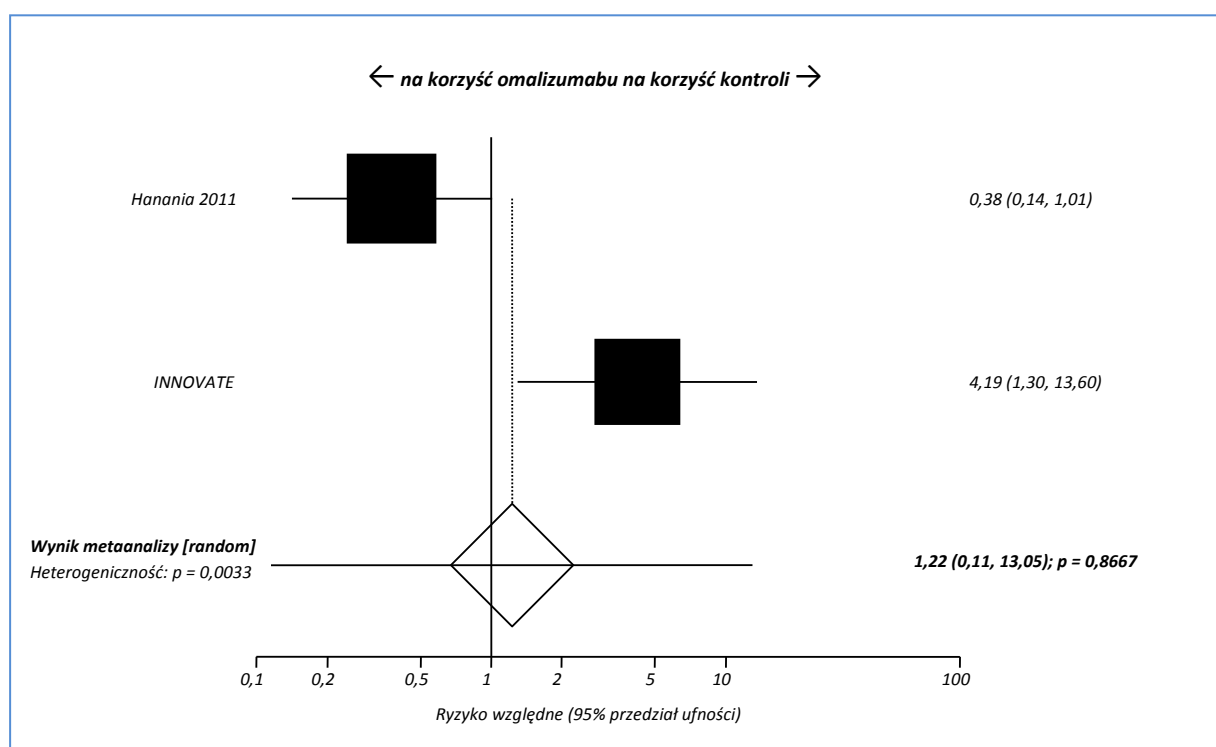
Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	5	1,2%	420	13	3,1%	0,38 (0,14; 1,01); NS
<i>INNOVATE</i> (28 tygodnie)	245	13*	5,3%	237	3*	1,3%	4,19 (1,30; 13,60); NNH = 25 (13; 105)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Hanania 2011* większy odsetek chorych z reakcjami w miejscu iniekcji odnotowano w grupie kontrolnej niż w grupie omalizumabu, ale obserwowane różnice nie były znamienne. Przeciwnie natomiast w próbie *INNOVATE* większe ryzyko wystąpienia omawianego działania niepożądanego stwierdzono podczas leczenia omalizumabem: RR = 4,19 (95% CI: 1,30; 13,60) i wynik ten był znamieny statystycznie.

Na poniższym wykresie przedstawiono rezultat metaanalizy przeprowadzonej na podstawie danych z tabeli powyżej.

Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek reakcji w miejscu iniekcji; omalizumab vs kontrola.



Uzyskane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji wynosi 1,22 (95% CI: 0,11; 13,05). Wynik jest nieistotny statystycznie (p = 0,8667) i wskazuje, że nie ma istotnych różnic między omalizumabem a kontrolą w częstości występowania reakcji w miejscu iniekcji. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów losowych z uwagi na znamienne heterogeniczność wyników (p = 0,0033).

2.6.19 Bóle mięśni

Częstość występowania bólu mięśni oceniono jedynie w badaniu *Chanez 2010*. W poniższej tabeli zawarto liczbę i odsetki osób w badanych grupach, u których wystąpił ból mięśni.

Tabela 91. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły bóle mięśni; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	1	5%	11	0	0%	1,68 (0,15; 20,00); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Chanez 2010* odnotowano tylko jeden przypadek bólu mięśni, który wystąpił w grupie chorych stosujących omalizumab. Obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie, RR = 1,68 (95% CI: 0,5; 20,00).

2.6.20 Bóle stawów

Odsetek chorych, u których ogółem wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia przedstawiono w badaniach *Chanez 2010* i *EXALT*. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 92. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły bóle stawów; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	0	0,0%	11	1	9,1%	0,19 (0,02; 2,15); NS
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	15	5,5%	128	0	0,0%	14,51 (1,51; 142,38); NNH = 20 (11; 35)

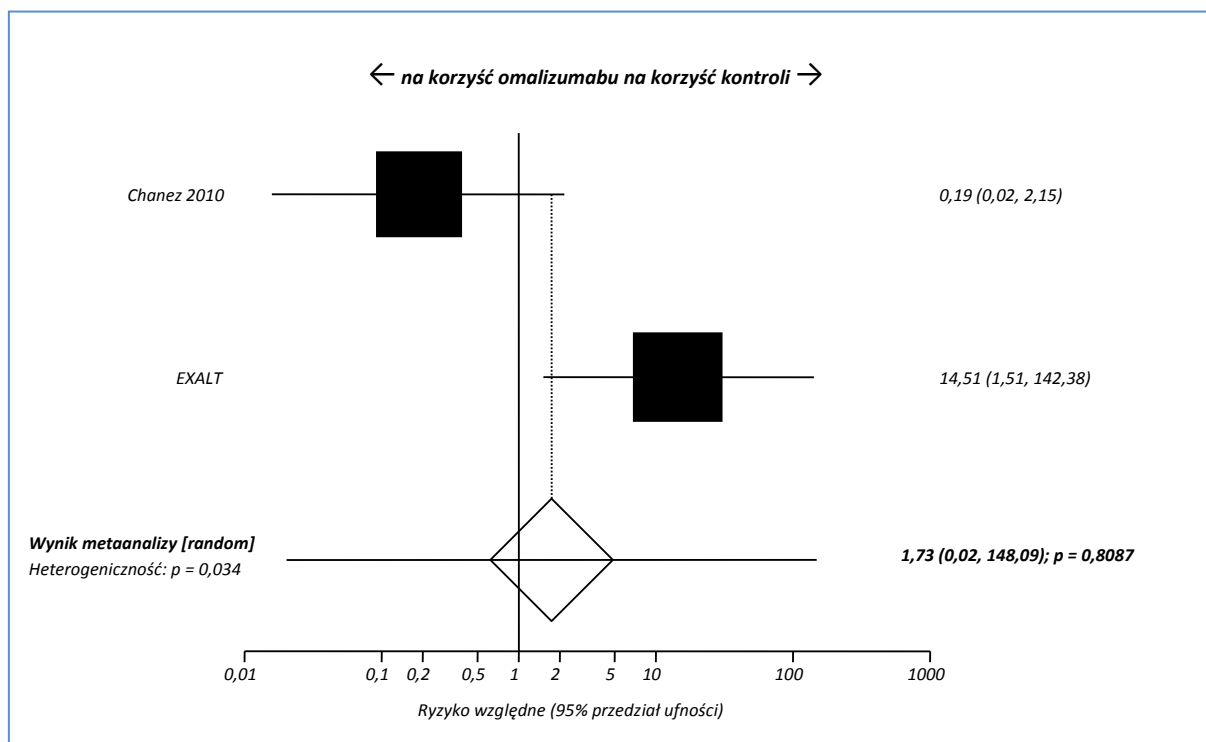
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

W próbie *Chanez 2010* odnotowano tylko jeden przypadek bólu stawów, który wystąpił w grupie kontrolnej. Odmienne w badaniu *EXALT* bóle stawów obserwowano tylko podczas leczenia omalizumabem, a różnice w porównaniu do grupy kontrolnej były istotne statystycznie: RR = 14,51 (95% CI: 1,51; 142,38). Dodatkowo w badaniu tym (publikacja *Siergiejko 2011*) zaobserwowano, że w grupie chorych leczonych omalizumabem, którzy zredukowali lub zakończyli przyjmowanie doustnych kortykosteroidów, u 2 pacjentów wystąpił ciężki ból stawów (5,4%).

Na wykresie poniżej przedstawiono metaanalizę danych dotyczących częstości występowania bólu stawów między omalizumabem a grupą kontrolną.

Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; omalizumab vs kontrola.



Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między analizowanymi grupami. Ryzyko względne wyniosło 1,73 (95% CI: 0,02; 148,09) i jest to wynik nieistotny statystycznie, p = 0,8087. Metaanalizę przeprowadzono korzystając z modelu efektów losowych, ponieważ heterogeniczność wyjściowych danych nie była istotna statystycznie: p = 0,034.

2.6.21 Ból w nadbrzuszu

Powyższy punkt końcowy opisano w próbach *Chanez 2010* i *EXALT*. Dane na temat liczby oraz odsetka pacjentów leczonych omalizumabem i placebo, u których wystąpił ból w nadbrzuszu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 93. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w nadbrzuszu; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	1	5%	11	0	0%	1,68 (0,15; 20,00); NS
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	7	2,6%	128	4	3,1%	0,82 (0,26; 2,58); NS

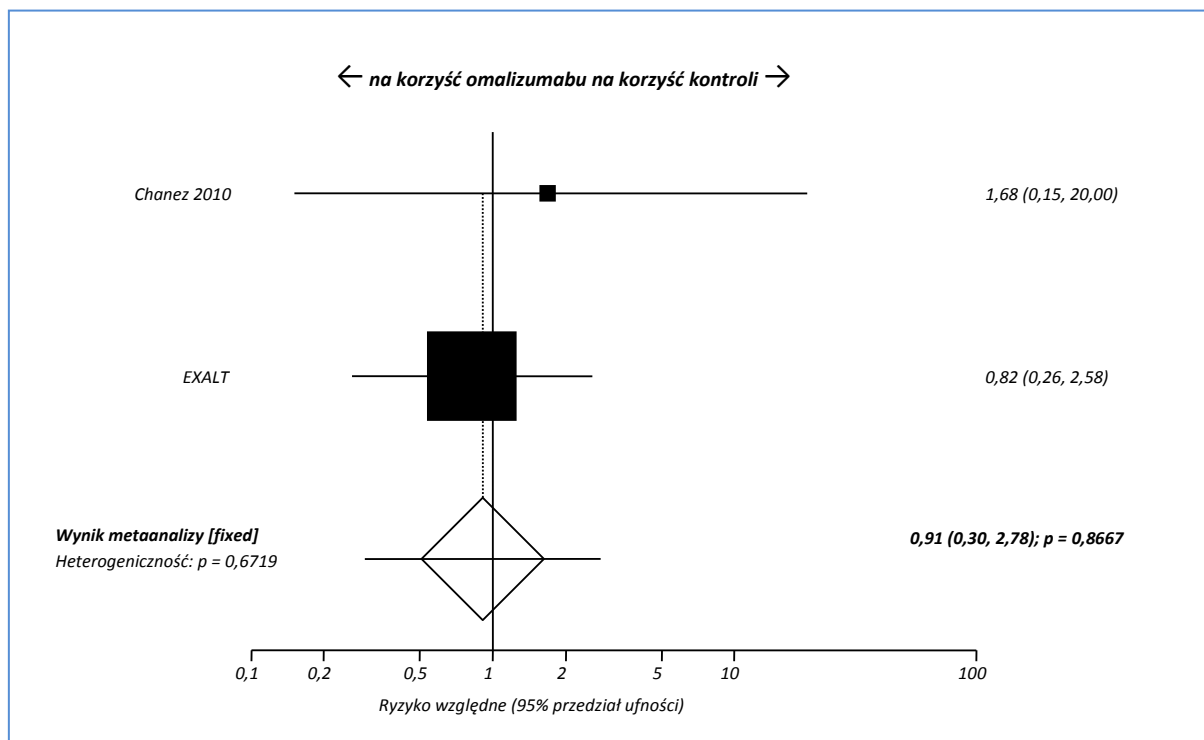
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

Częstość występowania bólu w nadbrzuszu była niewielka i w żadnej z grup analizowanych badań nie przekroczyła 5%. Różnice między omalizumabem a kontrolą w żadnym z badań nie osiągnęły progu istotności statystycznej.

Wykres poniżej przedstawia metaanalizę łącznej liczby pacjentów z grypy omalizumabu i kontroli, u których wystąpiły bóle w nadbrzuszu w trakcie trwania badań.

Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w nadbrzuszu; omalizumab vs kontrola.



Otrzymane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wskazuje na brak istotnych różnic w częstości występowania bólu w nadbrzuszu pomiędzy omalizumabem a grupą kontrolną: RR = 0,91 (95% CI: 0,30; 2,78), p = 0,8667. Obliczenia, z powodu nieznamiennej heterogeniczności analizowanych danych (p = 0,6719), przeprowadzono modelem efektów stałych.

2.6.22 Choroba refluksowa przełyku

Powyższe działania niepożądane oceniono łącznie w badaniu *Chanez 2010*. Poniższa tabela przedstawia szczegółowe dane liczbowe.

Tabela 94. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła choroba refluksowa przełyku; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Chaney 2010 (16 tygodni)	20	2	10%	11	1	9,1%	1,10 (0,16; 8,03); NS
EXALT (32 tygodnie)	274	7	2,6%	128	4	3,1%	0,82 (0,26; 2,58); NS

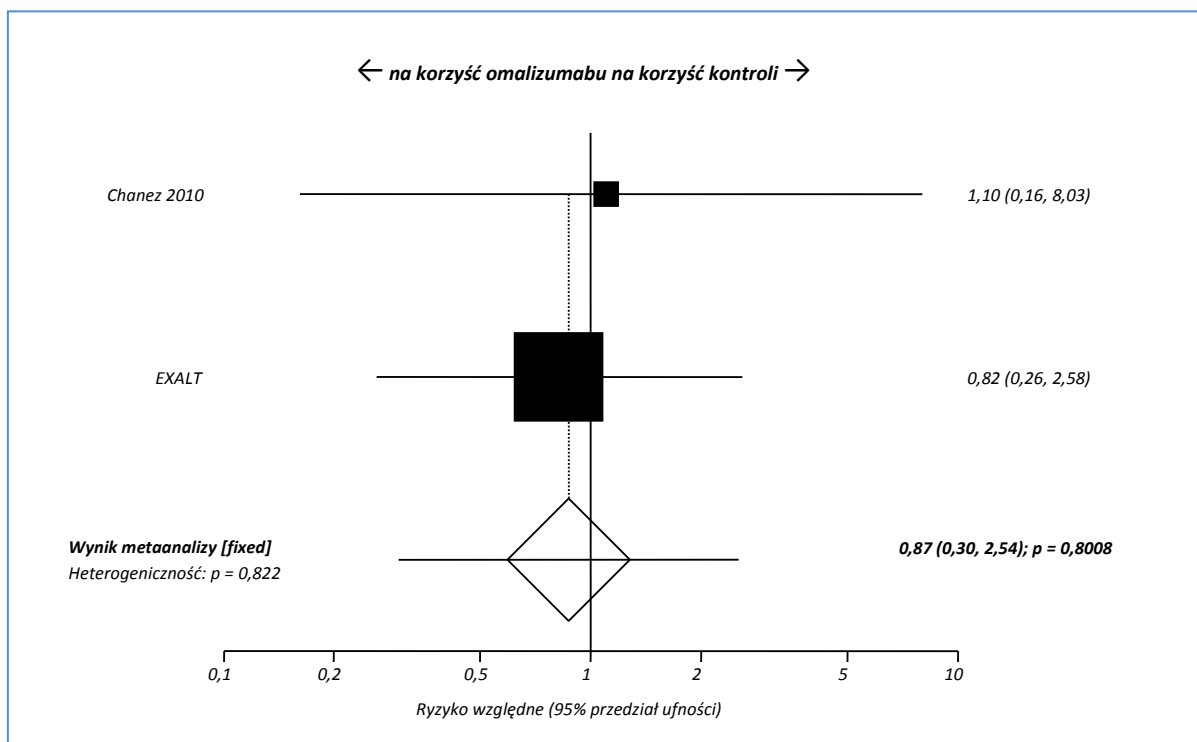
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

W badaniu Chaney 2010 częstość występowania choroby refluksowej przełyku w obu grupach wynosiła około 10%, natomiast w próbie EXALT była ona znacznie mniejsza i zarówno dla omalizumabu, jak i grupy kontrolnej wynosiła około 3%.

Na poniższym wykresie zamieszczono rezultat metaanalizy przeprowadzonej na podstawie wyjściowych danych z publikacji.

Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia choroby refluksowej przełyku; omalizumab vs kontrola.



Ryzyko względne otrzymane na podstawie metaanalizy wskazuje na podobne bezpieczeństwo stosowania omalizumabu w porównaniu do kontroli: RR wystąpienia choroby refluksowej przełyku pomiędzy analizowanymi grupami wyniosło 0,87 (95% CI: 0,30; 2,54); wynik ten nie był istotny statystycznie

($p = 0,8008$). Ponieważ heterogeniczność wyjściowych danych nie była znamienne statystycznie ($p = 0,822$), w metaanalizie wykorzystano model efektów stałych.

2.6.23 Ból pleców

Ból pleców był punktem końcowym analizowanym w próbie *Chanez 2010*. Liczby i odsetki pacjentów, u których zaobserwowano bóle pleców w trakcie trwania badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 95. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból pleców; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	2	10%	11	0	0%	2,80 (0,29; 30,51); NS
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	7	2,6%	128	4	3,1%	0,82 (0,26; 2,58); NS

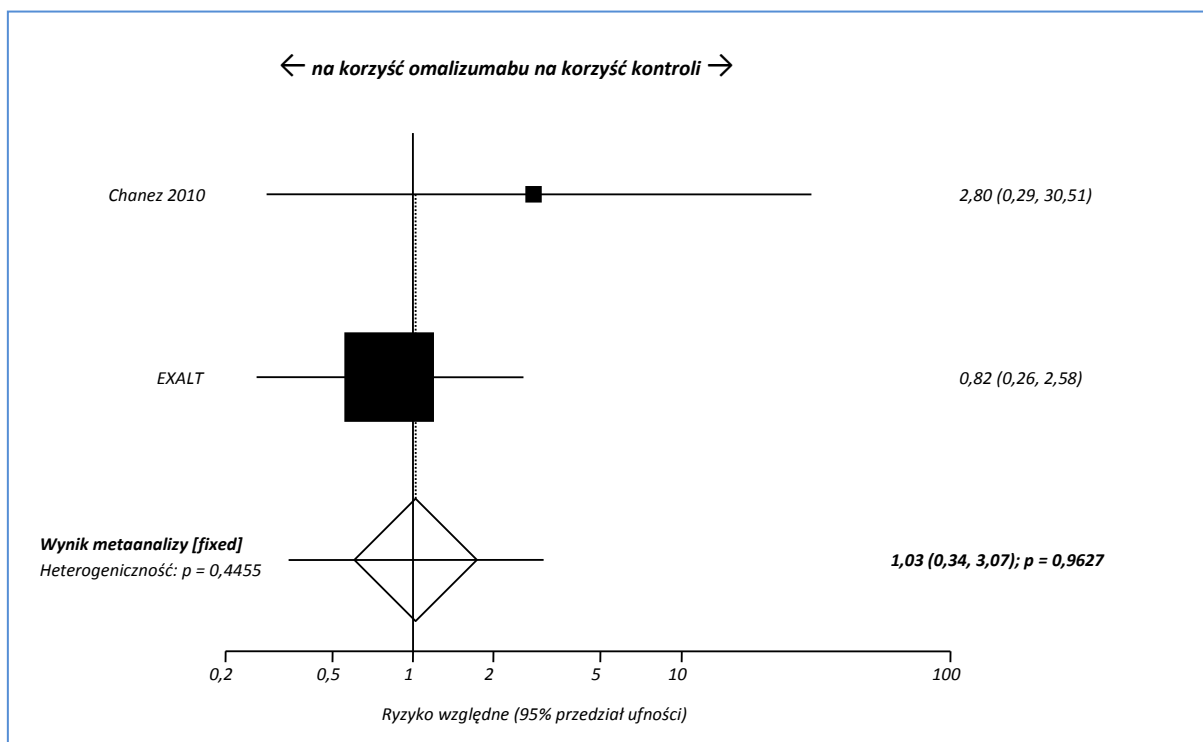
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

Częstość występowania bólu pleców podczas leczenia omalizumabem w badaniu *Chanez 2010* wynosiła 10%, podczas gdy w próbie *EXALT* tylko około 3%. Bóle pleców w grupie kontrolnej odnotowano jedynie w badaniu *EXALT* i występowały one z podobną częstością, co w grupie chorych z tego badania przyjmujących omalizumab (3,1%). Różnice między analizowanymi grupami w żadnym z badań nie były istotne statystycznie.

Wynik przeprowadzonej metaanalizy zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców; omalizumab vs kontrola.



Ryzyko względne otrzymane na podstawie przeprowadzonych obliczeń dowodzi braku znamienych różnic w częstości występowania bólu pleców u pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu do grupy kontrolnej. Wartość ryzyka względnego wyniosła 1,03 (95% CI: 0,34; 3,07) i był to wynik nieistotny statystycznie, $p = 0,9627$. Ponieważ heterogeniczność danych nie była znamienna statystycznie ($p = 0,4455$), w metaanalizie skorzystano z modelu efektów stałych.

2.6.24 Dreszcze

Ocenę powyższego punktu końcowego zaprezentowano jedynie w badaniu *Chanez 2010*. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane uzyskane z badania.

Tabela 96. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły dreszcze; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	2	10%	11	0	0%	2,80 (0,29; 30,51); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Przeprowadzone obliczenia dowodzą braku istotnych różnic w częstości występowania dreszczy u pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 2,80 (95% CI: 0,29; 30,51).

2.6.25 Zmęczenie

Częstość występowania zmęczenia oceniano w jednym z analizowanych badań – *Chanez 2010*. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano zmęczenie.

Tabela 97. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	2	10%	11	0	0%	2,80 (0,29; 30,51); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między analizowanymi grupami. Wartość RR wyniosła 2,80 (95% CI: 0,29; 30,51) i jest to wynik nieznamienny statystycznie.

2.6.26 Zakażenia wirusowe

Zakażenia wirusowe stanowiły punkt końcowy próby *Chanez 2010*. Poniższa tabela przedstawia dane na temat częstości występowania zakażeń wirusowych w tym badaniu.

Tabela 98. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia wirusowe; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	2	10%	11	0	0%	2,80 (0,29; 30,51); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dane z badania *Chanez 2010* świadczą o braku istotnych różnic między omalizumabem a kontrolą w częstości występowania zakażeń wirusowych, RR = 0,28 (95% CI: 0,04; 1,94).

2.6.27 Zapalenie spojówek

Częstość występowania zapalenia spojówek w grupie omalizumabu i kontroli oceniano w badaniu *Chanez 2010*. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ten punkt końcowy podano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 99. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie spojówek; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	1	5%	11	1	9,1%	0,55 (0,06; 5,04); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Chanez 2010* zapalenie spojówek występowało nieco rzadziej w grupie otrzymującej omalizumab niż w grupie kontrolnej (5% vs 9,1%), ale obserwowane różnice były nieistotne statystycznie, RR = 0,55 (95% CI: 0,06; 5,04).

2.6.28 Zapalenie migdałków

Oceny powyższego punktu końcowego dokonano jedynie w badaniu *Chanez 2010*. Szczegółowe dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 100. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie migdałków; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	1	5%	11	0	0%	1,68 (0,15; 20,00); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dane z próby *Chanez 2010* wskazują na brak istotnych różnic między omalizumabem a kontrolą w ryzyku występowania zapalenie migdałków, RR = 1,68 (95% CI: 0,15; 20,00).

2.6.29 Wymioty

Powyższy punkt końcowy opisano jedynie w publikacji *Chanez 2010* i *EXALT*. Dane na temat liczby oraz odsetka pacjentów leczonych omalizumabem i placebo, u których wystąpiły wymioty zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 101. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	1	5%	11	0	0%	1,68 (0,15; 20,00); NS
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	10	3,6%	128	0	0,0%	9,83 (1,01; 97,62); NNH = 30 (16; 144)

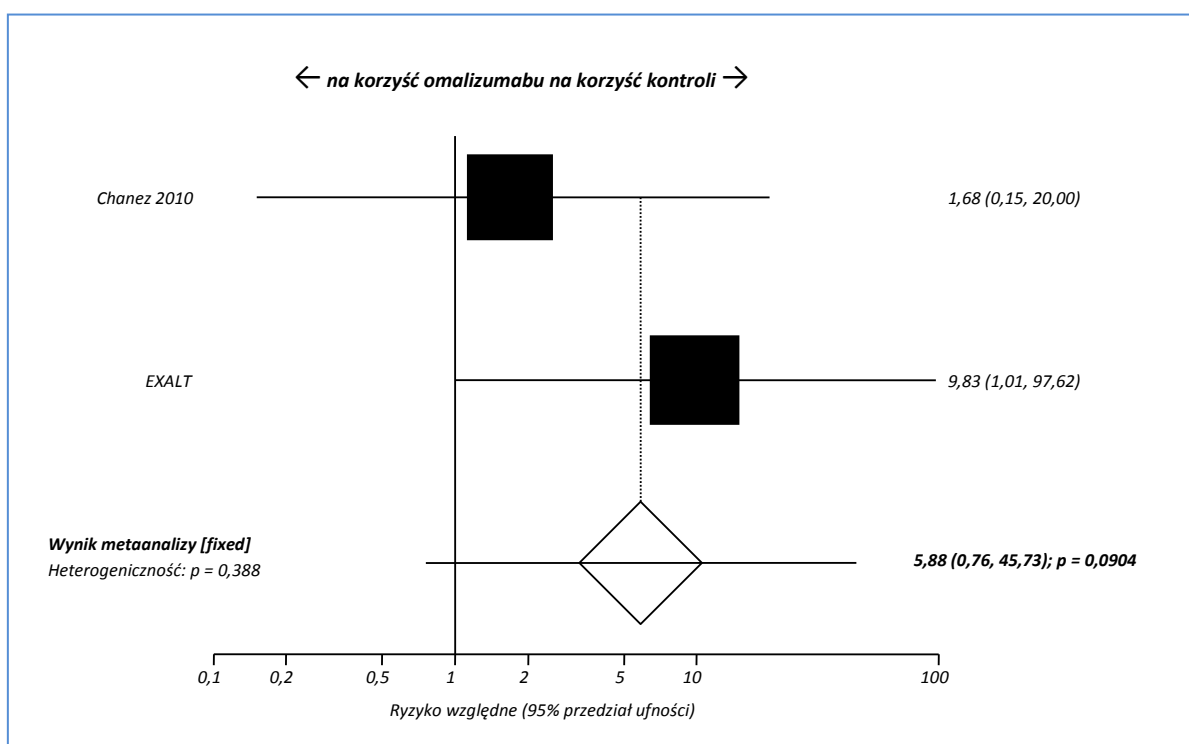
* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w większości badań grupę kontrolną stanowiło placebo i zoptymalizowana terapia przeciwko astmie, jedynie w badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

W obu badaniach wymioty odnotowano jedynie wśród chorych leczonych omalizumabem – różnice między grupami były istotne statystycznie jedynie w badaniu EXALT, gdzie ryzyko wystąpienia wymiotów było prawie 10-krotnie większe podczas stosowania omalizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 9,83 (95% CI: 1,01; 97,62).

Na poniższym wykresie przedstawiona została metaanaliza łącznej liczby pacjentów, u których wystąpiły wymioty.

Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; omalizumab vs kontrola.



Ponieważ obliczone ryzyko względne występowania wymiotów było nieistotne (RR = 5,88 [95% CI: 0,76, 45,73], p = 0,0904), nie stwierdzono znamiennych różnic w ocenie tego punktu końcowego pomiędzy analizowanymi grupami. Heterogeniczność danych wykorzystanych w obliczeniach nie była istotna statystycznie (p = 0,388), a więc w metaanalizie użyto modelu efektów stałych.

2.6.30 Zawroty głowy

Zawroty głowy były działaniem niepożądanym, które przedstawiono w próbie Chanez 2010. Dane dotyczące tego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 102. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	0	0,0%	11	1	9,1%	0,19 (0,02; 2,15); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano znamienych różnic w ryzyku wystąpienia zawrotów głowy między chorymi stosującymi omalizumab a chorymi z grupy kontrolnej – RR = 0,19 (95% CI: 0,02; 2,15) i jest to wynik nieistotny statystycznie.

2.6.31 Grzybicze zakażenie jamy ustnej

Powyższy punkt końcowy oceniono w badaniu *Chanez 2010*. Tabela poniżej zawiera liczbę i odsetki osób w badanych grupach, u których wystąpiło grzybicze zakażenie jamy ustnej.

Tabela 103. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zakażenie grzybicze jamy ustnej; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	0	0,0%	11	1	9,1%	0,19 (0,02; 2,15); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dane z próby *Chanez 2010* wskazują na brak istotnych różnic między omalizumabem a kontrolą w ryzyku występowania grzybiczego zakażenia jamy ustnej, RR = 0,74 (95% CI: 0,44; 1,63).

2.6.32 Reakcje anafilaktyczne

Dane na temat tego działania niepożądanego przedstawiono w badaniu *Hanania 2011*. Informacje pozyskane z próby zamieszczono poniżej w tabeli.

Tabela 104. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	1	0,23%	420	2	0,48%	0,49 (0,06; 3,73); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Obliczone ryzyko względne wyniosło 0,49 (95% CI: 0,06; 3,73), nie stwierdzono znamienych różnic w ocenie tego punktu końcowego pomiędzy badanymi grupami.

2.6.33 Nowotwory

Częstość występowania nowotworów była przedstawiona w badaniu *Hanania 2011*. W poniższej tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie nowotworu.

Tabela 105. Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie nowotworu; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	1	0,23%	420	3	0,71%	0,33 (0,05; 2,27); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania nowotworów między grupą omalizumabu, a grupą kontrolną: RR = 0,33 (95% CI: 0,05; 2,27).

2.6.34 Reakcje nadwrażliwości

W tabeli umieszczonej poniżej przedstawiono dane liczbowe na temat częstości reakcji nadwrażliwości z badania *Hanania 2011*.

Tabela 106. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	7	1,6%	420	12	2,9%	0,57 (0,23; 1,40); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykonane obliczenia świadczą o braku istotnych różnic w częstości występowania reakcji nadwrażliwości między analizowanymi grupami: RR = 0,57 (95% CI: 0,23; 1,40).

2.6.35 Trombocytopenia

Częstość występowania trombocytopenii uzyskaną dla poszczególnych grup z badania *Hanania 2011* zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 107. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	2	0,47%	420	2	0,48%	0,98 (0,17; 5,54); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między analizowanymi grupami. RR wyniosło 0,98 (95% CI: 0,17; 5,54) i jest to wynik nieistotny statystycznie.

2.6.36 Działania niepożądane związane z krwawieniem

Ocenę powyższego punktu końcowego przedstawiono w próbie *Hanania 2011*. Dane na temat liczby oraz odsetka pacjentów leczonych omalizumabem i placebo, u których wystąpiły działania niepożądane związane z krwawieniem, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 108. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z krwawieniem; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	16	3,7%	420	17	4,0%	0,92 (0,48; 1,78); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko względne obliczone na podstawie danych z badania *Hanania 2011* wskazuje na brak znamienych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem u pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,92 (95% CI: 0,48; 1,78).

2.6.37 Ból gardła

Powyższy punkt końcowy opisano tylko w próbie *EXALT*. W poniższej tabeli przedstawione zostały liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił ból gardła.

Tabela 109. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból gardła; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	14	5,1%	128	1	0,8%	6,54 (1,13; 38,76); NNH = 24 (13; 199)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

Ryzyko wystąpienia bólu gardła jest około 6,5-krotnie większe w grupie omalizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 6,54 (95% CI: 1,13; 38,76). Podanie 24 pacjentom omalizumabu w skojarzeniu ze zoptymalizowaną terapią zamiast samej terapii standardowej prowadzić będzie do wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bólu gardła; NNH = 24 (95% CI: 13; 199).

2.6.38 Zapalenie gardła

Częstość występowania zapalenia gardła w poszczególnych grupach z badania EXALT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 110. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie gardła; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
EXALT (32 tygodnie)	274	8	2,9%	128	4	3,1%	0,93 (0,31; 2,88); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

Przeprowadzone obliczenia dowodzą braku istotnych różnic w ryzyku występowania zapalenia gardła u pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu do grupy kontrolnej: RR = 0,93 (95% CI: 0,31; 2,88).

2.6.39 Gorączka

Gorączka była działaniem niepożądanym rozpatrywanym w próbie EXALT. Informacje pozyskane z badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 111. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
EXALT (32 tygodnie)	274	10	3,6%	128	2	1,6%	2,34 (0,59; 9,42); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu EXALT w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

Dane z badania EXALT wskazują na brak znamienych różnic między omalizumabem a kontrolą w ryzyku występowania gorączki, RR = 2,34 (95% CI: 0,59; 9,42).

2.6.40 Nadciśnienie tętnicze

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego była punktem końcowym badania *EXALT*. W poniższej tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których stwierdzono to działanie niepożądane.

Tabela 112. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola [^]			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	10	3,6%	128	2	1,6%	2,34 (0,59; 9,42); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu *EXALT* w grupie kontrolnej nie stosowano placebo.

Wykonane obliczenia świadczą o braku istotnych różnic w częstości występowania nadciśnienia tętniczego między analizowanymi grupami: RR = 2,34 (95% CI: 0,59; 9,42).

2.6.41 Parametry życiowe oraz badania laboratoryjne

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.

2.6.42 Działania niepożądane wg układów narządów

Ocenę działań niepożądanych wg układów narządów przedstawiono w badaniach *Chanez 2010*, *Hanania 2011* i *INNOVATE*. W poniższej tabeli zamieszczono informacje uzyskane z publikacji – w przypadku, gdy dane działanie niepożądane występowało w obu badaniach wykonywano metaanalizę wyjściowych danych z poszczególnych prób.

Tabela 113. Działania niepożądane wg układów narządów; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)* dla poszczególnych badań	RR (95% CI)* wynik metaanalizy; p; Q; model
	N	n	%	N	n	%		
Zakażenia i zarażenia								
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	8	40%	11	4	36,4%	1,10 (0,46; 2,96)	1,04 (0,94; 1,15); p = 0,4644;
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	276	64,5%	420	261	62,1%	1,04 (0,94; 1,15)	Q = 0,9044; <i>fixed</i>

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)* dla poszczególnych badań	RR (95% CI)* wynik metaanalizy; p; Q; model
	N	n	%	N	n	%		
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe								
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	5	25%	11	1	9,1%	2,75 (0,52; 16,97)	1,18 (0,89; 1,57); p = 0,2608; Q = 0,4007; <i>fixed</i>
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	82	19,2%	420	70	16,7%	1,15 (0,86; 1,52)	
Zaburzenia układu nerwowego								
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	3	15%	11	1	9,1%	1,65 (0,27; 11,01)	1,31 (0,96; 1,79); p = 0,0873; Q = 0,8304; <i>fixed</i>
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	77	18,0%	420	58	13,8%	1,30 (0,95; 1,78)	
Zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji								
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	3	15%	11	0	0%	3,93 (0,43; 41,01)	1,55 (0,57; 4,23); p = 0,3891; Q = 0,0904; <i>random</i>
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	50	11,7%	420	55	13,1%	0,89 (0,62; 1,27)	
<i>INNOVATE</i> (28 tygodni)	245	12	4,9%	237	4	1,7%	2,90 (1,00; 8,45)	
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej								
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	2	10%	11	1	9,1%	1,10 (0,16; 8,03)	0,80 (0,60; 1,05); p = 0,1106; Q = 0,7795; <i>fixed</i>
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	71	16,6%	420	88	21,0%	0,79 (0,60; 1,05)	
Zaburzenia oczu								
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	1	5%	11	1	9,1%	0,55 (0,06; 5,04)	0,77 (0,41; 1,44); p = 0,4147; Q = 0,7997; <i>fixed</i>
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	16	3,7%	420	20	4,8%	0,79 (0,42; 1,48)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej								
<i>Chanez 2010</i> (16 tygodni)	20	0	0,0%	11	1	9,1%	0,19 (0,02; 2,15)	0,99 (0,69; 1,43); p = 0,9587; Q = 0,2887; <i>fixed</i>
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	50	11,7%	420	48	11,4%	1,02 (0,71; 1,48)	
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	7	1,6%	420	12	2,9%	0,57 (0,23; 1,40)	nd.
Zaburzenia serca								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	5	1,2%	420	10	2,4%	0,49 (0,18; 1,36)	nd.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)* dla poszczególnych badań	RR (95% CI)* wynik metaanalizy; p; Q; model
	N	n	%	N	n	%		
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	2	0,5%	420	0	0,0%	4,91 (0,44; 54,55)	nd.
Zaburzenia uszu i błędnika								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	10	2,3%	420	25	6,0%	0,39 (0,19; 0,79); NNT = 28 (16; 102)	nd.
Zaburzenia endokrynologiczne								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	2	0,5%	420	4	1,0%	0,49 (0,11; 2,28)	nd.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	3	0,7%	420	1	0,2%	2,94 (0,42; 20,51)	nd.
Zaburzenia układu immunologicznego								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	9	2,1%	420	16	3,8%	0,55 (0,25; 1,21)	nd.
Urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	53	12,4%	420	50	11,9%	1,04 (0,73; 1,49)	nd.
Badania lekarskie (z ang. <i>investigations</i>)								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	31	7,2%	420	23	5,5%	1,32 (0,79; 2,22)	nd.
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	22	5,1%	420	19	4,5%	1,14 (0,63; 2,05)	nd.
Nowotwory łagodne, złośliwe oraz niesklasyfikowane (włączając cysty i polipy)								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	6	1,4%	420	7	1,7%	0,84 (0,30; 2,37)	nd.
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	0	0,0%	420	1	0,2%	0,33 (0,03; 3,97)	nd.
Zaburzenia psychiatryczne								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	34	7,9%	420	21	5,0%	1,59 (0,94; 2,68)	nd.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	8	1,9%	420	8	1,9%	0,98 (0,38; 2,50)	nd.

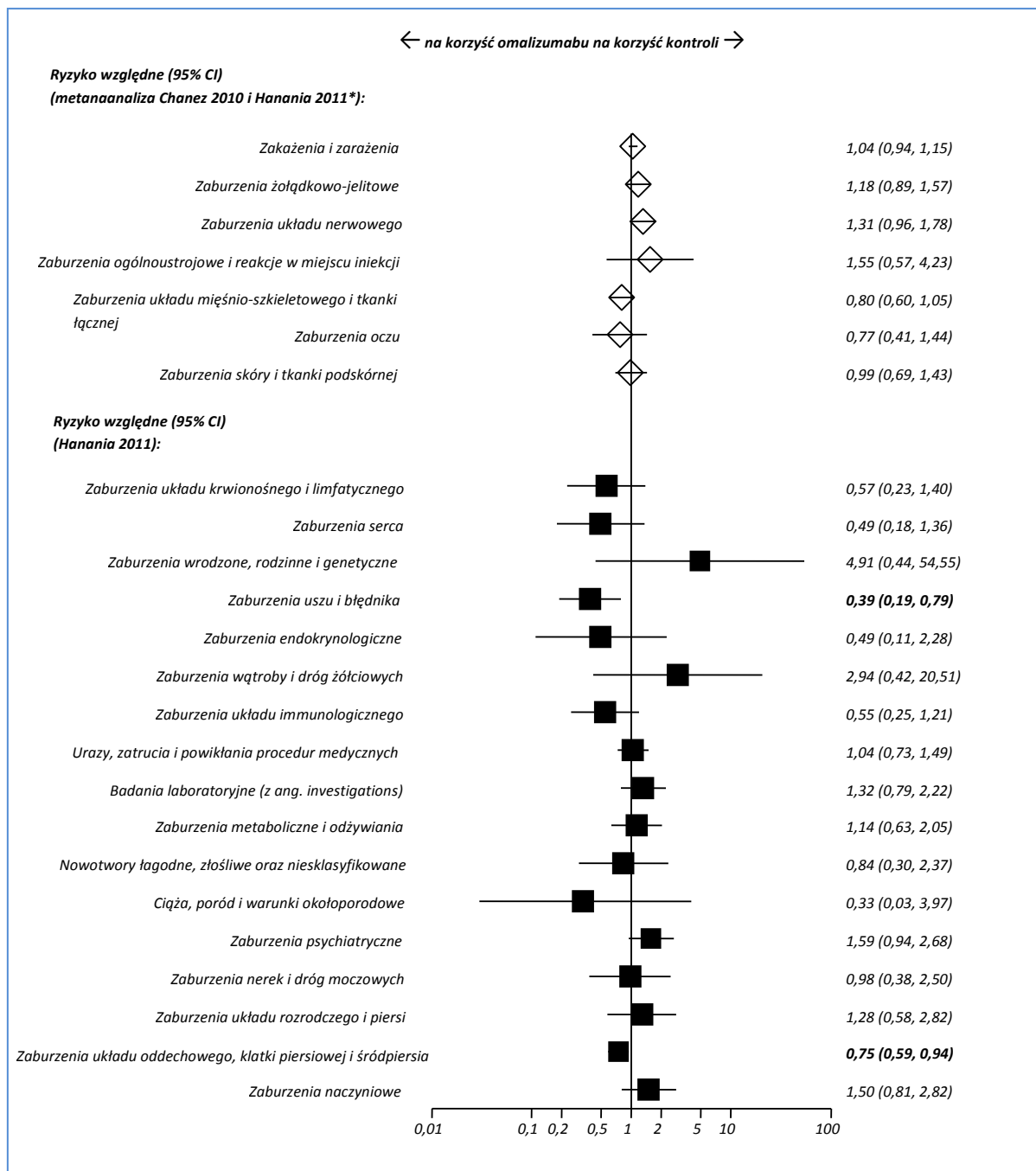
Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)* dla poszczególnych badań	RR (95% CI)* wynik metaanalizy; p; Q; model
	N	n	%	N	n	%		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi								
<i>Hanania 2011 (48 tygodni)</i>	428	13	3,0%	420	10	2,4%	1,28 (0,58; 2,82)	nd.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia								
<i>Hanania 2011 (48 tygodni)</i>	428	93	21,7%	420	122	29,0%	0,75 (0,59; 0,94); NNT = 14 (8; 69)	nd.
Zaburzenia naczyniowe								
<i>Hanania 2011 (48 tygodni)</i>	428	23	5,4%	420	15	3,6%	1,50 (0,81; 2,82)	nd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jedynie istotne różnice między analizowanymi grupami zaobserwowano w przypadku oceny zaburzeń uszu i błędnika oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, dla których ryzyko wystąpienia było odpowiednio o 61% i 25% mniejsze podczas leczenia omalizumabem niż w grupie kontrolnej, odpowiednio $RR = 0,39$ (95% CI: 0,19; 0,79) i $RR = 0,75$ (95% CI: 0,59; 0,94). Wartości NNT wyniosły 28 (95% CI: 16; 102) oraz 14 (95% CI: 8; 69), co oznacza, że stosując omalizumab u 28 i 14 chorych unikniemy odpowiednio jednego dodatkowego przypadku zaburzeń uszu i błędnika oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, niż w przypadku stosowania placebo. W przypadku pozostałych układów narządów nie obserwowano znamienych różnic w częstości występowania schorzeń.

Na poniższym wykresie przedstawiono otrzymane wyniki.

Wykres 34. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych sklasyfikowanych według układów narządów; omalizumab vs kontrola.



* dla oceny zaburzeń ogólnoustrojowych i reakcji w miejscu iniekcji przeprowadzono metaanalizę danych z badań Chanez 2010, Hanania 2011 i INNOVATE.

2.6.43 Zgony związane z leczeniem

Informacje na temat częstości występowania zgonów związanych z prowadzonym leczeniem odnaleziono w badaniu EXALT i Hanania 2011. Szczegółowe dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 114. Liczba i odsetek zgonów związanych z leczeniem; omalizumab vs kontrola.

Badanie	Omalizumab			Kontrola			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
<i>EXALT</i> (32 tygodnie)	274	0	0,0%	128	1**	0,0%	0,16 (0,01; 1,89); NS
<i>Hanania 2011</i> (48 tygodni)	428	0	0,0%	420	1***	0,2%	0,33 (0,03; 3,97); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

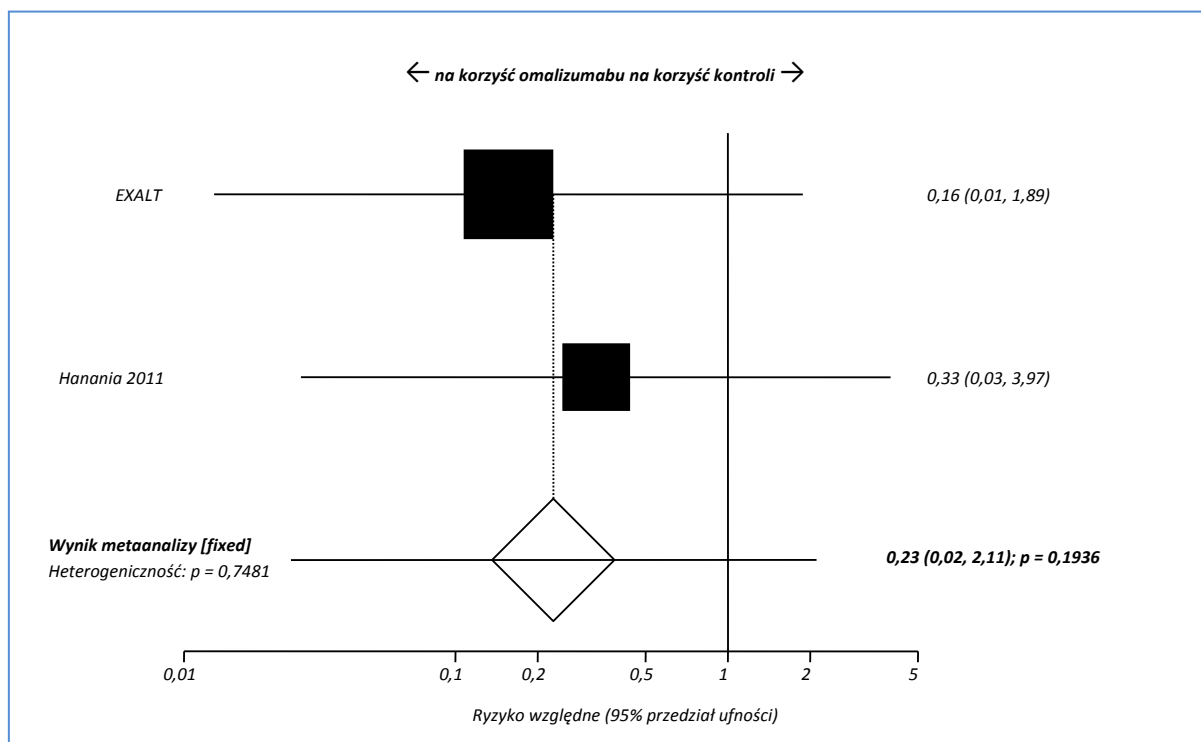
** zgon z powodu poważnego zaostrzenia astmy;

*** w badaniu odnotowano jeszcze 2 przypadki zgonów w grupie placebo, jednak nie były one uznane za związane ze stosowanym leczeniem.

W obu badaniach odnotowano po jednym przypadku zgonu w grupach kontrolnych.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę danych z badań *EXALT* i *Hanania 2011*.

Wykres 35. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonu związanego z leczeniem; omalizumab vs kontrola.



Przeprowadzona metaanaliza wskazuje na brak istotnych różnic w ocenie ryzyka wystąpienia zgonu związanego z leczeniem między omalizumabem a grupą kontrolną, RR = 0,23 (95% CI: 0,02; 2,11). Wynik ten nie jest istotny statystycznie, $p = 0,1936$. Ponieważ heterogeniczność wyjściowych danych nie była znamienne statystycznie ($p = 0,7481$), w obliczeniach użyto modelu efektów stałych.

2.7 Efektywność praktyczna omalizumabu

Ocenę efektywności klinicznej omalizumabu w leczeniu chorych w wieku co najmniej 12 lat z rozpoznaniem ciężkiej, niekontrolowanej astmy alergicznej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, przeprowadzono na podstawie 5 badań obserwacyjnych: *Cazzola 2010*, *Korn 2009*, *Vennera 2012*, a także *PERSIST* i *XCLUSIVE*, opisane odpowiednio w publikacjach *Brusselle 2009* i *Schumann 2011*.

Głównym celem wszystkich powyższych badań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia przeciw astmie u chorych z ciężką niekontrolowaną astmą alergiczną, którzy spełniali wskazania kliniczne Europejskiej Agencji ds. leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) i/lub krajowe kryteria włączenia do programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej.

Wszystkie włączone badania oceniały efektywność omalizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-life clinical setting*). Większość z nich była próbami wieloośrodkowymi, jedynie autorzy badania *Korn 2009* nie podali żadnej informacji na temat liczby ośrodków, ale wiadomo, że uczestniczyło w nim 135 lekarzy.

Szczegóły dotyczące metodyki włączonych badań obserwacyjnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 115. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności praktycznej omalizumabu.

Bada- nie	Metodyka	Kryteria selekcji	Okres obser- wacji	Liczba cho- rych	Liczba ośro- dów	Klasy- fikacja AOTM	Punk- tacja NICE	Spon- sor
<i>Cazzola 2010</i>	prospek- tywne badanie typu PMS	chorzy wieku ≥ 12 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną pomimo stosowania wysoki dawek ICS i LABA, zakwalifikowani do leczenia omalizumabem w okresie styczeń 2007 do październik 2008, na podstawie wskazań EMA	12 miesiące	142	12 (Włochy)	IVA	5	bd.
<i>Korn 2009</i>	prospek- tywne badanie typu PMS	chorzy wieku ≥ 12 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną pomimo stosowania wysoki dawek ICS i LABA, zakwalifikowani do leczenia omalizumabem w okresie listopad 2005 do luty 2007, na podstawie wskazań EMA, niemieckich i międzynarodowych	6 mie- sięcy	280	bd.* (Niemcy)	IVA	4	Novar- tis
<i>PERSIST</i>	wieloo- środkowe, otwarte badanie prospek- tywne	chorzy wieku ≥ 12 lat z ciężką niekontrolowaną astmą alergiczną pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA, zakwalifikowani do leczenia omalizumabem w okresie sierpień 2006-2008, na podstawie belgijskich kryteriów włączenia do refundowa-	12 miesiące (52 tygo- dnie ^A)	158	35 (Bel- gia)	IVA	6	Novar- tis

Bada- nie	Metodyka	Kryteria selekcji	Okres obser- wacji	Liczba cho- rych	Liczba ośrod- ków	Klasy- fikacja AOTM	Punk- tacja NICE	Spon- sor
nego programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej								
<i>Vennera 2012</i>	prospek- tywne badanie typu PMS	chorzy wieku ≥ 12 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA, zakwalifikowani do leczenia omalizumabem w okresie maj 2006 do listopad 2009, na podstawie wskazań EMA	24 miesią- ce (2 lata)	266	30 (Hisz- pania)	IVA	6	bd.
<i>XCLU- SIVE</i>	prospek- tywne badanie typu PMS	chorzy wieku ≥ 12 lat ciężką niekontrolowaną astmą alergiczną (czas trwania choroby ≥ 2 lata) pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA, zakwalifikowani do leczenia omalizumabem w okresie październik 2006 do styczeń 2007, na podstawie kryteriów GINA	6 mie- sięcy (16 tygodni)	195	85 (Nie- micy)	IVA	6	Novar- tis

* wiadomo jedynie, że w badaniu uczestniczyło 135 badaczy;
 ^ na podstawie oceny odpowiedzi wykonanej po 16. tygodniu leczenia, okres obserwacji kontynuowano do około 52 tygodni;
 PMS badanie po wprowadzeniu leku do obrotu (z ang. *post-marketing surveillance*);
 ICS wziewne kortykosteroidy (z ang. *inhaled corticosteroids*);
 SOR szpitalny oddział ratunkowy;
 LABA długodziałające β_2 -mimetyki (z ang. *long-acting β_2 -agonists*).

Większość opisywanych prób (*Cazzola 2010*, *Korn 2009*, *Vennera 2012*, *XCLUSIVE*) miała charakter prospektywnych badań IV fazy, oceniających efektywność leczenia omalizumabem po wprowadzeniu leku do obrotu (PMS, z ang. *post-marketing surveillance*). Badania *Korn 2009* i *XCLUSIVE* przeprowadzono w Niemczech, odpowiednio w obrębie populacji 280 chorych zakwalifikowanych do leczenia omalizumabem między lutym 2007 a listopadem 2009 oraz u 195 pacjentów otrzymujących ten lek w jednym z 85 ośrodków medycznych. Z kolei do próby *Vennera 2012* włączono 266 chorych, którzy w okresie od maja 2006 do listopada 2009 otrzymali przynajmniej jedną dawkę omalizumabu w jednym z 30 ośrodków na terenie Hiszpanii. Najmniejszą liczbowo populację chorych z ciężką astmą alergiczną oceniano w badaniu *Cazzola 2010* – stanowiło ją 142 pacjentów, zakwalifikowanych do leczenia omalizumabem w jednym z 12 ośrodków opieki stacjonarnej we Włoszech.

Powyższe badania były zróżnicowane pod względem długości okresu obserwacji. Najdłuższy, wynoszący 2 lata, obecny był w próbie *Vennera 2012*. W badaniu *Cazzola 2010* chorych obserwowano przez 12 miesięcy, a w próbach *Korn 2009* i *XCLUSIVE* o połowę krócej (6 miesięcy). Ponadto w większości przypadków nie podano informacji jaką populację chorych uwzględniono w analizie skuteczności i bezpieczeństwa. Jedynie autorzy próby *Korn 2009* podkreślili, że analiza częstości zaostrzeń wykonana była w populacji chorych, dla których dostępne były dane z poszczególnych punktów czasowych okresu obserwacji i tych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę omalizumabu. Natomiast w badaniu *Vennera 2012* podano informację, że do oceny włączano wszystkich chorych, którzy

otrzymywali ten lek od maja 2006 do listopada 2009, niezależnie od wyniku leczenia, tj. uzyskania odpowiedzi lub jego przerwania z jakiegokolwiek powodu (działań niepożądanych, braku skuteczności lub indywidualnej rezygnacji z terapii).

Dodatkowo w we wszystkich badaniach typu PMS przedstawiono dane dotyczące liczby i odsetka chorych przerywających leczenie omalizumabem na poszczególnych etapach okresu obserwacji. W badaniach *XCLUSIVE* i *Korn 2009* 6-miesięcznego okresu leczenia nie ukończyło odpowiednio 18,5% i 32,5% chorych. Z kolei w próbie *Vennera 2012* w trakcie 24 miesięcy obserwacji leczenie przerwało 18% ocenianych pacjentów. W badaniu *Cazzola 2010* odsetek takich pacjentów był niższy i wynosił 8,5% po 12 miesiącach. Główną przyczyną przerwania leczenia w większości opisywanych prób była niewystarczająca skuteczność zastosowanego leczenia, z wyjątkiem próby *Cazzola 2010* w której zaznaczono, że były to problemy administracyjne władz lokalnych związane z refundacją omalizumabu. W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej obserwowano także przypadki zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, jednakże występowały rzadko z częstością 1,4% do 2,7% odpowiednio w badaniach *Cazzola 2010* i *Vennera 2012*.

Próba *PERSIST* była otwartym wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym prowadzonym w populacji chorych, którzy według oceny lekarza spełniali belgijskie kryteria włączenia do programu leczenia omalizumabem ciężkiej astmy alergicznej. Do badania kwalifikowano pacjentów, którzy w ramach refundacji rozpoczynali terapię tym lekiem w okresie 24 miesięcy między sierpniem 2006 a 2008 roku. Okres obserwacji uzależniony był od oceny odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu. Na tej podstawie obserwację kontynuowano do około 52. tygodnia. Dodatkowo pacjentom, którzy przegrali leczenie omalizumabem proponowano dalsze uczestnictwo w badaniu. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono zarówno w populacji ITT, czyli chorych z dostępnymi danymi z kolejnych wizyt kontrolnych w trakcie okresu obserwacji, jak również w populacji PP, którą stanowili pacjenci rzeczywiście przyjmujący omalizumab.

Ponadto autorzy próby *PERSIST* przedstawili opis przepływu chorych. W wyniku skryningu wyodrębniono populację 183 pacjentów. Spośród nich, we wstępnej wizycie kontrolnej uczestniczyło 160 (87%) pacjentów, ale w badaniu ostatecznie oceniano populację 158 (87%) pacjentów (z analizy wykluczono 2 [1%] chorych z powodu braku danych dotyczących oceny skuteczności przyjmowanego leczenia). Przed 16. tygodniem obserwacji z udziału w badaniu zrezygnowało 5 (3%) chorych (z powodu zakończenia leczenia z nieokreślonych przyczyn, naruszenia protokołu, zgonu i innych), dla których nie były dostępne dane z 2. wizyty kontrolnej. Natomiast między 2. a 3. wizytą kontrolną z obserwacji utracono 7 chorych, ponadto 3 zrezygnowało z udziału w próbie, a jeden formalnie wy-

cofał zgodę. Dodatkowo odnotowano jeden zgon. Ostatecznie dla 12 (7,5%) pacjentów nie były dostępne dane w trakcie 3. wizyty po około 52 tygodniach obserwacji.

Do poszczególnych badań włączano chorych w wieku co najmniej 12 lat z rozpoznaniem ciężkiej astmy alergicznej (w *XCLUSIVE* wymagano co najmniej 2-letniego czasu trwania astmy), niekontrolowanej pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów i długodziałających β_2 -mimetyków. Nieprawidłową kontrolę astmy definiowano głównie jako wystąpienie zaostrzeń astmy, przyjęcie na SOR lub hospitalizacje występujące w trakcie ostatniego roku przed rozpoczęciem leczenia omalizumabem (*Cazzola 2010, Korn 2009, Vennera 2012, XCLUSIVE*). Natomiast w próbie *PERSIST* określono, że w ciągu ostatnich 2 lat u chorych musiały wystąpić co najmniej 2 zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów, co najmniej 2 przyjęcia na SOR lub hospitalizacje. We wszystkich próbach uwzględniano pacjentów z potwierdzoną alergią na co najmniej jeden alergen całoroczny. W trzech próbach (*Korn 2009, PERSIST, XCLUSIVE*) uwzględniano również chorych z częstymi objawami dziennymi i nocnymi, a także sprecyzowano, że ich wartość FEV_1 musiała być mniejsza niż 80% wartości należnej. Dodatkowo u pacjentów w większości badań wymagano poziomu przeciwciał IgE w zakresie od 30 do 700 IU/ml, z wyjątkiem próby *PERSIST* w której, zgodnie z belgijskimi kryteriami refundacji leczenia omalizumabem, wartość tego parametru musiała wynosić ≥ 76 IU/ml. Jedynie w badaniach *Korn 2009* i *XCLUSIVE* określono, że masa ciała pacjentów musiała wynosić od 20 do 125 kg.

Kryteria wykluczenia sprecyzowano tylko w próbie *PERSIST*, w której nie włączano kobiet w ciąży oraz karmiących piersią.

Badania *Cazzola 2010, Korn 2009* oraz *PERSIST* i *Vennera 2012* charakteryzowały się co najwyżej średnią jakością, uzyskując odpowiednio 4, 5 oraz 6 punktów w 8-punktowej skali oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE. Najwyższą ocenę 7 punktów w tej skali uzyskała próba *XCLUSIVE*, odznaczająca się dobrą jakością. We wszystkich przypadkach odjęto po punkcie za brak opisu procesu ciągłości rekrutacji pacjentów i analizy w podgrupach chorych (z wyjątkiem próby *XCLUSIVE*). Dodatkowo, w zależności od badania, nie przydzielano punktów głównie z powodu braku dokładnego opisu definicji punktów końcowych i braku danych o liczbie uczestniczących ośrodków.

Sponsorem badań *Korn 2009, PERSIST* i *XCLUSIVE* była firma Novartis. W przypadku pozostałych prób *Cazzola 2010* i *Vennera 2012* nie podano informacji o sposobie finansowania.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań oceniających efektywność praktyczną omalizumabu.

Tabela 116. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów włączonych do badań oceniających efektywność praktyczną omalizumabu.

Badanie	Liczba chorych	Liczba mężczyzn, n (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnia wyjściowa wartość FEV ₁ (SD) [% należnej]	Liczba chorych z zaostrzeniem astmy [^] , n (%)
<i>Cazzola 2010</i>	142	70 (49%)*	49,55 (4,08)	70,32 (13,3)	64,82 (17,99)	123/139 (88,5%)
<i>Korn 2009</i>	280	166 (59%)*	43,9 (16,3)	73,1 (17,2)	bd.	252 (90,0%)
<i>PERSIST</i>	158	73 (46,2%)	48,17 (17,18)	71,46 (16,53)	56,54 (14,72)	155 (98,1%)
<i>Vennera 2012</i>	266	82 (31,2%)*	51,0 (13,7)	28,2 (5,6) ^{^^}	63,8 (21,4)	3,6 (3,6)
<i>XCLUSIVE</i>	195	78 (40,6%)	43,6 (16,9)	74,4 (18,5)	63,1 (18,4)	3,99 (6,49) ^{^^^}

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
[^] w trakcie ostatniego roku przed rozpoczęciem leczenia;
^{^^} BMI [kg/m²];
^{^^^} dane dotyczą okresu 16 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
bd. brak danych.

Włączone badania były zróżnicowane pod względem odsetka mężczyzn, który wynosił od około 31% do 59%, odpowiednio w badaniach *Vennera 2012* i *Korn 2009*. W trzech badaniach (*Cazzola 2010*, *PERSIST*, *Vennera 2012*) znaleźli się chorzy o podobnej średniej wieku (od około 48 do 51 lat), podczas gdy w próbach *Korn 2009* i *XCLUSIVE* uczestniczyli nieco młodsi chorzy, średnia wieku wynosiła około 43-44 lata. W badaniach *Cazzola 2010*, *Korn 2009* i *PERSIST* większość chorych (88,5-98,1%) w ciągu poprzedniego roku przed rozpoczęciem leczenia omalizumabem, raportowała wystąpienie jednego lub co najmniej jednego zaostrzenia astmy, w próbie *Vennera 2012* w tym samym okresie wystąpiło ich średnio około 3,5 oraz około 4 na 16 tygodni przed włączeniem do próby *XCLUSIVE*. Wyjściowa wartość FEV₁ pacjentów we wszystkich próbach była zbliżona i wynosiła od około 57% do 65% wartości należnej (odpowiednio w *PERSIST* i *Cazzola 2010*). Dodatkowo w próbie *Korn 2009* podano informację, że kryteria rozpoznania ciężkiej astmy alergicznej spełniało 271 (96,8%) włączonych chorych.

We wszystkich badaniach ocenianą interwencją był omalizumab stosowany jako lek dodawany do standardowej terapii przeciw astmie, którą stanowiły wziewne kortykosteroidy w wysokich dawkach i długodziałające β₂-mimetyki. Omalizumab podawano we wstrzyknięciu podskórnym, w dawce i częstotliwości (co 2 lub 4 tygodnie) indywidualnie określonej na podstawie masy ciała chorego i poziomu przeciwciał IgE, zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w ulotce dla pacjenta. Jednakże w próbie *Vennera 2012* podkreślono, że 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.

W żadnym z badań nie określono ograniczeń dotyczących dodatkowego leczenia. Chorzy mogli kontynuować wcześniej stosowane leki przeciwastmatyczne, a w próbach *Cazzola 2010* i *Korn 2009* podkreślono, nie zastosowano ograniczeń w stosunku do przyjmowanych dawek tych leków.

Szczegóły dotyczące ocenianej interwencji i dodatkowego leczenia stosowanego w ciągu ostatniego roku (*Cazzola 2010*, *Korn 2009*, *PERSIST*, *Vennera 2012*) lub bezpośrednio przed włączeniem do badania *XCLUSIVE* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 117. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach włączonych do oceny efektywności praktycznej – opis interwencji.

Badanie	Interwencja	Standardowe leczenie	Dodatkowe leczenie	Szczegóły dotyczące interwencji
<i>Cazzola 2010</i> [^]		wysokie dawki ICS + LABA	doustne kortykosteoidy ¹ (36,6%); teofilina (14,8%); leki przeciwko leukotrienom (69,7%)	średnia (SD) dawka OMA = 411,94 (209,13) mg/mies.
<i>Korn 2009</i> [^]		wysokie dawki ICS + LABA (100%)	doustne kortykosteroidy ¹ (46,1%); teofilina (43,6%); leki przeciwko leukotrienom (48,6%)	mediana (zakres) dawki OMA = 450 (150-850) mg/mies.; 14,9% chorych otrzymywało lek niezgodnie z zaleceniami
<i>PERSIST</i> [^]	omalizumab podawany co 2 lub 4 tygodnie, w dawce indywidualnie dopasowanej na podstawie m. c. chorego i poziomu IgE, zgodnie z zaleceniami zamieszczonymi w ulotce pacjenta	wysokie dawki ICS + LABA (100%)	doustne kortykosteroidy (63,3%); teofilina (38,6%); leki antyhistaminowe (28,5%) leki antycholinergiczne (39,9%)	średnia (SD) dawka OMA = 484,4 (215,58) mg; 62% i 38% chorych rozpoczęło terapię OMA podawaną odpowiednio co 2 i 4 tygodnie; 22,8% chorych otrzymywało lek niezgodnie z zaleceniami
<i>Vennera 2012</i> [^]		wysokie dawki ICS + LABA	doustne kortykosteroidy (33,5%); teofilina (10,9%); leki przeciwko leukotrienom (63,5%)	średnia (SD) dawka OMA = 414,7 (206,7) mg/mies.; chorzy z IgE < 30 IU/ml: OMA w dawce 150 mg/4 tyg.; chorzy z IgE > 700 IU/ml: OMA w dawce 375 mg/2 tyg.
<i>XCLUSIVE</i>		wysokie dawki ICS + LABA	doustne kortykosteroidy (57,4%); teofilina (47,7%); leki przeciwko leukotrienom (54,4%).	średnia dawka OMA = 398,9 mg/ mies.; 45,6% i 53,8% chorych otrzymywało OMA odpowiednio co 2 lub 4 tyg.; 20,5% chorych otrzymywało lek niezgodnie z zaleceniami

¹ podawane w ramach terapii podtrzymującej (z ang. *maintenance*);

[^] dane dotyczące standardowego i dodatkowego leczenia pochodzą z okresu 12 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania OMA;

OMA omalizumab;

ICS wziewne kortykosteroidy (z ang. *inhaled corticosteroids*);

LABA długo działające β_2 -mimetyki (z ang. *long-acting β_2 -agonists*).

W zależności od badania, chorzy otrzymywali omalizumab w średniej dawce wynoszącej od około 400 do 480 mg miesięcznie. W większości z prób znaleźli się pacjenci, którzy z powodu masy ciała lub poziomu przeciwciał IgE otrzymywali ten lek niezgodnie z zalecanym schematem dawkowania (z wyjątkiem *Cazzola 2010*, gdzie nie przedstawiono takich danych). Odsetek takich chorych wynosił od 14,9% do 22,8%, odpowiednio w próbach *Korn 2009* i *PERSIST*. Wszyscy lub prawie wszyscy chorzy, włączeni do badań *Cazzola 2010*, *Korn 2009* i *PERSIST*, w momencie rozpoczęcia terapii omalizumabem otrzymywali standardowe leczenie przeciw astmie. Jedynie w próbie *XCULSIVE* odsetek takich chorych był mniejszy i wynosił 73,3%, a w badaniu *Vennera 2012* nie przedstawiono informacji na ten temat. We wszystkich badaniach przed rozpoczęciem leczenia omalizumabem, chorzy otrzymywali najczęściej doustne kortykosteroidy. Oprócz tego w ramach dodatkowego leczenia stosowano teofilinę i leki przeciwleukotrienowe (lub leki antyhistaminowe lub antycholinergiczne w próbie *PERSIST*). Szczegółową charakterystykę procedur leczniczych stosowanych w opisywanych próbach przedstawiono w tabeli powyżej (Tabela 117).

2.7.1 Skuteczność kliniczna – badania bez randomizacji

Do oceny skuteczności omalizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej włączono 5 badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej: *Cazzola 2010*, *Korn 2009*, *PERSIST*, *Vennera 2012* i *XCLUSIVE*.

Punkty końcowe uwzględnione w ocenie praktycznej skuteczności omalizumabu obejmowały: zaostrzenia astmy, czynność płuc, objawy astmy dzienne i nocne, zdarzenia związane z zaostrzeniami choroby: nieplanowane wizyty u lekarza lub na izbie przyjęć i hospitalizacje, współtowarzyszące objawy alergii, poprawę w klasyfikacji GINA 2005, jakość życia, stopień kontroli astmy, całkowitą efektywność leczenia (kwestionariusz GETE), zużycie leków dodatkowych oraz zgodności z zaleceniami lekarskim i zużycie omalizumabu w trakcie terapii.

Należy zaznaczyć, że ocenę skuteczności w badaniach przeprowadzono dla różnych liczebności populacji – w konkretnym punkcie czasowym uwzględniano chorych, którzy byli w obserwacji i posiadali wyniki dla danego punktu końcowego. W czterech badaniach podano, że podane wartości wyjściowe dotyczyły 12-miesięcznego okresu przed rozpoczęciem leczenia omalizumabem (*Cazzola 2010*, *Korn 2009*, *PERSIST* i *Vennera 2012*), natomiast w próbie *XCLUSIVE* w przypadku zaostrzeń astmy wyjściowej oceny dokonano 16 tygodni przed rozpoczęciem leczenia, a analizy absencji w pracy lub szkole w ciągu 16 tygodni przed włączeniem do badania.

W badaniu *PERSIST* wyróżniono dwie analizowane populacje – populację ITT, a więc chorych odbywających wizytę w danym punkcie kontrolnym oraz populację PP, czyli pacjentów kontynuujących leczenie omalizumabem w czasie danej wizyty.

Również w badaniu *XCLUSIVE* przedstawiono dodatkowe rezultaty dla 2 podgrup – chorych z odpowiedzią na leczenie wg GETE (efektywność dobra lub bardzo dobra) i pacjentów bez odpowiedzi na terapię wg GETE (efektywność umiarkowana lub słaba/oznaczająca pogorszenie).

2.7.1.1 Zaostrzenia astmy

Dane na temat zaostrzeń astmy odnaleziono we wszystkich badaniach włączonych do oceny skuteczności omalizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej. W większości badań zaostrzenia astmy określono jako ciężkie. W próbie *Korn 2009* i *XCLUSIVE* zaostrzenia zdefiniowano jako $FEV_1 < 60\%$ najlepszej wartości dla chorego, użycie doustnych kortykosteroidów, oraz nieplanowane wizyty u lekarza, na izbie przyjęć lub hospitalizacje. W badaniu *PERSIST* podano podobną definicję, ale bez określenia wartości FEV_1 – użycie kortykosteroidów systemowych lub konieczność wizyty na izbie przyjęć lub hospitalizacja. W dwóch badaniach (*Cazzola 2010* i *Vennera 2012*) nie zdefiniowano jednoznacznie zaostrzeń astmy. W badaniach zaostrzenia astmy oceniano jako liczbę chorych ze zdarzeniem i/lub średnią częstość zaostrzeń na rok.

2.7.1.1.1 Odsetek chorych z zaostrzeniem astmy

Informacje na temat liczby i odsetka chorych, u których stwierdzono występowanie zaostrzeń astmy odnaleziono w trzech badaniach dotyczących efektywności praktycznej: *Cazzola 2010*, *Korn 2009* i *PERSIST*. Dane z badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 118. Częstość występowania zaostrzeń astmy, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa	Liczba chorych z zaostrzeniami astmy (%)					
		4 miesiące	Zmniejszenie odsetka chorych (%), p	6 miesięcy	Zmniejszenie odsetka chorych (%), p	12 miesięcy	Zmniejszenie odsetka chorych (%), p
<i>Cazzola 2010</i>	123/139 (88,5%)	bd.	bd.	bd.	bd.	17/93 (18,3%)	-79,3%*, bd.
<i>Korn 2009</i>	252/280 (90,0%)	bd.	bd.	44/241 (18,3%)	-79,7%*, bd.	bd.	bd.
<i>PERSIST</i>	ITT 155/158 (98,1%)	12/132 (9,1%)	-90,7%*, p < 0,001	bd.	bd.	44/128 (34,4%)	-64,9%*, p < 0,001
		PP 11/125 (8,8%)	-91,0%*, p < 0,001	bd.	bd.	34/103 (33%)	-66,4%*, p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich badaniach odnotowano redukcję częstości występowania zaostrzeń astmy. Już po 4 miesiącach leczenia omalizumabem odnotowano zmniejszenie odsetka chorych z zaostrzeniami o 91% – wartość ta była znamienna statystycznie, p < 0,001 (*PERSIST*). Po pół roku leczenia również zaobserwowano zmniejszenie ryzyka występowania zaostrzenia astmy, jednakże wielkość redukcji

wynosiła około 80% (Korn 2009). W dłuższym okresie obserwacji (12 miesięcy) odsetek chorych z zaostrzeniami uległ redukcji w przedziale od około 65% do 79% (Cazzola 2010 i PERSIST). Różnice względem wartości wyjściowych dla 12-miesięcznego okresu terapii w badaniu PERSIST (w zakresie od -64,9% do -66,4%) osiągnęły znamienność statystyczną, $p < 0,001$.

W badaniu PERSIST podano także, że po 4 miesiącach leczenia omalizumabem brak zaostrzeń astmy stwierdzono u 90,9% i 91,2% pacjentów odpowiednio z populacji ITT i PP (dla obu $p < 0,001$) oraz u 65,6% pacjentów z populacji ITT i 66,0% chorych z populacji PP po 12-miesięcznej terapii (dla obu $p < 0,001$). W próbie odnotowano także brak znamiennych różnic po 16, jak i 52 tygodniach leczenia omalizumabem pod względem częstości zaostrzeń astmy między grupami chorych ze stężeniem IgE ≤ 700 IU/ml a pacjentami ze stężeniem IgE > 700 IU/ml.

2.7.1.1.2 Roczna częstość zaostrzeń astmy

Powyższy punkt końcowy oceniano we wszystkich badaniach włączonych do oceny skuteczności omalizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej (Cazzola 2010, Korn 2009, PERSIST, Vennera 2012 i XCLUSIVE). Dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 119. Roczna częstość zaostrzeń astmy, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa (SD)	Roczna częstość zaostrzeń astmy							
		4 miesiące (SD)	Wielkość redukcji (%), p	6 miesięcy (SD)	Wielkość redukcji (%), p	12 miesięcy (SD)	Wielkość redukcji (%), p	24 miesiące (SD)	Wielkość redukcji (%), p
Cazzola 2010	4,87 (4,00)	bd.	bd.	bd.	bd.	1 (1,29)	-79,5*%, bd.	bd.	bd.
Korn 2009	4,5 (7,5)	bd.	bd.	0,3 (0,8)	-82%, $p < 0,001$	bd.	bd.	bd.	bd.
PERSIST	ITT	2,73	bd.	bd.	bd.	0,95	-66,5%, bd.	bd.	bd.
	PP	2,69	bd.	bd.	bd.	0,90	-65,0%, bd.	bd.	bd.
Vennera 2012	3,6 (3,6)	0,67 (1,2)	-81*%, $p < 0,05$	bd.	bd.	0,71 (1,3)	-80*%, $p < 0,05$	1,04 (1,8)	-71*%, $p < 0,05$
XCLUSIVE	3,99 (6,49)	bd.	bd.	1,0 (1,87)	-74,9%, $p < 0,0001$	bd.	bd.	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizowanych badaniach średnia roczna liczba zaostrzeń astmy przed rozpoczęciem leczenia omalizumabem mieściła się w przedziale od 3,6-4,87. Po 4 miesiącach leczenia omalizumabem odnotowano znamiennej redukcję tej liczby o 81%, $p < 0,05$ (Vennera 2012). Również po 6 miesiącach terapii

ocenianym lekiem częstości epizodów zaostrzeń astmy uległy istotnej redukcji o 75-82% ($p < 0,001$). Po roku leczenia omalizumabem wielkość redukcji średniej liczby zaostrzeń utrzymywała się na podobnym poziomie – w badaniu *Cazzola 2010* wynosiła ona 79,5%, natomiast w próbie *Vennera 2012* - 80% i była istotna statystycznie ($p < 0,05$) oraz utrzymała się do końca 2-letniego okresu obserwacji na zbliżonym poziomie (-71%, $p < 0,05$). Także w badaniu *PERSIST* podczas 52-tygodniowej terapii omalizumabem w porównaniu do 12-miesięcznego okresu przed rozpoczęciem stosowania omalizumabu roczna częstość zaostrzeń została istotnie obniżona – dla populacji ITT z 2,73 do 0,95 (-66,5%), a dla populacji PP z 2,69 do 0,90 (-65,0%).

Dodatkowo w badaniu *Cazzola 2010* podano, że ogólnie podczas leczenia omalizumabem roczna częstość zaostrzeń astmy obniżyła się o 78%, a odsetek chorych bez przypadków zaostrzeń zwiększył się wśród chorych leczonych omalizumabem przez co najmniej 4 miesiące o 610%.

W dodatkowej analizie chorych z badania *XCLUSIVE* stwierdzono, że u chorych z odpowiedzią na leczenie wg GETE nastąpiła redukcja rocznej częstości zaostrzeń astmy z 4,23 (SD: 7,23) do 0,58 (SD: 1,43). Zmiana ta wynosząca -82,3% była istotna statystycznie, $p < 0,0001$. Z kolei w grupie bez odpowiedzi na leczenie wg GETE odnotowano zmniejszenie tej częstości o 21,8% z 3,26 (SD: 3,18) do 2,55 (SD: 2,51), jednak nie była ona znamienne statystycznie.

W badaniu *Vennera 2012* podano także, że nie zaobserwowano znamienych różnic w średniej liczbie zaostrzeń astmy na rok w podgrupach chorych przed i po 50. roku życia. W próbie tej odnotowano również, że w podgrupie chorych z nieprawidłowym stężeniem IgE (> 700 IU/ml) średnia liczba zaostrzeń astmy zmniejszyła się istotnie z 3,58 (SD: 3,1) do 0,72 (SD: 1,7) po 2 latach terapii omalizumabem, $p < 0,05$.

2.7.1.2 Czynność płuc

Ocenę skuteczności omalizumabu jako wpływu na poszczególne parametry funkcji płuc przeprowadzono w badaniach *Korn 2009*, *PERSIST*, *Vennera 2012* i *XCLUSIVE*.

2.7.1.2.1 Poprawa czynności płuc

Tak zdefiniowany punkt końcowy analizowano w badaniu *Korn 2009*. Liczby i odsetki chorych, u których stwierdzono poprawę funkcji płuc przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 120. Częstość występowania poprawy funkcji płuc, omalizumab.

Badanie	Liczba chorych z poprawą funkcji płuc (%)		
	Wartość początkowa	4 miesiące	6 miesięcy
Korn 2009	bd.	177/279 (63,4%)	157/241 (65,1%)

W badaniu Korn 2009 zaobserwowano, że zarówno po 4, jak i po 6 miesiącach terapii omalizumabem poprawa czynności płuc dotyczyła odpowiednio 63,4% i 65,1% chorych.

2.7.1.2.2 Bezwzględna wartość FEV₁ (l)

Dane na temat zmiany natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej przedstawionej w postaci wartości bezwzględnej (l) z badania XCLUSIVE zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 121. Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (l), omalizumab.

Badanie	Grupa	FEV ₁ (l)		
		Wartość początkowa (SD)	4 miesiące Wartość (SD)	Zmiana od wartości początkowej (%), p
XCLUSIVE	łącznie (N = 195)	2,05 (0,77)	2,31 (0,84)	11,3%, NS
	Chorzy z odpowiedzią [^] (n = 119)	2,11 (0,76)	2,33 (0,84)	10,4%, NS
	Chorzy bez odpowiedzi [^] (n = 32)	1,87 (0,80)	2,32 (0,89)	11,3%, NS

[^] chorzy z odpowiedzią oznaczali chorych, którzy w ocenie GETE uzyskali wynik bardzo dobry lub dobry, natomiast chorzy bez odpowiedzi to pacjenci z oceną umiarkowaną lub słabą/oznaczającą pogorszenie.

Zarówno w całej populacji badania XCLUSIVE, jak i w podgrupach chorych z odpowiedzią na leczenie i chorych bez odpowiedzi na leczenie wg GETE zwiększenie FEV₁ względem wartości początkowej wynosiło około 10-11%. W żadnym przypadku zmiana ta nie osiągnęła progu istotności statystycznej.

2.7.1.2.3 FEV₁ (% wartości należnej)

Zmianę natężenia objętości wydechowej pierwszosekundowej wyrażonej w postaci wartości względnej (%) przedstawiono w trzech analizowanych badaniach: PERSIST, Vennera 2012 i XCLUSIVE. Dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 122. Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (% wartości należnej), omalizumab.

Badanie	Grupa	Wartość początkowa (SD)	FEV ₁						
			4 miesiące			12 miesięcy		24 miesiące	
			Wartość (SD)	Zmiana od wartości początkowej (%), p	Wartość (SD)	Zmiana od wartości początkowej (%), p	Wartość (SD)	Zmiana od wartości początkowej, p	
PERSIST	ITT (n = 134)	bd.	bd.	12,20 (19,41), p < 0,001	bd.	12,23 (24,18), p < 0,001	bd.	bd.	
	PP (n = 130)	bd.	bd.	11,70 (18,00), p < 0,001	bd.	12,72 (25,39), p < 0,001	bd.	bd.	
Vennera 2012	łącznie (N = 266)	63,8 (21,4)	69,9 (20,8)	9,6*, p < 0,05	70,9 (21,6)	10,0*, p < 0,05	71,3 (20,3)	10,5*, p < 0,05	
	łącznie (N = 195)	63,6 (18,3)	73,7 (20,3)	13,7, p < 0,05	bd.	bd.	bd.	bd.	
XCLUSIVE	Chorzy z odpowiedzią [^] (n = 119)	64,8 (16,0)	74,9 (19,6)	15,6, NS	bd.	bd.	bd.	bd.	
	Chorzy bez odpowiedzi [^] (n = 32)	60,5 (24,8)	70,2 (24,3)	13,7, NS	bd.	bd.	bd.	bd.	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] chorzy z odpowiedzią oznaczali chorych, którzy w ocenie GETE uzyskali wynik bardzo dobry lub dobry, natomiast chorzy bez odpowiedzi to pacjenci z oceną umiarkowaną lub słabą/oznaczającą pogorszenie.

Zarówno po 4, jak i po 12 miesiącach leczenia omalizumabem, we wszystkich analizowanych badaniach odnotowano znamienne wzrost wartości FEV₁, który mieścił się w zakresie odpowiednio około 10-14% i 10-13%. Istotne zwiększenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej obserwowano także po 2 latach stosowania ocenianego leku – FEV₁ zwiększyła się o 10,5%, p < 0,05.

W badaniu XCLUSIVE istotne zwiększenie FEV₁ stwierdzono tylko dla całkowitej populacji próby (p < 0,05), podczas gdy zmiana w podgrupach chorych z odpowiedzią i chorych bez odpowiedzi na stosowaną terapię była nieznamienne.

Dodatkowo w badaniu Vennera 2012 porównano wyniki oceny FEV₁ w grupie chorych przed i po 50 roku życia – nie zaobserwowano znamienych różnic w wartościach wyjściowych tego parametru, natomiast znamienne różnice między tymi grupami odnotowano na końcu okresu obserwacji, a więc po 2 latach terapii omalizumabem. W grupie młodszych pacjentów nastąpił istotny wzrost natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej z 63,5% (22,5) do 77,7% (20,9), z kolei w grupie chorych starszych wzrost ten był niewielki i nieznamienne, z 64,1% (3,19) do 67,3% (19,0).

2.7.1.3 Dzielne objawy astmy

Dzielne objawy astmy stanowiły punkt końcowy badania *Korn 2009* i *PERSIST*. Dane o liczbie i odsetku chorych z dzielnymi objawami astmy z badania *Korn 2009* zawiera tabela poniżej.

Tabela 123. Częstość występowania dzielnymi objawami astmy, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa	Liczba chorych z dzielnymi objawami astmy			
		4 miesiące		6 miesięcy	
		n/N (%)	Zmniejszenie odsetka chorych (%) [^] , p	n/N (%)	Zmniejszenie odsetka chorych (%) [^] , p
<i>Korn 2009</i>	269/280 (96,1%)	83/279 (29,7%)	-69,1%*, p < 0,001	55/241 (22,8%)	-76,3%*, p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] autorzy raportu zmiany przedstawili w postaci zmniejszenia procentowego odsetka chorych, natomiast w badaniu zmiany oszacowano jako zmniejszenie procentowe liczby chorych (odpowiednio: -69,1% i -79,6%).

W próbie *Korn 2009* odsetek chorych z dzielnymi objawami astmy po 4 miesiącach leczenia omalizumabem uległ zmniejszeniu o 69,1%, a po 6 – o około 76% – odpowiednio z 96,1% do 29,7% i 22,8%. W obu przypadkach obserwowane różnice były znamienne (p < 0,001).

Z kolei w badaniu *PERSIST* podano informację o odsetku chorych, u których odnotowano redukcję dzielnymi objawami astmy – po 4 miesiącach leczenia omalizumabem w populacji ITT wynosił on 60,8%, natomiast w populacji PP 62,3%; w obu przypadkach różnice nie były istotne statystycznie w porównaniu do częstości wyjściowych. Wydłużenie okresu leczenia spowodowało wzrost odsetka chorych ze zmniejszeniem częstości dzielnymi objawami astmy ocenianej jednostki chorobowej. Po roku leczenia redukcję objawów dzielnymi stwierdzono u 63,8% chorych z populacji ITT i 72,4% chorych z populacji PP – w obu grupach była to zmiana istotna statystycznie, p < 0,001. Dane te zawiera poniższa tabela.

Tabela 124. Odsetek chorych z redukcją dzielnymi objawami astmy, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa	Liczba chorych z redukcją dzielnymi objawami astmy			
		4 miesiące		12 miesięcy	
		n/N (%)	Zmiana (%) [^] , p	n/N (%)	Zmiana (%) [^] , p
<i>PERSIST</i>	ITT	93*/153 (60,8%)	NS	83*/130 (63,8%)	p < 0,001
	PP	91*/146 (62,3%)	NS	57*/105 (72,4%)	p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** podano odsetek chorych z codziennymi dzielnymi objawami astmy na początku badania.

2.7.1.4 Nocne objawy astmy

Dane na temat nocnych objawów astmy ogółem przedstawiono jedynie w badaniu *PERSIST*, gdzie przedstawiono odsetki chorych z redukcją tych objawów astmy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki otrzymane w tej próbie.

Tabela 125. Odsetek chorych z redukcją nocnych objawów astmy, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa	Liczba chorych z redukcją nocnych objawów astmy			
		4 miesiące		12 miesięcy	
		n/N (%)	Zmiana (%), p	n/N (%)	Zmiana (%), p
<i>PERSIST</i>	ITT	81*/153 (52,9%)	p = 0,034	64*/130 (49,2%)	NS
	PP	90 (57,0%)**		57*/105 (54,3%)	P = 0,009

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** podano wyjściowy odsetek chorych z nocnymi objawami astmy występującymi co tydzień.

W badaniu *PERSIST* po 16 tygodniach leczenia omalizumabem odnotowano zmniejszenie nocnych objawów u 52,9% chorych populacji ITT i 54,1% pacjentów z populacji PP, ale zmiany te były istotne tylko w grupie ITT (p = 0,034). Odmiennie po 52 tygodniach terapii obserwowane zwiększenie odsetka chorych z redukcją ocenianych objawów było istotne tylko w grupie PP (p = 0,009), gdzie złagodzenie nocnych objawów stwierdzono u 54,3% pacjentów. W analizie dla populacji ITT odsetek ten wyniósł 49,2%, a różnice w porównaniu do wartości wyjściowej nie były znamienne.

Dane dotyczące nocnych objawów astmy przedstawiono również w badaniu *Korn 2009*, jednak podano w nim informacje tylko odnośnie nocnych przebudzeń z powodu astmy – informacje te zawiera poniższa tabela.

Tabela 126. Częstość występowania nocnych przebudzeń, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa	Liczba chorych z nocnymi objawami astmy			
		4 miesiące		6 miesięcy	
		n/N (%)	Zmniejszenie odsetka chorych (%)^, p	n/N (%)	Zmniejszenie odsetka chorych (%)^, p
<i>Korn 2009</i>	242/280 (86,4%)	67/279 (24,0%)	-72,2%*, p < 0,001	33/241 (13,7%)	-84,1%*, p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ autorzy raportu zmiany przedstawili w postaci zmniejszenia procentowego odsetka chorych, natomiast w badaniu zmiany oszacowano jako zmniejszenie procentowe liczby chorych (odpowiednio: -72,3% i -86,4%).

Zarówno 4-miesięczna, jak i 6-miesięczna terapia prowadzi do redukcji odsetka chorych z nocnymi przebudzeniami w porównaniu do wartości wyjściowej: odpowiednio 24,0% i 13,7% vs 86,4%.

Zmniejszenie odsetka chorych z nocnymi przebudzeniami było znamienne i wynosiło w 4. miesiącu leczenia omalizumabem 72,2%, a w 6. miesiącu 84,1% (dla obu $p < 0,001$).

2.7.1.5 Medyczne wizyty związane z zaostrzeniem astmy

Powyższy punkt końcowy, obejmujący wizyty u lekarza pierwszego kontaktu, u lekarza specjalisty, na izbie przyjęć czy hospitalizacje związane z zaostrzeniem astmy, oceniono w badaniu *PERSIST*. Ogólnie, w ciągu 52 tygodni terapii omalizumabem częstość wizyt medycznych związanych z pogorszeniem astmy uległa redukcji w porównaniu do roku poprzedniego. W próbie odnotowano, że po roku leczenia omalizumabem 74 ze 126 uczestników badania (58,7%) wykazywało redukcję częstości medycznych wizyt związanych z zaostrzeniem astmy w porównaniu do 12 miesięcy poprzedzających terapię. W okresie roku leczenia omalizumabem zaobserwowano znamienne zmniejszenie liczby wizyt o średnio 1,49 (SD: 7,56), $p = 0,028$; w populacji ITT redukcja procentowa wyniosła 18,68%; a w populacji PP – 22,9%.

Ponadto w próbie podano, że zarówno po 16, jak i 52 tygodniach leczenia omalizumabem nie odnotowano znamiennych różnic pod względem częstości wizyt medycznych między grupami chorych ze stężeniem IgE ≤ 700 IU/ml a pacjentami ze stężeniem IgE > 700 IU/ml.

2.7.1.6 Wizyty u lekarza pierwszego kontaktu

Częstość wizyt u lekarza pierwszego kontaktu analizowano w badaniu *PERSIST*. W tabeli poniżej zamieszczono dane uzyskane z publikacji.

Tabela 127. Częstość wizyt u lekarza pierwszego kontaktu, omalizumab.

Badanie	Wizyty u lekarza pierwszego kontaktu				
	Wartość wyjściowa			12 miesięcy	
	Liczba chorych (%)	Średnia liczba wizyt (SD)	Częstość roczna	Liczba chorych (%)	Zmiana średniej liczby wizyt, p
<i>PERSIST</i>	69 (43,7%)	5,13 (4,77)	2,44	49 (31,0%*)	-3,72 (SD: 6,09), $p < 0,001$

* obliczono na podstawie dostępnych danych, korzystając z wyjściowej liczebności populacji.

W próbie *PERSIST* odnotowano, że w ciągu 52-tygodniowego okresu leczenia omalizumabem nastąpiła istotna redukcja średniej liczby wizyt u lekarza ogólnego o 3,72 (SD: 6,09), $p < 0,001$.

2.7.1.7 Wizyty u lekarza specjalisty

Ten punkt końcowy przedstawiono w próbie *PERSIST*, a otrzymane wyniki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 128. Częstość wizyt u lekarza pierwszego kontaktu, omalizumab.

Badanie	Wizyty u lekarza pierwszego kontaktu				
	Wartość wyjściowa			12 miesięcy	
	Liczba chorych (%)	Średnia liczba wizyt (SD)	Częstość roczna	Liczba chorych (%)	Zmiana średniej liczby wizyt, p
<i>PERSIST</i>	149 (94,3%)	4,38 (2,98)	4,18	117 (74,1%*)	0,829 (SD: 4,80), p = 0,064

* obliczono na podstawie dostępnych danych, korzystając z wyjściowej liczebności populacji.

W wyniku rocznego leczenia omalizumabem zaobserwowano nieistotny wzrost średniej liczby wizyt u lekarza specjalisty o 0,829 (SD: 4,80), $p < 0,064$. Autorzy badania podali, że w analizie uwzględniono również wizyty związane z podawaniem leku, co może w części wyjaśniać odnotowany trend wzrostowy.

2.7.1.8 Hospitalizacje

Częstość hospitalizacji związanych z zaostrzeniem astmy była punktem końcowym badań *Cazzola 2010*, *Korn 2009* i *PERSIST*. Dane na temat liczby i odsetka chorych hospitalizowanych w trakcie trwania badań umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 129. Częstość występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia astmy, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa	Liczba chorych z hospitalizacjami			
		6 miesięcy		12 miesięcy	
		n/N (%)	Zmniejszenie odsetka chorych (%) [^] , p	n/N (%)	Zmniejszenie odsetka chorych (%) [^] , p
<i>Cazzola 2010</i>	33/141 (23,0%)	bd.	bd.	1/93 (1,1%)	-95,2%*, bd.
<i>Korn 2009</i>	67/280 (23,9%)	12/241 (5,0%**)	-79,1%*, $p < 0,001$	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w oparciu o tekst publikacji i obliczenia własne stwierdzono, że w tabelce w publikacji podano błędną wartość odsetka;

[^] w badaniu *Korn 2009* podano wartość -77,5%, jednak wartość ta nie jest równa zarówno zmianie przedstawionej w postaci zmniejszenia procentowego odsetka chorych, jak i zmianie oszacowanej jako zmniejszenie procentowe liczby chorych – w niniejszym raporcie zmianę oceniono jako zmniejszenie procentowe odsetka chorych.

W badaniu *Korn 2009* stwierdzono, że po 6 miesiącach leczenia częstość hospitalizacji chorych z powodu zaostrzeń astmy uległa istotnej redukcji – o 79,1%, $p < 0,001$. Podobnie po 12 miesiącach leczenia omalizumabem w próbie *Cazzola 2010* odsetek chorych z hospitalizacjami związanymi z zaostrzeniem astmy zmniejszył się – redukcja ta była większa niż w badaniu *Korn 2009* (-95,2%), jednak w próbie nie podano informacji o istotności tej zmiany.

Dodatkowo w badaniu *Cazzola 2010* podano, że odsetek chorych bez przypadków przyjęć do szpitala wśród chorych leczonych omalizumabem przez co najmniej 4 miesiące zwiększył się o 28%.

W próbie *PERSIST* podano jedynie, że po roku leczenia omalizumabem obserwowano nieznamienny trend spadkowy odnośnie częstości hospitalizacji.

2.7.1.9 Roczna częstość hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy

Ten punkt końcowy oceniono w 2 badaniach włączonych do oceny skuteczności omalizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej (*Cazzola 2010* i *Vennera 2012*). Dane uzyskane z badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 130. Roczna częstość hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa (SD)	Roczna częstość hospitalizacji					
		4 miesiące (SD)	Wielkość redukcji (%), p	12 miesięcy (SD)	Wielkość redukcji (%), p	24 miesiące (SD)	Wielkość redukcji (%), p
<i>Cazzola 2010</i>	1,53 (0,71) [^]	bd.	bd.	bd.	-96%., bd.	bd.	bd.
<i>Vennera 2012</i>	0,6 (1,2)	0,1 (0,3)	-83%*, p < 0,05	0,1 (0,4)	-83%*, p < 0,05	0,2 (0,6)	-67%*, p < 0,05

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu w tabeli podano inne wyniki; uwzględniając dane z abstraktu, założono, że poprawne dane znajdują się w tekście publikacji.

W badaniu *Vennera 2012* odnotowano, że we wszystkich analizowanych punktach czasowych (4, 12 i 24 miesiące) terapia omalizumabem powodowała istotną statystyczną redukcję rocznej częstości hospitalizacji (odpowiednio o 83%, 83% i 67%, dla wszystkich p < 0,05). W próbie *Cazzola 2010* podano jedynie, że ogólnie podczas terapii omalizumabem roczna częstość hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy zmniejszyła się o 96%.

2.7.1.10 Nieplanowane wizyty u lekarza pierwszego kontaktu/na izbie przyjęć

Częstość nieplanowanych wizyt u lekarza lub na izbie przyjęć z powodu zaostrzeń astmy stanowiły punkt końcowy badania *Cazzola 2010*, *Korn 2009* i *PERSIST*. Uzyskane dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 131. Częstość występowania nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/na izbie przyjęć z powodu zaostrzeń astmy, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa	Liczba chorych z nieplanowanymi wizytami u lekarza lub na izbie przyjęć			
		6 miesięcy		12 miesięcy	
		n/N (%)	Zmniejszenie odsetka chorych z objawami (%) [^] , p	n/N (%)	Zmniejszenie odsetka chorych z objawami (%) [^] , p
<i>Cazzola 2010</i>	89/140 (63,6%)	bd.	bd.	7/92 (7,6%)	-88%*, bd.
<i>Korn 2009</i>	238/280 (85,0%)	48/241 (19,9%)	-76,6%*, p < 0,001	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu *Korn 2009* podano wartość -80,8%, jednak wartość ta nie jest równa zarówno zmianie przedstawionej w postaci zmniejszenia procentowego odsetka chorych, jak i zmianie oszacowanej jako zmniejszenie procentowe liczby chorych – w niniejszym raporcie zmianę oceniono jako zmniejszenie procentowe odsetka chorych.

W próbie *Korn 2009* po 6 miesiącach leczenia omalizumabem stwierdzono około 77-procentową redukcję częstości nieplanowanych wizyt u lekarza oraz na izbie przyjęć i podano, że była to zmiana istotna statystycznie $p < 0,001$. Zmniejszenie się odsetka chorych z koniecznością nieplanowych wizyt lekarskich lub przyjęć na oddziale ratunkowym z powodu zaostrzeń astmy stwierdzono także w badaniu *Cazzola 2010* – odsetek chorych wymagającym takich wizyt była po 12 miesiącach terapii mniejsza o 88%. W badaniu nie przedstawiono informacji na temat znamienności statystycznej tej zmiany.

Dodatkowo w próbie *Cazzola 2010* podano także, że po 4 miesiącach leczenia omalizumabem odsetek chorych bez przypadków nieplanowanych wizyt u lekarza lub na izbie przyjęć zwiększył się o 158%.

W próbie *PERSIST* podano jedynie, że po roku leczenia omalizumabem obserwowano nieistotny trend spadkowy odnośnie częstości wizyt na izbie przyjęć.

2.7.1.11 Roczna częstość nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/na izbie przyjęć

Zmiany rocznej częstości nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu lub na izbie przyjęć z powodu zaostrzeń astmy przedstawiono w badaniu *Cazzola 2010*. Na początku badania częstość ta wynosiła 4,45 (SD: 4,31), by po 12 miesiącach terapii osiągnąć wartość 1,23 (SD: 0,49) – obliczona przez autorów raportu zmiana wyniosła -72%.

W próbie stwierdzono także, że roczna częstość występowania nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu lub na izbie przyjęć w grupie chorych leczonych omalizumabem co najmniej 4 miesiące zmniejszyła się o 87%.

2.7.1.12 Absencja w szkole/pracy

Częstość absencji w szkole lub pracy była rozpatrywana jako punkt końcowy w badaniu *Korn 2009*. Tabela poniżej przedstawia liczby i odsetki chorych, z absencją w szkole lub w pracy oraz zmianę łącznej liczby dni nieobecności.

Tabela 132. Częstość występowania absencji w szkole/pracy, omalizumab.

Badanie	Liczba chorych z nieobecnością w szkole lub pracy			Redukcja łącznej liczby dni nieobecności (%), p
	Wartość początkowa	6 miesięcy n/N (%)	Zmniejszenie odsetka chorych (%) [^] , p	
Korn 2009	171/280 (61,1%)	40/241 (16,6%)	-72,8%, bd.	-71,6%, p < 0,001

Po 6 miesiącach leczenia omalizumabem w badaniu Korn 2009 stwierdzono redukcję odsetka chorych, którzy byli nieobecni w szkole lub pracy z powodu astmy o 72,8%. Także łączna liczba dni nieobecności uległa znamiennej redukcji o 71,6%, p < 0,001.

2.7.1.13 Roczna częstość absencji w szkole/pracy

W badaniu XCLUSIVE podano, że roczna częstość absencji w pracy/szkole została zmniejszona istotnie o 92,1%, z 6,21 (SD: 8,08) do 0,49 (SD: 1,34); p < 0,001. U chorych z odpowiedzią na leczenie wg GETE redukcja ta również była istotna statystycznie (p < 0,001) i wynosiła 93,1% (z 7,12 [SD: 8,58] do 0,49 [SD: 1,38]). Z kolei w grupie pacjentów bez odpowiedzi na stosowaną terapię obserwowane zmniejszenie (o 78,9%) częstości nieobecności w pracy lub w szkole z 2,65 (SD: 4,33) do 0,56 (SD: 1,33) nie było statystycznie istotne. W badaniu podano, że redukcja częstości absencji w szkole lub w pracy była istotnie większa w grupie chorych z odpowiedzią w porównaniu do pacjentów bez odpowiedzi wg GETE, p < 0,001.

2.7.1.14 Współtowarzyszące objawy alergii

Ocenę współtowarzyszących objawów alergii przedstawiono w badaniach Korn 2009 i XCLUSIVE. Dane na temat redukcji objawów alergii zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 133. Redukcja występowania współtowarzyszących objawów alergii, omalizumab.

Badanie	Redukcja objawów alergii (%), p	
	4 miesiące	6 miesięcy
Korn 2009	-80,6%, p < 0,001	-87,1%, p < 0,001

W badaniu Korn 2009 odnotowano, że współtowarzyszące objawy alergii uległy redukcji o 80,6% po 4 miesiącach terapii omalizumabem i o 87,1% po 6 miesiącach leczenia – różnice w porównaniu do wartości wyjściowych były istotne statystycznie.

Dodatkowo w badaniu *XCLUSIVE* podano szczegółowo, że po 6 miesiącach leczenia złagodzenie alergicznego nieżytu nosa obserwowano u 114 (91,2%) chorych, atopowego zapalenie skóry u 39 (68,2%) chorych, pokrzywki u 16 (66,7%), a pozostałych objawów u 75,6% chorych.

2.7.1.15 Poprawa w klasyfikacji GINA 2005

Taki punkt końcowy, oparty na ocenie objawów astmy i czynności płuc, rozpatrywano w badaniu *PERSIST*. Dane z badania zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 134. Częstość występowania poprawy klasyfikacji astmy wg GINA 2005, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa	Liczba chorych z zaostrzeniami astmy (%)			
		4 miesiące	Wielkość redukcji (%), p	12 miesięcy	Wielkość redukcji (%), p
<i>PERSIST</i>	ITT	58*/153 (37,9%)	bd., p < 0,001	40*/130 (31,0%)	bd., p = 0,005
	PP	56*/146 (38,4%)	bd., p < 0,001	37*/105 (35,2%)	bd., NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po 16 tygodniach leczenia poprawę klasyfikacji astmy wg GINA 2005 odnotowano u 37,9% chorych ITT i u 38,4% PP. W obu przypadkach była to zmiana istotna statystycznie – dla obu p < 0,001. Wartości te utrzymały się aż do końca okresu leczenia, by po roku osiągnąć 31% w populacji ITT i 35,2% w populacji PP, jednakże obserwowane różnice były istotne jedynie w populacji ITT badania (p = 0,005).

W badaniu podano także, że zarówno po 16, jak i 52 tygodniach leczenia omalizumabem nie odnotowano znamienych różnic pod względem zmian w klasyfikacji GINA 2005 między grupami chorych ze stężeniem IgE ≤ 700 IU/ml a pacjentami ze stężeniem IgE > 700 IU/ml.

2.7.1.16 Ocena jakości życia

Analizę jakości życia chorych przedstawiono w dwóch badaniach włączonych do analizy efektywności praktycznej omalizumabu – *Korn 2009* i *PERSIST*. W pierwszej próbie do oceny wykorzystano kwestionariusz Mini-AQLQ (z ang. *Mini-Asthma Quality of Life Questionnaire*), który składa się z 15 pytań w czterech domenach: objawy, ograniczenie aktywności, funkcjonowanie emocjonalne i bodźce środowiskowe. Jest to skrócona wersja kwestionariusza AQLQ, który zawiera 32 pytania w tych samych domenach, a który został użyty w badaniu *PERSIST*. W obu z nich większa punktacja oznacza lepszą jakość życia chorego. Oba kwestionariusze są ze sobą zgodne i dają podobne wyniki punktowe (*Juniper 1992, Juniper 1999*).

2.7.1.16.1 Ocena jakości życia wg Mini-AQLQ

Ocenę punktacji Mini-AQLQ przedstawili autorzy publikacji *Korn 2009*. Znamienne zwiększenie średniej całkowitej punktacji skali z 2,9 (SD: 0,9) do 4,5 (SD: 1,2) punktu świadczy o istotnej poprawie jakości życia chorych po 6-miesięcznej terapii omalizumabem ($p < 0,001$).

2.7.1.16.2 Ocena jakości życia wg AQLQ

Dane na ten temat, pochodzące z publikacji *PERSIST*, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 135. Odsetek chorych z poszczególną zmianą AQLQ, omalizumab.

Badanie		Liczba chorych z poszczególną zmianą AQLQ (%)		
		≥ 0,5 pkt	≥ 1,0 pkt	≥ 1,5 pkt
4 miesiące				
PERSIST	ITT (N = 147)	121* (82,3%)**	100* (67,8%)	54* (36,8%)
	PP (N = 142)	119* (83,8%)**	bd.	bd.
12 miesięcy				
PERSIST	ITT (N = 122)	103 (84,4%)**	84* (68,9%)	65* (53,3%)
	PP (N = 100)	89* (89%)**	76* (76%)	59* (59%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** $p < 0,001$.

Poprawę całkowitego wyniku skali o $\geq 0,5$ punktu, a więc wartość stanowiącą minimalnie istotną poprawę kliniczną, odnotowano u 82,3% chorych z populacji ITT i 83,8% pacjentów z populacji PP po 16 tygodniach leczenia i była to zmiana istotna statystycznie, dla obu $p < 0,001$. Podobnie po roku terapii omalizumabem zwiększenie odsetka chorych z taką poprawą punktacji całkowitej AQLQ było znamienne zarówno w populacji ITT, jak i PP (dla obu $p < 0,001$). W przypadku pozostałych zmian punktacji skali AQLQ autorzy badania nie podali istotności statystycznej obserwowanych zmian. Odsetek chorych populacji ITT z poprawą o $\geq 1,0$ punkt zarówno po 16, jak i po 52 tygodniach leczenia był bliski 70%, zaś z poprawą o $\geq 1,5$ punktu był większy dla dłuższego okresu leczenia (odpowiednio: 53,3% vs 36,8%). W populacji PP po 52 tygodniach obserwacji poprawę większą lub równą 1 punktowi i 1,5 punktu odnotowano u odpowiednio 76% i 59% pacjentów.

Średnia poprawa punktacji całkowitej AQLQ dla populacji ITT wyniosła 1,37 (SD: 1,09) po 16 tygodniach leczenia i 1,79 (SD: 1,13) po roku terapii i była istotna statystycznie, $p < 0,01$.

Podobne wyniki odnotowano w przypadku wszystkich 4 podskal AQLQ zarówno po 16, jak i 52 tygodniach terapii omalizumabem. Punktacja domeny objawów zwiększyła się z 1,51 do 1,95; domeny ograniczenia aktywności z 1,26 do 1,69; domeny funkcjonowania emocjonalnego z 1,45 do 1,88; a domeny bodźców środowiskowych z 1,19 do 1,54 – we wszystkich domenach zmiany te były znamienne, $p < 0,01$.

Dodatkowo w próbie podano, że zarówno po 16, jak i 52 tygodniach leczenia omalizumabem nie odnotowano znamienych różnic pod względem indeksów jakości życia między grupami chorych ze stężeniem IgE ≤ 700 IU/ml a pacjentami ze stężeniem IgE > 700 IU/ml.

2.7.1.16.3 Ocena jakości życia wg EQ-5D

Ocena ogólnego stanu zdrowia za pomocą wizualnej skali analogowej EQ-5D przedstawiona w badaniu *PERSIST* wykazała poprawę jakości życia chorych – punktacja wzrosła o 14,22 (SD: 20,99) w populacji ITT i o 15,82 (SD: 20,41) w populacji PP. Obie obserwowane zmiany były znamienne statystycznie ($p < 0,001$). Indeks użyteczności EQ-5D również wzrósł istotnie ($p < 0,001$), o 0,14 (SD: 0,23) i o 0,15 (SD: 0,24), odpowiednio dla populacji ITT i PP.

Dodatkowo w badaniu podano, że minimalnie istotną poprawę użyteczności EQ-5D ($\geq 0,074$) wykazano u 56,7% chorych z populacji ITT i 57,6% pacjentów z grupy PP (odpowiednio $p = 0,012$ i $p = 0,019$).

2.7.1.17 Kontrola astmy

W dwóch badaniach przeprowadzono ocenę kontroli astmy – *XCLUSIVE* i *Vennera 2012*. W pierwszej próbie do oceny wykorzystano skróconą wersję kwestionariusza oceny ACQ (z ang. *Asthma Control Questionnaire*), oceniającą jedynie objawy astmy. Niższy wynik oznacza w nim lepszą kontrolę objawów astmy. Z kolei w próbie *Vennera 2012* zastosowano kwestionariusz ACT (z ang. *astma control test*). Test obejmuje ocenę codziennych objawów astmy, nocnych przebudzenia, użycie leków ratunkowych w postaci β_2 -agonistów, ograniczenia aktywności oraz występowania duszności. Wynik $\leq 19/25$ punktów wskazuje na słabą kontrolę astmy u chorego.

2.7.1.17.1 Kontrola astmy według kwestionariusza ACQ

Ocenę kontroli astmy według kwestionariusza ACQ przedstawiono w badaniu *XCLUSIVE*. Wyższa punktacja oznacza gorszą kontrolę astmy. Wyniki w poszczególnych punktach czasowych próby oraz wartości zmian przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 136. Zmiana całkowitej punktacji kwestionariusza ACQ, omalizumab.

Badanie	Grupa	Wartość początkowa (SD)	Całkowita punktacja kwestionariusza ACQ			
			4 miesiące		6 miesięcy	
			Wartość (SD)	Zmiana od wartości początkowej (%), p	Wartość (SD)	Zmiana od wartości początkowej (%), p
XCLUSIVE	łącznie	3,58 (1,28)	2,01 (1,05)	-43,9%, p < 0,0001	1,92 (1,13)	-46,4%, p < 0,0001
	Chorzy z odpowiedzią [^]	3,52 (1,33)	1,87 (0,97)	-46,9%, p < 0,0001	1,57 (0,98)	-55,4%, p = 0,0002
	Chorzy bez odpowiedzi [^]	3,85 (1,04)	2,46 (1,23)	-36,1%, p < 0,05	2,90 (1,02)	-24,7%, NS

[^] chorzy z odpowiedzią oznaczali chorych, którzy w ocenie GETE uzyskali wynik bardzo dobry lub dobry, natomiast chorzy bez odpowiedzi to pacjenci z oceną umiarkowaną lub słabą/oznaczającą pogorszenie.

Dane z badania XCLUSIVE wskazują, że we wszystkich analizowanych grupach chorych po 4 miesiącach terapii omalizumabem odnotowano istotne polepszenie kontroli astmy ocenianej według kwestionariusza ACQ – w populacji ogólnej badania i podgrupie chorych z odpowiedzią na leczenie wg GETE wynosiło ono około 45%, zaś w grupie pacjentów bez odpowiedzi na leczenie 36,1%. Z kolei po 6 miesiącach leczenia istotną podobną istotną redukcję punktacji kwestionariusza ACQ wykazano jedynie w analizie populacji ogólnej badania oraz w podgrupie chorych z odpowiedzią na leczenie wg GETE (odpowiednio p < 0,0001 i p = 0,0002).

2.7.1.17.2 Kontrola astmy według kwestionariusza ACT

Powyższy punkt końcowy rozpatrywano w próbie Vennera 2012. Wyższa punktacja testu oznacza lepszą kontrolę astmy. Dane pochodzące z badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 137. Zmiana całkowitej punktacji kwestionariusza ACT, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa (SD)	Całkowita punktacja kwestionariusza ACT		
		4 miesiące (SD)	12 miesięcy (SD)	24 miesiące (SD)
Vennera 2012	14,3 (4,7)	18,4 (4,4)*	19,4 (4,5)*	20,3 (4,0)*

* p < 0,05 w porównaniu do wartości początkowej.

W badaniu Vennera 2012 w każdym z analizowanych punktów czasowych obserwowano istotną (p < 0,05) poprawę kontroli astmy – od 14,3 (SD: 4,7) punktów na początku badania do 20,3 (SD: 4,0) punktów po 2 latach leczenia omalizumabem.

W badaniu dodatkowo podano, że w niektórych punktach czasowych większość chorych (110, 41,3%) była dobrze kontrolowana, zgodnie z definicją uzyskując ACT ≥ 20 punktów i charakteryzując się bra-

kiem zaostrzeń astmy. Autorzy zaznaczyli jednak, że z powodu zmian w ocenie astmy, zwłaszcza u chorych z ciężkimi objawami, na końcu okresu obserwacji odsetek ten mógł być odmienny.

W badaniu wykazano, że również w podgrupie chorych z nieprawidłowym stężeniem IgE (> 700 IU/ml) całkowita punktacja ACT wzrosło z 13,6 (SD: 4,8) do 20,9 (SD: 4,0) po 2 latach i zmiana ta była istotna statystycznie, $p < 0,05$.

2.7.1.18 Całościowa ocena efektywności leczenia (GETE)

Ocenę całościowej efektywności leczenia wg GETE (z ang. *Global Evaluation of Treatment Effectiveness*) u chorych z astmą dokonano w większości badań włączonych do oceny efektywności praktycznej omalizumabu. W badaniu *Korn 2009* nie wyróżniono takiego punktu końcowego, jednak podano informacje, które można uznać za związane ze skalą GETE – przedstawiono je osobno pod tabelą. Odsetek chorych uzyskujących poszczególne rodzaje efektywności wg GETE zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 138. Całościowa ocena efektywności leczenia (GETE), omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa	Liczba chorych z poszczególną oceną wg GETE (%)				
		4 miesiące	6 miesięcy	8 miesięcy	12 miesięcy	24 miesiące
słaba/pogorszenie						
<i>Cazzola 2010</i>	bd.	bd. (3% [^])	bd.	bd. (4% [^])	bd. (2% [^])	bd.
<i>XCLUSIVE</i>	bd.	13 (8,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.
umiarkowana						
<i>Cazzola 2010</i>	bd.	bd. (22% [^])	bd.	bd. (18% [^])	bd. (23% [^])	bd.
<i>XCLUSIVE</i>	bd.	19 (12,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.
dobra						
<i>Cazzola 2010</i>	bd.	bd. (56% [^])	bd.	bd. (40% [^])	bd. (28%)	bd.
dobra/bardzo dobra						
<i>PERSIST</i>	bd.	126* (82,4%) ^{^^}	bd.	bd.	94* (72,3%) ^{^^}	bd.
	bd.	122* (83,6%) ^{^^}	bd.	bd.	85* (83,6%) ^{^^}	bd.
<i>XCLUSIVE</i>	bd.	119 (78,8%)	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Vennera 2012</i>	bd.	187 (74,6%) ^{**}	bd.	bd.	194 (78,3%) ^{**}	113 (81,6%) ^{**}
bardzo dobra						
<i>Cazzola 2010</i>	bd.	bd. (19 [^])	bd.	bd. (38 [^])	bd. (49%)	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
 ** p < 0,05;
 ^ obliczono na podstawie danych odczytanych z wykresu;
 ^^ dane dla populacji ITT, p < 0,001;
 ^^^ dane dla populacji PP, p < 0,001.

Po czterech miesiącach leczenia omalizumabem słabą efektywność leczenia lub podczas której nastąpiło pogorszenie stanu chorego odnotowano u niewielkiego odsetka pacjentów z badania *Cazzola 2010* i nieco większego z próby *XCLUSIVE* (odpowiednio 3% i 8,6%). Tak niska częstość tego rodzaju odpowiedzi utrzymywała się w badaniu *Cazzola 2010* także po 8 i 12 miesiącach leczenia (odpowiednio 4% i 2%).

W przypadku umiarkowanej efektywności leczenia podczas całego okresu obserwacji w próbie *Cazzola 2010* częstość jej występowania mieściła się w granicach 18-23% i była nieco większa niż w badaniu *XCLUSIVE*, w którym efektywność leczenia jako średnią badacze sklasyfikowali u 12,6% chorych.

We wszystkich badaniach najczęściej obserwowano dobrą lub bardzo dobrą skuteczność leczenia omalizumabem. Po 4 miesiącach leczenia częstość jej występowania wahała się w przedziale 75-82%, po 6 miesiącach mieściła się w zakresie 72-78%, a po 24 miesiącach leczenia w badaniu *Vennera 2012* osiągnęła wartość 81,6%. Należy zaznaczyć, że we wszystkich powyższych punktach czasowych w badaniach *PERSIST* i *Vennera 2012* obserwowany wzrost odsetka chorych z tego rodzaju efektywnością leczenia był istotny statystycznie ($p < 0,05$). Dodatkowo w badaniu *Korn 2009* podano, że po 6 miesiącach skuteczność i tolerancja omalizumabu ocenione zostały jako bardzo dobre lub dobre zarówno przez większość lekarzy (odpowiednio: 82,2% i 95,0%), jak i pacjentów (odpowiednio: 85,9% i 93,7%).

W próbie *Vennera 2012* zaznaczono także, że u 13 pacjentów, u których po 4 miesiącach leczenia stwierdzono słabą skuteczność, po rocznym okresie terapii omalizumabem obserwowano już efektywność dobrą. Natomiast w badaniu *PERSIST* podano, że zarówno po 16, jak i 52 tygodniach leczenia omalizumabem nie odnotowano znamienych różnic pod względem całościowej oceny efektywności leczenia między grupami chorych ze stężeniem IgE ≤ 700 IU/ml a pacjentami ze stężeniem IgE > 700 IU/ml.

2.7.1.19 Użycie leków dodatkowych

Użycie leków dodatkowych podczas stosowania omalizumabu oceniono w czterech analizowanych badaniach: *Cazzola 2010*, *PERSIST*, *Vennera 2012* i *XCLUSIVE*. Informacje o odsetku chorych stosujących poszczególne rodzajów leków dodatkowych w danych punktach czasowych badań przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 139. Odsetek chorych stosujących poszczególne rodzaje leków przeciwastmatycznych, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa (%)	Liczba chorych leczonych poszczególnymi lekami przeciwastmatycznymi			
		4 miesiące		12 miesięcy	
		n (%)	Zmniejszenie odsetka chorych (%)	n (%)	Zmniejszenie odsetka chorych (%)
teofilina					
<i>Cazzola 2010</i>	21 (14,8%)	bd.	bd.	7 (7,5%)	-49%
<i>Vennera 2012</i>	29 (10,6%)	bd.	bd.	9 (3,4%)	-67,9%*
<i>XCLUSIVE</i>	93 (47,7%)	76 (39%)	-18,3%	bd.	bd.
leki przeciwleukotrienowe					
<i>Cazzola 2010</i>	99 (69,7%)	bd.	bd.	43 (46,2%)	-33,7%
<i>Vennera 2012</i>	169 (63,5%)	bd.	bd.	58 (21,8%)	-65,7%*
<i>XCLUSIVE</i>	106 (54,4%)	81 (41,5%)	-23,6%	bd.	bd.
wysokie dawki ICS					
<i>XCLUSIVE</i>	51 (26,2%)	49 (25,1%)	-4,2%*	bd.	bd.
LABA					
<i>XCLUSIVE</i>	50 (25,6%)	43 (22,1%)	-13,7%*	bd.	bd.
skojarzenie wysokich dawek ICS i LABA					
<i>XCLUSIVE</i>	143 (73,3%)	139 (71,3%)	-2,7%*	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *XCLUSIVE* w przypadku teofiliny i leków przeciwleukotrienowych po 4 miesiącach terapii omalizumabem odnotowano zmniejszenie częstości ich stosowania (odpowiednio o 18,3% i 23,6%), natomiast częstość przyjmowania pozostałych leków utrzymywała się na poziomie zbliżonym do wartości wyjściowych. Po 12 miesiącach terapii omalizumabem redukcja odsetka chorych stosujących teofilinę i leki przeciwleukotrienowe była większa niż po 4 miesiącach i mieściła się w zakresie odpowiednio około 49-68% i 34-66% (*Cazzola 2010* i *Vennera 2012*). Należy wspomnieć, że autorzy próby *Vennera 2012* zaznaczyli, że dane te należy traktować z ostrożnością z uwagi na brakujące wyniki, zwłaszcza w ostatnim okresie próby.

Dodatkowo w badaniu *Cazzola 2010* odnotowano, że w grupie 93 pacjentów leczonych omalizumabem przez co najmniej 12 miesięcy średnia dawka wziewnych kortykosteroidów zmniejszyła się z 2224,68 (SD: 1837,31; IQR: 960-9000) µg/dzień do 1604,62 (SD: 1456,95; IQR: 640-2000) µg/dzień.

Z kolei w próbie *Vennera 2012* wykazano, że średnia dawka ICS zmniejszyła się z 1676,6 (SD: 895,7) µg ekwiwalentu budezonidu do 1550,84 µg po 4 miesiącach, do 1312,8 (SD: 752,0) µg po roku i do 1147,4 (SD: 674,4) µg po 2 latach obserwacji. Zmiany średniej dawki ICS obserwowane po roku i 2 latach leczenia omalizumabem były znamienne statystycznie ($p < 0,05$). W badaniu *XCLUSIVE* stwierdzono tylko, że u 52,8% chorych w czasie trwania badania konieczne było dostosowywanie dawki leków dodatkowych. Natomiast w badaniu *PERSIST* odnotowano znamienne zmniejszenie średniej dziennej dawki budezonidu i formoterolu – odpowiednio o 10,1% do 94,14 (SD: 352,48) µg, $p = 0,047$ i o 9,6% do 3,03 (SD: 11,16) mg, $p = 0,038$. W próbie stwierdzono także istotną zmianę częstości przyjmowania antycholinergików ($p = 0,013$) – podczas terapii omalizumabem ich stosowanie zakończyło 11 pacjentów. Ponadto 9 pacjentów przerwało przyjmowanie leków przeciwleukotrienowych, 6 leków antyhistaminowych, a 5 teofiliny lub jej pochodnych, jednak w tych przypadkach obserwowane zmiany nie osiągnęły znamienności statystycznej.

2.7.1.20 Użycie doustnych kortykosteroidów

Ten punkt końcowy poddano ocenie w próbach *Cazzola 2010*, *PERSIST*, *Vennera 2012* i *XCLUSIVE*. Liczby i odsetki chorych stosujących powyższy rodzaj leków przeciwastmatycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 140. Odsetek chorych stosujących doustne kortykosteroidy, omalizumab.

Badanie	Wartość początkowa (%)	Liczba chorych leczonych doustnymi kortykosteroidami			
		4 miesiące		12 miesięcy	
		n (%)	Zmniejszenie odsetka chorych (%)	n (%)	Zmniejszenie odsetka chorych (%)
doustne kortykosteroidy					
<i>Cazzola 2010</i>	bd.	bd.	bd.	bd.	-71%
<i>PERSIST</i>	45 (28,5)**	bd.	bd.	21 [^] (16,2%)*	-43,2%
<i>Vennera 2012</i>	89 (bd.)	bd.	bd.	19*** (bd.)	bd.
<i>XCLUSIVE</i>	112 (57,4%)	64 (32,8%)	-42,9%	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** podano dane dla chorych przyjmujących doustne kortykosteroidy codziennie;

*** $p < 0,05$;

[^] liczba pacjentów po odjęciu od wartości wyjściowej liczby chorych, u których zakończono leczenie metyloprednizolonem.

Po 4 miesiącach leczenia omalizumabem odsetek chorych stosujących doustne kortykosteroidy został zredukowany o około 43% (*XCLUSIVE*), natomiast w dłuższym okresie obserwacji (rok) redukcja ta mieściła się w zakresie 43,2-71%. Powyższe rezultaty po 12 miesiącach leczenia ocenianym preparatem potwierdzają także obserwacje z badania *Vennera 2012* – redukcja częstości stosowania doust-

nych kortykosteroidów była znamienne statystycznie ($p < 0,05$), jednak autorzy publikacji podali, że dane te należy traktować z ostrożnością z uwagi na brakujące wyniki, zwłaszcza w ostatnim okresie próby.

Ponadto w badaniu *PERSIST* odnotowano, że w ciągu 52 tygodni leczenia omalizumabem średnia dzienna dawka metyloprednizolonu została istotnie zredukowana o 39,4% do 7,31 (SD: 13,86) mg, $p < 0,001$.

2.7.1.21 Zgodność z zaleceniami lekarskimi oraz zużycie omalizumabu

W badaniu *XCLUSIVE* w zależności od dawkowania chorzy otrzymywali lek co 2 lub 4 tygodnie, odpowiednio: 89 chorych (45,6%) i 105 pacjentów (53,8%). Średnia miesięczna dawka omalizumabu wynosiła 398,9 mg. 40 pacjentów (20,5%) otrzymało niewłaściwą dawkę leku – 33 chorych (16,9%) przyjmowało dawkę zbyt niską, a 7 (3,6%) zbyt wysoką.

W próbie *PERSIST* leczenie omalizumabem, podawanym co 2 tygodnie rozpoczęło 62% chorych, natomiast 38% otrzymywało go co 4 tygodnie. Średnia dawka dla chorych otrzymujących lek co 2 tygodnie wynosiła 314,54 (SD: 63,4) mg, natomiast dla pacjentów przyjmujących omalizumab co 4 tygodnie 484,18 (SD: 215,58) mg. Najczęściej omalizumab stosowano w dawce 375 mg co 2 tygodnie (u 29,1% chorych).

Z kolei w badaniu *PERSIST* podano, że omalizumab u 36 (22,8%) chorych mógł zostać potencjalnie zalecony z nieprawidłową częstością (z ang. *under-prescribing*) – 30 chorych rozpoczynając leczenie omalizumabem wykazywało masę ciała lub stężenie IgE poza dopuszczalnymi normami, a 6 pacjentów rozpoczęło leczenie z niższą dawką lub mniejszą częstością niż rekomendowana. Z kolei u 4 chorych (2,5%) potencjalnie stwierdzono przypadki tzw. *over-prescribing* – u 2 pacjentów stężenie IgE było niższe niż wymagane przy włączeniu leczenia w ramach refundacji, 1 chory rozpoczął leczenie z wyższą dawką, a 1 pacjent z większą częstością niż zalecana. W badaniu zaznaczono także, że w 16. tygodniu leczenia 27 (20,8%) chorych kontynuowało początkowo przepisane leczenie, pomimo, że stężenie IgE i/lub ich masa ciała były niezgodne z ustalonymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania.

2.7.2 Bezpieczeństwo – badania bez randomizacji

We wszystkich włączonych badaniach oceniających omalizumab w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej przedstawiono ocenę tolerancji i bezpieczeństwa stosowania tego leku: *Cazzola 2010*, *Korn 2009*, *Vennera 2012*, a także *PERSIST* i *XCLUSIVE*, opisane odpowiednio w publikacjach *Brusselle 2009* i *Schumann 2011*.

W tabeli poniżej (Tabela 141) przedstawiono zbiorczo dane dotyczące zgłaszanych przez pacjentów działań niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*), w przypadku braku informacji na dany temat wstawiono znak „x”.

Tabela 141. Poszczególne działania niepożądane zgłaszane przez chorych opisywanych w badaniach oceniających stosowanie omalizumabu w praktyce klinicznej.

Działania niepożądane	<i>PERSIST</i>	<i>Cazzola 2010</i>	<i>Korn 2009</i>	<i>XCLUSIVE</i>	<i>Vennera 2012</i>
	N = 158 12 mies.	N = 142 12 mies.	N = 280 6 mies.	N = 195 6 mies.	N = 266 24 mies.
≥ 1 AE	89 (55,6%)	9 (6,7%)	100 (35,7%) [198 zdarzeń]	39 (20%)	30 (11,4%)
Ciężkie (<i>severe</i>) AEs	39 (24,4%)	x	67 (23,9%) [145 (73,2%)]	x	0 (0%)
Poważne (<i>serious</i>) AEs	x	1 (0,7%)	x	11 (5,6%)	x
Zaburzenia dotyczące klatki piersiowej, śródpiersia i dróg oddechowych	73 (46%)	x	67 (23,9%) [73 (37,6%)]	x	x
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	x	reakcje w m-cu podania 2 (1,4%)	40 (14,3%) [48 (24,7%)]	x	x
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	x	x	14 (5,0%) [14 (7,2%)]	x	x
Zaburzenia układu nerwowego	x	ból głowy 2 (1,4%)	8 (2,9%) [17 (8,8%)]	x	x
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	x	x	7 (2,5%) [10 (5,2%)]	x	x
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	x	ból mięśni 3 (2,1%)	x	x	x

[] w nawiasach kwadratowych przedstawiono liczby zdarzeń i odsetki.

Odsetek chorych, u których odnotowano działania niepożądane różnił się pomiędzy badaniami. W badaniu *PERSIST* było najwięcej chorych raportujących przynajmniej jedno AE – odsetek wynosił 55,6% dla 12 miesięcy okresu obserwacji. W innym badaniu (*Cazzola 2010*) o tym samym okresie obserwacji odsetek ten wynosił 6,7%. W badaniach *Korn 2009* i *XCLUSIVE*, w czasie 6 miesięcy, 35,7% i 20% chorych zgłaszało występowanie działań niepożądanych. Natomiast w badaniu o najdłuższym

okresie obserwacji (24 miesiące, *Vennera 2012*) AEs wystąpiły u 11,4% pacjentów leczonych omalizumabem. W próbie *Korn 2009* podano informację, że u 100 chorych odnotowano łącznie 198 zdarzeń.

W badaniu *PERSIST* stwierdzono, że większość odnotowanych działań niepożądanych była zgodna z profilem bezpieczeństwa omalizumabu zaprezentowanym w ulotce dla pacjenta. Prawie połowę wszystkich AEs (46%) stanowiły zaburzenia układu oddechowego, głównie zaostrzenia astmy i zakażenia dróg oddechowych zgodne z przebiegiem choroby lub zakażeniami towarzyszącymi. Również w badaniu *Korn 2009* najczęstsze AEs były związane z układem oddechowym (37,6%, 73 zdarzenia), głównie w postaci pogorszenia objawów astmy (23,2%, 65 chorych). W badaniu *PERSIST* do AEs o częstości $\geq 5\%$ należały zaburzenia skórne i podskórne (uogólnione), zaburzenia naczyniowe, ból głowy, kaszel, zaburzenia immunologiczne (obrzęk twarzy, ściśnięte gardło), zmęczenie i zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W badaniu *Vennera 2012* chorzy najczęściej zgłaszali bóle stawów i bóle głowy, a liczba raportowanych AEs zmniejszała się w czasie w trakcie podawania omalizumabu (z 11,4% w 4 miesiącu do 8,4% w trakcie wizyty po 1 roku i 2,7% po 2 latach). W próbie *Cazzola 2010* działania niepożądane odnotowano u 9 chorych (6,7%), były to reakcje w miejscu iniekcji u dwóch pacjentów, bóle głowy u trzech i bóle mięśni u trzech.

Dane na temat częstości ciężkich (*severe*) działań niepożądanych przedstawiono w próbach *PERSIST* i *Korn 2009*, wystąpiły one u podobnego odsetka pacjentów (odpowiednio u 24,4% i 23,9%). Natomiast w badaniu *Vennera 2012* nie odnotowano takich działań niepożądanych. Z kolei poważne (*serious*) działania niepożądane stwierdzono u 11% chorych leczonych w ramach próby *XCLUSIVE*, a w badaniu *Cazzola 2010* odnotowano jeden przypadek poważnych działań niepożądanych w postaci reakcji w miejscu wstrzyknięcia, chory zakończył leczenie.

Niektóre odnotowane działania niepożądane zostały uznane za związane ze stosowanym leczeniem (ADR, z ang. *adverse drug reactions*). Informacje o takich AEs podano w trzech publikacjach (*Brusselle 2009*, *Korn 2009* i *Schumann 2011*). Dane te przedstawia poniższa tabela (Tabela 142), brak danych oznaczono symbolem „x”.

Tabela 142. Poszczególne działania niepożądane zgłaszane przez chorych i uznane za związane z leczeniem opisywanych w badaniach oceniających stosowanie omalizumabu w praktyce klinicznej.

	<i>PERSIST</i>	<i>Korn 2009</i>	<i>XCLUSIVE</i>
Działania niepożądane związane z omalizumabem	N = 158	N = 280	N = 195
	12 mies.	6 mies.	6 mies.
≥ 1 ADR	x	7 (2,5%)	14 (7,2%)

Działania niepożądane związane z omalizumabem	<i>PERSIST</i> N = 158 12 mies.	<i>Korn 2009</i> N = 280 6 mies. [33 (16,7%)]	<i>XCLUSIVE</i> N = 195 6 mies. [21 (10,6%)]
Ciężkie (<i>severe</i>) ADR	12 (7,5%)	×	×
Poważne (<i>serious</i>) ADR	×	×	0 (0%)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	×	×	[2 (9,5%)]
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	×	×	[6 (28,6%)]
Zaburzenia układu nerwowego	×	×	[4 (19,0%)]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	×	×	[3 (14,3%)]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	×	×	[3 (14,3%)]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	×	×	[1 (4,8%)]
Zburzenia naczyniowe	×	×	[1 (4,8%)]
Zaburzenia związane z narządem wzroku	×	×	[1 (4,8%)]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	×	×	0 (0%)
Zaburzenia układu immunologicznego	×	×	0 (0%)
Zaburzenia serca	×	×	0 (0%)
Urazy, zatrucia i powikłania związane ze stosowanymi zabiegami	×	×	0 (0%)
Konieczność dodatkowych badań (<i>investigations</i>)	×	×	0 (0%)
AEs wymagające interwencji medycznej lub chirurgicznej	×	×	0 (0%)

[] w nawiasach kwadratowych przedstawiono liczby zdarzeń i odsetki.

W badaniu *Korn 2009* u 7 chorych (2,5%) wystąpiły 33 działania niepożądane związane z omalizumabem (16,7% wszystkich AEs). Natomiast w próbie *XCLUSIVE* działania niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 14 (7,2%) chorych. Łącznie odnotowano 21 AEs związanych z leczeniem: 6 zaburzeń ogólnych i zdarzeń w miejscu podania leku, 4 zaburzenia układu nerwowego, 3 przypadki zakażenia i zarażenia i 3 zaburzeń żołądkowo-jelitowych. W badaniu *PERSIST* u 12 chorych (7,5%) stwierdzono ciężkie (*severe*) działania niepożądane prawdopodobnie związane z omalizumabem, które były głównie spowodowane zaostrzeniami astmy lub innymi powikłaniami oddechowymi. Natomiast w *XCLUSIVE* żadne z odnotowanych ADR nie były poważne (*serious*).

We wszystkich badaniach podano informacje na temat wycofywania omalizumabu z terapii. Dane te, wraz z przyczynami zakończenia leczenia, zebrano w tabeli poniżej (Tabela 143), a w przypadku braku danych wstawiono symbol „×”.

Tabela 143. Odsetek chorych kończących leczenie omalizumabem w badaniach oceniających stosowanie tego leku w praktyce klinicznej.

Zakończenie leczenia omalizumabem	<i>PERSIST</i> N = 158 12 mies.	<i>Cazzola 2010</i> N = 142 12 mies.	<i>Korn 2009</i> N = 280 6 mies.	<i>XCLUSIVE</i> N = 195 6 mies.	<i>Vennera 2012</i> N = 266 24 mies.
Przyczyny zakończenia leczenia omalizumabem					
ogółem	72 (45,6%)	12 (8,5%)	91 (32,5%)	36 (18,5%)	48 (18%)
zgony	4 (2,5%)*	×	×	×	×
działania niepożądane	19 (12,0%)	1 (0,7%)	×	×	7 (2,6%)
niewystarczająca skuteczność	21 (13,3%)	2 (1,4%)	główna przyczyna	główna przyczyna	28 (10,5%)
przyczyny administracyjne	5 (3,2%)	5 (3,5%)	×	×	×
utrata z obserwacji	7 (4,4%)	×	×	×	×
decyzja chorego	×	3 (2,1%)	×	×	15 (5,6%)
inne (włącznie z nieprzebraniem zaleceń lekarskich)	16 (10,1%)	×	×	×	×
Moment zakończenia leczenia omalizumabem					
W ciągu 4 miesięcy	×	n = 4 (2,8%)	47 (16,8%)	20 (10,3%)	×
w ciągu 6 miesięcy	×	×	44 (18,3%)	16 (8,2%)	×
W ciągu 8 miesięcy	×	n = 3 (2,1%)	×	×	×
W ciągu 12 miesięcy	×	n = 5 (3,5%)	×	×	×

* nie uznane za związane z leczeniem.

Ogółem, najwięcej chorych (prawie połowa, 45,6%) zakończyło leczenie w okresie 12 miesięcy 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%).

W badaniu *Cazzola 2010* główną przyczyną zakończenia leczenia były problemy administracyjne lokalnych władz ochrony zdrowia, ponieważ refundacja omalizumabu była w tym czasie poddana dyskusji. Czterech chorych zakończyło leczenie w ciągu 4 miesięcy, trzech w ciągu 8 miesięcy, a pozostałych pięciu w ciągu 12 miesięcy. W próbie *XCLUSIVE* ogółem 36 chorych (18,5%) zakończyło leczenie: 20 pacjentów (10,3%) po 16 tygodniach i 16 pacjentów (8,2%) po ostatniej wizycie kontrolnej (6 miesięcy). Najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia był brak skuteczności terapii. Pośród chorych, którzy zakończyli leczenie, 12 (33%) było przypisanych do nieprawidłowego dawkowania leku lub otrzy-

mywało za małą dawkę. W badaniu *Korn 2009* główną przyczyną zakończenia leczenia również był brak skuteczności leczenia (48,9% wszystkich zdarzeń po 4 miesiącach, 38,6% po 6 miesiącach). Ze względu na małą liczbę chorych, którzy zakończyli leczenie omalizumabem nie można było wiarygodnie ocenić czy niewystarczająca odpowiedź na leczenie wynikała potencjalnie z zastosowania zbyt dużej lub zbyt małej dawki. Także w badaniu *Vennera 2012* najwięcej chorych przerywało stosowanie omalizumabu ze względu na brak skuteczności terapii (10,5%), działania niepożądane były przyczyną przerwania leczenia tylko u 2,6% pacjentów. Z kolei w próbie *PERSIST* podobny odsetek chorych przestał przyjmować omalizumab z powodu niewystarczającej skuteczności oraz działań niepożądanych (13,3% i 12,0%), u pięciu pacjentów (3,2%) wycofanie omalizumabu związane było z przyczynami administracyjnymi, siedmiu chorych (4,4%) utracono z obserwacji (z ang. *lost to follow-up*), a 16 (10,1%) zakończyło terapię z innych przyczyn (włącznie z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich). W próbie tej wystąpiły 4 zgony, jednak żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem.

2.8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xolair®

Na podstawie badań klinicznych ocenia się, że działań niepożądanych można oczekiwać u 16% pacjentów leczonych preparatem Xolair. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem omalizumabu są u dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorosłych: odczyny w miejscu podania leku, w tym ból w miejscu podania, obrzęk, rumień i świąd oraz bóle głowy; natomiast u dzieci w wieku mniej niż 12 lat: bóle głowy, gorączka i ból w nadbrzuszu. Większość wymienionych działań niepożądanych miało charakter łagodny i umiarkowany. W tabeli poniżej zestawiono rodzaj oraz częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych (w każdej z grup w przypadku większej ilości działań są one wymienione w kolejności malejącej ciężkości). W przypadku zdarzeń zgłoszonych po wprowadzeniu leku do obrotu wymieniono jako działania z nieznaną częstością występowania:

Tabela 144. Zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem omalizumabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyst często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nieznaną
Zaburzenie krwi i układu chłonnego	-	-	-	-	samoistna ciężka trombocytopenia
Zaburzenia układu nerwowego	-	bóle głowy*	omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	alergiczny skurcz oskrzeli, kaszel	obrzęk krtani	alergiczne zianakowe zapalenie naczyń (tj. zespół Churga-Straussa)
Zaburzenia żołądka i jelit	-	ból w nadbrzuszu**	objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd	obrzęk naczynioworuchowy	łyśnienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	-	-	ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	-	zapalenie gardła	zakażenia pasożytnicze	-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000)	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	-	-	niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka**	reakcje w miejscu podania leku, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd	choroby grypopodobne, obrzęk ramion, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	reakcja anafilaktyczna, inne ciężkie stany alergiczne, wytwarzanie przeciwciał przeciwko przeciwciałom terapeutycznym	choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych

* bardzo często u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat;

** u dzieci w wieku od 6 do < 12 lat.

Dane na temat specjalnych środków ostrzeżenia i środków ostrożności dotyczących stosowania preparatu Xolair zamieszczono w rozdziale dotyczących opisu ocenianej interwencji (strona 54).

2.9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących omalizumabu.

Według danych *European Medicines Agency* (EMA) do najczęstszych działań niepożądanych (obserwowanych u 1 do 10 na 100 chorych) występujących podczas leczenia omalizumabem u chorych w wieku równym lub większym niż 12 lat należą: ból głowy, odczyn w miejscu iniekcji, w tym obrzęk, zaczerwienienie, ból i swędzenie. Natomiast u chorych w wieku od 6 do 12 lat najczęstszymi działaniami niepożądanymi (u > 1 na 10 chorych) były ból głowy i gorączka. Ponadto podkreślono, że 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 preparatem 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%).

Na stronach FDA (z ang. *Food and Drug Administration*) odnaleziono ogólny raport na temat skuteczności omalizumabu, oparty na danych pochodzących od producenta oraz powszechnie dostępnych badaniach klinicznych, obejmujących zarówno pacjentów leczonych z powodu astmy alergicznej, jak również alergicznego nieżytu nosa oraz alergicznych chorób skóry. W omawianym dokumencie nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania omalizumabu w populacji docelowej niniejszego raportu (*FDA 2003*).

FDA (*FDA 2007*) w opisie bezpieczeństwa leku Xolair ostrzega, że po podaniu leku odnotowano przypadki anafilaksji, objawiające się skurczem oskrzeli, niedociśnieniem, omdleniem, pokrzywką oraz/lub obrzękiem gardła i języka. Przypadki anafilaksji występowały u chorych już po pierwszej dawce preparatu, ale miały także miejsce około roku po rozpoczęciu regularnego przyjmowania preparatu. Z 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. Chorzy powinni być poinformowani o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych anafilaksji oraz poinstruowani o konieczności natychmiastowej pomocy medycznej w wypadku ich wystąpienia.

Na podstawie badań klinicznych stwierdzono, że najbardziej poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią Xolaiрем była anafilaksja i nowotwory złośliwe. Anafilaksję odnotowano

u 3 (0,1%) spośród 3507 pacjentów włączonych do badań klinicznych. Epizody reakcji anafilaktycznej odnotowano u dwóch pacjentów podczas pierwszej dawki, a u jednego podczas czwartego podawania leku. Czas jaki minął od podania leku do momentu wystąpienia reakcji alergicznej u dwóch pacjentów wynosił 90 minut, natomiast u jednego 2 godziny.

W badaniach zaobserwowano również, że przypadki nowotworów złośliwych były częstsze u pacjentów leczonych Xolaiem (0,5%) w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej (0,2%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi u pacjentów leczonych preparatem 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 Xolaiem, jak i w grupie kontrolnej. Były to również najczęstsze działania niepożądane wymagające interwencji klinicznej (np. przerwania leczenia Xolaiem lub włączenia innych leków w celu leczenia działań niepożądanych).

Ze względu na to, że badania kliniczne są prowadzone w znacząco różnych warunkach, odsetki działań niepożądanych odnotowywane w badaniach klinicznych z użyciem jednego leku nie mogą być bezpośrednio porównywane z wynikami z badania klinicznego innego leku i mogą nie odzwierciedlać częstości obserwowanych w praktyce klinicznej.

Poniższe dane prezentują ekspozycję na Xolair u 2076 pacjentów (dorosłych i dzieci w wieku ≥ 12 lat), z których 1687 chorych było leczonych przez 6 miesięcy, 555 pacjentów przez rok i więcej, w badaniach kontrolnych placebo lub innych badaniach z grupą kontrolną dotyczących astmy. Średni wiek pacjentów otrzymujących preparat wynosił 42 lata (w tym 134 chorych miało ≥ 65 lat), 60% z nich były to kobiety, 85% badanych było rasy białej. Interwencję stanowiło podawanie Xolairu w dawce od 150 do 375 mg co 2 lub 4 tygodnie albo standardowa terapia z lub bez placebo w grupie kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące $\geq 1\%$ częściej u pacjentów przyjmujących Xolair w porównaniu do grupy kontrolnej z placebo. Działania niepożądane były klasyfikowane z użyciem terminologii z *International Medical Nomenclature (IMN) Dictionary*. Reakcje w miejsce podania leku opisano oddzielnie pod tabelą.

Tabela 145. Działania niepożądane występujące $\geq 1\%$ częściej w grupie chorych leczonych Xolaiрем w porównaniu do grupy kontrolnej.

Działanie niepożądane	Xolair n = 738	Placebo n = 717
Ogólnoustrojowe		
Ból	7%	5%
Zmęczenie	3%	2%
Układ mięśniowo-szkieletowy		
Bóle stawów	8%	6%
Złamania	2%	1%
Ból nóg	4%	2%
Ból rąk	2%	1%
Układ nerwowy		
Zawroty głowy	3%	2%
Skóra i przydatki skórne		
Świąd	2%	1%
Zapalenie skóry	2%	1%
Narządy zmysłów		
Ból ucha	2%	1%

Wiek (pacjenci w wieku ≥ 65 lat), rasa i płeć nie miały wpływu na różnice w odsetkach działań niepożądanych pomiędzy grupami.

Reakcje w miejscu podania. Reakcje te występowały w jakimkolwiek stopniu ciężkości u 45% pacjentów przyjmujących preparat Xolair, natomiast w grupie placebo pojawiły się u 43% chorych. Reakcje w miejscu podania leku obejmowały: zasinienie, zaczerwienienie, ocieplenie, pieczenie, klucie, swędzenie, pokrzywkę, ból, stwardnienie, zgrubienie oraz reakcje zapalne. Reakcje w miejscu podania w stopniu ciężkim były częstsze w grupie pacjentów poddanych terapii Xolaiрем w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio: 12% vs 9%). Większość reakcji wystąpiła w przeciągu godziny po podaniu leku, trwały one mniej niż 8 dni i ogólnie odnotowano zmniejszenie częstości ich występowania w ciągu kolejnych administracji leku.

Immunogenność. Niskie miano przeciwciał przeciwko preparatowi Xolair odnotowano u około 1/1723 ($< 0,1\%$) pacjentów leczonych Xolaiрем. Dane odzwierciedlają odsetek pacjentów, u których wynik testu na obecność przeciwciał przeciwko Xolairowi był dodatni (ocena ELISA), są one jednak uzależnione od czułości i swoistości testu. Na dodatni wynik testu mogą mieć również wpływ inne czynniki, takie jak: zabezpieczenie próbki, czas pobierania próbek, współwystępujące leki i choroby.

Dlatego porównanie częstości występowania przeciwciał przeciwko Xolairowi z częstością występowania przeciwciał do innych produktów może być obciążone błędem.

Raporty po wprowadzeniu leku na rynek.

Anafilaksja. W oparciu o spontaniczne raporty i ekspozycję około 57 300 chorych na preparat Xolair w okresie od czerwca 2003 r. do grudnia 2006 roku oszacowano, że reakcje anafilaktyczne związane ze stosowaniem preparatu 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 Xolairu występował u 24% zgłoszonych przypadków. Spośród opisywanych 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 preparatem Xolair i u 18 z nich ponownie wystąpiły objawy anafilaksji. Dodatkowo u 4 pacjentów po ponownym włą-

czeniu leczenia Xolaiрем również wystąpiły reakcje anafilaktyczne, mimo, że wcześniej jedynym działaniem niepożądanych związanych 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 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 (*FDA 2009*).

2.10 Badania w toku

W celu identyfikacji aktualnie trwających badań dotyczących przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. Przeszukiwanie przeprowadzono korzystając z formularza zaawansowanego wyszukiwania dostępnego na stronie internetowej bazy, jako kwerendy używając: „(severe OR acute OR persistent OR refractory OR uncontrolled) AND asthma AND (omalizumab OR xolair)”. Kryterium wyboru stanowiły badania z randomizacją, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania omalizumabu u chorych w wieku ≥ 12 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną. Włączano również zakończone próby kliniczne, których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane. Nie zastosowano ograniczeń ze względu na leki podawane w skojarzeniu z ocenianą interwencją, podobnie jak w przypadku komparatora. W wyniku zastosowania powyższej kwerendy uzyskano 28 wyników, a ostatecznie włączono 3 badania spełniające kryteria włączenia. Charakterystykę włączonych badań w toku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 146. Charakterystyka aktualnie trwających badań dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania omalizumabu.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT00314574	A Phase IIIb Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Xolair in Subjects With Moderate to Severe Persistent Asthma Who Are Inadequately Controlled With High-Dose Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Beta-Agonists.	Metodyka: Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym. Cel: Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z placebo (obie interwencje podawane w skojarzeniu z aktualnym leczeniem przeciw astmie) u chorych wieku 12-75 lat z umiarkowaną lub ciężką astmą, nieskutecznie kontrolowaną przez wziewne kortykosteroidy i długodziałającymi β_2 -mimietykami.	Rozpoczęcie: grudzień 2005. Zakończenie: listopad 2009. Liczba uczestników: 850. Sponsor: Genentech. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT00567476	A Randomized, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Effect of Xolair (Omalizumab) as Add-on Therapy to Inhaled Corticosteroid + Long-Acting Beta Agonist in Fixed or Flexible Dosing Compared to Isolated Inhaled Corticosteroid + Long-Acting Beta Agonist in Fixed or Flexible Dosing in the Asthma-Related Quality of Life in Patients With Severe Persistent Allergic Asthma.	Metodyka: Badanie IV fazy z randomizacją, z kontrolą placebo, bez zaślepienia, w układzie równoległym. Cel: Ocena jakości życia chorych z ciężką astmą alergiczną leczonych omalizumabem w skojarzeniu z aktualną terapią przeciw astmie (wziewne GKS + LABA i SABA) w porównaniu z takim samym leczeniem, ale bez omalizumabu.	Rozpoczęcie: listopad 2007 Zakończenie: kwiecień 2010. Liczba uczestników: 116. Sponsor: Novartis. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT00046748	Ph III, 28-Wk, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess Efficacy, Safety, Tolerability of SC Omalizumab in Adults and Adolescents w/ Severe	Metodyka: Wieloośrodkowe badanie III fazy, z randomizacją, z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.	Rozpoczęcie: Grudzień 2001. Zakończenie: kwiecień 2004.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Persist. Allergic Asthma & Are Inadequately Controlled Despite GINA (2002) Step 4 Tx.	Cel: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności omalizumabu w porównaniu z placebo u chorych z ciężką astmą, która nie jest dobrze kontrolowana za pomocą aktualnej terapii.	Liczba uczestników: 484 Sponsor: Novartis. Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.

Wyszukiwanie przeprowadzono do 20 czerwca 2012 roku.

2.11 Wyniki

Odnaleziono łącznie 10 publikacji wtórnych dotyczących oceny omalizumabu, *Davis 2004, Bousquet 2005, Chipps 2006, Hendeles 2007, Jonas 2011, Niebauer 2006, Maykut 2008, Rodrigo 2011, Jones 2009* oraz *Walker 2008.*, choć w większości obejmujących szeroką populację przekraczającą wskazania do stosowania tego leku zgodne z projektem programu lekowego. Wnioski ich autorów były spójne wskazując na efektywność kliniczną omalizumabu w leczeniu wspomagającym terapię astmy.

Badania RCT

Do porównawczej analizy skuteczności klinicznej włączono 7 pierwotnych prób klinicznych z randomizacją: *ETOPA (Ayres 2004 i Niven 2008), INNOVATE (Humbert 2005 oraz Humbert 2008), QUALITX (Rubin 2012), Chanez 2010, Hanania 2011, EXALT (Bousquet 2011 i Siergiejko 2011) oraz Hoshino 2012*, w których przedstawiono porównawczą ocenę omalizumabu jako leczenia wspomagającego w populacji chorych dokładnie odpowiadającej wskazaniom do jego stosowania, tj. z przewlekłą ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania optymalnej terapii standardowej. W badaniu *INNOVATE* przedstawiono dane dla populacji chorych po modyfikacji kryteriów włączenia, natomiast w próbie *ETOPA* uwzględniono wyniki tylko dla podgrupy chorych spełniających kryteria do stosowania omalizumabu (*Niven 2008*). W badaniach *INNOVATE, Chanez 2010 i Hanania 2011* zastosowano podwójne zaślepienie i kontrolę placebo. Łącznie analizie poddano 2008 chorych w okresie obserwacji 16-52 tygodnie. W badaniu *ETOPA (Niven 2008)* 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 $\geq 0,5$ punktu). Podobnie w próbie *EXALT* wyróżniono wyniki dla chorych odpowiadających na leczenie w 16 tygodniu terapii.

Skuteczność kliniczna

Klinicznie istotne zaostrzenia astmy. Metaanaliza wyników czterech prób klinicznych (*EXALT, INNOVATE, ETOPA, Hanania 2011*) wykazała, że omalizumab w leczeniu wspomagającym znamienne zmniejsza częstość wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy o 39% w porównaniu do wyłącznie leczenia standardowego: częstość względna zaostrzeń wyniosła 0,61 (95% CI: 0,47; 0,80) i wynik ten był istotny statystycznie ($p = 0,0002$).

W badaniu *ETOPA* przedstawiono również wyniki dla podgrupy chorych odpowiadających na leczenie omalizumabem – wśród tych chorych ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy było prawie 64% mniejsze niż w kontroli: częstość względna wystąpienia zaostrzeń wobec grupy kontrol-

nej wyniosła 0,365 (95% CI: 0,244; 0,546) i wynik ten był istotny statystycznie ($p < 0,001$). Analogiczną grupę (chorych odpowiadających na leczenie w 16 tygodniu) wyróżniono w badaniu *EXALT* – nie odnotowano w niej istotnych różnic w częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy pomiędzy grupą omalizumabu a kontrolą.

Ciężkie zaostrzenia astmy. Częstość względna ciężkich zaostrzeń astmy (omalizumab vs standardowa terapia medyczna) na podstawie metaanalizy badań *EXALT* oraz *INNOVATE* wyniosła 0,51 (95% CI: 0,38; 0,69), co wskazuje na istotnie niższą częstość występowania tego punktu końcowego w grupie omalizumabu w stosunku do kontroli ($p < 0,0001$). Badania umożliwiły również ocenę ryzyka wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy – wynik metaanalizy wskazywał na mniejsze o 40% ryzyko pojawienia się ciężkich zaostrzeń w przypadku stosowania omalizumabu, w stosunku do kontroli: 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.

Zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (ADRI). Częstość występowania tego złożonego punktu końcowego (obejmującego przyjmowanie kortykosteroidów lub antybiotyków ≥ 2 dni; przerwę w pracy lub nauce trwającą ≥ 2 dni, lub istotnie zmniejszoną aktywność w przypadku osób niepracujących; nieplanowane wizyty u lekarza oraz hospitalizacje lub wizyty na oddziale pomocy doraźnej) oceniano jedynie w badaniu *ETOPA*, gdzie autorzy wykazali istotną różnicę między rozpatrywanymi grupami przemawiającą na korzyść omalizumabu ($p < 0,05$), częstość względna wyniosła 0,597 (95% CI: 0,380; 0,938).

Także w podgrupie chorych odpowiadających na leczenie częstość wystąpienia ADRI była istotnie niższa w grupie omalizumabu w stosunku do grupy kontrolnej, częstość względna wyniosła 0,505 (95% CI: 0,310; 0,821) i wynik ten był istotny statystycznie ($p < 0,01$). Czas trwania poszczególnych zdarzeń był krótszy w grupie omalizumabu, ale różnice te nie były znamienne statystycznie w porównaniu do kontroli.

Kontrola astmy. Kontrolę choroby rozpatrywano w dwóch badaniach, *EXALT* oraz *Chanex 2010* – w pierwszym z nich w ramach zmian wyniku kwestionariusza ACQ (*Asthma Control Questionnaire*), w drugim natomiast kontrolę zdefiniowano według organizacji ANAES. Po 32 tygodniach badania *EXALT* odnotowano znamienne poprawę kontroli choroby w grupie otrzymującej omalizumab, w stosunku do kontroli, różnica wyniku ACQ pomiędzy tymi grupami wyniosła -0,87 (95% CI: -1,09; -0,65) i była znamienne statystycznie ($p < 0,001$). W drugim badaniu oceniono odsetek chorych z kon-

trolą choroby: 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 *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 ($p < 0,001$).

Wizyty medyczne związane astmą. Metaanaliza danych z badań *EXALT* oraz *INNOVATE* wskazywała na zmniejszenie częstości ogólnych wizyt związanych z astmą w przypadku zastosowania omalizumabu, w stosunku do standardowej terapii: 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 ($p < 0,0001$). Podobnie, stwierdzono również znamienny wpływ omalizumabu na zmniejszenie częstości występowania hospitalizacji: była ona 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 ($p = 0,0121$, wynik metaanalizy badań *EXALT* oraz *INNOVATE*). Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania nieplanowanych wizyt lekarskich oraz wizyt na oddziale pomocy doraźnej (odpowiednio $p = 0,090$ oraz $p = 0,480$, badanie *INNOVATE*).

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 wynik był znamienny 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 istotne statystycznie ($p = 0,0026$).

Jakość życia związana z astmą. Rozpatrywany punkt końcowy został oceniony za pomocą kwestionariuszy AQLQ - *Asthma Quality Of Life Questionnaire* (*Hanania 2011* – wariant standaryzowany kwestionariusza, *Hoshino 2012*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*) oraz mini-AQLQ (badanie *ETOPA*). Przeprowadzona metaanaliza (badania *INNOVATE*, *QUALITX*, *ETOPA*, *Hanania 2011*) różnic średnich zmian względem wartości wyjściowych wykazała, że omalizumab w istotnie większym stopniu wpływał na poprawę jakości życia w porównaniu do kontroli, była ona o 0,78 punktu wyższa (95% CI: 0,21; 1,34) i wynik ten był znamienny statystycznie ($p = 0,0074$).

W badaniu *ETOPA*, w podgrupie chorych odpowiadających na leczenie omalizumabem, odnotowano większą poprawę jakości życia podczas terapii tym lekiem, w porównaniu do kontroli – zmiany ogólnego wyniku kwestionariusza (mini AQLQ) w stosunku do wartości wyjściowych wyniosły w tych grupach odpowiednio 1,81 oraz 0,17, natomiast różnica pomiędzy tymi zmianami wyniosła 1,64 na korzyść omalizumabu; brak jednak informacji na temat istotności statystycznej obserwowanej różnicy. Podobnie, w każdej z domen składających się na ogólny wynik jakości życia odnotowano większą poprawę w stosunku do wartości wyjściowych w grupie omalizumabu (brak informacji o jej istotności).

Istotna klinicznie poprawa jakości życia. Metaanaliza (badania *INNOVATE*, *QUALITX*, *ETOPA*, *Hanania 2011*) prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia (zmiana $\geq 0,5$ punktu ogólnego wyniku AQLQ) wskazywała na wyższe o 51% prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie omalizumabu, w porównaniu do kontroli: RB = 1,51 (95% CI: 1,12; 2,03), NNT = 5 (95% CI: 3; 14), różnice te były znamienne statystycznie ($p = 0,0072$).

Odsetek chorych z określoną punktową poprawą ogólnego wyniku AQLQ. W wyniku metaanalizy badań *ETOPA* oraz *INNOVATE* stwierdzono, że chorzy otrzymujący omalizumab mieli niemal dwukrotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania przynajmniej 1-punktowej poprawy wyniku AQLQ: RB = 1,91 (95% CI: 1,48; 2,47), NNT = 5 (95% CI: 4; 7); wynik znamieny statystycznie ($p < 0,0001$). Również prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku AQLQ o przynajmniej 1,5 punktu było wyższe wśród chorych otrzymujących omalizumab, w porównaniu do chorych leczonych samą standardową terapią: RB = 3,11 (95% CI: 1,13; 8,60), NNT = 4 (95% CI: 3; 15) i wynik ten był znamieny statystycznie ($p = 0,0286$, metaanaliza badań *ETOPA*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*).

Odpowiedź na leczenie (uzyskanie bardzo dobrej lub dobrej oceny skuteczności leczenia według GETE). W metaanalizie (badania *Chanaz 2010*, *EXALT*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*) danych dla odpowiedzi na leczenie ocenianej przez badaczy odnotowano ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo jej uzyskania w grupie otrzymującej omalizumab, w porównaniu do standardowej terapii: RB = 2,36 (95% CI: 1,20; 4,66), NNT = 3 (95% CI: 2; 8), co było znamienym statystycznie wynikiem ($p = 0,013$).

W przypadku oceny odpowiedzi wykonanej przez samych pacjentów, metaanaliza (badania *EXALT*, *INNOVATE* oraz *QUALITX*) wykazała znamienne wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie w grupie omalizumabu – w porównaniu do kontroli było ono niemal dwukrotnie wyższe, RB = 1,91 (95% CI: 1,24; 2,94), NNT = 3 (95% CI: 2; 8), wynik był istotny statystycznie ($p = 0,036$).

W badaniu *EXALT* przedstawiono dodatkowo informację o odsetku chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie w 16 tygodniu badania – w ocenie badaczy wyniósł on 72,8% (190/261) w grupie omalizumabu, oraz 31,2% (29/93) w kontroli: $RB = 2,33$ (95% CI: 1,75; 3,24), $NNT = 3$ (95% CI: 2; 4), $p < 0,001$, natomiast w ocenie pacjentów odpowiednio 73,7% (193/262) vs 35,1% (33/94), $RB = 2,10$ (95% CI 1,61; 2,83), $NNT = 3$ (95% CI: 3; 4), $p < 0,001$. W badaniu przedstawiono również informacje o odsetku chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie (ocena badaczy) zarówno w 16, jak i w 32 tygodniu badania, wyniósł on 62,9% (171/272) w grupie omalizumabu oraz 14,1% (18/128) w grupie kontrolnej, $RB = 4,47$ (95% CI: 2,94; 6,98); $NNT = 3$ (2; 3) co wskazuje na znamienne różnice ($p < 0,001$).

Określona skuteczność leczenia według GETE. W ocenie badaczy (badania *INNOVATE* oraz *QUALITX*) omalizumab charakteryzował się dobrym profilem skuteczności – zarówno umiarkowana, jak również słaba skuteczność lub pogorszenie stanu chorego były stwierdzane rzadziej w przypadku tego leku, w porównaniu do standardowej terapii (55%-83% rzadziej niż w grupie kontrolnej). Podobne wyniki uzyskano w przypadku oceny wykonanej przez pacjentów – ryzyko oceny skuteczności leczenia jako umiarkowanej, słabej, lub powodującej pogorszenie astmy było znamienne ($p < 0,001$) niższe w przypadku chorych otrzymujących omalizumab.

Trwała odpowiedź na leczenie wg GETE. Analizę trwałej odpowiedzi na leczenie wykonano w badaniu *EXALT*. 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 uzyskał 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.

Pomiary czynnościowe układu oddechowego. W przypadku prób *ETOPA*, *Hoshino 2012* oraz *INNOVATE* obserwowano poprawę wartości FEV_1 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. Natomiast w badaniu *QUALITX* zaobserwowano istotną poprawę FEV_1 w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu do kontroli: 0,13 vs -0,003, $p = 0,049$ (wynik na granicy istotności statystycznej). W próbie *Chanez 2010* zaznaczono, że mediana zmiany od wartości wyj-

ściowej 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 podgrupie tej odsetek należytnej FEV₁ wyniósł 73% w porównaniu do 60% w grupie kontrolnej, co stanowiło znamiennej statystycznie różnicę ($p < 0,001$).

Metaanaliza badań *ETOPA*, *EXALT* oraz *INNOVATE* wskazywała na znamiennej poprawę odsetka należytnej wartości FEV₁ na końcu okresu obserwacji w grupie omalizumabu, w porównaniu do leczenia kontrolnego: WMD = 4,87 (95% CI: 1,47; 8,27), $p = 0,005$.

Ogólna zmiana wartości PEF na końcu badania *INNOVATE*, w porównaniu do wartości wyjściowej była istotnie wyższa w grupie otrzymującej omalizumab, w porównaniu do kontroli ($p = 0,042$), nie przedstawiono jednak konkretnych wartości tego parametru, natomiast w badaniach *Chanez 2010* oraz *Hoshino 2012* nie wykazano istotnych różnic pomiędzy omalizumabem a kontrolą w zmianie PEF ($p = 0,654$ w badaniu *Chanez 2010*, w przypadku badania *Hoshino 2012* nieistotny przedział ufności dla różnicy pomiędzy grupami: 11,5 [95% CI: -50,28; 73,28]).

Poprawa objawów choroby. W badaniu *ETOPA* do oceny tego punktu końcowego użyto skali Wasserfallena, w przypadku badania *INNOVATE* nie sprecyzowano jak oceniano ten punkt końcowy. W obu badaniach odnotowano istotną (dla badania *INNOVATE* $p = 0,039$; a dla badania *ETOPA* $p < 0,05$) zmianę w stosunku do wartości wyjściowej całkowitego wyniku oceny objawów astmy w porównaniu do kontroli. W podgrupie pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem (*ETOPA*) wynik ten był również istotny ($p < 0,001$), a zmiana od wartości wyjściowej wobec kontroli wyniosła -8,1 vs 0,5.

Z kolei w próbie *Hanania 2011* do oceny objawów choroby użyto skali TASS (*Total Asthma Symptom Score*). W przypadku obu analiz wykonanych w ramach tego badania 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 znamiennej 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 przy-

padku braku istotności jednego z tych dwóch punktów końcowych, drugi rozpatrywano z progiem istotności $p < 0,025$), nie uznano wyniku za statystycznie istotny.

Wybudzenia nocne. Chorzy w badaniu *EXALT* otrzymujący omalizumab odnotowali większą poprawę objawów nocnych (redukcja liczby wybudzeń nocnych mierzona w ciągu dwóch tygodni poprzedzających ocenę) niż chorzy z grupy otrzymującej najlepszą opiekę standardową – średnie zmiany od wartości wyjściowych wyniosły odpowiednio -4,05 (SD: 5,45) oraz -2,72 (SD: 5,38), co świadczyło o znamiennej różnicy ($p = 0,039$) pomiędzy tymi grupami. W badaniu *Chanez 2010* również przedstawiono dane dla tego punktu końcowego, jednak w postaci zmian w medianie dni z wybudzeniami nocnymi na tydzień – nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w ich zmianie pomiędzy grupami ($p = 0,405$).

Upośledzenie codziennej aktywności. W badaniu *Chanez 2010*, 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 ($p = 0,740$).

Dni bez objawów astmy oraz z objawami podlegającymi kontroli. W badaniu *INNOVATE* odsetek dni bez objawów astmy był najwyższy w subpopulacji pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem (45,8%), i wartość ta była statystycznie istotnie ($p < 0,001$) wyższa zarówno od wyniku dla ogólnej populacji otrzymującej omalizumab (37,2%) oraz placebo (22,6%). Podobną zależność obserwowano dla dni z kontrolą objawów choroby ($p < 0,001$). Z kolei w badaniu *Chanez 2010* przedstawiono zmiany w medianie liczby dni tygodniowo z objawami astmy – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami ($p = 0,140$).

Zużycie leków ratunkowych. W badaniach *INNOVATE*, *QUALITX* oraz *Chanez 2010* zaznaczono, że nie odnotowano różnic w zużyciu leków ratunkowych w grupach otrzymujących omalizumab bądź standardową terapię ($p = 0,477$ w badaniu *Chanez 2010*, w pozostałych nie przedstawiono).

W badaniu *Hanania 2011* przedstawiono zmiany zużycia albuterolu podczas badania, zarówno analizowane metodą statystyczną MEM, jak również LOCF. W analizie MEM wykazano znamienne zmniejszenie zużycia leków ratunkowych w grupie omalizumabu – różnice wobec kontroli wyniosły -0,27 (95% CI: -0,49; -0,04) i były znamienne statystycznie. Zbliżony liczbowo wynik uzyskano w przypadku analizy LOCF, jednak nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupami: -0,28 (95% CI: -0,60; 0,04), $p = 0,090$.

Zmiany w użyciu doustnych kortykosteroidów (OCS). Dane na temat zużycia doustnych kortykosteroidów przedstawiono w dodatkowej analizie do badania *EXALT*, opisanego w publikacji *Siergiejko 2011*. Podczas 32 tygodni terapii, dawka OCS 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 znamionym wpływie omalizumabu na zmniejszenie intensywności dodatkowego leczenia OCS. W grupie omalizumabu ogółem 37 (62,7%) chorych zakończyło ($n = 18$, 30,5%) dodatkowe leczenie OCS, 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 ($p = 0,013$).

Chorzy otrzymujący omalizumab uzyskiwali podobne wyniki oceny skuteczności klinicznej, bez względu na zmiany w użyciu doustnych kortykosteroidów. Częstość występowania trwałej odpowiedzi w 32. tygodniu leczenia wynosiła 95,7% (95% CI: 87,3%; 100,0%) oraz 87,5% (95% CI: 64,6%; 100,0%), odpowiednio dla chorych którzy zmniejszali dawkę/wycofywali OCS, oraz u chorych zwiększających/utrzymujących to leczenie. Liczba osób odpowiadających na leczenie w 16. tygodniu była wyższa u chorych zmniejszających dawkę lub przestających stosować OCS (23/27, 62,2%), w porównaniu do chorych kontynuujących lub zwiększających ich dawkę (8/22, 36,4%).

Nieobecność w szkole lub pracy. Podczas 16 tygodni obserwacji badania *Chanez 2010*, w grupie omalizumabu oraz kontrolnej mediana liczby dni z nieobecnością w pracy lub szkole nie uległa zmianie, a różnice pomiędzy tymi grupami nie były znamienne statystycznie ($p = 0,083$).

Bezpieczeństwo

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 wg 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).

Efektywność praktyczna omalizumabu

Ocenę efektywności praktycznej omalizumabu podawanego w skojarzeniu ze standardową terapią u chorym z ciężką niekontrolowaną astmą alergiczną, przeprowadzono na podstawie 5 badań prospektywnych: *Cazzola 2010*, *Korn 2009*, *PERSIST (Brusselle 2009)*, *Vennera 2012* i *XCLUSIVE (Schumann 2011)*. Ogółem w badaniach tych oceniano 1041 chorych, w trakcie okresu obserwacji wynoszącego 6 (*Korn 2009*, *XCLUSIVE*), 12 (*Cazzola 2010*, *PERSIST*) i 24 miesiące (*Vennera 2012*).

Wszystkie włączone próby były jednoramiennymi badaniami obserwacyjnymi, których głównym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej „real-life”. W 4 badaniach (*Cazzola 2010*, *Korn 2009*, *Vennera 2012*, *XCLUSIVE*) zaznaczono, że była to ocena po wprowadzeniu leku do obrotu na terenie krajów Unii Europejskiej (Niemiec, Włoch i Hiszpanii) (PMS, z ang. *post-marketing surveillance*).

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia astmy. W badaniach wykazano, że odsetek chorych z zaostrzeniami astmy mieszczący się wyjściowo w przedziale od 88,5% do 98,1% po 4 miesiącach terapii omalizumabem uległ istotnej redukcji o około 91% (*PERSIST*), po 6 miesiącach leczenia zmniejszenie to wynosiło 80% (*Korn 2009*), a po roku leczenia znajdowało się w przedziale 65-79%. Również roczna częstość występowania ast-

my uległa redukcji z około 3-5 na pacjenta na rok do około 1 na pacjenta na rok w każdym z rozpatrywanych punktów czasowych. W badaniu *Vennera 2012* stwierdzono istotność tych zmian po 4, 12 i 24 miesiącach leczenia omalizumabem ($p < 0,05$), natomiast w próbach *Korn 2009* i *XCLUSIVE* po 6 miesiącach terapii (odpowiednio $p < 0,001$ i $p < 0,0001$).

Pomiary czynnościowe układu oddechowego. W badaniu *Korn 2009* po 4 i 6 miesiącach stosowania omalizumabu odnotowano, że częstość występowania poprawy funkcji płuc była wysoka i dotyczyła około 65% chorych. Włączone badania potwierdzają również istotny wzrost natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej wyrażonej w postaci wartości względnej (%) po 4, 12 i 24 miesiącach terapii ocenianym lekiem.

Objawy astmy. Zarówno odsetek chorych z dziennymi, jak i nocnymi objawami astmy uległ znamiennej redukcji po 4 i 6 miesiącach stosowania omalizumabu – odpowiednio o 69,1% i 76,3% oraz o 72,2% i 84,1%; dla wszystkich $p < 0,001$ (*Korn 2009*).

Wizyty medyczne związane astmą. W okresie roku leczenia omalizumabem zaobserwowano znaczącą redukcję liczby medycznych wizyt związanych z zaostrzeniem astmy o średnio 1,49 (SD: 7,56), $p = 0,028$ (*PERSIST*). Zastosowanie omalizumabu u chorych z ciężką astmą zmniejszyło również ryzyko hospitalizacji oraz nieplanowanych wizyt u lekarza i przyjęć na szpitalnym oddziale ratunkowym z powodu zaostrzeń astmy. Po 6 miesiącach leczenia nastąpiła ich redukcja o odpowiednio 79,1% i 76,6%, dla obu $p < 0,001$ (*Korn 2009*). Z kolei po 12 miesiącach leczenia omalizumabem odnotowano około 95-procentowe zmniejszenie częstości hospitalizacji i 88-procentową redukcję odsetka chorych z nieplanowanymi wizytami lekarskimi lub przyjęciami na oddziale ratunkowym (*Cazzola 2010*). Dane z badania *Vennera 2012* wskazują, że redukcja rocznej częstości hospitalizacji pozostawała istotna od 4 do 24 miesiąca leczenia ($p < 0,05$).

Jakość życia związana z astmą. Omalizumab poprawiał jakości życia pacjentów – średnia poprawa punktacji całkowitej AQLQ wyniosła 1,37 (SD: 1,09) po 16 tygodniach leczenia i 1,79 (SD: 1,13) po roku terapii (*XCLUSIVE*), a punktacja całkowita skali Mini-AQLQ uległa znamiennej ($p < 0,001$) poprawie z 2,9 (SD: 0,9) do 4,5 (SD: 1,2) punktu po 6 miesiącach terapii (*Korn 2009*). Dodatkowo w badaniu *PERSIST* wykazano, że minimalna istotna poprawa użyteczności EG-5D ($\geq 0,074$) nastąpiła u 56,7% chorych z populacji ITT, a zmiana ta była znamienna w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia terapii omalizumabem, $p = 0,012$.

Kontrola astmy. W badaniu *XCLUSIVE* omalizumab istotnie, o około 45%, zwiększał kontrolę astmy wg kwestionariusza ACQ zarówno po 4, jak i 6 miesiącach leczenia. Potwierdzają to wyniki badania

Vennera 2012, w którym dla każdego z analizowanych punktów czasowych (4, 12 i 24 miesiące) obserwowano istotną ($p < 0,05$) poprawę kontroli astmy wg kwestionariusza ACT – od 14,3 (SD: 4,7) punktów na początku badania do 20,3 (SD: 4,0) punktów po 2 latach leczenia omalizumabem.

Całościowa efektywność leczenia według GETE. W ocenie całościowej efektywności terapii omalizumabem największy odsetek chorych sklasyfikowano jako pacjentów z efektywnością dobrą lub bardzo dobrą. Po 4 miesiącach leczenia częstość występowania wyniku wahała się w przedziale 75-82%, po 6 miesiącach: 72-78%, a po 24 miesiącach w badaniu *Vennera 2012* osiągnęła wartość 81,6%. We wszystkich powyższych punktach czasowych w badaniach *PERSIST* i *Vennera 2012* wyniki były istotne statystycznie w porównaniu do wartości wyjściowych ($p < 0,05$).

Zużycie leków dodatkowych. Dołączenie omalizumabu do zoptymalizowanej terapii przeciwko astmie skutkuje zmniejszeniem częstości stosowania teofiliny (po 4 miesiącach o 18,3%, a po 12 miesiącach o około 49-68%), leków przeciwleukotrienowych (po 4 miesiącach o 23,6%, a po 12 miesiącach o około 34-66%) oraz doustnych kortykosteroidów (po 4 miesiącach o 42,9%, a po 12 miesiącach o około 43-71%) (*Cazzola 2010*, *Vennera 2012* i *XCLUSIVE*). Ponadto w badaniu *PERSIST* odnotowano, że w ciągu 52 tygodni leczenia omalizumabem średnia dzienna dawka metyloprednizolonu, należącego do doustnych kortykosteroidów, została istotnie zredukowana o 39,4% do 7,31 (SD: 13,86) mg, $p < 0,001$.

Bezpieczeństwo

W badaniu *PERSIST* odsetek chorych raportujących przynajmniej jedno AE 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*) AEs 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 AEs 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 AEs uznano za związane z leczeniem), w próbie *Vennera 2012* nie odnotowano takich działań niepożądanych. Natomiast poważne (*serious*) AEs wystąpiły u 11% chorych próby

XCLUSIVE, a w *Cazzola 2010* odnotowano 1 przypadek poważnych AEs 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%).

Tabela 147. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: omalizumab vs kontrola.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						omalizumab	kontrola**	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Klinicznie istotne zaostrzenia astmy; omalizumab vs kontrola (do 52 tygodni); badania EXALT, INNOVATE, ETOPA, Hanania 2011											
4	RCT	poważne (-1) ^{&}	brak	brak	brak	1023	808	CW = 0,61 (0,47;0,80) p = 0,0002	bd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zdarzenia związane z pogorszeniem astmy; omalizumab vs kontrola (52 tygodnie), badanie ETOPA											
1	RCT	poważne (-1) [#]	brak	brak	brak	115	49	CW = 0,597 (0,380;0,938) p < 0,05	NNT (1 rok) = 1 (bd.)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Ciężkie zaostrzenia astmy, omalizumab vs kontrola (do 32 tygodni); badania EXALT oraz INNOVATE											
2	RCT	poważne (-1) ^{&}	brak	brak	brak	481	338	CW = 0,51 (0,38; 0,69) p < 0,0001	NNT (1 rok) = 2,2 (bd.)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
						50/483 (10,4%) [†]	69/338 (20,4%) [†]	RR = 0,60 (0,43; 0,84); p = 0,0029	NNT = 14 (8; 40)		
Wizyty medyczne związane z astmą ogółem, omalizumab vs kontrola (do 32 tygodni); badania EXALT oraz INNOVATE											
2	RCT	poważne (-1) ^{&}	brak	brak	brak	481	338	CW = 0,47 (0,32;0,67) p < 0,0001	bd.	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Jakość życia związana z astmą; omalizumab vs kontrola (do 52 tygodni); INNOVATE, QUALITX, ETOPA, Hanania 2011											
4	RCT	poważne (-1) ^{&}	brak	brak	brak	807	699	WMD = 0,78 (0,21; 1,34) p = 0,0074	-	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Chorzy z klinicznie istotną poprawą jakości życia; omalizumab vs kontrola (do 52 tygodni); INNOVATE, QUALITX, ETOPA, Hanania 2011											
4	RCT	poważne (-1) ^{&}	brak	brak	brak	542/802 (67,6%) [†]	378/699 (54,1%) [†]	RB = 1,51 (1,12; 2,03)	NNT = 5 (3; 14)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						omalizumab	kontrola**	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
p = 0,0431											
Odpowiedź na leczenie według GETE w ocenie badaczy; omalizumab vs kontrola (do 32 tygodni); badania <i>Chanez 2010</i> , <i>EXALT</i> , <i>INNOVATE</i> oraz <i>QUALITIX</i>											
4	RCT	poważne (-1) ^g	brak	brak	brak	377/544 (69,3%) [†]	122/352 (34,7%) [†]	RB = 2,36 (1,20; 4,66)	NNT = 3 (2; 8)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Działania niepożądane ogółem; omalizumab vs kontrola; 16-48 tygodni; badania <i>Chanez 2010</i> , <i>EXALT</i> , <i>Hanania 2011</i> , <i>INNOVATE</i>											
4	RCT	poważne (-1) [^]	brak	brak	brak	716/967 (74,0%) [†]	589/796 (74,0%) [†]	RR = 1,03 (0,93; 1,14); p = 0,5719	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Poważne działania niepożądane; omalizumab vs kontrola; 16-48 tygodni; badania <i>Chanez 2010</i> , <i>EXALT</i> , <i>Hanania 2011</i> , <i>INNOVATE</i>											
4	RCT	poważne (-1) [^]	brak	brak	brak	93/967 (9,6%) [†]	93/231 (40,3%) [†]	RR = 0,85 (0,64; 1,11); p = 0,2345	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Działania niepożądane związane z lekiem; omalizumab vs kontrola; 28 tygodni; badanie <i>INNOVATE</i>											
1	RCT	poważne (-1) ^{^^}	brak	brak	brak	29/245 (11,8%) [†]	22/237 (9,3%) [†]	RR = 1,28 (0,76; 2,15); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Reakcje w miejscu iniekcji; omalizumab vs kontrola; 28-48 tygodni; badania <i>Hanania 2011</i> , <i>INNOVATE</i>											
2	RCT	poważne (-1) ^{^^}	brak	brak	brak	18/673 (2,7%) [†]	16/657 (2,4%) [†]	RR = 1,22 (0,11; 13,05); p = 0,8667	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Reakcje w miejscu iniekcji; omalizumab vs kontrola; 28-48 tygodni; badania <i>EXALT</i> , <i>Hanania 2011</i> , <i>INNOVATE</i>											
3	RCT	poważne (-1) [^]	brak	brak	brak	36/947 (3,8%) [†]	14/785 (1,8%) [†]	RR = 2,20 (1,19; 4,10); p = 0,0124	NNH = 48 (28; 167)	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

† przedstawiono jako n/N (%);

** kontrolę w badaniach *Chanez 2010*, *INNOVATE*, *Hanania 2011* stanowiło placebo (wraz z najlepszą opieką standardową), natomiast w pozostałych badaniach - najlepsza opieka standardowa (badania bez zaślepienia);

brak zaślepienia w badaniu *ETOPA*, ocena podgrupy spełniającej kryteria do stosowania omalizumabu wykonana post hoc w badaniu *ETOPA*, uwzględnienie w wynikach badania *INNOVATE* części populacji włączonej po aktualizacji protokołu;

^ brak zaślepienia w badaniu *EXALT*, uwzględnienie w wynikach badania *INNOVATE* części populacji włączonej po aktualizacji protokołu;

^^ uwzględnienie w wynikach badania *INNOVATE* części populacji włączonej po aktualizacji protokołu;

& brak zaślepienia w przynajmniej jednym badaniu wykorzystanym w metaanalizie.

2.12 Dyskusja

W celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania preparatu Xolair (czynny składnik – omalizumab) u pacjentów z ciężką przewlekłą astmą alergiczną, niekontrolowaną pomimo optymalnej terapii, zgodnej z obowiązującymi rekomendacjami klinicznymi, obejmującej wysokie dawki ICS oraz LABA, przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zgodnie z wytycznymi AOTM. Ponadto przeszukano bazę *clinicaltrials.gov* w celu identyfikacji aktualnie trwających prób klinicznych; przeglądnięto również doniesienia z konferencji naukowych, w poszukiwaniu dodatkowych wyników dotyczących badań z randomizacją włączonych do analizy skuteczności klinicznej, analizowano piśmiennictwo odnalezionych publikacji oraz kontaktowano się z ekspertami w dziedzinie leczenia astmy.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, zidentyfikowano 10 opracowań wtórnych. Analiza tych przeglądów potwierdziła trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w raporcie, gdyż nie zidentyfikowano żadnych publikacji potencjalnie pominiętych w wyszukiwaniu. Ogółem, w przeglądach tych, choć w przeważającej większości dotyczyły łącznie astmy umiarkowanej i ciężkiej, odnotowano większą skuteczność omalizumabu w stosunku do samej standardowej terapii, a także dobry profil bezpieczeństwa. Podobne wnioski uzyskano w niniejszej analizie.

W przypadku wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, zastosowana strategia wyszukiwania dała łącznie 1447 trafień. Do analizy skuteczności klinicznej włączano przede wszystkim poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza 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*). Wykluczano opisy przypadków, serii przypadków, oraz kohorty poniżej 50 chorych.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Xolair 2012*) omalizumab jest stosowany u dorosłych, dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 12 lat oraz w wieku 12 lat i starsi) celem poprawy kontroli astmy w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, występuje zmniejszona czynność płuc (FEV1 <80%) i częste objawy choroby w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń nocnych oraz wielokrotnie udokumentowane ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu

z długo działającym agonistą receptorów β_2 . Leczenie preparatem Xolair należy rozważać jedynie u tych pacjentów, w przypadku których wiadomo, że astma związana jest z podwyższonymi stężeniami IgE. W porównaniu do kryteriów przedstawionych powyżej, definicja zastosowana w niniejszej analizie jest węższa (uwzględniano tylko chorych w wieku 12 lub więcej lat) – różnica wynika z faktu, iż celem raportu była ocena skuteczności omalizumabu w grupie chorych kwalifikujących się do terapii w ramach programu lekowego (PPL 2012).

Po analizie pełnych tekstów odnalezionych publikacji, ostatecznie zidentyfikowano 7 badań RCT: *INNOVATE*, *ETOPA*, *EXALT*, *Chanez 2010*, *Hanania 2011*, *Hoshino 2012*, oraz *QUALITX*. Włączone próby oceniające efektywność praktyczną opisano w publikacjach *Bruselle 2009*, *Cazzola 2010*, *Korn 2009*, *Schumann 2011* oraz *Vennera 2012*. W badaniach tych uwzględniono populację chorych w pełni zgodną z definicją populacji w programie lekowym.

Włączone badania RCT cechowały się różną jakością – nie we wszystkich próbach zastosowano zaślepienie (taką procedurę wprowadzono jedynie w trzech próbach, *INNOVATE*, *Chanez 2010* oraz *Hanania 2011*), w kilku nie przedstawiono użytej metody randomizacji (*ETOPA*, *QUALITX*, *Hoshino 2012*), czy też przepływu chorych w badaniu (*ETOPA*). Ze względu na subiektywny charakter oceny niektórych punktów końcowych branych pod uwagę przy ocenie skuteczności leczenia, szczególnie opisujących jakość życia oraz ogólną ocenę skuteczności leczenia, brak zaślepienia może stanowić ograniczenie metodyczne, podobnie brak opisu randomizacji nie pozwalał na weryfikację poprawności wykorzystanej metody. Ponadto, okresy obserwacji włączonych badań były różne i mieściły się w szerokim zakresie, od 16 do 52 tygodni, co może utrudniać wzajemne odniesienie ich wyników i zmniejszać wiarygodność przeprowadzonych metaanaliz.

W analizie wykazano, że omalizumab dodany do standardowej terapii charakteryzuje się bardzo dobrą skutecznością i jest istotnie lepszy niż sama terapia standardowa. Wykazano, że lek ten znamienne zmniejszał częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy, ogólnych wizyt związanych z zaostrzeniem choroby, a także hospitalizacji z powodu zaostrzeń. Omalizumab dodany do standardowej znamienne poprawiał kontrolę choroby, w porównaniu do samej standardowej terapii, wpływał na zwiększenie odsetka chorych odpowiadających na leczenie według oceny GETE (bardzo dobra/dobra odpowiedź), a także wpływał na poprawę jakości życia poprzez redukcję objawów choroby oraz zmniejszenie konieczności stosowania leków ratunkowych. Wśród pacjentów wymagających intensywnego leczenia obejmującego doustne glikokortykosteroidy (OCS), omalizumab istotnie zmniejszał zapotrzebowanie na OCS (redukcja dziennej dawki tych leków), co wydaje się szczególnie istotne wobec faktu zwiększenia stosowanych dawek OCS w grupie kontrolnej. Ponadto, zaznaczyć należy, że omalizumab stosowany w codziennej

praktyce klinicznej istotnie zmniejszał niezbędne dzienne dawki innych dodatkowych leków stosowanych w leczeniu astmy, takich jak teofiliny, leków przeciwleukotrienowych, a także wziewnych kortykosteroidów oraz LABA. Ponadto, lek nie odbiegał profilem bezpieczeństwa od standardowej terapii stosowanej w astmie. Podczas terapii tym lekiem zaobserwowano istotne zmniejszenie częstości występowania bakteryjnego zakażenia górnych dróg oddechowych, a także zaburzeń uszu oraz błędnika oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej oraz śródpiersia, co można tłumaczyć zmniejszeniem dawek leków (szczególnie ICS, hamujących miejscowo mechanizmy odpornościowe) stosowanych w astmie podczas terapii omalizumabem. W analizie odnotowano istotnie większą częstość występowania bólów gardła oraz przedwczesnego zakończenia leczenia w przypadku chorych otrzymujących omalizumab, jednak należy zaznaczyć że te działania niepożądane dotyczyły niewielkiego odsetka analizowanych chorych, do około 5%.

W charakterystyce produktu leczniczego Xolair (*ChPL Xolair 2012*) zalecane jest, aby po 16 tygodniach leczenia sprawdzić jego efektywność – u chorych wykazujących bardzo dobrą lub dobrą odpowiedź według GETE, wskazane jest kontynuowanie terapii, natomiast u chorych nie uzyskujących takiej odpowiedzi zaleca się przerwanie terapii omalizumabem. Wśród badań RCT tylko w jednym, *EXALT*, wykonano ocenę w 16. tygodniu leczenia, natomiast wśród badań oceniających efektywność praktyczną leku – w badaniu *XCLUSIVE*. W badaniu *EXALT* wykazano, że chorzy odpowiadający na leczenie w 16. tygodniu mają większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi również w 32. tygodniu badania – ocena odpowiedzi w 16. tygodniu jest więc dobrym wskaźnikiem prognozującym trwałą odpowiedź na terapię omalizumabem. Skuteczność leczenia w tej podgrupie chorych nie odbiega od skuteczności leczenia w populacji ogólnej. W badaniu *XCLUSIVE* wykazano istotne statystycznie zmniejszenie częstości zaostrzeń astmy w podgrupie chorych wykazujących odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu badania, natomiast w podgrupie chorych bez takiej odpowiedzi nie odnotowano istotnych zmian – podobnie, poprawa wyniku oceny jakości życia w grupie chorych odpowiadających na leczenie była istotna, w przeciwieństwie do podgrupy bez takiej odpowiedzi (po 6 miesiącach terapii).

2.12.1 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- W kilku badaniach (*ETOPA, EXALT, QUALITX, Hoshino 2012*), nie zastosowano zaślepienia, co mogło wpłynąć na wyniki, szczególnie subiektywnych punktów końcowych, ponadto brak opisu randomizacji oraz przepływu chorych w niektórych badaniach spowodowały obniżenie oceny ich jakości;
- W większości publikacji nie przeprowadzono analiz w podgrupie chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu (zgodnie z projektem programu tylko tacy chorzy 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;

- W przypadku badań *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 FcεRI na różnych typach komórek układu odpornościowego oraz ocena wpływu leczenia na grubość ścian dróg oddechowych), natomiast wyniki oceniane w analizie potraktowane były szczątkowo;
- 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 różnic 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 częstotliwości niezgodnej z zaleceniami (od 4,9% w *Korn 2009*, do 22,8% chorych w *PERSIST*).

2.13 Wnioski końcowe

Omalizumab, rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, wybiórczo wiążące ludzką immunoglobulinę E (IgE), stosowany w leczeniu wspomagającym przewlekłej ciężkiej astmy alergicznej niekontrolowanej pomimo zastosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów i długo działających β_2 -agonistów, charakteryzuje się istotnie wyższą skutecznością kliniczną od wyłącznie optymalnego leczenia standardowego. Omalizumab znamienne redukuje ryzyko wystąpienia istotnych klinicznie i ciężkich zaostrzeń astmy, zdarzeń związanych z zaostrzeniem choroby, w tym wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych i hospitalizacji, konieczności stosowania leków ratunkowych i doustnych glikokortykosteroidów, wpływając na istotną poprawę czynności płuc, objawów choroby i jakości życia tych chorych, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Wnioski te płyną z siedmiu prób klinicznych z randomizacją o łącznej populacji ponad 2 tys. chorych i znajdują potwierdzenie w prospektywnych badaniach obserwacyjnych opisujących rzeczywistą praktykę kliniczną.

3 Piśmiennictwo

- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko nr 7/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu opornej na leczenie.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM 2011** Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 84/2011 z dnia 26 września 2011 r. w sprawie zakwalifikowania 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. Warszawa 2012
- AWMSG 2012** Medicines Not Meeting AWMSG Criteria For Appraisal. 11 May 2012. Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Medicines%20Not%20Met%20AWMSG%20Criteria%20For%20Appraisal%20updated%20May%202012.pdf> Data ostatniego dostępu: 18 czerwca 2012 r.
- Ayres 2004** 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.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37(1):53-72
- Bruselle 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.
- Buhl 2002** Buhl R, Solèr M, Matz J, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur. Respir. J*. 2002;20(1):73-78.
- Buhl 2002a** Buhl R, Hanf G, Soler M, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J*. 2002;20(5):1088-1094.
- Busse 2001** Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001;108(2):184-190.
- CADTH 2006** The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC final recommendation and reconsideration and reasons for recommendation. Omalizumab. 7.03.2006 Dostępne on-line pod adresem:
http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xolair_March7-06.pdf Data ostatniego dostępu: 18 czerwca 2012 r.
- 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 2012** Charakterystyka produktu leczniczego Xolair - EMEA/H/C/000606 -II/0037 z dnia 18 czerwca 2012 r.
- Cichočka-Jarosz 2002** Cichočka-Jarosz E, Kwinta P. Techniki i zasady stosowania leków w nebulizacji w leczeniu chorób dolnych dróg oddechowych u dzieci. *Medycyna Praktyczna Pediaatria* 2001/05.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997;126(5):376-80.
- Davis 2004** Davis LA. Omalizumab: a novel therapy for allergic asthma. *Ann Pharmacother.* 2004;38(7-8):1236-1242.
- Deniz 2005** Deniz YM, Gupta N. Safety and tolerability of omalizumab (Xolair), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005;29:31- 48.
- ENFUMOSA 2003** B. Abraham, J.M. Anto , E. Barreiro, E.H.D. Bel, G. Bonsignore, J. Bousquet, J. Cas-tellsague, P. Chanez, F. Cibella, G. Cuttitta, B. Dahlen, S-E. Dahlen, N. Drews, R. Djukanovic, L.M. Fab-bri, G. Folkerts, M. Gaga, C. Gratziou, G. Guerrera, S.T. Holgate, P.H. Howarth, S.L. John-ston, F. Kanniss, J.C. Kips, H.A.M. Kerstjens, M. Kumlin, H. Magnussen, F.P. Nijkamp, N. Papageorgiou, A. Papi, D.S. Postma, R.A. Pauwels, K.F. Rabe, K. Richter, A.C. Roldaan, M. Romagnoli, A. Roquet, C. Sanjuas, N.M. Siafakas, W. Timens, N. Tzanakis, I. Vachier, A.M. Vignola, L. Watson and G. Yourgioti. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-477
- 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 pod adresem:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevel-opedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113458.pdf>
Data ostatniego dostępu: 25 czerwca 2012 roku
- FDA 2007** Prescribing Information: XOLAIR® Omalizumab. For Subcutaneous Use. Dostępny pod ad-resem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103976s5102lbl.pdf.
Data ostatniego dostępu: 25 czerwca 2012 r.
- FDA 2009** Early Communication about an Ongoing Safety Review of Omalizumab (marketed as Xolair)
Dostępne on-line pod adresem:
www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProvider-s/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm172218.htm
Data ostatniego dostępu: 25 czerwca 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
- GINA 2002** Global Initiative for Asthma (GINA). Tłumaczenie: Gawlewicz-Mroccka A, Mejza F. Świato-wa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. *Medycyna praktyczna*, wydanie specjalne 6/2002.
- GINA 2011** Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Preven-tion 2011 (aktualizacja 2011). Dostępne on-line pod adresem: www.ginasthma.org.
http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf
Data ostatniego dostępu: 18 czerwca 2012 r.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommenda-tions. *BMJ* 2008;336:1106-1110.

- GUS 2011** Rocznik Demograficzny. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2011 r. Dostępny on-line pod adresem: http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/PUBL_rs_rocznik_demograficzny_2011.pdf
Data ostatniego dostępu: 22 czerwca 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.
- HAS 2010** Haute Autorite de Sainte. Commission de la Transparence. XOLAIR 150 mg, poudre et solvant pour solution injectable. Boîte de 1 flacon de 150 mg + 1 ampoule de solvant de 2 ml (CIP : 370 225-7), XOLAIR 150 mg, solution injectable
Boîte de 1 seringue pré-remplie (CIP : 392 124-9), XOLAIR 75 mg, solution injectable
Boîte de 1 seringue pré-remplie (CIP : 392 122-6). 13 stycznia 2010.
Dostępne on-line pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_923055/xolair?xtmc=&xtr=2 Data ostatniego dostępu: 18 czerwca 2012 r.
- Hendeles 2007** Hendeles L, Sorkness CA. Anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma. *Ann Pharmacother.* 2007;41(9):1397–1410.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Holgate 2004** Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2004;34(4):632-638.
- Hoshino 2012** Hoshino M, Ohtawa 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.
- HTA 2009** Jones J, Shepherd J, Hartwell D, Harris P, Cooper K, Takeda A, Davidson P. Single Technology Appraisals, supplement to *Health Technology Assessment Journal*. Omalizumab for severe persistent allergic asthma. *Health Technology Assessment* 2009; Vol. 13: Suppl. 2:31-39.
- 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.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Jonas 2011** Jonas DE, Wines RC, DelMonte 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.
- Juniper 1999** Juniper E, Guyatt G, Cox F, Ferrie P, King D. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J.* 1999;14(1):32-38.
- Juniper 1999a** Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest.* 1999;115:1265-70.

- Juniper 2002** Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, et al. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax*. 1992;47(2):76-83.
- 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.
- Kuna 2002** Kuna P. Astma oskrzelowa – epidemiologia, patofizjologia, klinika. *Przew Lek*, 2002;5(4): 22-31.
- Lanier 2003** Lanier BQ, Corren J, Lumry W, et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):154-159.
- 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.
- Maykut 2008** Maykut RJ, Kianifard F, Geba GP. Response of older patients with IgE-mediated asthma to omalizumab: a pooled analysis. *J Asthma*. 2008;45(3):173-181.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją.
- MZ 2012/19** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.19 Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19796>
Data ostatniego dostępu: 18 czerwca 2012 r.
- NICE 2012** Quality assessment for Case Series – dostępne on-line pod adresem:
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10919/29075/29075.pdf>. Data ostatniego dostępu: 20 czerwca 2012 r.
- NICE TA133 2010** Omalizumab for severe persistent allergic asthma. NICE technology appraisal guidance 133;
Dostępne online pod : www.nice.org.uk/TA133. Data ostatniego dostępu: 18 czerwca 2012 r.
- Niebauer 2006** 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. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(2):316-326.
- Niven 2008** Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med*. 2008;102(10):1371-1378.
- Ohta 2009** Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology*. 2009;14(8):1156-1165.

- Panaszek 2005** Panaszek B. Astma oskrzelowa – aktualne standardy diagnostyki i terapii oraz perspektywy na przyszłość. *Przew Lek* 2005;1:56-65.
- PBAC 2010** Public Summary Document. Omalizumab (rch), powder for injection, 150 mg, Xolair®. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/38E2DE5CAB58B159CA2578470027866C/\\$File/Omalizumab%20XOLAIR%20Novartis%20PSD%202010-11%207-2%20FINAL2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/38E2DE5CAB58B159CA2578470027866C/$File/Omalizumab%20XOLAIR%20Novartis%20PSD%202010-11%207-2%20FINAL2.pdf) Data ostatniego dostępu: 18 czerwca 2012 r.
- PPL 2012** „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J.45)”. Projekt programu lekowego, materiały dostarczone przez podmiot odpowiedzialny, po konsultacjach ministerialnych. 2012
- Rodrigo 2011** Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez 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, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma*. 2012;49(3):288–293.
- Schumann 2011** Schumann C, Kropf C, Wibmer 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, Świebocka 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.
- SMC 2011** Scottish Medicines Consortium. omalizumab 75mg, 150mg solution for injection (Xolair), SMC Drug ID: 708/11 z dnia 13 czerwca 2011 roku. Dostępne on-line pod adresem: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/708_11_omalizumab_xolair/omalizumab_75mg_150mg_solution_for_injection_Xolair Data ostatniego dostępu: 18 czerwca 2012 r.
- Solèr 2001** Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J*. 2001;18(2):254-261.
- Vennera 2012** Vennera MDC, Pérez De Llano L, Bardagí 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.
- Vignola 2004** Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59(7):709-717.
- 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).
- Wasserfallen 1997** Wasserfallen JB, Gold K, Schulman KA, Baraniuk JN. Development and validation of a rhinoconjunctivitis and asthma symptom score for use as an outcome measure in clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol*. 1997;100(1):16-22.
- Zakrzewski 2007** Zakrzewski A, Kruszewski J, Dudziak M, Tokarski S. GINA 2006 – steroidy wziewne i β_2 -mimetyki wziewne w leczeniu astmy. *Przew Lek* 2007; 10: 33-37.

Załączniki

Rozdział

IV

4.1 Opis kwestionariuszy wykorzystanych w analizie skuteczności klinicznej oraz skali wykorzystanej do oceny objawów choroby

4.1.1 Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

W badaniach włączonych do niniejszej analizy korzystano z dwóch kwestionariuszy: AQLQ (z ang. *Asthma Quality of Life Questionnaire*) oraz mini-AQLQ, będącym skróconą wersją wspomnianego kwestionariusza. Oba instrumenty zostały opracowane przez tych samych autorów, i są ze sobą zgodne (*Juniper 1999*).

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 zadanego pytania (ale każda z kart zawiera odpowiedzi umożliwiające ustosunkowanie się według 7 stopni przedstawionych powyżej) (*Juniper 2002*).

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 2002*).

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*).

Ocenę objawów według skali Wasserfallena przeprowadza się za pomocą specjalnego kwestionariusza, składającego się z 21 pytań oceniających najczęściej spotykane objawy astmy, pod kątem organu, do którego się odnoszą (oczu, nosa, zatok, układu oddechowego); i odnosiły się do najczęściej występujących przejawów zapalenia dróg oddechowych: podrażnienia, przekrwienia oraz obecności wydzielin. Stopień ciężkości poszczególnych objawów określano za pomocą 6 stopniowej skali, od 0-5 (0 brak objawów, 1 – objawy nieistotne, 2 – objawy łagodne, 3 – objawy umiarkowane, 4 – objawy poważne, 5 – objawy bardzo poważne). Objawy ze strony układu oddechowego zostały podzielone na 3 okresy: dzienny, nocny oraz podczas przebudzenia (*Wasserfallen 1997*).

4.1.2 EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca badająca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), zwykłą działalność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie (*Brooks 1996*).

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (*Brooks 1996*) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości **wyższych** oznacza subiektywną **poprawę** stanu zdrowia.

4.1.3 Kwestionariusz ACQ

Kwestionariusz oceniający kontrolę astmy ACQ (z ang. *Asthma Control Questionnaire*, opisany w publikacji *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.

Kwestionariusz ACQ składa się z 7 pytań, z których 5 dotyczy objawów choroby, natomiast w dwóch pozostałych ocenia się odsetek należnej wartości FEV_1 oraz dzienne zużycie leków ratunkowych. Chory 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 FEV_1 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.

4.1.4 Skala TASS

Skala TASS (z ang. *Total Asthma Symptom Severity Score*) została użyta w badaniu *Hanania 2011* do oceny natężenia objawów astmy u ocenianych chorych. Obejmowała ona zarówno ocenę nocnych jak i dziennych objawów choroby, ocenianych w pięciostopniowej skali 0-4, oraz ocenę obecności porannych objawów astmy (tak/nie). Łączny wynik mieścił się więc w zakresie 0-9 i wyższa wartość oznaczała pogorszenie objawów.

4.2 Poziomy refundacji preparatów leków stosowanych w terapii astmy

Tabela 148. Leki stosowane w leczeniu astmy podlegające refundacji w warunkach polskich (MZ 2012/19).

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Krótko działające leki będące agonistami receptorów β_2-adrenergicznych (SABA)					
Fenoterol	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 μ g/dawkę	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	30%
	Salbutamol				
	BUVENTOL EASYHALER, proszek do inhalacji, 100 μ g	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	ryczałt
	BUVENTOL EASYHALER, proszek do inhalacji, 200 μ g	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	ryczałt
	Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 μ g	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	ryczałt
	SALBUTAMOL HASCO, syrop, 2 mg/5ml	197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Bradykardia u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
	STERI-NEB SALAMOL, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	ryczałt
	STERI-NEB SALAMOL, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	ryczałt
	VELASPIR, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 μ g/dawkę inhalacyjna	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	ryczałt
	VENTOLIN, aerozol wziewny, zawiesina, 100 μ g/dawkę	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	ryczałt
	VENTOLIN, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	ryczałt
	VENTOLIN, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	ryczałt

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	VENTOLIN DYSK, proszek do inhalacji, 200 µg	197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	ryczałt
Długo działające leki będące agonistami receptorów β2-adrenergicznych (LABA)					
Formoterol	Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	DIFUMAX EASYHALER, proszek do inhalacji, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	Ryczałt
	Foradil, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	Ryczałt
	Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twar-dych, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	
	Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twar-dych, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	Ryczałt
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	Ryczałt
	Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	Ryczałt
	Oxodil, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	Ryczałt
	Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twar-dych, 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	Ryczałt
	Zafiron, proszek w kaps., 12 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	Ryczałt
	Salmeterol	Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg (60 kaps.)	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg (90 kaps.)		198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	Ryczałt

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	SEREVENT, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	Ryczałt
	SEREVENT DYSK, proszek do inhalacji, 50 µg 1	198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	Ryczałt
Wziewne kortykosteroidy (ICS)					
Baklometazon	CORTARE, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	30%
	CORTARE, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	CORTARE, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	30%
	CORTARE, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną (200 dawek)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	CORTARE, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną (400 dawek)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	30%
	CORTARE, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną (400 dawek)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	CORTARE, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną (400 dawek)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	nd.	30%
	CORTARE, aerozol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną (400 dawek)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Budezonid	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg		200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg (z komorą inhalacyjną)		200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	30%

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Budair, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg (z komorą inhalacyjną)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 200 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich Zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	30%
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 200 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 400 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	30%
	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 400 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	NEPLIT EASYHALER 100, proszek do inhalacji, 100 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	30%
	NEPLIT EASYHALER 100, proszek do inhalacji, 100 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	NEPLIT EASYHALER 100, proszek do inhalacji, 200 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	30%
	NEPLIT EASYHALER 100, proszek do inhalacji, 200 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	NEPLIT EASYHALER 100, proszek do inhalacji, 400 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	30%
	NEPLIT EASYHALER 100, proszek do inhalacji, 400 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w niskich dawkach	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	ryczałt

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w średnich dawkach	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	ryczałt
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	ryczałt
	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacię płynne do nebulizacji w wysokich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	30%
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 g/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	30%
	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Ribuspil, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg (z ustnikiem)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	30%
	Ribuspil, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg (z ustnikiem)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Ribuspil, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg (z komorą inhalacyjną)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	30%
	Ribuspil, aerozol wziewny, roztwór, 200 µg (z komorą inhalacyjną)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	TAFEN NOVOLIZER 200 (BUDELIN NOVOLIZER 200), proszek do inha-	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskład-	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	30%

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Cyklozoniid	lacji, 200 µg +inhal. Novolizer	nikowe - proszki i aerozole	dzień wydania decyzji		
	TAFEN NOVOLIZER 200 (BUDELIN NOVOLIZER 200), proszek do inhalacji, 200 µg +inhal. Novolizer	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	TAFEN NOVOLIZER 200 (BUDELIN NOVOLIZER 200), proszek do inhalacji, 200 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wirusowe zapalenie krtani u dzieci	30%
	TAFEN NOVOLIZER 200 (BUDELIN NOVOLIZER 200), proszek do inhalacji, 200 µg	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg (120 dawek)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg (60 dawek)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg (120 dawek)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg (60 dawek)	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
Mometazon	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
Długo działające leki będące agonistami receptorów β2-adrenergicznych w połączeniu z wziewnymi kortykosteroidami (LABA+ICS)					
Budezoniid + Formoterol	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg + µg/dawkę inhalacyjną	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg + µg/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg + µg/dawkę inhalacyjną	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Flutykazon + Salmeterol	SERETIDE 125, aerozol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	SERETIDE 250, aerozol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	SERETIDE 50, aerozol wziewny, zawiesina, 50+25 µg	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	SERETIDE DYSK 100, proszek do inhalacji, 100+50 µg	199.1, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	SERETIDE DYSK 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	SERETIDE DYSK 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	199.3, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
Baklometazon + formoterol	Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, (0,1 mg+6 µg)/dawkę inhalacyjną	199.2, Wziewne leki beta-2- adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
Leki przeciwcholinergiczne					
Ipratropium	Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 mcg/ml	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2- adrenergicznymi o krótkim działaniu	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 mcg	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2- adrenergicznymi o krótkim działaniu	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
	Steri-Neb Ipratropium roztwór do nebulizacji,	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne	Astma, przewlekła obturacyjna choro-	nd.	ryczałt

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	250 mcg/ml (amp. a 1 ml)	o krótkim działaniu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi	ba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli		
	Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml (amp. a 2 ml)	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
Leki przeciwcholinergiczne + krótko działające leki będące agonistami receptorów β2-adrenergicznych					
Fenoterol + bromek ipratropium	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu – produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	ryczałt
Leki przeciwleukotrienowe					
Montelukastum	Asmenol, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Asmenol, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Asmenol, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	ASTMIREX, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	ASTMIREX, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	ASTMIREX, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
		leukotrienowych			
	Astmodil, tabl. powl., 10 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Drimon, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Drimon, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Drimon, tabl. powl., 10 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Eonic, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Eonic, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Eonic, tabl. powl., 10 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Milukante, tabl. powl., 10 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choro-	nd.	30%

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	ba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Monkasta, tabl. powł., 10 Mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	MONTELAK, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	MONTELAK, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	MONTELAK, tabl. powł., 10 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montelukast Sandoz, tabl. powł., 10 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
		leukotrienowych			
	Montelukast STADA, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montelukast STADA, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montelukast STADA, tabl. do rozgryzania i żucia, 10 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montespir, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montespir, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montespir, tabl. powl., 10 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montessan, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montessan, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montessan, tabl. powl., 10 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynoflowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montest , tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki dostne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choro-	nd.	30%

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
	Montest , tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	ba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Montest , tabl. powł., 10 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Promonta, tabl. powł., 10 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Spirokast, tabl. powł., 10 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych 204.0, Inne leki dostępne stosowane	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
		leukotrienowych			
	VIZENDO 10 mg, tabl. powł., 10 mg	204.0, Inne leki dostępne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	VIZENDO 4 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	204.0, Inne leki dostępne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%
	VIZENDO 5 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	204.0, Inne leki dostępne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	nd.	30%

4.3 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend w zastosowanej strategii wyszukiwania

4.3.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 149. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	omalizumab	803
2	xolair[tw]	74
3	1 OR 2	807
4	asthma	126437
5	3 AND 4	567
6	randomized controlled trial[pt]	325112
7	random allocation[mh]	74107
8	random*[tiab]	606620
9	controlled[tiab]	414253
10	clinical trial[pt]	672823
11	validation studies[pt]	55257
12	comparative study[pt]	1568716
13	evaluation studies[pt]	163802
14	cohort studies[mh]	1165133
15	case-control studies[mh]	548354
16	cohort[tiab]	191744
17	"case-control"[tiab]	63731
18	prospective[tiab]	301751
19	observational[tiab]	58275
20	pragmatic trial[tw]	130
21	pragmatic trials[tw]	147
22	practical clinical trial[tw]	19
23	"comparative effectiveness"[all]	2424
24	evidence based practice[mh]	50373

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
25	product surveillance, postmarketing[mh]	9567
26	registries[mh]	46746
27	registry[tw]	42088
28	registries[tw]	49689
29	6-28/OR	3831462
30	5 AND 29	256

Tabela 150. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie Em-Base przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	omalizumab	2642
2	xolair	701
3	1 OR 2	2642
4	asthma	152852
5	3 AND 4	2018
6	[randomized controlled trial]/lim	228101
7	random*:ab,ti	595849
8	controlled:ab,ti	408943
9	randomization:de	32920
10	'clinical trial'/exp	711000
11	'validation study'/exp	15321
12	'comparative study'/exp	479774
13	'evaluation'/exp	60663
14	'case control study'/exp	39944
15	cohort:ab,ti	224806
16	'case-control':ab,ti	64442
17	'cohort analysis'/exp	97095
18	prospective:ab,ti	325626
19	observational:ab,ti	65483

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
20	'pragmatic trial':ab,ti	136
21	'pragmatic trials':ab,ti	142
22	'practical clinical trial':ab,ti	16
23	'comparative effectiveness'/exp	3533
24	'evidence based practice':de	17180
25	'postmarketing surveillance':de	3908
26	registries:de	0
27	registry:ab,ti	48505
28	registries:ab,ti	10236
29	6-28/OR	2219455
30	5 AND 29	979

* w każdym z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 151. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	(omalizumab) in Trials	245
2	(xolair) in Trials	35
3	(1 OR 2)	249
4	asthma in Trials	19366
5	(3 AND 4)	212

4.3.2 Strategia wyszukiwania badań wtórnych

Tabela 152. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	omalizumab	803
2	xolair[tw]	74
3	1 OR 2	807
4	asthma	126437
5	3 AND 4	567

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
6	meta-analysis[ptyp]	32867
7	systematic[sb]	178703
8	6 OR 7	179086
9	5 AND 8	37

Tabela 153. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	omalizumab	2642
2	xolair	701
3	1 OR 2	2642
4	asthma	152852
5	3 AND 4	2018
6	[meta analysis]/lim	50758
7	[systematic review]/lim	51278
8	6 OR 7	79884
9	5 AND 8	60

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 154. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane i CRD.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	omalizumab in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments	19
2	xolair in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments	7
3	1 OR 2	20
4	asthma in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments	1206
5	3 AND 4	17

4.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej

- Niven 2008 (ETOPA)** Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med.* 2008;102(10):1371-1378.
- Ayres 2004 (ETOPA)** 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.
- Humbert 2005 (IN-NOVATE)** 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 (IN-NOVATE)** 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.
- Rubin 2012 (QUALITX)** Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma.* 2012;49(3):288-293.
- 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.
- 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.
- Bousquet 2011 (EXALT)** 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.
- Siergiejko 2011 (EXALT)** Siergiejko Z, Świebocka 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.
- 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.

4.5 Publikacje włączone do oceny efektywności praktycznej

- Bruselle 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.
- 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.
- Schumann 2011** Schumann C, Kropf C, Wibmer 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.
- Vennera 2012** Vennera MDC, Pérez De Llano L, Bardagí 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.

4.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

<p>Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. <i>J Asthma</i> 2012; 49(2):144-152.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja: chorzy otrzymujący średnie dawka kortykosteroidów + LABA; populacja z umiarkowaną do ciężkiej astmą bez możliwości oceny podgrupy chorych z ciężką chorobą.</p>
<p>Boulet L, Chapman K, Cote J, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. <i>Am. J. Respir. Crit. Care Med.</i> 1997;155(6):1835-1840.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja: pacjenci z łagodną astmą wymagającą jedynie LABA.</p>
<p>Braunstaal GJ, Leo J, Thirlwell J, Peachey G, Maykut R. Uncontrolled persistent allergic asthma in practice: eXpeRIence registry baseline characteristics. <i>Curr Med Res Opin</i> 2011; 27(4):761-767.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak oceny efektywności omalizumabu, jedynie przekrojowa charakterystyka chorych włączonych do rejestru.</p>
<p>Broder MS, Chang EY, Ory C, Kamath T, Sapra S. Adherence and persistence with omalizumab and fluticasone/salmeterol within a managed care population. <i>Allergy Asthma Proc</i> 2009; 30(2):148-157.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych: brak oceny efektywności klinicznej omalizumabu, jedynie ocena stosowania się chorych do przepisanych różnych schematów leczenia.</p>
<p>Broder MS, Zazzali JL, Chang E, Yegin A. Concomitant asthma medication use by patients receiving omalizumab 2003-2008. <i>J Asthma</i> 2011; 48(10):1058-1062.</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych: brak oceny efektywności klinicznej omalizumabu, przedstawiono ocenę liczby oraz rodzaju dodatkowego leczenia stosowanego razem z omalizumabem.</p>
<p>Brodie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. <i>Arch Dis Child</i> 2012.</p>	<p>Nieodpowiedni rodzaj badania: badanie obserwacyjne o liczebności poniżej 50 chorych, co było niezgodne z przyjętą w analizie metodyką.</p>
<p>Buhl R, Hanf G, Solèr M, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. <i>Eur. Respir. J.</i> 2002;20(5):1088-1094.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci z umiarkowaną oraz ciężką astmą, otrzymujący średnie i wysokie dawki ICS.</p>
<p>Buhl R, Solèr M, Matz J, et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. <i>Eur. Respir. J.</i> 2002;20(1):73-78.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci z umiarkowaną oraz ciężką astmą, otrzymujący średnie i wysokie dawki ICS.</p>
<p>Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2001;108(2):184-190.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci z ciężką astmą, jednak otrzymywali średnie dawki ICS; choroba nie była kontrolowana.</p>
<p>Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, Gruchalla RS, Kattan M, Teach SJ, Pongracic JA, Chmiel JF, Steinbach SF, Calatroni A, Togias A, Thompson KM, Szefer SJ, Sorkness CA. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. <i>N Engl J Med</i> 2011; 364(11):1005-1015.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja: dzieci w wieku 6-20 lat, brak analizy w podgrupie wiekowej od 12 lat wzwyż, ponadto nieokreślona ciężkość astmy.</p>
<p>Corren J, Wood RA, Patel D, Zhu J, Yegin A, Dhillon G, Fish JE. Effects of omalizumab on changes in pulmonary function induced by controlled cat room challenge. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2011; 127(2):398-405.</p>	<p>Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: chorzy z umiarkowaną astmą, z uczuleniem na kocię alergeny, ocena wpływu omalizumabu na odpowiedź na kocię alergeny</p>
<p>Costello RW, Long DA, Gaine S, Mc Donnell T, Gilmartin JJ, Lane SJ. Therapy with omalizumab for patients with severe allergic asthma improves asthma control and reduces overall healthcare costs. <i>Ir J Med Sci</i> 2011; 180(3):637-641.</p>	<p>Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie retrospektywne.</p>

Cruz AA, Lima F, Sarinho E, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin. Exp. Allergy*. 2007;37(2):197-207.

Dal Negro RW, Guerriero M, Micheletto C, Tognella S, Visconti M. Changes in total IgE plasma concentration measured at the third month during anti-IgE treatment predict future exacerbation rates in difficult-to-treat atopic asthma: a pilot study. *J Asthma* 2011; 48(5):437-441.

di Domenico M, Polverino M, de Rosa C, Ricci V, Bisogno A, Capasso A. Xolair: A new monoclonal drug anti-IgE antibody for the treatment of allergic asthma. *Biomedical Research* 2011; 22(1):111-119.

Domingo C, Moreno A, Amengual MJ, Monton C, Suarez D, Pomares X. Omalizumab in the management of oral corticosteroid-dependent IGE-mediated asthma patients. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(1):45-53.

Eckman JA, Sterba PM, Kelly D, Alexander V, Liu MC, Bochner BS, MacGlashan Jr DW, Saini SS. Effects of omalizumab on basophil and mast cell responses using an intranasal cat allergen challenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 125(4):889-895.e887.

Eisner MD, Yeglin A, Trzaskoma B. Severity of asthma score predicts clinical outcomes in patients with moderate to severe persistent asthma. *Chest* 2012; 141(1):58-65.

Fahy J, Fleming H, Wong H, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late- phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;155(6):1828-1834.

Finn A, Gross G, van Bavel J, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;111(2):278-284.

Gibson PG, Taramcaraz P, McDonald VM. Use of omalizumab in a severe asthma clinic. *Respirology* 2007; 12 Suppl 3:S35-44; discussion S45-37.

Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2004;34(4):632-638.

Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy* 2009; 64(1):81-84.

Kardos P, Wittchen HU, Mhlig S, Ritz T, Buhl R, Rabe K, Klotsche J, Riedel O. Controlled and uncontrolled allergic asthma in routine respiratory specialist care a clinica epidemiological study in Germany. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(9):1835-1847.

Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2009;39(2):271-279.

Nieodpowiednia populacja : badanie skupiało się na pacjentach chorych na astmę, równocześnie zarażonych chorobą pasożytniczą lub ryzykiem zarażenia. Celem badania była ocena wpływu leczenia omalizumabem na infekcję pasożytniczą; badanie przeprowadzono w Salwatorze, w populacji o innym narażeniu na infekcje pasożytnicze w porównaniu do Polski.

Nieodpowiedni rodzaj badania: badanie obserwacyjne o liczebności poniżej 50 chorych, co było niezgodne z przyjętą w analizie metodyką.

Nieodpowiedni rodzaj badania: opis serii przypadków.

Nieodpowiedni rodzaj badania: badanie obserwacyjne o liczebności poniżej 50 chorych, co było niezgodne z przyjętą w analizie metodyką.

Nieodpowiednia populacja: chorzy z uczuleni na alergeny sierści kota, z nieżytem nosa oraz z brakiem lub obecnością łagodnej astmy.

Nieodpowiednia populacja: pacjenci z astmą umiarkowaną do ciężkiej, brak możliwości oceny podgrupy z ciężką astmą, niewielki odsetek chorych otrzymywał stale ICS.

Nieodpowiednia populacja: chorzy z łagodną astmą.

Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci z ciężką astmą, jednak otrzymywali średnie dawki ICS; choroba nie była kontrolowana.

Nieodpowiedni rodzaj badania: ocena serii przypadków.

Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: leczenie wysoką dawką ICS, choć tylko około 46% pacjentów otrzymywało LABA; pacjenci z ciężką astmą.

Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej astmą oraz nieżytem nosa, pacjenci w 3 stopniu leczenia.

Brak poszukiwanych punktów końcowych: badanie opisuje przekrojowo chorych z niemieckiego rejestru, nie przedstawiono oceny efektywności omalizumabu.

Nieodpowiednia populacja: pacjenci z łagodnym do umiarkowanego, alergicznym nieżytem dróg oddechowych wraz z sezonową astmą (pacjenci z ciężką astmą wykluczeni). Badania nie włączono do oceny bezpieczeństwa, gdyż populację stano-

Korn S, Schumann C, Kropf C, Stoiber K, Thielen A, Taube C, Buhl R. Effectiveness of omalizumab in patients 50 years and older with severe persistent allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(4):313-319.

Kourtis G, Rucco AS, Loconte F, Caiaffa MF, Macchia L. Omalizumab in severe allergic asthma: efficacy assessment by comparison of symptom score and peak expiratory flow values before and after therapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20(5):451-452.

Lafeuille MH, Dean J, Zhang J, Duh MS, Gorsh B, Lefebvre P. Impact of omalizumab on emergency-department visits, hospitalizations, and corticosteroid use among patients with uncontrolled asthma. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2012.

Lafeuille MH, Duh MS, Zhang J, Wertz D, Gu T, Swensen A, Lefebvre P. Concomitant asthma medication use in patients receiving omalizumab: results from three large insurance claims databases. *J Asthma* 2011; 48(9):923-930.

Lanier BQ, Corren J, Lumry W, et al. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):154-159.

Long AA, Fish JE, Rahmaoui A, Miller MK, Bradley MS, Taki HN, Demeo AN, Tilles SA, Szeffler SJ. Baseline characteristics of patients enrolled in EXCELS: a cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103(3):212-219.

Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104(2):188-196.

Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, Zeldin RK. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2):383-389.

Menzella F, Facciolo N, Piro R, Formisano D, Roggeri A, Simonazzi A, Castagnetti C, Carbonelli C, Zucchi L. Clinical and pharmacoeconomic aspects of omalizumab: A 4-year follow-up. *Ther Adv Respir Dis* 2012; 6(2):87-95.

Miller DP, Tom G, Rasouliyan L, Chippis B. Patient-reported outcomes among omalizumab and salmeterol/fluticasone combination therapy patients. *J Asthma* 2009; 46(2):179-185.

Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Thielen A, Thirlwell J, Maykut R, Peachey G. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med* 2010; 104(9):1381-1385.

Molimard M, de Blay F, Didier A, Le Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair (registered trademark)) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir Med* 2008; 102(1):71-76.

Noga O, Hanf G, Brachmann I, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;117(6):1493-1499.

Noga O, Hanf G, Kunkel G, Kleine-Tebbe J. Basophil histamine release decreases during omalizumab therapy in allergic asthmatics. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2008;146(1):66-70.

wili pacjenci z dwoma różnymi schorzeniami oraz omalizumab podawany był wraz z swoistą immunoterapią (Depigoid).

Nieodpowiedni rodzaj badania: analiza dwóch badań obserwacyjnych w celu oceny omalizumabu u chorych powyżej 50 roku życia.

Opracowanie wtórne: doniesienie prasowe w formie krótkiej notki, opis nowej metody analizy retrospektywnej na przykładzie pojedynczego przypadku

Nieodpowiedni rodzaj badania: badanie retrospektywne.

Nieodpowiedni rodzaj badania: badanie retrospektywne.

Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci z ciężką astmą, jednak otrzymywali średnie dawki ICS; choroba nie była kontrolowana.

Nieodpowiednia populacja: pacjenci z astmą umiarkowaną do ciężkiej, brak możliwości oceny podgrupy z ciężką astmą, niewielki odsetek chorych otrzymywał stale ICS.

Nieodpowiedni rodzaj badania: analiza łączna danych z 5 innych badań.

Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: chorzy z astmą przynajmniej umiarkowaną, brak wyników w podgrupie z astmą ciężką

Nieodpowiedni rodzaj badania: badanie obserwacyjne o liczebności poniżej 50 chorych, co było niezgodne z przyjętą w analizie metodyką.

Nieodpowiedni rodzaj badania: ocena retrospektywną przekrojową, oprócz tego populacja z astmą umiarkowaną do ciężkiej.

Nieodpowiedni rodzaj badania: analiza danych z dwóch badań obserwacyjnych.

Nieodpowiednia interwencja – około 31% chorych otrzymywało omalizumab w dawce niezgodnej z zarejestrowaną, brak wyników w podgrupie ze standardowym dawkowaniem.

Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej astmą oraz nieżytem nosa, pacjenci w 3 stopniu leczenia.

Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania

Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003;131(1):46-52.

Nomemie L, Verpilleux MP, Ballouard K. [Badly controlled severe persistent asthma: an additional new treatment]. *Soins* 2006;(711):19-21.

Nopp A, Johansson SG, Adedoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy* 2010; 65(1):56-60.

Nopp A, Johansson SGO, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. CD-sens and clinical changes during withdrawal of Xolair after 6 years of treatment. *Allergy.* 2007;62(10):1175-1181.

Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. *Respirology.* 2009;14(8):1156-1165.

Ohta K, Yamamoto M, Sato N, Ikeda K, Miyamoto T. One year treatment with omalizumab is effective and well tolerated in Japanese Patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Allergol Int* 2010; 59(2):167-174.

Pace E, Ferraro M, Bruno A, Bousquet J, Gjomarkaj M. Anti-inflammatory effects of seven years treatment with Omalizumab in severe uncontrolled asthmatics. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2010; 65(11):1495-1496.

Pelaia G, Gallelli L, Romeo P, Renda T, Busceti MT, Proietto A, Grembiale RD, Marsico SA, Maselli R, Vatrella A. Omalizumab decreases exacerbation frequency, oral intake of corticosteroids and peripheral blood eosinophils in atopic patients with uncontrolled asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49(12):713-721.

Perez Pimiento A, Bueso Fernandez A, Garcia Loria J, Rodriguez Cabrerros MI, Mosquera MR, Garcia Cubero A. Effect of omalizumab treatment in a baker with occupational asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(6):490-491.

Rafi A, Do LT, Katz R, Sheinkopf LE, Simons CW, Klaustermeyer W. Effects of omalizumab in patients with food allergy. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(1):76-83

Rottem M. Omalizumab reduces corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life experience in Israel. *J Asthma* 2012; 49(1):78-82.

Schaper C, Glaser S, Felix SB, Gogolka A, Koch B, Krull M, Ewert R, Noga O. Omalizumab treatment and exercise capacity in severe asthmatics - results from a pilot study. *Respir Med* 2011; 105(1):3-7.

Shimizu Y, Dobashi K, Fueki N, Fueki M, Okada T, Tomioka S, Makino S, Mori M. Changes of immunomodulatory cytokines associated with omalizumab therapy for severe persistent asthma. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 2011; 25(2):177-186.

Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. *Pediatrics.* 2004;113(4):e308-312.

Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2001;18(2):254-261.

leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci z umiarkowaną oraz ciężką astmą, otrzymujący średnie i wysokie dawki ICS.

Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci z umiarkowaną oraz ciężką astmą, otrzymujący średnie i wysokie dawki ICS.

Opracowanie wtórne w języku francuskim.

Nieodpowiednia populacja: pacjenci z umiarkowaną, dobrze kontrolowaną astmą.

Nieodpowiednia populacja: pacjenci z umiarkowaną, dobrze kontrolowaną astmą. Brak wyników oceny bezpieczeństwa.

Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci wyłącznie rasy azjatyckiej, z niekontrolowaną astmą, jednak otrzymujący leczenie zarówno 3 jak i 4 stopnia.

Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci wyłącznie rasy azjatyckiej, z niekontrolowaną astmą, jednak otrzymujący leczenie zarówno 3 jak i 4 stopnia

Nieodpowiedni rodzaj badania: analiza 7 chorych z umiarkowaną do ciężkiej astmą, również brak oceny poszukiwanych punktów końcowych.

Nieodpowiedni rodzaj badania: badanie obserwacyjne o liczebności poniżej 50 chorych, co było niezgodne z przyjętą w analizie metodyką.

Nieodpowiedni rodzaj badania: opis pojedynczego przypadku.

Nieodpowiedni rodzaj badania: opis serii przypadków.

Nieodpowiedni rodzaj badania: badanie retrospektywne.

Nieodpowiedni rodzaj badania: badanie obserwacyjne o liczebności poniżej 50 chorych, co było niezgodne z przyjętą w analizie metodyką.

Nieodpowiedni rodzaj badania: opis serii przypadków.

Nieodpowiednia populacja: dzieci w wieku 6-12 lat.

Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania

Steiss JO, Schmidt A, Lindemann H, Rudloff S, Staatz A, Strohnner P, Becher G, Nahrlich L, Zimmer KP. Monitoring of omalizumab therapy in children and adolescents. *Allergologie* 2010; 33(10):421-428.

Steiss JO, Strohnner P, Zimmer KP, Lindemann H. Reduction of the total IgE level by omalizumab in children and adolescents. *J Asthma* 2008; 45(3):233-236.

Sthoeger ZM, Eliraz A, Asher I, Berkman N, Elbirt D. The beneficial effects of Xolair (omalizumab) as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available treatment (GINA 2002 step IV)--the Israeli arm of the INNOVATE study. *Isr. Med. Assoc. J.* 2007;9(6):472-475.

Storms W, Bowdish MS, Farrar JR. Omalizumab and asthma control in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a 6-year pragmatic data review. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33(2):172-177.

Tzortzaki EG, Georgiou A, Kampas D, Lemessios M, Markatos M, Adamidi T, Samara K, Skoula G, Damianaki A, Schiza S, Tzanakis N, Siafakas NM. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean "real-life" experience. *Pulm Pharmacol Ther* 2012; 25(1):77-82.

van Rensen ELJ, Evertse CE, van Schadewijk WAAM, et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. *Allergy*. 2009;64(1):72-80.

Velling P, Skowasch D, Pabst S, Jansen E, Tuleta I, Grohe C. Improvement of quality of life in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: one year follow-up of omalizumab therapy. *Eur J Med Res* 2011; 16(9):407-410.

Verma P, Randhawa I, Klaustermeier WB. Clinical efficacy of omalizumab in an elderly veteran population with severe asthma. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32(5):346-350.

Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59(7):709-717.

Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez P. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. *Allergy*. 2009;64(12):1780-1787.

Wittchen HU, Muhlig S, Klotsche J, Buhl R, Kardos P, Ritz T, Riedel O. Omalizumab versus "Usual Care": Results from a Naturalistic Longitudinal Study in Routine Care. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 159(1):83-93.

Zietkowski Z, Skiepkowski R, Tomasiak-Lozowska MM, Bodzenta-Lukaszyk A. Anti-IgE therapy with omalizumab decreases endothelin-1 in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma. *Respiration* 2010; 80(6):534-542.

Zietkowski Z, Skiepkowski R, Tomasiak-Lozowska MM, Lenczewska D, Bodzenta-Lukaszyk A. RANTES in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma during omalizumab therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154(1):25-32.

leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci z umiarkowaną oraz ciężką astmą, otrzymujący średnie i wysokie dawki ICS.

Nieodpowiedni rodzaj badania: opis serii przypadków.

Nieodpowiedni rodzaj badania: opis serii przypadków.

Nieodpowiednia populacja: subpopulacja pacjentów z badania *INNOVATE* pochodząca z ośrodków w Izraelu.

Nieodpowiednia populacja: umiarkowana do ciężkiej astma, bez możliwości oceny w podgrupie z ciężką chorobą.

Nieodpowiedni rodzaj badania: próba retrospektywna.

Nieodpowiednia populacja: pacjenci z alergiczną astmą, nie wymagający leczenia poza doraźnymi krótko działającymi beta₂-mimetykami; w publikacji nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa.

Nieodpowiedni rodzaj badania: badanie obserwacyjne o liczebności poniżej 50 chorych, co było niezgodne z przyjętą w analizie metodyką.

Nieodpowiednia populacja: umiarkowana do ciężkiej astma, bez możliwości oceny w podgrupie z ciężką chorobą.

Nieodpowiednia populacja: brak możliwości oceny podgrupy pacjentów z ciężką astmą alergiczną niekontrolowaną pomimo zastosowania leczenia 4 stopnia według wytycznych GINA: pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej astmą oraz nieżytem nosa, pacjenci w 3 stopniu leczenia.

Nieodpowiedni rodzaj badania – analiza dodatkowa dla badania *INNOVATE*, w której oceniano relacje pomiędzy wyjściowym stężeniem IgE a odpowiedzią na terapię omalizumabem.

Nieodpowiednia populacja: umiarkowana do ciężkiej astma, bez możliwości oceny w podgrupie z ciężką chorobą, leczenie 3 oraz 4 stopnia wg GINA.

Nieodpowiedni rodzaj badania: badanie obserwacyjne o liczebności poniżej 50 chorych, co było niezgodne z przyjętą w analizie metodyką, ponadto chorzy ze stabilną chorobą, bez zaostżeń i dodatkowego leczenia.

Nieodpowiedni rodzaj badania: badanie obserwacyjne o liczebności poniżej 50 chorych, co było niezgodne z przyjętą w analizie metodyką, ponadto chorzy ze stabilną chorobą, bez zaostżeń i dodatkowego leczenia.

4.7 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej

4.7.1 Badania z randomizacją

Tabela 155. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chanez 2010.

Chanez 2010 (NCT00454051)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	6 (Francja)
Okres obserwacji	16 tygodni (faza z randomizacją)
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono
Analiza statystyczna	ocena wyższości omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana od wartości wyjściowej ekspresji FcεRI na komórkach bazofili oraz pDC2 obecnych we krwi, po 16 tyg. leczenia (nie uwzględniono w niniejszej analizie) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena objawów astmy Kontrola astmy (kryteria ANAES) Ocena efektywności GETE wykonana przez badaczy Zaostrzenia astmy Działania niepożądane
Interwencja i komparatory	

Faza z randomizacją:

- omalizumab (OMA) + BSC:** w dawce dopasowanej do poziomu IgE w surowicy i masy ciała chorego, dostarczony w postaci sterylnego, 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)

Leczenie towarzyszące: dozwolone (nie sprecyzowano jakie konkretnie)

Chanex 2010 (NCT00454051)
Populacja
Kryteria włączenia

- ciężka, niekontrolowana przewlekła astma alergiczna
- wiek ≥ 18 lat
- dodatnia wartość testu skórniego punktowego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergenów
- całkowity poziom przeciwciał w surowicy ≥ 30 i ≤ 700 IU/ml
- $FEV_1 < 80\%$ 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 $\mu\text{g}/\text{dzień}$ dipropionianu beklometazonu lub jego równoważnika) i długo działających β_2 -mimetyków
- odpowiedni poziom IgE w surowicy i masa ciała wg tabel dawkowania omalizumabu

Kryteria wykluczenia

- 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 alergologia
- niekontrolowane choroby przewlekłe, w tym rak
- wcześniejsza terapia omalizumabem

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni % wartości należnej FEV1 (SD)	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	Średnia dawka BDP (lub równoważnik) (SD) [$\mu\text{g}/\text{dzień}$]
OMA + BSC	20	6 (30%)	45,7 (13,30)	61,3% (14,83%)	202,0 (129,12)	3712 (1042,7)
PBO + BSC	11	6 (54,5%)	50,6 (16,31)	66,6% (11,38%)	253,3 (189,03)	3272 (1348,4)

Wyjściowe różnice między grupami

brak danych

Chanaz 2010 (NCT00454051)

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Populacja ITT - ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia
OMA + BSC	20	20	20	3 (15,0%)
PBO + BSC	11	11	11	3 (27,3%)
łącznie	31	31	31	6 (19,5%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna (OMA + BSC vs PBO + BSC, odpowiednio n = 20 i n = 11)

- objawy astmy uległy większej poprawie w grupie omalizumabu w porównaniu do kontroli w większości ocenianych parametrów, z wyjątkiem zużycia ratunkowych SABA oraz wyniku porannego PEF, jednak w żadnym przypadku nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w porównaniu do kontroli
- kontrolę choroby (wynik 0 ANAES) w 16. tyg. leczenia uzyskało 5 (25%) chorych otrzymujących omalizumab oraz 1 (9,1%) z grupy kontrolnej; wyjściowo żaden chory nie uzyskiwał takiej kontroli
- mediana zmiany od wartości wyjściowej wyniku FEV₁ wyniosła 2,6% (zakres: -10; 60) w grupie omalizumabu oraz 1,7% (zakres: -19; 7) w grupie placebo; różnice nie były znamienne statystycznie (p = 0,312)
- odsetek chorych bez zaostrzeń choroby wyniósł 45% oraz 63,6% odpowiednio dla grup omalizumabu i kontrolnej
- odsetek chorych odpowiadających na leczenie (GETE) wyniósł 47% (8/17) oraz 33,3% (3/9), odpowiednio w grupie omalizumabu oraz kontrolnej

Bezpieczeństwo (OMA + BSC vs PBO + BSC, odpowiednio n = 20 i n = 11)

- ≥ 1 działanie niepożądane: 55% vs 63,6%
- najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (15% vs 9,1%), nieżyt nosa (15% vs 9,1%) i choroba refluksowa przełyku (10% vs 9,1%)
- przedwczesne zakończenie leczenia: n = 3 (15,0%) vs n = 3 (27,3%)
 - AEs: n = 1 vs n = 2
 - złamanie warunków protokołu: n = 1 vs n = 1
 - wycofanie zgody: n = 1 vs n = 0

Uwagi

- randomizacja centralna, stratyfikacja ze względu na ośrodek, w stosunku 2:1 do grup omalizumab vs kontrola
- randomizacji poddano 31 pacjentów (populacja ITT, chorzy którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku), (n = 20 w grupie omalizumabu, oraz n = 11 w grupie otrzymującej placebo), 25 (80,6%) ukończyło badanie
- 19,4% pacjentów przerwało leczenie

Tabela 156. Charakterystyka (critical appraisal) badania ETOPA.

ETOPA (Ayres 2010, Niven 2008)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)		
Zaślepienie	brak		
Skala Jadad	1 (R 1; B 0; W 0)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	49	Sponsor	Novartis Pharma AG
Okres obserwacji	52 tygodnie		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono		
Analiza statystyczna	ocena wyższości omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<p>Główne:</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>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> roczna liczba klinicznie istotnych przypadków zaostrzeń astmy poranna wartość FEV₁ użycie ratunkowego salbutamolu ocena objawów (punktacja Wasserfallena) bezpieczeństwo <p><i>W publikacji Niven 2008 (analiza podgrupy pacjentów z ciężką astmą) przedstawiono dodatkowo ocenę jakości życia pacjentów za pomocą kwestionariusza Mini-AQLQ</i></p>		
Interwencja i komparatory			
	<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><u>Leczenie towarzyszące:</u> salbutamol jako lek ratunkowy</p>		
Populacja			
Kryteria włą-	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła (powyżej 2 lat); umiarkowana do ciężkiej, alergiczna astma (według wytycz- 		

ETOPA (Ayres 2010, Niven 2008)

Wskazania	nych NHLBI) – w analizie w publikacji <i>Niven 2008</i> uwzględniano jedynie chorych z ciężką astmą					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 12-75 lat • słaba kontrola choroby (≥ 1 nagłych wizyt/hospitalizacji oraz ≥ 1 przypadków konieczności użycia dodatkowych doustnych kortykosteroidów w przeciągu minionego roku) • dodatni wynik skórnoego 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 µg/dzień (osoby w wieku < 18 lat) lub ≥ 800 µg/dzień (osoby dorosłe) – w podgrupie pacjentów analizowanej w publikacji <i>Niven 2008</i>, dawka tego leku wynosiła > 1000 µg 					
Charakterystyka populacji*	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość równoważnika dawki dipropionianu beklometazonu (SD) [µg/dzień]	Średnia wartość FEV ₁ (% wartości należnej) (SD)	Średnia ocena objawów astmy Wasserfallena (SD)
OMA + BSC	115	29 (25,2%)	38,7 (15,52)	90,4 (21,1)	65,6 (20,45)	19,1 (10,2)
BSC	49	15 (30,6%)	39,3 (13,39)	91,0 (22,8)	64,1 (19,17)	17,5 (9,44)
Wyjściowe różnice między grupami*	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					

ETOPA (Ayres 2010, Niven 2008)

Liczba chorych*:	Chorzy poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej (0-12 tyg.)	Ocena bezpieczeństwa (0-12 tyg.)
OMA + BSC	115	115 (100%)	nd.
BSC	49	49 (100%)	nd.
łącznie	164	164 (100%)	nd.

Wyniki*
Skuteczność kliniczna (OMA + BSC vs BSC, odpowiednio n = 115 i n = 49)

- roczna częstość zaostrzeń astmy: 1,26 vs 3,06; RR = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,58), p < 0,001
- ADRI: 5,61 vs 9,40; RR = 0,60 (95% CI: 0,38; 0,94), p < 0,05
- % wartości należnej FEV₁: 71% vs 60%, p < 0,001
- ocena objawów astmy Wasserfallena: -6,7 vs 0,5, p < 0,05
- całkowita punktacja Mini-AQLQ: 1,32 vs 0,17, p < 0,001

Analiza chorych odpowiadających na leczenie omalizumabem wg oceny Mini-AQLQ (OMA + BSC vs BSC, odpowiednio n = 71 i n = 49)

- roczna częstość zaostrzeń astmy: 1,12 vs 3,06, p < 0,001
- ADRI: 4,71 vs 9,40, p < 0,01
- % wartości należnej FEV₁: 73% vs 60%, p < 0,001
- ocena objawów astmy Wasserfallena: -8,1 vs 0,5, p < 0,001
- całkowita punktacja Mini-AQLQ: 1,81 vs 0,17, p < 0,001

Uwagi

- w badaniu nie podano szczegółowych informacji na temat sposobu randomizacji, przepływu chorych oraz nie zastosowano zaślepienia
- 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 Niven 2008

* dane dla publikacji Niven 2008, przedstawiającej analizę podgrupy pacjentów z ciężką astmą.

Tabela 157. Charakterystyka (critical appraisal) badania EXALT.

EXALT (Bousquet 2011, Siergiejo 2011)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R 2; B 0; W 1)
Liczba ośrodków	106 (14 krajów)
Okres obserwacji	32 tygodnie (faza z randomizacją)
Oszacowanie wielkości próby	tak, dla częstości odpowiedzi na leczenie
Analiza statystyczna	ocena wyższości omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania trwałej odpowiedzi wg GETE (badacze) ($100 \times [\text{liczba chorych odpowiadających w 16. i 32. tyg. leczenia} / \text{liczbę chorych odpowiadających na leczenie w 16. tygodniu z oceną po tym tygodniu}]$) <p>Dodatkowe:</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 należytnej 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 wyniku ACQ w 16 oraz 32 tygodniu • zmiana od wartości wyjściowej do 32 tyg. w liczbie wybudzeń nocnych w ciągu 2 tygodni przed ich oceną • ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	

Skryning: 7 dni

- leczenie ≥ 800 BDP/dziennie + LABA

Faza wstępna: 8 tygodni

- w ciągu pierwszych 4 tygodni terapia przeciw astmie była optymalizowana według wytycznych GINA 2004 i wprowadzano terapię 4. stopnia
- w kolejnych 4 tygodniach zabroniona była jakakolwiek zmiana dawkowania leków, a chorzy musieli wyka-

EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011)

zywać niewystarczającą kontrolę choroby pomimo wysokich dawek ICS (> 1000 µg BDP/dziennie lub równoważnik) i LABA

Faza z randomizacją:

- **omalizumab (OMA) + BSC:** 75-300 mg podawany co 4 tygodnie lub 225-375 mg co 2 tygodnie, zgodnie z tabelą dawkowania, opartej na masie ciała chorych i całkowitej ilości przeciwciał IgE + zoptymalizowana terapia przeciwko astmie
- **placebo (PBO) + BSC:** zoptymalizowana terapia przeciwko astmie

Leczenie towarzyszące: doustne kortykosteroidy (OCS), teofilina, kromony, leki przeciwleukotrienowe, jeśli stosowane w stabilnej dawce na > 4 tygodnie przed randomizacją; krótko działające β₂-mimetyków jako leki ratunkowe

Populacja						
Kryteria włączenia	<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 ≥ 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 β₂-mimetyków (LABA) w ciągu 3 lat przed skryningiem, z ≥ 1 ciężkim zaostrzeniem w poprzednim roku • masa ciała 20-150 kg 					
Kryteria wykluczenia	<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 odczuwającej 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 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	Średni % wartości należnej FEV ₁ (SD)	Średnia dawka BDP (lub ekwiwalent) (SD) [µg/dzień]
OMA + BSC	272	89 (32,7%)	45,6 (13,04)	233,3 (153,43)	63,0% (12,41%)	2049 (1005,9)

EXALT (Bousquet 2011, Siergiejo 2011)

PBO + BSC	128	52 (60,6%)	45,7 (12,57)	231,4 (149,86)	61,1% (13,37%)	1894 (953,0)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					
Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Populacja zgodna z podanym leczeniem	Populacja włączona do analizy skuteczności klinicznej z dopasowaniem	Populacja mITT (ocena skuteczności klinicznej)	Ocena bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia
OMA + BSC	271	275	273	272	274	22 (8,0%)
BSC	133	131	131	128	128	25 (191,1%)
łącznie	404	406	404	400	402	47 (11,6%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna (OMA + BSC vs BSC, odpowiednio n = 272 i n = 128)

- 349 chorych miało wykonaną ocenę GETE w 16. i 32. tyg. badania (omalizumab n = 258, kontrola n = 91)
- W grupie omalizumabu spośród chorych z odpowiedzią w 16. tyg., 171/187 (91,4%) odpowiadało również na leczenie w 32 tyg. (95% CI: 87,4%; 95,5%), prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 32. tyg. jeśli chory uzyskał taką w 16. tyg. było 10,7 (95% CI: 8,01; 14,27) razy wyższe niż prawdopodobieństwo uzyskania braku odpowiedzi. Dodatkowo, chorzy odpowiadający na omalizumab w 16. tyg. leczenia mieli 17,4 (95% CI: 8,64; 35,13) razy większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi w 32. tyg. niż chorzy nie odpowiadający w 16. tygodniu.
- Częstość trwałego braku odpowiedzi w grupie omalizumabu pomiędzy 16. a 32. tygodniem wynosiła 62,0% (44/71)
- Częstość trwałości odpowiedzi w grupie kontrolnej wyniosła 64,3% (95% CI: 46,5%; 82,0%), natomiast braku odpowiedzi 90,5% (95% CI: 83,2%; 97,7%)
- Odpowiedź na leczenie wg GETE w ocenie pacjentów uzyskało 193/262 (73,7%) chorych w 16. tyg. oraz 207/259 (79,9%) w 32. tyg. w grupie omalizumabu, oraz 33/94 (35,1%) i 29/103 (28,2%) w 16. i 32. tyg. w grupie kontrolnej
- Klinicznie istotne zaostrzenia choroby uległy zmniejszeniu o 43% w grupie omalizumabu w stosunku do kontroli ($p < 0,001$), natomiast ciężkie – o 44% ($p = 0,023$)
- Częstość hospitalizacji z powodu zaostrzeń uległa zmniejszeniu o 67% w grupie omalizumabu ($p = 0,037$), natomiast częstość wizyt ogółem o 60% ($p < 0,001$)
- W grupie chorych odpowiadających na leczenie w 16. tyg. badania, 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), $p = 0,003$
- W grupie chorych odpowiadających na leczenie w 16. tyg. badania, częstość ogólna wizyt wyniosła 0,22 oraz 0,48 odpowiednio w grupach omalizumabu oraz kontrolnej, częstość względna wyniosła 0,454 (95% CI: 0,227; 0,908), $p = 0,0026$
- W 16. tyg. leczenia odnotowano większy odsetek należnej FEV₁ w grupie omalizumabu w porównaniu do

EXALT (Bousquet 2011, Siergiejo 2011)

- kontroli (68,4% vs 64,8%, $p = 0,024$), podobnie w 32. tyg. (68,1% vs 63,7%, $p = 0,007$)
- Różnica w zmianie wartości FEV_1 (omalizumab vs kontrola) wyniosła 0,11 (95% CI: 0,01; 0,21) l, $p = 0,036$ w 16. tyg., oraz 0,13 (95% CI: 0,03; 0,23) l, $p = 0,011$ w 32. tyg.
 - Wynik ACQ uległ większej poprawie w grupie omalizumabu w stosunku do kontroli zarówno w 16., jak i 32. tyg. ($p < 0,001$)
 - Wśród chorych odpowiadających na leczenie w 16. tyg., zmiana od wartości wyjściowej ACQ wyniosła -1,03 (95% CI: -1,18; -0,88) w 16. tyg., oraz -1,13 (95% CI: -1,30; -0,95) w 32. tyg. 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. tyg. w kontroli
 - Zmiana liczby wybudzeń (w ciągu 2 tyg. przed oceną) od wartości wyjściowej wyniosła -4,05 (SD: 5,45) oraz -2,72 (SD: 5,38), $p = 0,039$
 - W dodatkowej analizie w podgrupie chorych korzystających z doustnych kortykosteroidów (Siergiejo 2011) odnotowano znacznie większe zmniejszenie ich dawki u chorych otrzymujących omalizumab, w porównaniu do kontroli: -45% vs 18,3%, $p = 0,002$. W 32. tyg. badania 37 (62,7%) chorych z grupy omalizumabu zmniejszyło/zakończyło stosowanie OCS, w porównaniu do 7 (30,4%) w grupie kontrolnej ($p = 0,013$). Poprawę punktów końcowych w grupie omalizumabu obserwowano bez względu na stosowanie OCS

Bezpieczeństwo (OMA + BSC vs BSC, odpowiednio $n = 274$ i $n = 128$)

- do najczęstszych działań niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli (13,9% vs 7,0%), ból głowy (12,4% vs 7,0%) i grypa (6,6% vs 3,1%)
- działania niepożądane związane z terapią omalizumabem wystąpiły u 12,4% chorych
- poważne działania niepożądane: 8,8% vs 8,6%
- przedwczesne zakończenie leczenia: 22 (8,0%) vs 25 (19,1%)
 - AEs: 7 (2,5%) vs 2 (1,5%)
 - wycofanie zgody: 7 (2,5%) vs 11 (8,4%)
 - złamanie warunków protokołu: 5 (1,8%) vs 3 (2,3%)
 - problemy administracyjne: 2 (0,7%) vs 0 (0%)
 - niewystarczający efekt terapeutyczny: 1 (0,4%) vs 6 (4,6%)
 - utrata z obserwacji: 0 (0%) vs 2 (1,5%)
 - zgon: 0 (0%) vs 1 (0,8%)

Uwagi

- randomizacja przy użyciu losowo generowanych liczb (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacji: stosowanie terapii podtrzymującej OCS
- analiza skuteczności wykonana została w populacji mITT, składającej się z pacjentów poddanych randomizacji, którzy mieli wykonany ≥ 1 pomiar skuteczności oprócz wyjściowego; populacja *per-protocol* 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
- randomizacji poddano 404 pacjentów ($n = 271$ w grupie omalizumabu, oraz $n = 133$ w grupie kontrolnej); populacja zgodna z podanym leczeniem: $n = 275$ i $n = 131$ (1 chory z grupy omalizumabu nie otrzymał tego leku, a 3 chorych z grupy kontrolnej otrzymało omalizumab, ponadto dwóch chorych nie poddanych randomizacji otrzymało omalizumab, jednak zostali wykluczeni z analizy skuteczności)
- 11,6% pacjentów przerwało leczenie, w tym 2,2% z powodu działań niepożądanych

Tabela 158. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hanania 2011.

Hanania 2011 (NCT00314575)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	197 (193 w USA i 4 w Kanadzie)
Okres obserwacji	48 tygodni (faza z randomizacją)
Oszacowanie wielkości próby	dla częstości zaostrzeń astmy
Analiza statystyczna	ocena wyższości omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
Interwencja i komparatory	

Faza wstępna (run-in) 2-4 tygodnie

- w tym czasie 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). Chorzy samodzielnie monitorowali i notowali w dziennikach objawy choroby oraz zużycie leków ratunkowych, oraz codziennie samodzielnie mierzyli i zapisywali wartość PEF.

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 \times dziennie flutykazon, + LABA)
- **placebo (PBO) + BSC:** zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (wysokie dawki ICS, ≥ 500 mg 2 \times dzien-

Hanania 2011 (NCT00314575)

nie flutykazon, + LABA) + placebo

Zabroniona była zmiana dawkowania omalizumabu, ICS, LABA i innych leków stosowanych w astmie (z wyjątkiem doustnych kortykosteroidów stosowanych w leczeniu zaostrzeń astmy)

Leczenie towarzyszące: doustne kortykosteroidy do leczenia zaostrzeń astmy, albuterol jako lek ratunkowy; dodatkowo dozwolone były: leki przeciwleukotrienowe (w tym montelukast i zafirlukast); zileuton; doustne, wziewne lub donosowe leki przeciwcholinergiczne; stabilizatory komórek tucznych, w tym kromoglikan i nedokromil; immunoterapia swoista; teofilina; leczenie podtrzymujące doustnymi kortykosteroidami stosowane przewlekłe (z ang. *long-term OCS*). 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 byli 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 (*run-in*) chorym nie wolno było stosować lewalbuterolu, soli złota, antybiotyków makrolidowych, metotreksatu, cyklosporyny, dożylnych immunoglobulin lub immunosupresantów

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ciężka, niekontrolowana, astma alergiczna, trwająca ≥ 1 rok przed skryningiem astma niekontrolowana pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS) ($\geq 500 \mu\text{g}$ flutykazonu 2 \times dziennie lub jego równoważnik, ≥ 8 tygodni przed skryningiem) i długo działających β_2-agonistów (LABA) (salbutamol 50 μg 2 \times dziennie lub formoterol 12 μg 2 \times 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 skórno punktowego dla ≥ 1 istotnego całorocznego wziewnego alergenu (alergeny psa, kota, karalucha lub roztocza kurzu) w ciągu 12 miesięcy przed skryningiem całkowity poziom przeciwciał w surowicy 30-700 IU/ml FEV₁ 40% do 80% wartości należnej masa ciała 30-150 kg 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> historia palenia ≥ 10 paczko-lat zaostrzenia astmy wymagające zaintubowania w czasie 12 miesięcy przed randomizacją lub zaostrzenia wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów (lub zwiększenia dawki wyjściowych doustnych kortykosteroidów) w ciągu 30 dni przed skryningiem aktywna choroba płuc inna niż astma podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia (np. zakażenie pasożytnicze, zespół hiper-IgE, zespół Wiskotta-Aldricha, aspergiloza oskrzelowo-płucna) terapia omalizumabem w trakcie 12 miesięcy przed skryningiem 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni % wartości należnej FEV1 (SD)	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]

Hanania 2011 (NCT00314575)

OMA + BSC	427	165 (38,6%)	165 (38,6%)	65,4% (15,2%)	178,7 (134,5)	22,8 (15,4)
PBO + BSC	421	126 (29,9%)	126 (29,9%)	64,4% (13,9%)	175,1 (133,7)	24,7 (15,8)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leków	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia
OMA + BSC	427	427	427	428	83 (19,4%)
PBO + BSC	423	421	421	420	94 (22,2%)
łącznie	850	848	848	848	177 (20,8%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna (OMA + BSC vs PBO + BSC, odpowiednio n = 427 i n = 421)

- Częstość zdefiniowanych protokołem zaostrzeń astmy była mniejsza w grupie omalizumabu w porównaniu do kontroli 0,66 vs 0,88 ($p = 0,006$) po 48 tyg., CW = 075 (95% CI: 0,61; 0,92); ponadto omalizumab wydłużał czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy, HR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,93), $p = 0,008$
- W głównej analizie (model efektów mieszanych) chorzy otrzymujący omalizumab mieli w porównaniu do kontroli większą poprawę jakości życia (0,29 punktów [95% CI: 0,15; 0,43]), zmniejszenie dziennego użycia albuterolu (-0,27 wziewów/dzień [95% CI: -0,49; -0,04]), oraz zmniejszenie objawów choroby (-0,26 punktów [95% CI: -0,42; -0,10])
- Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia był wyższy w grupie omalizumabu (67,8%) w porównaniu do kontroli (61,0%), różnice były istotne ($p = 0,042$)
- Podobne wyniki uzyskano w analizie kowariancji z metodą LOCF

Bezpieczeństwo (OMA + BSC vs PBO + BSC, odpowiednio n = 428 i n = 420)

- ≥ 1 działanie niepożądane: 80,4% vs 79,5%
- poważne (*serious*) działania niepożądane: 9,3% vs 10,5%
- odsetek działań niepożądanych specjalnego zainteresowania (anafilaksji, nowotworów, pokrzywki, reakcji nadwrażliwości, trombocytopenii, reakcji w miejscu iniekcji oraz działań niepożądanych związanych z krwawieniem) był podobny między grupami
- przedwczesne zakończenie leczenia: 83 (19,4%) vs 94 (22,2%)
 - zgon: n = 0 vs n = 3
 - AEs: n = 16 vs n = 11
 - utrata z obserwacji: n = 25 vs n = 19
 - decyzja chorego lub opiekuna: n = 22 vs n = 33
 - decyzja lekarza: n = 15 vs n = 22
 - ciąża: n = 4 vs n = 6

Hanania 2011 (NCT00314575)

– nieznana: n = 1 vs n = 0

Uwagi

- hierarchiczna dynamiczna randomizacja (interaktywny system głosowy), czynniki stratyfikacyjne: ośrodek, wyjściowe charakterystyki chorych (z ang. *overall balance*), 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)
- randomizacji poddano 850 pacjentów (n = 427 w grupie omalizumabu, oraz n = 423 w grupie kontrolnej), 673 (79,2%) ukończyło badanie
- 20,8% pacjentów przerwało leczenie
- 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)

Tabela 159. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hoshino 2012.

Hoshino 2012	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	2 (R 1; B 0; W 1)
Liczba ośrodków	1 (Japonia)
Okres obserwacji	16 tygodni (faza z randomizacją)
Oszacowanie wielkości próby	nie wykonane dla punktów końcowych uwzględnionych w raporcie
Analiza statystyczna	ocena wyższości omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</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>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Obecność eozynofiliów w indukowanej plwocinie Zmiany parametrów oceniających czynność płuc (FEV_1, odsetek należnej FEV_1, poranny PEF) Ocena jakości życia (AQLQ)
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Klasyfikacja AOTM IIA </div>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Sponsor nie podano informacji </div>	
Interwencja i komparatory	

Faza wstępna: 8 tygodni

- w ciągu pierwszych 4 tygodni dawka ICS była optymalizowana w celu uzyskania poprzedniego stopnia kontroli astmy; chorzy byli monitorowani w celu udokumentowania obecności objawów o akceptowalnych przez chorych i lekarzy nasileniu
- w kolejnych 4 tygodniach zabroniona była jakakolwiek zmiana dawkowania ICS i LABA, które były stosowane do końca badania

Faza z randomizacją:

- omalizumab (OMA) + BSC:** podawany co 2 lub co 4 tygodnie, w dawce zapewniającej co najmniej 0,016 mg/kg masy ciała, na każdą IU/ml całkowitej ilości przeciwciał IgE (150-300 mg co 4 tygodnie lub 225-375 mg co 2 tygodnie) + zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (wg wytycznych GINA z 2009 roku)
- placebo (PBO) + BSC:** zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (wg wytycznych GINA z 2009 roku)

Leczenie towarzyszące: leki przeciw astmie, włącznie z teofiliną i lekami przeciwleukotrienowymi przyjmowanymi 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 -

Hoshino 2012

mimetyki jako leki ratunkowe

Populacja						
Kryteria włączenia	<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 alergenu (alergeny sierści kota, psa, roztoczy kurzu) całkowity poziom przeciwciał w surowicy 30-700 IU/ml odwracalność $FEV_1 \geq 12\%$ od wartości wyjściowej podczas 30 minut od inhalacji (200 μg salbutamolem) 20% spadek FEV_1 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 					
Kryteria wykluczenia	<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 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni poziom IgE w surowicy (SD) [IU/ml]	Średni % wartości należnej FEV_1 (SD)	Średnia dawka ICS (flutykazon lub ekwiwalent) (SD) [μ g/dzień]
OMA + BSC	14	3 (21,4%)	52,9 (11,4)	248,0 (170,3)	65,3% (13,9%)	791,4 (246,4)
BSC	16	4 (25,0%)	51,2 (18,7)	282,0 (192,5)	68,4% (12,2%)	862,5 (305,2)
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami					

Hoshino 2012

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia
OMA + BSC	14	14	-	0
BSC	16	16	-	0
łącznie	30	30	-	0

Wyniki

Skuteczność kliniczna (OMA + BSC vs BSC, odpowiednio n = 14 i n = 16)

- Leczenie omalizumabem powodowało istotne zwiększenie FEV₁ (1,32 [SD: 0,60] do 1,53 [SD: 0,56], p < 0,05), odsetka należnej wartości FEV₁ (65,3% [SD: 13,9%] do 73,5% [11,9%], p < 0,01), porannej wartości PEF (223,6 [SD: 111,6] do 260,3 [SD: 109,3], p < 0,01) od wartości wyjściowej do końca badania, w grupie kontrolnej nie zaobserwowano znamiennej poprawy tych parametrów
- Zmiana od wartości wyjściowej wyników poszczególnych podskal AQLQ była istotna w przypadku omalizumabu (mediana 1,35 dla oceny objawów, 1,56 aktywności, 1,52 emocji, 1,46 wpływu środowiska oraz 1,47 dla ogólnego wyniku), jednak nie odnotowano istotnych zmian tych podskal w grupie kontrolnej

Uwagi

- nie przedstawiono opisu procesu randomizacji, ani sposobu finansowania badania
- nie podano wyraźnie informacji w ilu ośrodkach prowadzone było badanie, jednak można wywnioskować, że próba odbywała się na terenie jednego szpitala w Japonii
- próba miała charakter eksploracyjny, oceniała wpływ omalizumabu na grubość ścian dróg oddechowych u chorych z astmą, i ponieważ w literaturze brak jest takich danych, nie przyjęto żadnej hipotezy; dla pozostałych punktów końcowych analiza miała na celu wykazanie wyższości omalizumabu dodanego do standardowej terapii nad samą standardową terapią (prób istotności p < 0,05)
- w badaniu zaznaczono, że włączono 30 chorych i wszyscy ukończyli planowany okres leczenia
- nie wykonano oceny bezpieczeństwa terapii

Tabela 160. Charakterystyka (critical appraisal) badania INNOVATE.

INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008)			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	108	Sponsor	Novartis Pharma AG
Okres obserwacji	28 tygodni (faza z randomizacją)		
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono		
Analiza statystyczna	ocena wyższości omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<p>Główne:</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>Dodatkowe:</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 • bezpieczeństwo <p>Z publikacji Humbert 2008 uwzględniono jedynie dni bez objawów choroby oraz z kontrolą objawów.</p>		
Interwencja i komparatory			

Skryning: 7 dni

- 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

INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008)

ny u osób ją stosujących

- w kolejnych 4 tygodniach zabroniona była dalsza zmiana dawkowania leków

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 (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

Leczenie wg wytycznych obejmowało: długo działające β_2 -mimetyki oraz wziewne kortykosteroidy (w pierwszych 4 tygodniach fazy wstępnej dozwolano na zmianę dawki, po tym okresie utrzymywano dawkę na stałym poziomie).

Faza dodatkowa: 16 tygodni

- ocena chorych po zaprzestaniu podawania omalizumabu (w publikacji nie przedstawiano wyników dla tego ostatniego okresu)

Leczenie towarzyszące: krótko działające β_2 -mimetyków jako leki ratunkowe

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka przewlekła niekontrolowana astma oskrzelowa wymagająca regularnego leczenia > 1000 μg/dzień dipropionianu beklometazonu lub jego równoważnika i długo działającymi β_2-mimetykami (4 stopień leczenia wg GINA) • wiek 12-75 lat • dodatnia wartość testu skórniego 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 • FEV_1 od $\geq 40\%$ do $< 80\%$ wartości należnej oraz utrzymujące się objawy astmy • odwracalność $\text{FEV}_1 \geq 12\%$ 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 β_2-mimetyków lub 1 zaostrzenie ciężkie (szczytowy przepływ wydechowy [PEF]/$\text{FEV}_1 < 60\%$ 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 β_2-mimetyki i antyleukotrieny) oraz na utrzymywanie terapii kortykosteroidami (maksimum 20 mg/dzień) pod warunkiem wystąpienia przynajmniej jednego pogorszenia podczas 12 miesięcy ich stosowania 					
Kryteria wykluczenia	<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 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość porannego PEF (SD)	Średni % wartości należnej FEV_1 (SD)	Liczba chorych otrzymujących ICS + LABA (%)

INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008)

OMA + BSC	209	68 (32,5%)	43,4 (13,29)	299 (102,3)	61,0 (14,42)	209 (100%)
PBO + BSC	210	72 (34,3%)	43,3 (13,49)	311 (102,4)	61,6 (13,83)	210 (100%)

Wyjściowe różnice między grupami

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)

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Populacja PITT	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Przedwczesne zakończenie leczenia
OMA + BSC	245	209 (85,3%)	209 (85,3%)	245 (100%)	30 (12,2%)
PBO + BSC	237	210 (88,6%)	210 (88,6%)	237 (100%)	22 (9,3%)
łącznie	482	419 (86,9%)	419 (86,9%)	482 (100%)	52 (10,8%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna (OMA + BSC vs PBO + BSC, odpowiednio n = 209 i n = 210)

- klinicznie istotne pogorszenia astmy (z dopasowaniem ze względu na historię wcześniejszych zaostrzeń astmy): 0,68 vs 0,91, p = 0,042
- ciężkie zaostrzenia astmy: 0,24 vs 0,48, p = 0,002
- wizyty na oddziale pomocy doraźnej: 0,24 vs 0,43, p = 0,038
- podczas stosowania omalizumabu obserwowano także poprawę jakości życia związanej z astmą, porannego szczytowego przepływu wydechowego oraz punktacji objawów astmy
- pacjenci odpowiadający na leczenie omalizumabem mieli istotnie więcej dni bez objawów choroby w porównaniu do pacjentów leczonych omalizumabem i grupy kontrolnej (odpowiednio: 45,8%, 37,2% i 22,6%) oraz więcej dni z kontrolą objawów choroby (według pierwszej definicji: 56,1%; 47,9% i 35,3% i według drugiej definicji tego punktu końcowego: 50,8%; 43,9% i 28,0%)

Bezpieczeństwo (OMA + BSC vs PBO + BSC, odpowiednio n = 245 i n = 237)

- częstość występowania obserwowanych działań niepożądanych między analizowanymi grupami była podobna
- najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: infekcje dolnych dróg oddechowych (11,0% vs 10,1%), zapalenie nosogardzieli (9,8% vs 9,3%) i ból głowy (6,9% vs 9,3%)
- przedwczesne zakończenie leczenia: 30 (12,2%) vs 22 (9,3%)
– AES: 11 (4,5%) vs 4 (1,7%)

Uwagi

- randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1 warstwami ze względu na państwo oraz współtowarzyszące długo działającym β₂-mimetykom oraz wziewnym kortykosteroidom leki przeciwastmatyczne na początku badania (1. grupa: chorzy nie otrzymujący teofiliny, doustnych β₂-mimetyków, antyleukotrienów lub stałych

INNOVATE (Humbert 2005, Humbert 2008)

doustnych steroidów; 2. grupa: pacjenci otrzymujące jeden lub więcej: teofilinę, doustne β_2 -mimetyki, antyleukotrieny, ale nie otrzymujący stałych ustnych steroidów; 3. grupa: stałe doustne steroidy)

- 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. *primary ITT*), obejmującą 419 osób spełniających nowe kryteria (n = 209 w grupie omalizumabu, oraz n = 210 w grupie otrzymującej placebo)
- zmiany uwzględniające aktualne wytyczne GINA wprowadzono do protokołu zgodnie z radą Europejskiego Komitetu do Spraw Produktów Leczniczych (*European Union Committee on Proprietary Medicinal Products*)
- dopasowanie ze względu na historię wcześniejszych zaostrzeń astmy w przypadku analizy głównego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z rekomendacjami *European Union Committee on Proprietary Medicinal Products* (CPMP); w przypadku pozostałych punktów końcowych nie przeprowadzono dopasowania
- 10,8% pacjentów przerwało leczenie, w tym 3,1% z powodu działań niepożądanych
- chorzy kończący badanie przed czasem byli uwzględniani w analizie głównego punktu końcowego stosując obliczoną liczbę zaostrzeń istotnych klinicznie – do łącznej liczby zaostrzeń dodawano jedno dodatkowe (o ile nie wystąpiło ono w czasie 7 ostatnich dni obserwacji) z czasem trwania 0 dni
- w badaniu nie podano wyników dla oceny odpowiedzi na omalizumab w 16 tygodni badania, a opublikowane wyniki dotyczyły łącznej (chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie) populacji chorych

Tabela 161. Charakterystyka (critical appraisal) badania QUALITX.

QUALITX (Rubin 2012)					
Metodyka					
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą (najlepsza standardowa opieka medyczna)				
Zaślepienie	brak				
Skala Jadad	2 (R 1; B 0; W 1)				
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (Brazylia)				
Okres obserwacji	20 tygodni (faza z randomizacją)				
Oszacowanie wielkości próby	nie przedstawiono				
Analiza statystyczna	ocena wyższości omalizumabu dodanego do standardowej opieki medycznej (BSC) nad BSC; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$				
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany jakości życia (AQLQ) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość zaostrzeń astmy zużycie leków ratunkowych ocena efektywności leczenia (GTE) ocena czynności płuc (spirometria) ocena bezpieczeństwa 				
<div style="text-align: center;"> <table border="1"> <tr> <td>Klasyfikacja AOTM</td> <td>IIA</td> </tr> <tr> <td>Sponsor</td> <td>Novartis Pharma AG</td> </tr> </table> </div>		Klasyfikacja AOTM	IIA	Sponsor	Novartis Pharma AG
Klasyfikacja AOTM	IIA				
Sponsor	Novartis Pharma AG				
Interwencja i komparatory					
<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) placebo (PBO) + BSC: zoptymalizowana terapia przeciwko astmie (LABA + ICS) <p><u>Leczenie towarzyszące:</u> brak danych</p>					
Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ciężka przewlekła niekontrolowana astma pomimo stosowania przynajmniej wziewnych kortykosteroidów (ekwiwalent flutykazonu $\geq 500 \mu\text{g}/\text{dzień}$) i długo działających β_2-mimetyków wiek 12-75 lat masa ciała 20-150 kg 				

QUALITX (Rubin 2012)

- | | |
|-----------------------------|--|
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> • całkowity poziom przeciwciał IgE w surowicy w granicach 30-700 IU/ml • dodatnia wartość testu skórno punktowego dla ≥ 1 całorocznego wziewnego alergen • zdolność do zrozumienia treści i wypełnienia kwestionariusza AQLQ |
| Kryteria wykluczenia | <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 |

Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas trwania astmy (SD) [lata]	Średni wyjściowy całkowity poziom IgE (SD) [IU/ml]
OMA + BSC	78	18 (23,1%)	43,8 (13,1)	31,7 (16,30)	218,8 (165)
BSC	38	9 (23,7%)	45,2 (12,28)	33,1 (16,9)	249,2 (197)

Wyjściowe różnice między grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Populacja ITT – ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa	Liczba chorych kończących badanie przedwcześnie
OMA + BSC	78	78	78	8 (10,3%)
BSC	38	38	38	4 (10,5%)
łącznie	116	116	116	12 (10,3%)

Wyniki
Skuteczność kliniczna (OMA + BSC vs BSC, odpowiednio n = 78 i n = 38)

- w grupie chorych otrzymujących omalizumab, wyjściowy wynik AQLQ wynosił 3,2 (SD: 0,9) i uległ zwiększeniu do 4,4 (SD: 1,3) w 20 tyg., w porównaniu do odpowiednio 3,0 (SD: 1,0) oraz 3,0 (SD: 1,1) w grupie kontrolnej
- Średnie zmiany wyniku AQLQ w 20. tyg. w grupie omalizumabu wyniosły 1,2 (SD: 0,2) w porównaniu do 0 (SD: 0,1), co stanowiło znamienne różnicę ($p < 0,001$)
- Odnotowano istotną ($p < 0,001$) różnicę pomiędzy analizowanymi grupami w odsetku chorych uzyskujących poprawę o $> 1,5$ punktów w wyniku AQLQ po 20 tyg.
- Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy omalizumabem a kontrolą w użyciu ratunkowych leków oraz częstości zaostrzeń astmy
- W 20 tyg. badania odnotowano istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść omalizumabu

QUALITX (Rubin 2012)

w zmianie wartości FEV₁ (p < 0,049)

- W grupie omalizumabu badacze ocenili efektywność leczenia na dobrą/bardzo dobrą efektywność (odpowiedź na leczenie) u 74,6%, w porównaniu do 13,8 w grupie kontrolnej, natomiast w ocenie pacjentów odstęki te wyniosły odpowiednio 81,4% oraz 48,2% (w obu przypadkach różnice były istotne, p < 0,001)

Bezpieczeństwo (OMA + BSC vs BSC, odpowiednio n = 78 i n = 38)

- nie odnotowano istotnych różnic między grupami w odniesieniu do działań niepożądanych (p = 0,134)
- najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy (18,8% działań niepożądanych vs 14,3% działań niepożądanych), nieżyt nosa (4,8% vs 8,6%) i zapalenie zatok (5,3% vs 2,9%)
- przedwczesne zakończenie leczenia: 8 (10,3%) vs 4 (10,5%)
 - AEs: 2 (2,6%) vs 0 (0,0%)
 - ciąża: 1 (1,3%) vs 0 (0,0%)
 - istotne złamanie warunków protokołu: 4 (5,1%) vs 1 (2,6%)
 - utrata z obserwacji: 0 (0,0%) vs 1 (2,6%)
 - problemy administracyjne: 1 (1,3%) vs 0 (0,0%)
 - inne: 0 (0,0%) vs 2 (5,3%)

Uwagi

- randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1
- randomizacji poddano 116 pacjentów (populacja ITT) (n = 78 w grupie omalizumabu, oraz n = 38 w grupie otrzymującej placebo)
- 10,3% pacjentów przerwało leczenie, w tym 1,7% z powodu działań niepożądanych, a 0,9% utraciono z obserwacji

4.7.2 Badania bez randomizacji

Tabela 162. Charakterystyka (critical appraisal) badania Cazzola 2010.

Cazzola 2010	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu <i>post-marketing surveillance</i>
Zaślepienie	brak
Punktacja NICE	5
Liczba ośrodków	12 (Włochy)
Okres obserwacji	12 miesięcy
Cel	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 („ <i>real-life</i> ”)
Analiza statystyczna	nie przeprowadzono formalnej analizy statystycznej, dane analizowano w sposób opisowy (średnie i odchylenia standardowe)
Punkty końcowe	<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
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> 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 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><u>Leczenie towarzyszące:</u> stosowane wcześniej leki przeciwastmatyczne</p>	
Populacja	
Kryteria włączenia	<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, hospitali-

Cazzola 2010

Kryteria wykluczenia	zacje w poprzednim roku) pomimo terapii wysokimi dawkami ICS i LABA					
	<ul style="list-style-type: none"> • całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml • dodatnia wartość testu skórniego punktowego dla ≥ 1 całorocznego alergenu • nie przedstawiono 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Wyjściowa wartość FEV ₁ [% należnej]	Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)
OMA + BSC	142	70 (49%)	49,55 (4,08)	70,32 (13,3)	64,82 (17,99)	123/139 (88,5%)

Liczba chorych: N = 142
Wyniki
Skuteczność kliniczna

- ciężkie zaostrzenia astmy: na początku 123/139 (88,5%), w 12. m-cu 17/93 (18,3%)
- roczna częstość zaostrzeń: na początku 4,87 (SD: 4,00), w 12. m-cu 1 (SD: 1,29)
- hospitalizacje: na początku 33/141 (23,0%), w 12. m-cu 1/93 (1,1%)
- wizyty u lekarza/na izbie przyjęć: na początku 89/140 (63,6%), w 12. m-cu 7/92 (7,6%); roczna częstość na początku 4,45 (SD: 4,31), w 12. m-cu 1,23 (SD: 0,49)
- użycie leków dodatkowych:
 - teofilina: na początku 21 (14,8%), w 12. m-cu 7 (7,5%)
 - leki przeciwleukotrienowe: na początku 99 (69,7%), w 12. m-cu 43 (46,2%)
 - ICS: na początku 2224,68 (SD: 1837,31; IQR: 960-9000) $\mu\text{g}/\text{dzień}$, w 12. m-cu 1604,62 (SD: 1456,95; IQR: 640-2000) $\mu\text{g}/\text{dzień}$
 - OCS (grupa chorych z ≥ 5 -miesięcznym okresem obserwacji): zmniejszenie odsetka chorych o 71%

Bezpieczeństwo

- Liczba chorych z ≥ 1 AE: n = 9 (6,7%)
- Liczba chorych z poważnymi (*serious*) AEs: n = 1 (0,7%), chory zakończył leczenie
- Reakcje w miejscu podania: n = 2 (1,4%)
- Ból głowy: n = 2 (1,4%)
- Ból mięśni: n = 3 (2,1%)
- Zakończenie leczenia omalizumabem: n = 12 (8,5%); 4 (2,8%) w ciągu 4 mies., 3 (2,1%) w ciągu 8 mies., 5 (3,5%) w ciągu 12 mies.
 - AEs: n = 1 (0,7%)
 - niewystarczająca skuteczność: n = 2 (1,4%)
 - przyczyny administracyjne: n = 5 (3,5%)
 - decyzja chorego: n = 3 (2,1%)

Uwagi

- 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,

Cazzola 2010

- 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

Tabela 163. Charakterystyka (critical appraisal) badania Korn 2009.

Korn 2009	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu <i>post-marketing surveillance</i>
Zaślepienie	brak
Punktacja NICE	4
Liczba ośrodków	brak danych (Niemcy)
Okres obserwacji	6 miesięcy (mediana 195 dni)
Cel	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 („ <i>real-life</i> ”)
Analiza statystyczna	dane analizowano w sposób opisowy (częstość przeliczano na pacjento-lata); dla zmian w czasie zastosowano poziom istotności $p < 0,05$
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie zaostrzenia astmy – zdef. jako $FEV_1 < 60\%$ 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

Korn 2009

- ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- **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

Populacja

Kryteria włączenia

- 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 skórniego punktowego dla ≥ 1 całorocznego alergenu
- $FEV_1 < 80\%$ wartości należnej
- częste objawy dzienne lub nocne wybudzenia
- ciężkie zaostrzenia astmy pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA
- całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml
- masa ciała 20-150 kg

Kryteria wykluczenia

- nie przedstawiono

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)
OMA + BSC	280	166 (59%)	43,9 (16,3)	73,1 (17,2)	252 (90,0%)

Liczba chorych: N = 280

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- ciężkie zaostrzenia astmy: na początku 252/280 (90,0%), w 6. m-cu 44/241 (18,3%)
- roczna częstość zaostrzeń: na początku 4,5 (SD: 7,5), w 6. m-cu 0,3 (SD: 0,8), $p < 0,001$
- poprawa czynności płuc: w 4. m-cu 177/279 (63,4%), w 6. m-cu 157/241 (65,1%)
- dzienne objawy astmy: na początku 269/280 (96,1%), w 4. m-cu 83/279 (29,7%), w 6. m-cu 55/241 (22,8%), dla obu punktów czasowych $p < 0,001$
- nocne wybudzenia: na początku 242/280 (86,4%), w 4. m-cu 67/279 (24,0%), w 6. m-cu 33/241 (13,7%), dla obu punktów czasowych $p < 0,001$
- hospitalizacje: na początku 67/280 (23,9%), w 6. m-cu 12/241 (5%), $p < 0,001$
- wizyty u lekarza/na izbie przyjęć: na początku 238/280 (85,0%), w 6. m-cu 48/241 (19,9%), $p < 0,001$
- absencja w szkole/pracy: na początku 171/280 (61,1%), w 6. m-cu 40/241 (16,6%), $p < 0,001$
- redukcja nasilenia objawów alergii: w 4. m-cu -80,6%, w 6. m-cu -87,1%, dla obu zmian $p < 0,001$
- zmiana punktacji mini-AQLQ: na początku 2,9 (SD: 0,9), w 6. m-cu 4,5 (SD: 1,2), $p < 0,001$

Korn 2009

- ocena skuteczności i tolerancji: bardzo dobra – 82,2% lekarzy, 85,9% chorych; dobra – 95,0% lekarzy, 93,7% chorych

Bezpieczeństwo (liczba chorych; liczba zdarzeń)

- ≥ 1 AE: 100 (35,7%); 198 (100%)
- ≥ 1 ADR: 7 (2,5%); 33/198 (16,7%)
- Ciężkie (*severe*) AEs: 67 (23,9%); 145/198 (73,2%)
- Zaburzenia dotyczące klatki piersiowej, śródpiersia i dróg oddechowych: 67 (23,9%); 73 (37,6%)
- Zaburzenia ogólne i w miejscu podania: 40 (14,3%); 48 (24,7%)
- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 14 (5,0%); 14 (7,2%)
- Zaburzenia układu nerwowego: 8 (2,9%); 17 (8,8%)
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: 7 (2,5%); 10 (5,2%)
- Zakończenie leczenia omalizumabem: 91 (32,5%), główna przyczyna – niewystarczająca skuteczność; 48,9% wszystkich zdarzeń po 4 miesiącach, 38,6% po 6 miesiącach

Uwagi

- 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

Tabela 164. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PERSIST.

PERSIST (Brusselle 2009)

Metodyka

Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	brak		
Punktacja NICE	6	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	35 (Belgia)	Sponsor	Novartis
Okres obserwacji	12 miesięcy (52 tygodnie)		
Cel	ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu jako terapii dodatkowej do		

PERSIST (Brusselle 2009)

<p>Analiza statystyczna</p>	<p>standardowego leczenia przeciw astmie u chorych z ciężką niekontrolowaną astmą alergiczną w warunkach rzeczywistej praktyki lekarskiej („<i>real-life</i>”)</p> <p>przyjęto poziom istotności $p < 0,05$</p>
<p>Punkty końcowe</p>	<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

Interwencja i komparatory

- **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)

Leczenie towarzyszące: stosowane wcześniej leki przeciwastmatyczne

Populacja

<p>Kryteria włączenia</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 • dodatnia wartość testu skórno 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>Kryteria wykluczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ciąża lub karmienie piersią

PERSIST (Brusselle 2009)

Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Wyjściowa wartość FEV ₁ [% należytą]	Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim roku (%)
OMA + BSC	158	73 (46,2%)	48,17 (17,18)	71,46 (16,53)	56,54 (14,72)	155 (98,1%)

Liczba chorych:

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)

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- ciężkie zaostrzenia astmy: na początku 155/158 (98,1%), w 4. m-cu ITT 12/132 (9,1%), PP 11/125 (8,8%), dla obu $p < 0,001$; w 12. m-cu ITT 44/128 (34,4%), PP 34/103 (33%), $p < 0,001$
- roczna częstość zaostrzeń: na początku ITT 2,73, PP 2,69; w 12. m-cu ITT 0,95, PP 0,90
- % wartości należytą FEV₁: zmiana od wartości wyjściowej w 4. m-cu ITT 12,20 (SD: 19,41), PP 11,70 (SD: 18,00), w 12. m-cu ITT 12,23 (SD: 24,18), PP 12,72 (SD: 25,39), dla każdej zmiany $p < 0,001$
- redukcja dziennych objawów (% chorych): w 4. m-cu ITT 60,8%, PP 62,3%, NS; w 12. m-cu ITT 63,8%, PP 72,4%, dla obu $p < 0,001$
- redukcja nocnych objawów (% chorych): w 4. m-cu ITT 52,9%, $p = 0,034$; PP 54,1%, NS; w 12. m-cu ITT 49,2%, NS; PP 54,3%, $p = 0,009$
- poprawa wg GINA 2005: w 4. m-cu ITT 37,9%, PP 38,4%, dla obu $p < 0,001$; w 12. m-cu ITT 31,0%, $p = 0,005$; PP 35,2%, NS
- zmiana punktacji AQLQ: średnia poprawa w 4. m-cu 1,37 (SD: 1,09), w 12. m-cu 1,79 (SD: 1,13), dla obu $p < 0,01$ (ITT)
 - $\geq 0,5$ pkt: w 4 m-cu ITT 82,3%, PP 83,8%; w 12. m-cu ITT 84,4%, PP 89%, dla każdego $p < 0,001$
 - $\geq 1,0$ pkt: w 4 m-cu ITT 67,8% w 12. m-cu ITT 68,9%, PP 76%
 - $\geq 1,5$ pkt: w 4 m-cu ITT 36,7%; w 12. m-cu ITT 53,3%, PP 59%
- zmiana punktacji EQ-5D: ITT 14,22 (SD: 20,99), PP 15,82 (SD: 20,41), dla obu zmian $p < 0,001$
- minimalna poprawa użyteczności EQ-5D ($\geq 0,074$): ITT 56,7% chorych, $p = 0,012$; PP 57,6%, $p = 0,019$
- efektywność wg GETE – dobra/bardzo dobra: w 4. m-cu ITT 82,4%, PP 83,6%; w 12. m-cu ITT 72,3%, PP 83,6%, dla wszystkich $p < 0,001$
- użycie leków dodatkowych: redukcja średniej dziennej dawki metyloprednizolonu, budesonidu i formoterolu – odpowiednio o 39,4% do 7,31 mg, $p = 0,001$, o 10,1% do 94,14 (SD: 352,48) μg , $p = 0,047$ i o 9,6% do 3,03 (SD: 11,16) mg, $p = 0,038$, istotna redukcja przyjmowania antycholinergików ($p = 0,013$)
- w trakcie 12 miesięcy leczenia omalizumabem 24/158 (18,45%) przerwało stosowanie metyloprednizolonu
- redukcja częstości wizyt związanych z zaostrzeniami astmy: po 12 miesiącach ITT o 18,68% PP o 22,9%
- średnia redukcja częstości wizyt medycznych z powodu zaostrzeń astmy po 12 miesiącach: 1,49 (SD: 7,56), $p = 0,028$
- redukcja częstości wizyt medycznych związanych z zaostrzeniem astmy po 12 miesiącach (% chorych): 58,7%
- wizyty u lekarza pierwszego kontaktu: na początku 89/158 (43,7%); po 12 miesiącach 49/158 (31,0%)
- zmiana średniej liczby wizyt u lekarza pierwszego kontaktu po 52 tygodniach: -3,72 (SD: 6,09), $p < 0,001$
- wizyty u lekarza specjalisty: na początku 149/158 (94,3%); po 52 tygodniach 117/158 (74,1%)
- zmiana średniej liczby wizyt u lekarza specjalisty: 0,829 (SD: 4,80), $p = 0,064$

PERSIST (Brusselle 2009)

- po roku leczenia omalizumabem odnotowano nieistotny statystycznie trend spadkowy częstości hospitalizacji lub wizyt w izbie przyjęć

Bezpieczeństwo

- ≥ 1 AE: 89 (55,6%)
- Ciężkie (*severe*) AEs: 39 (24,4%)
- Zaburzenia dotyczące klatki piersiowej, śródpiersia i dróg oddechowych: 73 (46%), głównie zaostrzenia astmy i zakażenia dróg oddechowych zgodne z przebiegiem choroby lub zakażeniami towarzyszącymi
- większość odnotowanych działań niepożądanych była zgodna z profilem bezpieczeństwa omalizumabu zaprezentowanym w ulotce dla pacjenta
- do AEs o częstości ≥ 5% należały zaburzenia skórne i podskórne (uogólnione), zaburzenia naczyniowe, ból głowy, kaszel, zaburzenia immunologiczne (obrzęk twarzy, ściśnięte gardło), zmęczenie i zaburzenia żołądkowo-jelitowe
- Ciężkie (*severe*) ADR: 12 (7,5%)
- Zakończenie leczenia omalizumabem: 72 (45,6%)
 - zgony: 4 (2,5%) – nie związane z leczeniem
 - AEs: 19 (12,0%)
 - niewystarczająca skuteczność: 21 (13,3%)
 - przyczyny administracyjne: 5 (3,2%)
 - utrata z obserwacji: 7 (4,4%)
 - inne (włącznie z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich): 16 (10,1%)

Uwagi

- dane przedstawiono zarówno dla populacji ITT (wszyscy chorzy z dostępnymi danymi z poszczególnych wizyt kontrolnych) oraz *per-protocol* (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 podawaną 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

Tabela 165. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Vennera 2012.

Vennera 2012			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu <i>post-marketing surveillance</i>		
Zaślepienie	brak		
Punktacja NICE	6	Klasyfikacja AOTM	IVA

Vennera 2012

Liczba ośrodków	30 (Hiszpania)	Sponsor	brak danych
Okres obserwacji	24 miesiące (2 lata)		
Cel	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 („ <i>real-life</i> ”)		
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie zaostrzenia astmy – roczna częstość zaostrzeń poprawa czynności płuc – % wartości należnej 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 		

Interwencja i komparatory

- 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)

Leczenie towarzyszące: stosowane wcześniej leki przeciwastmatyczne

Populacja

Kryteria włączenia	<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 alergenu 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia wartość BMI (SD) [kg/m ²]	Wyjściowa wartość FEV ₁ [% należnej]	Liczba chorych z zaostrzeniem astmy w poprzednim

Vennera 2012

						roku (%)
OMA + BSC	266	82 (31,2%)	51,0 (13,7)	28,2 (5,6)	63,8 (21,4)	3,6 (3,6)

Liczba chorych: N = 266

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- roczna częstość zaostrzeń: na początku 3,6 (SD: 3,6), w 4. m-cu 0,67 (SD: 1,2), w 12. m-cu 0,71 (SD: 1,3), w 24. m-cu 1,04 (SD: 1,8), dla każdej zmiany $p < 0,05$
- % wartości należnej FEV₁: na początku 63,8 (SD: 21,4), w 4. m-cu 69,9 (SD: 20,8), w 12. m-cu 70,9 (SD: 21,6), w 24. m-cu 71,3 (SD: 20,3), dla każdej zmiany $p < 0,05$
- częstość hospitalizacji: na początku 0,6 (SD: 1,2), w 4. m-cu 0,1 (SD: 0,3), w 12. m-cu 0,1 (SD: 0,4), w 24. m-cu 0,2 (0,6), dla każdego $p < 0,05$
- kwestionariusz ACT: na początku 14,3 (SD: 4,7), w 4. m-cu 18,4 (SD: 4,4), w 12. m-cu 19,4 (SD: 4,5), w 24. m-cu 20,3 (SD: 4,0), dla każdego $p < 0,05$
- efektywność wg GETE – dobra/bardzo dobra: w 4. m-cu 187 (74,6%), w 12. m-cu 194 (78,3%), w 24. m-cu 113 (81,6%), dla wszystkich $p < 0,05$
- użycie leków dodatkowych:
 - teofilina: na początku 29 (10,6%), w 12. m-cu 9 (3,4%)
 - leki przeciwleukotrieniowe: na początku 169 (63,5%), w 12. m-cu 58 (21,8%)
 - średnia dawka ICS: na początku 1676,6 (SD: 895,7) µg ekwiwalentu budesonidu, 1550,84 µg po 4 mies., 1312,8 (SD: 752,0) µg po roku i do 1147,4 (SD: 674,4) µg po 2 latach, $p < 0,05$ dla zmian dla 1 roku i 2 lat
 - OCS: na początku $n = 89$, w 12. m-cu $n = 19$, $p < 0,05$

Bezpieczeństwo

- ≥ 1 AE: 30 (11,4%)
- Ciężkie (*severe*) AEs: 0 (0%)
- chorzy najczęściej zgłaszali bóle stawów i bóle głowy, a liczba raportowanych AEs zmniejszała się w czasie w trakcie podawania omalizumabu (z 11,4% w 4 miesiącu do 8,4% w trakcie wizyty po 1 roku i 2,7% po 2 latach)
- Zakończenie leczenia omalizumabem: 48 (18%)
 - AEs: 7 (2,6%)
 - niewystarczająca skuteczność: 28 (10,5%)
 - decyzja chorego: 15 (5,6%)

Uwagi

- 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

Tabela 166. Charakterystyka (critical appraisal) badania XCLUSIVE.

XCLUSIVE (Schumann 2011)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, typu <i>post-marketing surveillance</i>
Zaślepienie	brak
Punktacja NICE	7
Liczba ośrodków	85 (Niemcy)
Okres obserwacji	6 miesięcy
Cel	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 („ <i>real-life</i> ”)
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności $p < 0,05$
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ciężkie zaostrzenia astmy – zdef. jako $FEV_1 < 60\%$ najlepszej wartości dla chorego, użycie OCS, oraz nieplanowane wizyty u lekarza, na izbie przyjęć lub hospitalizacje – roczna częstość zaostrzeń poprawa czynności płuc – zmiana FEV_1 w czasie, % wartości należnej FEV_1 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
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> 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><u>Leczenie towarzyszące:</u> stosowane wcześniej leki przeciwastmatyczne</p>	
Populacja	
Kryteria włą-	<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

XCLUSIVE (Schumann 2011)

Wzrostki	do styczeń 2007, na podstawie kryteriów GINA					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> 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 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> nie przedstawiono 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg/m ²]	Wyjściowa wartość FEV ₁ [% należnej]	Średnia (SD) liczba chorych z zaostrzeniem astmy w czasie 16 tyg. przed badaniem
OMA + BSC	195	78 (40,6%)	43,6 (16,9)	74,4 (18,5)	63,1 (18,4)	3,99 (6,49)

Liczba chorych: N = 195, 173 (88,7%) chorych było obserwowanych przez 6 miesięcy

Wyniki
Skuteczność kliniczna

- średnia częstość zaostrzeń astmy: na początku 3,99 (SD: 6,49), w 6. m-cu 1,0 (SD: 1,87), zmiana -74,9%, $p < 0,0001$
- poprawa czynności płuc (FEV₁): na początku 2,05 (SD: 0,77), w 4. m-cu 2,31 (SD: 0,84), zmiana 11,3%, NS
- % wartości należnej FEV₁: na początku 63,6 (SD: 18,3), w 4. m-cu 73,7 (SD: 20,3), zmiana 13,7, $p < 0,05$
- złagodzenie objawów alergii po 6 m-cach: alergicznego nieżytu nosa 114 (91,2%) chorych, atopowego zapalenia skóry 39 (68,2%) chorych, pokrzywki 16 (66,7%), pozostałych objawów 75,6% chorych
- kwestionariusz ACQ: na początku 3,58 (1,28), w 4. m-cu 2,01 (1,05), w 6. m-cu 1,92 (1,13), dla obu $p < 0,0001$
- efektywność wg GETE w 4. m-cu
 - słaba/pogorszenie: 13 (8,6%)
 - umiarkowana: 19 (12,6%)
 - dobra/bardzo dobra: 119 (78,8%)
- użycie leków dodatkowych:
 - teofilina: na początku 93 (47,7%), w 4. m-cu 76 (39%)
 - leki przeciwleukotrienowe: na początku 106 (54,4%), w 4. m-cu 81 (41,5%)
 - wysokie dawki ICS: na początku 51 (26,2%), w 4. m-cu 49 (25,1%)
 - LABA: na początku 50 (25,6%), w 4. m-cu 43 (22,1%)
 - wysokie dawki ICS i LABA: na początku 143 (73,3%), w 4. m-cu 139 (71,3%)
 - OCS: na początku 112 (57,4%), w 4. m-cu 64 (32,8%)

Bezpieczeństwo

- ≥ 1 AE: 39 (20%)

XCLUSIVE (Schumann 2011)

- Poważne (*serious*) AEs: 11 (5,6%)
- ≥ 1 ADR: 14 (7,2%); 21 (10,6%) zdarzeń
 - Poważne (*serious*) ADR: 0 (0%)
 - Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia: 2 (9,5%) zdarzeń
 - Zaburzenia ogólne i w miejscu podania: 6 (28,6%) zdarzeń
 - Zaburzenia układu nerwowego: 4 (19,0%) zdarzeń
 - Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: 3 (14,3%) zdarzeń
 - Zaburzenia żołądkowo-jelitowe: 3 (14,3%) zdarzeń
 - Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: 1 (4,8%) zdarzeń
 - Zaburzenia naczyniowe: 1 (4,8%) zdarzeń
 - Zaburzenia związane z narządem wzroku: 1 (4,8%) zdarzeń
 - Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; Zaburzenia układu immunologicznego; Zaburzenia serca; Urazy, zatrucia i powikłania związane ze stosowanymi zabiegami; Konieczność dodatkowych badań (*investigations*); AEs wymagające interwencji medycznej lub chirurgicznej: 0 (0%)
- Zakończenie leczenia omalizumabem: 36 (18,5%), główna przyczyna – niewystarczająca skuteczność; 20 pacjentów (10,3%) po 16 tygodniach i 16 pacjentów (8,2%) po ostatniej wizycie kontrolnej (6 miesięcy)

Uwagi

- 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
- spośród chorych, którzy zakończyli leczenie omalizumabem, 12 (33%) otrzymywało nieodpowiednią dawkę leku

4.8 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
<p>dr n. med. Marcin Kaczor</p>	<p>redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny: zdefiniowanie populacji docelowej, dobór komparatorów i dobór punktów końcowych, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu</p>
<p>mgr Rafał Wójcik</p>	<p>ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu</p>
<p>mgr Paulina Kowal</p>	<p>ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, wyszukiwanie donesień konferencyjnych, opis metodyki, populacji i interwencji badań RCT, charakterystyka badań włączonych do analizy, dyskusja i ograniczenia, opracowanie skrótów i piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu</p>
<p>mgr Mirosław Rolka</p>	<p>opracowanie wstępu, przegląd systematyczny, wyszukiwanie donesień konferencyjnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis wyszukiwania badań pierwotnych i przyczyn wykluczeń, ocena skuteczności klinicznej badań RCT, dyskusja i ograniczenia, opracowanie skrótów i piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu</p>
<p>mgr Łukasz Kaczyński</p>	<p>przegląd systematyczny, opis badań wtórnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, ocena bezpieczeństwa badań RCT, ocena skuteczności badań oceniających efektywność praktyczną, ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, wyniki, ograniczenia, charakterystyka badań włączonych do analizy, opracowanie skrótów i piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu</p>
<p>lek. med. Łukasz Niewiara</p>	<p>analiza problemu decyzyjnego, ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, dyskusja i ograniczenia, opracowanie piśmiennictwa</p>
<p>Konrad Pisarczyk</p>	<p>wyszukiwanie donesień konferencyjnych, opis badań w toku, opis metodyki badań oceniających efektywność praktyczną, opis badań wtórnych, ograniczenia, opracowanie skrótów i piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu</p>

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
mgr Dariusz Pawlik	bieżące konsultacje statystyczne, dyskusja, ocena jakości raportu

4.9 Zgodność raportu z minimalnymi wymaganiami AOTM

Wymagania dla analizy klinicznej	Odniesienie w raporcie
opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	1.2 Opis problemu zdrowotnego (1.2.2 Epidemiologia)
opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	1.8 Opis technologii opcjonalnych i ich status refundacyjny Tabela 148. Leki stosowane w leczeniu astmy podlegające refundacji w warunkach polskich (MZ 2012/19). 1.6 Opis ocenianej interwencji – Xolair®
przegląd systematyczny badań pierwotnych, uwzględniający kryteria selekcji w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> a) charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania (zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku), b) charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach (zgodnych z charakterystyką wnioskowanej technologii), c) parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, d) metodyki badań 	2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych 2.2.1.7 Wyszukiwanie badań dotyczących efektywności praktycznej 1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej 1.7 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny omalizumabu 1.9 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny omalizumabu 1.11 Zakres analizy efektywności klinicznej
Szczegóły przeglądu:	Odniesienie w raporcie
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej — z inną technologią opcjonalną	1.7 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny omalizumabu
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria włączenia	2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 4.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej 4.5 Publikacje włączone do oceny efektywności praktycznej 4.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	4.3 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend w zastosowanej strategii wyszukiwania
opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia — w postaci diagramu	2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych 4.6 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Szczegóły przeglądu:	Odniesienie w raporcie
<p>charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:</p> <p>a) opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:</p> <ul style="list-style-type: none"> — wykazanie wyższości ocenianej technologii nad technologią opcjonalną, — wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i opcjonalnej, a wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej, <p>b) kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,</p> <p>c) opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,</p> <p>d) charakterystyki grupy osób badanych,</p> <p>e) charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,</p> <p>f) wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,</p> <p>g) informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem</p> <p>h) wskazania źródeł finansowania badania</p>	<p>4.7 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej</p> <p>2.4.1 Opis metodyki włączonych badań z randomizacją</p> <p>2.4.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją</p> <p>2.4.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych</p> <p>2.4.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji, badania z randomizacją</p> <p>2.7 Efektywność praktyczna omalizumabu</p>
<p>zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami doboru parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań</p>	<p>2.5 Skuteczność kliniczna – badania z randomizacją</p> <p>2.6 Bezpieczeństwo – badania z randomizacją</p> <p>2.7.1 Skuteczność kliniczna – badania bez randomizacji</p> <p>2.7.2 Bezpieczeństwo – badania bez randomizacji</p>
<p>informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration)</p>	<p>2.8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xolair®</p> <p>2.9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA</p>
<p>dane na temat bezpieczeństwa pochodzące z badań pierwotnych i wtórnych, nieujęte w zestawieniu, o którym mowa powyżej, o ile zmieniają znany profil bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii medycznej, w tym interakcje z innymi technologiami medycznymi</p>	<p>nie zidentyfikowano żadnych danych świadczących o występowaniu działań niepożądanych, które nie były przedstawione w uwzględnionych źródłach opisujących bezpieczeństwo stosowanej technologii</p>
<p>wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia przedstawione powyżej</p>	<p>2.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych</p>
<p>Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalną analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p>uwzględniono badania porównujące ocenianą technologię z najlepszą standardową opieką medyczną stosowaną w leczeniu astmy alergicznej o przebiegu ciężkim</p>

4.10 Spis tabel

Tabela 1. Komórki uczestniczące w procesach patofizjologicznych związanych z powstawaniem astmy.	24
Tabela 2. Najważniejsze czynniki uwalniane przez komórki obecne w astmie.	26
Tabela 3. Czynniki związane z rozwojem lub zaostrzeniem objawów astmy wg GINA.	29
Tabela 4. Najważniejsze parametry charakteryzujące czynność płuc, wykorzystywane w diagnozie oraz ocenie stopnia ciężkości astmy.	31
Tabela 5. Stopnie ciężkości astmy.	34
Tabela 6. Leki stosowane w leczeniu astmy wg GINA 2011, zmodyfikowane.	36
Tabela 7. Kryteria kontroli astmy według GINA 2011.	40
Tabela 8. Odpowiadające sobie dzienne dawki wziewnych glikokortykosteroidów, u dorosłych oraz dzieci powyżej 5 roku życia (według GINA 2011, zmodyfikowane).	42
Tabela 9. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed. .	67
Tabela 10. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie EmBase przez Elsevier. ..	69
Tabela 11. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	70
Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	72
Tabela 13. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.	72
Tabela 14. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane i CRD.	73
Tabela 15. Opis przeglądu systematycznego Davis 2004.	76
Tabela 16. Opis przeglądu systematycznego Bousquet 2005.	77
Tabela 17. Opis przeglądu systematycznego Chipps 2006.	78
Tabela 18. Opis przeglądu systematycznego Hendeles 2007.	79
Tabela 19. Opis przeglądu systematycznego Jonas 2011.	80
Tabela 20. Opis przeglądu systematycznego Niebauer 2006.	81
Tabela 21. Opis przeglądu systematycznego Maykut 2008.	82
Tabela 22. Opis przeglądu systematycznego Rodrigo 2011.	83
Tabela 23. Opis przeglądu systematycznego Jones 2009.	84
Tabela 24. Opis przeglądu systematycznego Walker 2008.	85
Tabela 25. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności omalizumabu.	91
Tabela 26. Opis poszczególnych faz badań włączonych do oceny efektywności omalizumabu.	93
Tabela 27. Wynik oceny jakości badań porównujących omalizumab dodany do standardowej terapii medycznej ze standardową terapią medyczną według skali Jadad.	94
Tabela 28. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do analizowanych badań klinicznych RCT. 97	
Tabela 29. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów włączonych do analizowanych badań klinicznych.	103
Tabela 30. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badań porównujących omalizumab dodany do standardowej terapii medycznej ze standardową terapią medyczną.	106
Tabela 31. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach włączonych do analizy klinicznej – opis interwencji.	108
Tabela 32. Zaostrzenia astmy ogółem; omalizumab vs kontrola.	111
Tabela 33. Częstości występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, omalizumab vs kontrola. 112	
Tabela 34. Ciężkie zaostrzenia astmy; omalizumab vs kontrola.	115
Tabela 35. Liczba oraz odsetek chorych, u których wystąpiły ciężkie zaostrzenia astmy; omalizumab vs kontrola.	117

Tabela 36. Liczba oraz odsetek chorych z określoną liczbą klinicznie istotnych zaostrzeń astmy; omalizumab vs kontrola; badanie Hanania 2011.....	119
Tabela 37. Liczba oraz odsetek chorych bez zaostrzeń astmy; omalizumab vs kontrola.	119
Tabela 38. Częstości występowania ADRI, omalizumab vs kontrola.....	120
Tabela 39. Poszczególne zdarzenia związane z pogorszeniem astmy; omalizumab vs kontrola.	121
Tabela 40. Kontrola astmy według kwestionariusza ACQ; omalizumab vs kontrola.	123
Tabela 41. Kontrola astmy według ANAES; omalizumab vs kontrola.	124
Tabela 42. Wizyty związane z astmą; omalizumab vs kontrola.	125
Tabela 43. Zmiana w liczbie niezaplanowanych wizyt związanych z astmą w okresie badania; omalizumab vs kontrola (placebo).	128
Tabela 44. Zmiany od wartości wyjściowej wyniku ogólnego skali AQLQ; omalizumab vs kontrola;.	129
Tabela 45. Jakość życia związana z astmą; omalizumab (chorzy odpowiadający na leczenie) vs kontrola; badania ETOPA	132
Tabela 46. Odsetek chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia według AQLQ; omalizumab vs kontrola.	132
Tabela 47. Odsetek chorych z poprawą ogólnego wyniku AQLQ ≥ 1 punktu; omalizumab vs kontrola.	134
Tabela 48. Odsetek chorych z poprawą ogólnego wyniku AQLQ $\geq 1,5$ punktu; omalizumab vs kontrola.	136
Tabela 49. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie; omalizumab vs kontrola.	138
Tabela 50. Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w 16 tygodniu, oraz 16 i 32 tygodniu; omalizumab vs kontrola; badanie EXALT.	140
Tabela 51. Całościowa ocena skuteczności leczenia, omalizumab vs kontrola.....	141
Tabela 52. Trwała odpowiedź oraz jej brak wg GETE, omalizumab vs kontrola; badanie EXALT.	143
Tabela 53. Zmiany wartości FEV ₁ podczas okresu leczenia w analizowanych badaniach; omalizumab vs kontrola.	144
Tabela 54. Wartości odsetka należytnej FEV ₁ na początku oraz na końcu okresu leczenia w analizowanych badaniach; omalizumab vs kontrola.	146
Tabela 55. Zmiana w wartości porannego PEF; omalizumab vs kontrola.....	148
Tabela 56. Poprawa objawów choroby, omalizumab vs kontrola.	149
Tabela 57. Zmiany objawów choroby według TASS; omalizumab vs kontrola; badanie Hanania 2011.	149
Tabela 58. Zmiana tygodniowej liczby wybudzeń nocnych; omalizumab vs kontrola.	150
Tabela 59. Zmiana w tygodniowej liczbie dni z upośledzeniem codziennej aktywności; omalizumab vs placebo.	150
Tabela 60. Dni bez objawów astmy oraz dni z kontrolą objawów astmy; omalizumab vs kontrola... ..	151
Tabela 61. Zmiana w liczbie dni z objawami astmy na tydzień; omalizumab vs kontrola.	152
Tabela 62. Liczba wziewów ratunkowych SABA na tydzień; omalizumab vs kontrola.....	153
Tabela 63. Zmiany zużycia leków ratunkowych; omalizumab vs kontrola; badanie Hanania 2011. ...	153
Tabela 64. Zmiana zużycia doustnych kortykosteroidów; omalizumab vs kontrola, badanie EXALT.	154
Tabela 65. Ocena punktów końcowych badania EXALT w podgrupie chorych wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami; omalizumab vs kontrola.	155
Tabela 66. Zmiana w liczbie dni z nieobecnością w pracy lub szkole w okresie badania; omalizumab vs placebo.	156

Tabela 67. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane; omalizumab vs kontrola.	157
Tabela 68. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane; omalizumab vs kontrola.	159
Tabela 69. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane związane z zaostrzeniem astmy; omalizumab vs kontrola.	160
Tabela 70. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne działania niepożądane niezwiązane z astmą; omalizumab vs kontrola.	161
Tabela 71. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z lekiem; omalizumab vs kontrola.	162
Tabela 72. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; omalizumab vs kontrola.	162
Tabela 73. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu poważnych działań niepożądanych niezwiązanych z astmą; omalizumab vs kontrola.	164
Tabela 74. Liczba i odsetek pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu zaostrzenia astmy; omalizumab vs kontrola.	164
Tabela 75. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardzieli; omalizumab vs kontrola.	165
Tabela 76. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił nieżyt nosa; omalizumab vs kontrola.	167
Tabela 77. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie zatok; omalizumab vs kontrola.	167
Tabela 78. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło ostre zapalenie zatok; omalizumab vs kontrola.	168
Tabela 79. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie oskrzeli; omalizumab vs kontrola.	169
Tabela 80. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.	170
Tabela 81. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia dolnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.	171
Tabela 82. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.	172
Tabela 83. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.	173
Tabela 84. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.	175
Tabela 85. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból głowy; omalizumab vs kontrola.	175
Tabela 86. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił kaszel; omalizumab vs kontrola.	176
Tabela 87. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła grypa; omalizumab vs kontrola.	178
Tabela 88. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły nudności; omalizumab vs kontrola.	179
Tabela 89. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła pokrzywka; omalizumab vs kontrola.	179
Tabela 90. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek reakcje w miejscu iniekcji; omalizumab vs kontrola.	180
Tabela 91. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły bóle mięśni; omalizumab vs kontrola. ..	182
Tabela 92. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły bóle stawów; omalizumab vs kontrola.	182

Tabela 93. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból w nadbrzuszu; omalizumab vs kontrola.	183
Tabela 94. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła choroba refluksowa przełyku; omalizumab vs kontrola.	185
Tabela 95. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból pleców; omalizumab vs kontrola.	186
Tabela 96. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły dreszcze; omalizumab vs kontrola.	187
Tabela 97. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zmęczenie; omalizumab vs kontrola. ...	188
Tabela 98. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia wirusowe; omalizumab vs kontrola.	188
Tabela 99. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie spojówek; omalizumab vs kontrola.	189
Tabela 100. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie migdałków; omalizumab vs kontrola.	189
Tabela 101. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły wymioty; omalizumab vs kontrola.	189
Tabela 102. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły zawroty głowy; omalizumab vs kontrola.	191
Tabela 103. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zakażenie grzybicze jamy ustnej; omalizumab vs kontrola.	191
Tabela 104. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła reakcja anafilaktyczna; omalizumab vs kontrola.	191
Tabela 105. Liczba i odsetek pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie nowotworu; omalizumab vs kontrola.	192
Tabela 106. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości; omalizumab vs kontrola.	192
Tabela 107. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła trombocytopenia; omalizumab vs kontrola.	193
Tabela 108. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z krwawieniem; omalizumab vs kontrola.	193
Tabela 109. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił ból gardła; omalizumab vs kontrola.	193
Tabela 110. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie gardła; omalizumab vs kontrola.	194
Tabela 111. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła gorączka; omalizumab vs kontrola. ...	194
Tabela 112. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiło nadciśnienie tętnicze; omalizumab vs kontrola.	195
Tabela 113. Działania niepożądane wg układów narządów; omalizumab vs kontrola.	195
Tabela 114. Liczba i odsetek zgonów związanych z leczeniem; omalizumab vs kontrola.	200
Tabela 115. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności praktycznej omalizumabu.	201
Tabela 116. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów włączonych do badań oceniających efektywność praktyczną omalizumabu.	205
Tabela 117. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach włączonych do oceny efektywności praktycznej – opis interwencji.	206
Tabela 118. Częstość występowania zaostrzeń astmy, omalizumab.	208
Tabela 119. Roczna częstość zaostrzeń astmy, omalizumab.	209
Tabela 120. Częstość występowania poprawy funkcji płuc, omalizumab.	211

Tabela 121. Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (l), omalizumab.	211
Tabela 122. Zmiana natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (% wartości należnej), omalizumab.	212
Tabela 123. Częstość występowania dziennych objawów astmy, omalizumab.	213
Tabela 124. Odsetek chorych z redukcją dziennych objawów astmy, omalizumab.	213
Tabela 125. Odsetek chorych z redukcją nocnych objawów astmy, omalizumab.	214
Tabela 126. Częstość występowania nocnych przebudzeń, omalizumab.	214
Tabela 127. Częstość wizyt u lekarza pierwszego kontaktu, omalizumab.	215
Tabela 128. Częstość wizyt u lekarza pierwszego kontaktu, omalizumab.	216
Tabela 129. Częstość występowania hospitalizacji z powodu zaostrzenia astmy, omalizumab.	216
Tabela 130. Roczna częstość hospitalizacji z powodu zaostrzeń astmy, omalizumab.	217
Tabela 131. Częstość występowania nieplanowanych wizyt u lekarza pierwszego kontaktu/na izbie przyjęć z powodu zaostrzeń astmy, omalizumab.	217
Tabela 132. Częstość występowania absencji w szkole/pracy, omalizumab.	219
Tabela 133. Redukcja występowania współtowarzyszących objawów alergii, omalizumab.	219
Tabela 134. Częstość występowania poprawy klasyfikacji astmy wg GINA 2005, omalizumab.	220
Tabela 135. Odsetek chorych z poszczególną zmianą AQLQ, omalizumab.	221
Tabela 136. Zmiana całkowitej punktacji kwestionariusza ACQ, omalizumab.	223
Tabela 137. Zmiana całkowitej punktacji kwestionariusza ACT, omalizumab.	223
Tabela 138. Całościowa ocena efektywności leczenia (GETE), omalizumab.	225
Tabela 139. Odsetek chorych stosujących poszczególne rodzaje leków przeciwastmatycznych, omalizumab.	227
Tabela 140. Odsetek chorych stosujących doustne kortykosteroidy, omalizumab.	228
Tabela 141. Poszczególne działania niepożądane zgłaszane przez chorych opisywanych w badaniach oceniających stosowanie omalizumabu w praktyce klinicznej.	230
Tabela 142. Poszczególne działania niepożądane zgłaszane przez chorych i uznane za związane z leczeniem opisywanych w badaniach oceniających stosowanie omalizumabu w praktyce klinicznej.	231
Tabela 143. Odsetek chorych kończących leczenie omalizumabem w badaniach oceniających stosowanie tego leku w praktyce klinicznej.	233
Tabela 144. Zestawienie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem omalizumabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.	235
Tabela 145. Działania niepożądane występujące $\geq 1\%$ częściej w grupie chorych leczonych Xolaiorem w porównaniu do grupy kontrolnej.	239
Tabela 146. Charakterystyka aktualnie trwających badań dotyczących skuteczność oraz bezpieczeństwa stosowania omalizumabu.	242
Tabela 147. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: omalizumab vs kontrola. .	256
Tabela 148. Leki stosowane w leczeniu astmy podlegające refundacji w warunkach polskich (MZ 2012/19).	274
Tabela 149. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.	287
Tabela 150. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.	288
Tabela 151. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.	289

<i>Tabela 152. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.</i>	289
<i>Tabela 153. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.</i>	290
<i>Tabela 154. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane i CRD.</i>	290
<i>Tabela 155. Charakterystyka (critical appraisal) badania Chanez 2010.</i>	298
<i>Tabela 156. Charakterystyka (critical appraisal) badania ETOPA.</i>	301
<i>Tabela 157. Charakterystyka (critical appraisal) badania EXALT.</i>	304
<i>Tabela 158. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hanania 2011.</i>	308
<i>Tabela 159. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hoshino 2012.</i>	312
<i>Tabela 160. Charakterystyka (critical appraisal) badania INNOVATE.</i>	315
<i>Tabela 161. Charakterystyka (critical appraisal) badania QUALITX.</i>	319
<i>Tabela 162. Charakterystyka (critical appraisal) badania Cazzola 2010.</i>	322
<i>Tabela 163. Charakterystyka (critical appraisal) badania Korn 2009.</i>	324
<i>Tabela 164. Charakterystyka (critical appraisal) badania PERSIST.</i>	326
<i>Tabela 165. Charakterystyka (critical appraisal) badania Vennera 2012.</i>	329
<i>Tabela 166. Charakterystyka (critical appraisal) badania XCLUSIVE.</i>	332

4.11 Spis wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.	90
Wykres 2. Metaanaliza ryzyka wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy; omalizumab vs kontrola.	114
Wykres 3. Metaanaliza częstości wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy; omalizumab vs kontrola. ...	116
Wykres 4. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich zaostrzeń astmy; omalizumab vs kontrola.	118
Wykres 5. Metaanaliza częstości wystąpienia wizyt związanych z astmą ogółem; omalizumab vs kontrola.	126
Wykres 6. Metaanaliza częstości wystąpienia hospitalizacji; omalizumab vs kontrola.	127
Wykres 7. Metaanaliza różnicy zmian ogólnego wyniku AQLQ; omalizumab vs kontrola.	131
Wykres 8. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia; omalizumab vs kontrola.	134
Wykres 9. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia poprawy wyniku AQLQ o co najmniej 1 punkt; omalizumab vs kontrola.	135
Wykres 10. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia poprawy wyniku AQLQ o co najmniej 1,5 punktu; omalizumab vs kontrola.	137
Wykres 11. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w ocenie badaczy; omalizumab vs kontrola.	139
Wykres 12. Metaanaliza prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjentów; omalizumab vs kontrola.	140
Wykres 13. Metaanaliza różnicy w końcowych wartościach odsetka należytnej FEV ₁ ; omalizumab vs kontrola.	147
Wykres 14. Metaanaliza ryzyka wystąpienia co najmniej jednego działania niepożądanego; omalizumab vs kontrola.	158
Wykres 15. Metaanaliza ryzyka wystąpienia poważnych działań niepożądanych; omalizumab vs kontrola.	160
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; omalizumab vs kontrola.	163
Wykres 17. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych; omalizumab vs kontrola.	165
Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardzieli; omalizumab vs kontrola.	166
Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia zatok; omalizumab vs kontrola.	168
Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zapalenia oskrzeli; omalizumab vs kontrola.	170
Wykres 21. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.	171
Wykres 22. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.	173
Wykres 23. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bakteryjnego zakażenia górnych dróg oddechowych; omalizumab vs kontrola.	174
Wykres 24. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; omalizumab vs kontrola.	176
Wykres 25. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu głowy; omalizumab vs kontrola.	177
Wykres 26. Metaanaliza ryzyka wystąpienia grypy; omalizumab vs kontrola.	178
Wykres 27. Metaanaliza ryzyka wystąpienia pokrzywki; omalizumab vs kontrola.	180

Wykres 28. Metaanaliza ryzyka wystąpienia jakichkolwiek reakcji w miejscu iniekcji; omalizumab vs kontrola.	181
Wykres 29. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu stawów; omalizumab vs kontrola.	183
Wykres 30. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu w nadbrzuszu; omalizumab vs kontrola.	184
Wykres 31. Metaanaliza ryzyka wystąpienia choroby refluksowej przełyku; omalizumab vs kontrola.	185
Wykres 32. Metaanaliza ryzyka wystąpienia bólu pleców; omalizumab vs kontrola.	187
Wykres 33. Metaanaliza ryzyka wystąpienia wymiotów; omalizumab vs kontrola.	190
Wykres 34. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych sklasyfikowanych według układów narządów; omalizumab vs kontrola.	199
Wykres 35. Metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonu związanego z leczeniem; omalizumab vs kontrola.	200

Wykonawca analizy:

[Redacted]

Autorzy analizy:

[Redacted]

Wykonawca aktualizacji:

[Redacted]

Autorzy aktualizacji:

[Redacted]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 2.0 – ostatnia aktualizacja dnia 24 lipca 2012 r.

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
STRESZCZENIE.....	6
1. Analiza ekonomiczna.....	9
1.1 Cel analizy.....	10
1.2 Metodyka	10
1.2.1 Problem decyzyjny.....	10
1.2.1.1 Populacja	10
1.2.1.2 Interwencja – omalizumab (Xolair®)	12
1.2.1.2.1 Wskazania do stosowania	13
1.2.1.2.2 Dawkowanie i sposób podawania	13
1.2.1.2.3 Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania	14
1.2.1.2.4 Podmiot odpowiedzialny i dopuszczenie do obrotu	15
1.2.1.3 Komparatory.....	15
1.2.1.4 Efekty zdrowotne	15
1.2.2 Perspektywa analizy	15
1.2.3 Horyzont czasowy.....	16
1.2.4 Dyskontowanie	16
1.2.5 Próg opłacalności.....	16
1.2.6 Technika analityczna	16
1.2.7 Opis modelu farmakoekonomicznego.....	17
1.2.8 Założenia i parametry modelu.....	21
1.2.8.1 Ocena kosztów i zużytych zasobów.....	22
1.2.8.1.1 Koszt omalizumabu	23
1.2.8.1.2 Koszt leczenia standardowego	23
1.2.8.1.3 Koszty farmakoterapii standardowej	28
1.2.8.1.4 Koszty zaostrzeń astmy	32
1.2.8.1.5 Diagnostyka i monitorowanie leczenia	36
1.2.8.2 Ocena wyników zdrowotnych	41
1.2.8.2.1 Odpowiedź na leczenie.....	41
1.2.8.2.2 Zaostrzenia astmy	42
1.2.8.2.3 Efekt zdrowotny po zakończeniu leczenia omalizumabem oraz ponowna kwalifikacja do programu	49

1.2.8.2.4	Umieralność z powodu astmy	51
1.2.8.2.5	Zgony z innych przyczyn	53
1.2.8.2.6	Użyteczności stanów zdrowia	54
1.2.8.2.6.1	Użyteczność dla stanu bez zaostrzeń astmy	55
1.2.8.2.6.2	Użyteczność dla istotnych klinicznie zaostrzeń astmy	56
1.2.8.3	Charakterystyka wyjściowa pacjentów	57
1.2.9	Analiza uzupełniająca – populacja badania <i>ETOPA</i> (IA04)	58
1.2.10	Walidacja modelu	60
1.2.11	Analiza wrażliwości – założenia	60
1.2.11.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	60
1.2.11.2	Wielokierunkowa analiza wrażliwości	63
1.2.11.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	63
1.3	Wyniki analizy kosztów-konsekwencji	65
1.4	Wyniki analizy kosztów-użyteczności	69
1.4.1	Analiza podstawowa – dane dotyczące zużycia zasobów na podstawie badania INNOVATE	69
1.4.2	Analiza dodatkowa – polskie dane dotyczące zużycia zasobów w oparciu o Rejestr Astmy Ciężkiej Alergicznej	72
1.4.3	Analiza uzupełniająca – subpopulacja <i>ETOPA</i>	74
1.4.4	Analiza wrażliwości	78
1.4.4.1	Jednokierunkowa analiza wrażliwości	78
1.4.4.2	Wielokierunkowa analiza wrażliwości	94
1.4.4.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	96
1.5	Dyskusja i ograniczenia	100
1.6	Wnioski końcowe	105
2.	Piśmiennictwo	106
3.	Załączniki	112
3.1	Wykaz skrótów	113
3.2	Przegląd badań ekonomicznych	115
3.2.1	Metodyka	115
3.2.1.1	Cel	115
3.2.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	115
3.2.1.3	Źródła danych wtórnych	115
3.2.1.4	Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych	115

3.2.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	116
3.3	Wyszukiwanie publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia	122
3.4	Zestawienie leków refundowanych oraz sprzedaży za 1. kwartał 2012 roku	131
3.5	Spis tabel	144
3.6	Spis wykresów	147
3.7	Wkład autorów w opracowanie raportu	148

STRESZCZENIE

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności zastosowania omalizumabu (Xolair®) w ramach programu lekowego w leczeniu wspomagającym przewlekłej, ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej, nieskutecznie kontrolowanej pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych (ICS) w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta-2 (LABA).

Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model farmakoekonomiczny, wykonany pierwotnie dla warunków brytyjskich z przeznaczeniem do jego adaptacji w innych krajach, dostosowany do warunków polskich w zakresie oceny kosztów i zużytych zasobów. Walidację modelu przeprowadzono m.in. w ramach oceny wniosku dotyczącego finansowania leku Xolair® w Anglii i Walii przez agencję NICE.

Dane wejściowe modelu dotyczące efektywności klinicznej omalizumabu pochodzą z badań klinicznych z randomizacją, włączonych do analizy efektywności klinicznej opartej na przeglądzie systematycznym. W modelu wykorzystano różnorodne źródła danych dotyczących kosztów, użyteczności i zużytych zasobów, w tym polskie badania kosztów choroby.

W wykorzystanym modelu Markowa wyróżniono stany: brak zaostrzeń astmy, istotne klinicznie zaostrzenie astmy (lekkie/umiarkowane), ciężkie zaostrzenie astmy oraz stany terminalne – zgon z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy i zgon z innych przyczyn. Długość cyklu w modelu wyniosła 3 miesiące. Zgodnie z projektem programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej”, czas trwania leczenia omalizumabem w modelu ustalono na 2 lata.

Podstawowy scenariusz analizy opiera się na dowodach z metaanalizy badań RCT, natomiast w ra-

mach analizy dodatkowej wykorzystano wyniki z subpopulacji badania ETOPA odpowiadającej wskazaniom rejestracyjnym dla omalizumabu w Europie. Drugi dodatkowy wariant analizy przeprowadzono w oparciu o polskie dane dotyczące zużycia zasobów związanych z leczeniem zaostrzeń astmy, pochodzące z Rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej.

Zastosowaną w opracowaniu techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis, CUA*), a wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności ICER, stanowiącego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY).

Z uwagi na przewlekły charakter ciężkiej astmy oskrzelowej, w przebiegu której koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się przez cały okres życia chorego, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Analiza została opracowana z perspektywy płatnika za usługi zdrowotne w Polsce (NFZ) i świadczeniobiorcy (pacjenta), jak również z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Koszty jednostkowe obliczano w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia i Ministerstwo Zdrowia.



Opracowanie analizy farmakoekonomicznej jest zgodne z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z AOTM (AOTM 2010). W modelowaniu posłużono się standardowymi metodami biostatystycznymi i epidemiologicznymi. Dla wszystkich kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości

– jednokierunkową i probabilistyczną oraz analizę scenariuszy skrajnych.

Wyniki

Analiza podstawowa (zużycie zasobów z badania INNOVATE)

Średni efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość, przypadający na jednego pacjenta z ciężką przewlekłą astmą alergiczną w dożywotnim horyzoncie wyniósł [REDACTED] w grupie stosującej omalizumab maksymalnie przez 2 lata oraz [REDACTED] w grupie stosującej wyłącznie farmakoterapię standardową. Różnica w efektach wyniosła [REDACTED] na korzyść leczenia z zastosowaniem omalizumabu.

[REDACTED]
i pacjentów w horyzoncie życia chorego są [REDACTED] w przypadku uzupełniania standardowego leczenia omalizumabem i wynoszą w przeliczeniu na jednego chorego odpowiednio [REDACTED] dla omalizumabu oraz [REDACTED] w grupie wyłącznej terapii konwencjonalnej. [REDACTED] natomiast koszt inkrementalny [REDACTED]

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie życia chorego [REDACTED] w przypadku uzupełniania standardowego leczenia omalizumabem i wynoszą w przeliczeniu na jednego chorego odpowiednio [REDACTED] dla omalizumabu oraz [REDACTED] w grupie wyłącznej terapii konwencjonalnej. [REDACTED]

[REDACTED] w przypadku dodania omalizumabu do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) będzie kosztować, z perspektywy płatnika i pacjentów, [REDACTED]

W przypadku uwzględnienia w analizie perspektywy płatnika publicznego koszty te wyniosą odpowiednio [REDACTED]

Analiza dodatkowa (populacja ETOPA)

Średni efekt zdrowotny w dożywotnim horyzoncie wyniósł [REDACTED] w grupie stosującej omalizumab maksymalnie przez 2 lata jako uzupełnienie leczenia standardowego oraz [REDACTED] w grupie farmakoterapii standardowej. Dodanie omalizumabu do konwencjonalnej farmakoterapii ciężkiej astmy alergicznej powoduje wydłużenie przeżycia w pełnej jakości o [REDACTED]

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w horyzoncie życia chorego są [REDACTED] w grupie omalizumabu, [REDACTED]

Całkowite koszty z perspektywy płatnika publicznego horyzoncie życia chorego są [REDACTED] w grupie omalizumabu, [REDACTED]

Uwzględniając instrument podziału ryzyka, koszt dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) w przypadku dodania omalizumabu do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów wynosi [REDACTED] i znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności. [REDACTED]

W przypadku uwzględnienia w analizie perspektywy płatnika publicznego koszty te wyniosą odpowiednio [REDACTED]

Analiza dodatkowa (zużycie zasobów związanych z leczeniem zaostrzeń z Rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej)

Uzupełnienie standardowej terapii ciężkiej astmy omalizumabem wiąże się z [REDACTED] pacjenta ([REDACTED])

lub pacjenta oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci /pacjenta z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów lub z perspektywy płatnika publicznego.

, koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) w rozważanym wariantcie z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów wynosi i znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności.

W przypadku uwzględnienia w analizie perspektywy płatnika publicznego koszty te wyniosą odpowiednio

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W większości rozpatrywanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz wyjściowy stanowi analiza podstawowa przy pełnej cenie omalizumabu wartość współczynnika ICER zawierała się w zakresie Najwyższy koszt za jednostkę QALY uzyskano przy założeniu krótkiego horyzontu czasowego analizy, nieuwzględniającego długookresowych korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania omalizumabu. Wyniki analizy są dość wrażliwe na założenie dotyczące śmiertelności w ciężkich zaostrzeniach astmy, natomiast zmiany parametrów dotyczących skuteczności omalizumabu oraz kosztów nie wpływały znacząco na wyniki.

Uzyskany w analizie scenariuszy skrajnych (optymistycznego i pesymistycznego) koszt uzyskania roku życia w pełnej jakości w przypadku zastosowania uzupełniającego omalizumabu wahał się w (zmiana od -26% do 52% względem stanu podstawowego). Największy wpływ na wzrost współczynnika ICER miało założenie niższej śmiertelności w zaostrzeniach astmy, przyjęte w scenariuszu pesymistycznym.

Przyjęta perspektywa analizy nie wpływa na wyniki i wnioskowanie jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Uzyskany w symulacji PSA 95% przedział ufności dla kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (analiza podstawowa przy pełnej cenie omalizumabu) wynosi z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów (95% CI: [zł/QALY] oraz z perspektywy płatnika publicznego (95% CI: [zł/QALY]). Niepewność oszacowania wskaźnika wynikała przede wszystkim z rozrzutu inkrementalnego efektu zdrowotnego.

Wnioski

Dodanie omalizumabu, rekombinowanego przeciwciała monoklonalnego, wybiórczo wiążącego ludzką immunoglobulinę E, do standardowej farmakoterapii przewlekłej ciężkiej astmy alergicznej, niekontrolowanej pomimo przyjmowania wysokich dawek ICS w skojarzeniu z LABA, jest strategią bardziej kosztowną oraz bardziej skuteczną niż leczenie wyłącznie konwencjonalne. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku dwuletniego leczenia omalizumabem w ramach lekowego programu zdrowotnego z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów waha się, w zależności od przyjętego źródła kluczowych danych modelu, w granicach dla ceny wyjściowej omalizumabu oraz w granicach dla ceny omalizumabu wyznaczonej przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka. W przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego wyniki w zakresie współczynnika ICER kształtują się na tym samym poziomie co wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Biorąc pod uwagę, że terapia wspomagająca omalizumabem stanowi skuteczną i bezpieczną drogę postępowania u chorych, u których leczenie standardowe nie zapewnia kontroli objawów i dotyczy wąskiej populacji o wysokim ryzyku zgonu, uzyskany wskaźnik kosztów-efektywności terapii niejednokrotnie ratującej życie chorego wskazuje na zasadność finansowania omalizumabu z budżetu płatnika w ramach programu lekowego.

1. Analiza ekonomiczna

1.1 Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono celem 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 .

1.2 Metodyka

Analizę wykonano w oparciu o model farmakoekonomiczny „Cost-Effectiveness Model and Budget Impact Model of XOLAIR® (omalizumab) vs. Best Standard Care (ICS + LABA) for the Treatment of Severe Persistent, Uncontrolled Asthma” dostarczony przez firmę Novartis, dostosowany do warunków polskich w zakresie oceny kosztów i zużytych zasobów. 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 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).

Opracowanie analizy farmakoekonomicznej jest zgodne z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiącymi załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010). W modelowaniu posłużono się standardowymi metodami biostatystycznymi i epidemiologicznymi. Dla wszystkich kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości – jednokierunkową i probabilistyczną oraz analizę scenariuszy skrajnych.

1.2.1 Problem decyzyjny

Przy definiowaniu problemu decyzyjnego wykorzystano analizę problemu decyzyjnego określającą założenia schematu PICO, opisaną w poprzednim dokumencie (██████████). Pochodzą stamtąd także użyte dane dotyczące efektywności klinicznej oszacowane w ramach przeglądu systematycznego.

1.2.1.1 Populacja

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Xolair*), omalizumab stosuje się w celu poprawy kontroli ciężkiej, przewlekłej IgE-zależnej astmy alergicznej jako leczenie uzupełniające w stosun-

ku do aktualnej farmakoterapii pacjentów w wieku powyżej 6 roku życia. Pacjenci leczeni omalizumabem muszą spełniać następujące kryteria:

- dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne;
- częste objawy w ciągu dnia lub częste budzenie się w nocy;
- wielokrotnie udokumentowane ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym β 2 agonistą podawanym drogą wziewną;
- zmniejszoną czynność płuc ($FEV_1 < 80\%$) u pacjentów w wieku powyżej 12 roku życia.

W 2009 roku pierwotne wskazania do zastosowania preparatu Xolair w krajach Unii Europejskiej, obejmujące leczenie astmy u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat lub więcej), zostały rozszerzone na populację dzieci w zakresie wiekowym 6-11 lat. Zarówno niniejsza analiza, jak i projekt programu lekowego leczenia ciężkiej przewlekłej astmy omalizumabem w Polsce dotyczą jednak pacjentów obejmujących wcześniejsze wskazanie, tj. dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat.

Niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o metaanalizę badań klinicznych z randomizacją odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (██████████). Zawarto tam szczegółową dyskusję dotyczącą doboru badań klinicznych. Dane populacyjne dotyczące charakterystyk pacjentów, jakości życia w stanach bez zaostrzeń oraz schematów dawkowania leków zaimplementowane w modelu pochodziły z badania *INNOVATE* (Humbert 2005). Badanie *INNOVATE* stanowiło podstawę dla rejestracji leku w krajach Unii Europejskiej. Populacja badania *INNOVATE* odpowiada wskazaniom rejestracyjnym leku Xolair® w Europie, tj. obejmuje chorych w wieku 12 lat lub więcej z ciężką przewlekłą alergiczną astmą, niedostatecznie kontrolowaną pomimo zastosowania zoptymalizowanej farmakoterapii standardowej z udziałem wziewnych kortykosteroidów w wysokich dawkach i długo działających β 2 mimetyków.

Podstawowym źródłem danych zaczerpniętych z badania *INNOVATE* były wyniki badania dla populacji *PITT* (*primary intent-to-treat*), obejmującej 419 pacjentów (87%) spośród 481 pierwotnie randomizowanych w badaniu (ITT). *PITT* stanowiła łączną populację badania po wprowadzeniu poprawek do protokołu, uwzględniających zaktualizowane wytyczne GINA. Główne różnice w kryteriach włączenia przed wprowadzeniem poprawek obejmowały: włączanie pacjentów do badania natychmiast po hospitalizacji, zezwalanie na zmiany w dawkowaniu leków przeciwastmatycznych w tym ICS i LABA, brak ustalonego okresu wstępnego badania oraz zdefiniowanie wysokich dawek ICS jako $\geq 800 \mu\text{g/d}$ beklometazonu lub $\geq 400 \mu\text{g/d}$ flutikazonu.

Dodatkową, uzupełniającą analizę przeprowadzono także w oparciu o wyniki w subpopulacji badania *ETOPA* (N = 164 chorych [53%] spośród 312 włączonych do badania), obejmującej pacjentów przyjmujących przed rozpoczęciem badania wziewne kortykosteroidy (ICS) oraz długo działających β 2-agonistów (LABA). Podgrupa ta odzwierciedla populację badania *INNOVATE* oraz ściśle odpowiada wskazaniom rejestracyjnym dla omalizumabu w krajach Unii Europejskiej. W odróżnieniu od badania *INNOVATE*, *ETOPA* (*IA-04, Ayres 2004, Niven 2008*) było badaniem otwartym, naturalistycznym, w którym nie stosowano rygorystycznej, zoptymalizowanej terapii standardowej, w związku z czym może ono bardziej odzwierciedlać warunki rzeczywistej praktyki. Wyniki dla subpopulacji stosującej LABA w badaniu *ETOPA* pochodzą jednak z analizy *post-hoc*, w związku z czym bardziej wiarygodne dowody wypływające z metaanalizy badań, w tym badania *INNOVATE* zostały wykorzystane w analizie podstawowej, a analizę dodatkową w oparciu o *ETOPA* przeprowadzono celem uwiarygodnienia wyników uzyskanych dla zbliżonej populacji ściśle odpowiadającej wskazaniom rejestracyjnym dla omalizumabu w krajach Unii Europejskiej.

1.2.1.2 Interwencja – omalizumab (Xolair®)

Xolair 75 lub 150 mg roztwór do wstrzykiwań. Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05.

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 zrębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (*complementary-determining regions – CDR*) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora Fc ϵ RI 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 Fc ϵ RI na bazoofilach. Ponadto, uwalnianie histaminy *in vitro* z bazoofilów wyizolowanych od pacjentów leczonych preparatem Xolair zmniejszyło się o około 90% po stymulacji alergenem w porównaniu do wartości sprzed leczenia.

W badaniach klinicznych stężenia wolnej IgE w surowicy zmniejszały się w sposób zależny od dawki w ciągu jednej godziny po podaniu pierwszej dawki i utrzymywały się pomiędzy podawanymi dawkami. Jeden rok po przerwaniu leczenia preparatem Xolair, stężenia IgE powróciły do wartości sprzed

leczenia i nie obserwowano efektu „z odbicia” w zakresie stężenia IgE po usunięciu produktu leczniczego z organizmu.

1.2.1.2.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Preparat Xolair jest wskazany do poprawy kontroli astmy w leczeniu wspomagającym z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* 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 β_2 .

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Preparat Xolair jest wskazany 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 *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia i 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 β_2 .

Leczenie preparatem Xolair należy rozważać jedynie u tych pacjentów, w przypadku których wiadomo, że astma została wywołana za pośrednictwem IgE (immunoglobuliny E).

1.2.1.2.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy. Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone, dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania przez personel medyczny.

Na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę preparatu Xolair oraz częstość jej podawania.

Przed podaniem pierwszej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy przy pomocy jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. W oparciu o wyniki tych 3 ozna-

czeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg preparatu Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach. Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Lek należy podawać podskórnie. 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.

1.2.1.2.3 Czas trwania leczenia, monitorowanie pacjentów i dostosowywanie dawkowania

Przerwanie leczenia preparatem Xolair zazwyczaj skutkuje nawrotem podwyższonego stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt Xolair wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia. W 16 tygodniu od rozpoczęcia leczenia preparatem Xolair lekarz powinien ocenić skuteczność leczenia przed podaniem pacjentom kolejnych wstrzyknięć leku. Decyzję o kontynuowaniu leczenia preparatem Xolair należy uzależnić od tego, czy stwierdza się wyraźną poprawę ogólnej kontroli astmy.

Maksymalny czas terapii bez odstawiania leku, określony w projekcie programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej”, wynosi 2 lata.

W czasie leczenia całkowite stężenia IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczanie stężenia IgE podczas leczenia preparatem Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określania dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwało poniżej 1 roku dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie preparatem Xolair zostało przerwane na co najmniej rok.

Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby. Nie przeprowadzono badań nad wpływem zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę produktu Xolair. Ponieważ na klirens omalizumabu wpływa głównie układ siateczkowo-śródbłonkowy (ang. *RES - reticular endothelial system*), jest mało prawdopodobne, aby mógł się zmienić w zaburzeniach czynności nerek lub wątroby. Mimo, iż nie zaleca się szczególnego dostosowania dawki u tych pacjentów, podając produkt Xolair należy zachować ostrożność.

1.2.1.2.4 Podmiot odpowiedzialny i dopuszczenie do obrotu

Podmiotem odpowiedzialnym jest Novartis Europharm Limited, Wemblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Wielka Brytania. Za dzień uzyskania przez produkt Xolair pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu uznaje się 25.10.2005.

Powyższe opisy oparto na Charakterystyce Produktu Leczniczego Xolair proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań z dnia 17.02.2010 r. (*ChPL Xolair*) oraz opisie projektu programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej”.

1.2.1.3 *Komparatory*

Preparat Xolair® jest wskazany do zastosowania w terapii wspomagającej przewlekłej ciężkiej alergicznej astmy oskrzelowej IgE-zależnej w przypadkach, gdy nie uzyskuje się zadowalającej kontroli choroby pomimo przyjmowania leków zgodnych z aktualnymi standardami postępowania (wytyczne *Global Initiative for Asthma – GINA*). Ponieważ omalizumab stanowi leczenie uzupełniające w przypadku, gdy żadna z dostępnych kombinacji leków nie zapewnia kontroli objawów codziennych i zaostrzeń, odpowiedni komparator w analizie ekonomicznej stanowi standardowa farmakoterapia bez udziału omalizumabu. Leczenie standardowe stanowiło także komparator dla omalizumabu w badaniach klinicznych z randomizacją *INNOVATE* (leczenie standardowe stosowane z placebo) i *ETOPA* (badanie otwarte, nie kontrolowane placebo), włączonych do analizy efektywności klinicznej leku Xolair® ([REDACTED]).

1.2.1.4 *Efekty zdrowotne*

Zgodnie z przyjętą techniką przeprowadzenia analizy ekonomicznej, jednostką wyników zdrowotnych w analizie stanowiły lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER), wyrażającego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku uzupełnienia aktualnego leczenia standardowego ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej omalizumabem. Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu w analizach ekonomicznych, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTM 2010*).

1.2.2 *Perspektywa analizy*

Analiza została opracowana z perspektywy płatnika publicznego oraz rozszerzonej perspektywy płatnika za usługi zdrowotne w Polsce, obejmującej wydatki płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz współpłacenie pacjentów za leki przeciwastmatyczne. W niniejszej analizie przedsta-

wiono wyniki zarówno z rozszerzonej perspektywy płatnika jak i perspektywy płatnika publicznego. Jednocześnie warto podkreślić, że jedynym kosztem różnicującym obie perspektywy jest koszt leków przeciwastmatycznych stanowiących interwencje niniejszej analizy, a zatem bez względu na przyjętą perspektywę analizy otrzymane wyniki nie są znacząco różne.

1.2.3 Horyzont czasowy

Z uwagi na przewlekły charakter ciężkiej astmy oskrzelowej, w przebiegu której koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się przez cały okres życia chorego, w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

1.2.4 Dyskontowanie

Zgodnie z wytycznymi Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010), w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- Koszty i wyniki zdrowotne: 5%;
- koszty: 5%, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

1.2.5 Próg opłacalności

Zgodnie z ustawą o refundacji (ustawa/5/2011) oraz obwieszczeniem Prezesa GUS (GUS 2011) w analizie w analizie przyjęto próg opłacalności na poziomie 99 543 zł.

1.2.6 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 wzorem:

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

gdzie koszt_{OMA+ST} oznacza całkowite koszty leczenia omalizumabem stosowanym z farmakoterapią standardową, koszt_{ST} – całkowite koszty leczenia wyłącznie standardowego, a efekt_{OMA+ST} i efekt_{ST} – lata życia skorygowane o jakość odpowiednio w grupie omalizumabu i wyłącznie terapii standardowej. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER) stanowi zatem koszt uzyskania dodatkowej jednostki QALY w przypadku dodania omalizumabu jako leczenia wspomagającego dla terapii standardowej ciężkiej przewlekłej astmy.

Wybór analizy kosztów-użyteczności uzasadniają wyniki badań klinicznych z randomizacją, w których zaobserwowano istotny wpływ dodania omalizumabu do standardowej farmakoterapii ciężkiej po-

staci astmy zarówno w zakresie zmniejszenia częstości zaostrzeń astmy jak i poprawy jakości życia. Koszty i efekty w przebiegu ciężkiej, przewlekłej astmy alergicznej ujawniają się przez całe życie chorego, a pełna ocena ekonomiczna farmakoterapii możliwa jest jedynie na drodze łącznego modelowania kosztów i wyników zdrowotnych.

Dla przeprowadzonych w analizie porównań wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, w ramach której zestawiono szczegółowe elementy kosztów i efektów uzyskanych na drodze modelowania.

1.2.7 Opis modelu farmakoeconomicznego

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model farmakoeconomiczny adaptowany do warunków polskich w zakresie oceny kosztów i zużytych zasobów. Model jest zbliżony pod względem struktury oraz podstawowych założeń do modelu wykorzystanego w publikowanej analizie opłacalności omalizumabu w warunkach szwedzkich (*Dewilde 2006*).

Wykorzystany model, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, ma strukturę procesu (łańcucha) Markowa, narzędzia szeroko stosowanego w modelowaniu chorób przewlekłych. Analizę podstawową stanowił model deterministyczny, natomiast w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) wykorzystano model probabilistyczny. Przyjęta w modelu długość cyklu wynosi 3 miesiące i biorąc pod uwagę względnie niewielką częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy wydaje się wystarczającym okresem do uchwycenia zmian w wynikach zdrowotnych i kosztach.

Dane dotyczące skuteczności leczenia omalizumabem pochodzą z 28-tygodniowego badania z randomizacją, jednak krótkookresowy horyzont badań klinicznych nie jest wystarczający do wiarygodnej oceny opłacalności terapii w chorobie przewlekłej takiej jak ciężka astma oskrzelowa, w której koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu całego życia chorego. W związku z tym w modelu przyjęto horyzont czasowy wynoszący 40 lat, co oznacza, że przy założeniu średniego wieku w rozważanej kohorcie równego 40 lat w momencie rozpoczęcia leczenia, obliczenia w modelu trwają do momentu osiągnięcia przez pacjenta wieku 80 lat (lub uprzedniego zgonu). W celu zbadania wpływu długości horyzontu na wyniki analizy, pośredni horyzont czasowy, w tym krótkookresowy, zgodny z okresem obserwacji badania *INNOVATE*, rozważono w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowotne:

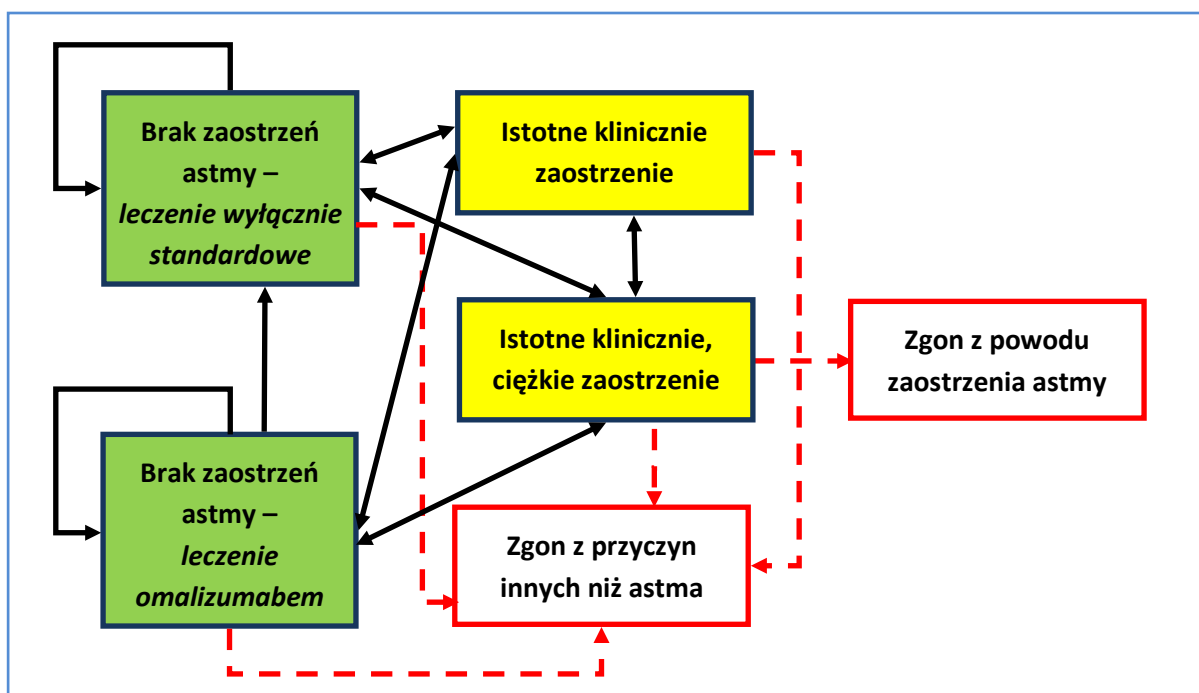
- *Brak zaostrzeń astmy (omalizumab + leczenie standardowe lub wyłącznie leczenie standardowe):* stan obejmujący okres wolny od objawów astmy oraz okres w którym występują co-

dzienne 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.*;

Strukturę skonstruowanego modelu przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 1. Schemat modelu Markowa zastosowanego w analizie.



Stany zdrowotne modelu wraz z możliwymi ścieżkami zdarzeń przedstawiono także w formie diagramu.

Ⓜ Xolair (omalizumab) + leczenie standardowe

[1] Brak zaostrzeń astmy (omalizumab + leczenie standardowe)

◁ Brak zaostrzeń astmy (omalizumab + leczenie standardowe) → [1]

- ◁ Brak zaostrzeń astmy (leczenie standardowe) → [2]
- ◁ Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, lekkie/umiarkowane → [3]
- ◁ Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, ciężkie → [4]
- ◁ Zgon z przyczyn innych niż astma → [6]

[2] Brak zaostrzeń astmy (leczenie standardowe)

- ◁ Brak zaostrzeń astmy (leczenie standardowe) → [2]
- ◁ Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, lekkie/umiarkowane → [3]
- ◁ Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, ciężkie → [4]
- ◁ Zgon z przyczyn innych niż astma → [6]

[3] Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, lekkie/umiarkowane

- ◁ Brak zaostrzeń astmy (omalizumab + leczenie standardowe) → [1]
- ◁ Brak zaostrzeń astmy (leczenie standardowe) → [2]
- ◁ Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, ciężkie → [4]
- ◁ Zgon z przyczyn innych niż astma → [6]

[4] Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, ciężkie

- ◁ Brak zaostrzeń astmy (omalizumab + leczenie standardowe) → [1]
- ◁ Brak zaostrzeń astmy (leczenie standardowe) → [2]
- ◁ Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, lekkie/umiarkowane → [3]
- ◁ Zgon z powodu zaostrzenia astmy → [5]
- ◁ Zgon z przyczyn innych niż astma → [6]

[5] Zgon z powodu zaostrzenia astmy

[6] Zgon z przyczyn innych niż astma

M leczenie standardowe

[1] Brak zaostrzeń astmy (leczenie standardowe)

- ◁ Brak zaostrzeń astmy (leczenie standardowe) → [1]
- ◁ Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, lekkie/umiarkowane → [2]
- ◁ Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, ciężkie → [3]
- ◁ Zgon z przyczyn innych niż astma → [5]

[2] Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, lekkie/umiarkowane

- ◁ Brak zaostrzeń astmy (leczenie standardowe) → [1]
- ◁ Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, ciężkie → [3]
- ◁ Zgon z przyczyn innych niż astma → [5]

[3] Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, ciężkie

- ◁ Brak zaostrzeń astmy (leczenie standardowe) → [1]

- ◀ Istotne klinicznie zaostrzenie astmy, lekkie/umiarkowane → [2]
- ◀ Zgon z powodu zaostrzenia astmy → [4]
- ◀ Zgon z przyczyn innych niż astma → [5]

[4] Zgon z powodu zaostrzenia astmy

[5] Zgon z przyczyn innych niż astma

Pacjenci w modelu przechodzą pomiędzy stanami codziennych objawów (zoptymalizowana kontrola astmy) oraz istotnych klinicznie zaostrzeń – niezagrażających życiu (lekkie/umiarkowane) lub ciężkich, zgodnie z oszacowaną oddzielnie dla porównywanych strategii leczenia częstością poszczególnych epizodów. Istnieje możliwość zarówno wystąpienia zaostrzeń w dwóch kolejnych cyklach, jak i pozostania bez istotnych objawów choroby przez wiele cykli z rzędu. Umieralność w modelu rozdzielono na dwa stany pochłaniające, obejmujące zgony spowodowane ciężkimi zaostrzeniami astmy oraz zgony z innych przyczyn.

Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi czasu trwania leczenia i monitorowania terapii omalizumabem, obligatoryjnie po 16-tygodniowym okresie leczenia następuje całościowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, w tym ocena odpowiedzi na terapię przez lekarza prowadzącego wg skali GETE (*Global Effectiveness Treatment Evaluation*), stanowiąca podstawę podjęcia decyzji o kontynuacji bądź przerwaniu stosowania omalizumabu (*ChPL Xolair*). Postępowanie to znalazło odzwierciedlenie także w modelu ekonomicznym. Z tego względu pierwszy cykl modelu ma długość 16 tygodni (a drugi cykl odpowiednio 10 tygodni, tak by suma dwóch cykli wyrównywała się do dwóch cykli trzymiesięcznych), podczas gdy począwszy od trzeciego cyklu modelu długość cyklu wynosi 3 miesiące (13 tygodni). Kolejna ocena skuteczności i bezpieczeństwa następuje po 52 tygodniach terapii oraz po 102 tygodniach (ocena końcowa w programie).

Pacjenci, u których wynik całościowej oceny skuteczności (*GETE*) po 16 tygodniach był bardzo dobry lub dobry uznawani są za odpowiadających na leczenie i kontynuują terapię wspomagającą z udziałem omalizumabu, natomiast pozostali chorzy przerywają leczenie i przechodzą do leczenia standardowego, a ich ryzyka istotnych klinicznie zaostrzeń zwiększają się do poziomu oszacowanego dla grupy standardowej. Zgodnie z projektem programu lekowego dla omalizumabu założono, że leczenie preparatem Xolair trwa maksymalnie przez okres dwóch lat po którym pacjenci przechodzą do leczenia standardowego, przy czym konserwatywnie założono, że skuteczność omalizumabu redukuje się do poziomu leczenia standardowego natychmiast po przerwaniu stosowania preparatu Xolair. Wariant analizy uwzględniający możliwość utrzymania skuteczności przez pewien okres po zakończeniu leczenia omalizumabem wykonano w ramach analizy wrażliwości.

W analizie podstawowej założono, że pacjenci są kwalifikowani do leczenia omalizumabem jednokrotnie w ciągu życia. Ponieważ projekt programu lekowego zakłada ocenę kliniczną pacjenta co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w programie i możliwość ponownej kwalifikacji do programu w razie istotnego pogorszenia klinicznego, w analizie wrażliwości rozważono także wariant, w którym pewien odsetek chorych powraca do terapii omalizumabem w ramach programu.

Założono ponadto, 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. 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.

Założenie dwuletniego okresu leczenia omalizumabem w programie zostało poddane modyfikacji w analizie wrażliwości, przyjmując alternatywnie krótszy (1 rok) i dłuższy (5 lat lub leczenie dożywotnie) czas trwania leczenia w porównaniu z wartością rozważaną w analizie podstawowej.

1.2.8 Założenia i parametry modelu

W modelu wyróżniono następujące parametry, szczegółowo opisane w dalszej części rozdziału:

- Koszty i zużyte zasoby:
 - dawkowanie i koszty (nabycia oraz podania) omalizumabu;
 - koszty farmakoterapii standardowej;
 - koszty leczenia zaostrzeń (oddzielnie dla ciężkich i pozostałych epizodów);
 - koszty monitorowania leczenia w programie lekowym (obejmujące diagnostykę podczas kwalifikacji i trwania programu oraz monitorowanie skuteczności leczenia);
 - koszty rutynowych wizyt u lekarza w celu przepisania leków standardowych (w grupie leczenia standardowego) lub oceny klinicznej (po zakończeniu udziału w programie leczenia omalizumabem);
- Odpowiedź na leczenie omalizumabem po 16 tygodniach leczenia;
- Częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń w porównywanych grupach:
 - ciężkich;
 - pozostałych (innych niż ciężkie);
- Użyteczności stanów zdrowia:

- stan bez zaostrzeń (użyteczność oddzielnie dla grupy omalizumabu i grupy standardowej);
- stan ciężkiego zaostrzenia astmy;
- pozostałe (inne niż ciężkie) zaostrzenia astmy;
- Umieralność:
 - prawdopodobieństwo zgonu z powodu ciężkich zaostrzeń astmy;
 - prawdopodobieństwo zgonu z innych przyczyn;
- Parametry związane z charakterystyką wyjściową pacjentów:
 - wiek;
 - rozkład płci w kohorcie leczonych;
- Dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych;
- Inne parametry i założenia dotyczące: struktury modelu, długości leczenia, utrzymywania efektu po zakończeniu leczenia, odsetków powrotu do programu, horyzontu czasowego modelu, źródeł danych o skuteczności.

1.2.8.1 Ocena kosztów i zużytych zasobów

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z ciężką przewlekłą astmą, ponoszone przez płatnika podczas leczenia standardowego oraz w ramach programu lekowego z udziałem omalizumabu. Wybór źródeł danych na temat kosztów oparto na perspektywie analizy, co w praktyce oznacza wykorzystanie w tym celu materiałów Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia.

W analizie kosztów leczenia pacjentów z ciężką astmą zidentyfikowano następujące kategorie kosztów i zużytych zasobów:

- 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).

Ustalenie kosztów jednostkowych dla zasobów zużywanych w procesie leczenia pacjentów z ciężką przewlekłą astmą alergiczną oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia, publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Za-

rządzeń Prezesa NFZ. W analizie korzystano z następujących aktów prawnych, obowiązujących od początku 2012 r.:

- Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) ;
- Zarządzenie Nr 96/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna;
- Zarządzenie Nr 37/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 czerwca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne;
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.

W analizie przyjęto, że jeden punkt rozliczeniowy umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami (na podstawie *Informatora o Umowach NFZ*), w przypadku wyceny świadczeń szpitalnych oraz świadczeń wykonywanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł. Wycenę punktu NFZ w przypadku świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej uzyskano z *Informatora o Umowach NFZ* jako średnia z umów w tym zakresie, zawartych w 2012 roku przez NFZ ze świadczeniodawcami, ważoną wielkością poszczególnych kontraktów. Poszczególne elementy kosztów uwzględnionych w analizie omówiono w kolejnych podrozdziałach.

1.2.8.1.1 Koszt omalizumabu

Cena zbytu netto preparatu Xolair® zaproponowana przez Podmiot Odpowiedzialny wynosi [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO] za opakowanie zawierające 150 mg omalizumabu (w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub gotowego roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) [REDAKTOWANO] za opakowanie zawierające 75 mg omalizumabu. Uwzględniając VAT (8%) oraz zakładając marżę hurtową na poziomie 6%, przyjęta w analizie cena hurtowa brutto za jednostkowe opakowanie 150 mg leku Xolair wynosi [REDAKTOWANO] oraz [REDAKTOWANO] za opakowanie 75 mg tego leku. Zgodnie z oszacowaniem Podmiotu Odpowiedzialnego w analizie przyjęto, że udziały poszczególnych dawek leku kształtować się będą na poziomie [REDAKTOWANO] dla dawki 150 mg oraz dawki 75 mg. Na podstawie przedstawionych udziałów oszacowano średni koszt 1 mg omalizumabu

który następnie zastosowano w opracowanej analizie. W analizie założono, iż utworzenie programu lekowego będzie możliwe począwszy od [REDAKTOWANO] i przyjęto marżę hurtową obowiązującą w tym roku według zapisów ustawy refundacyjnej (Ustawa/05/2011). Zgodnie z podejściem konserwatywnym marża ta została utrzymana na tym samym poziomie w drugim roku refundacji (według zapisów ustawy zostanie ona docelowo obniżona do [REDAKTOWANO]. Prowadzi to do nieznacznego przeszacowania kosztów refundacji omalizumabu.

Tabela 1. Cena jednostkowa za opakowanie preparatu Xolair®.

Opakowanie	Cena ex-factory	Ex-factory + VAT	Cena hurtowa brutto	Udziały poszczególnych dawek leku
Omalizumab (Xolair) 150 mg	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]
Omalizumab (Xolair) 75 mg	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]	[REDAKTOWANO]

Właściwą dawkę omalizumabu oraz częstość jej podawania określa się na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta. Zgodnie z ostatnią aktualizacją Charakterystyki Produktu Leczniczego z dn. 08 lipca 2011 r. (ChPL Xolair), jednorazowa dawka preparatu Xolair wynosi od 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięciach. W praktyce dawkowanie ustala się w oparciu o tabelę z przelicznikami dawek w zależności od wyróżnionych kategorii stężenia IgE oraz masy ciała chorego. Schemat dawkowania omalizumabu stosowany u osób w wieku od 6 lat, zaczerpnięty z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Xolair), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Dawki preparatu Xolair (w miligramach/dawkę) podawane 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	
>600-700	300	225	225	300	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		

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
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki niedostępne				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Lek podawany co 4 tygodnie	Lek podawany co 2 tygodnie
----------------------------	----------------------------

W scenariuszu podstawowym analizy zużycie omalizumabu podczas leczenia przewlekłej ciężkiej astmy w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta obliczono w oparciu o odsetki pacjentów stosujących poszczególne dawki omalizumabu w badaniu INNOVATE. Dane o zużytych zasobach z badania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3. Dawkowanie leku Xolair w badaniu INNOVATE.

Kategoria dawkowania	Dawkowanie	Odsetek pacjentów w badaniu INNOVATE (n/N)
Bardzo wysokie	375 mg dwa razy w miesiącu	10,5% (22 / 209)
Wysokie	300 mg dwa razy w miesiącu	17,2% (36 / 209)
Pośrednie	225 mg dwa razy w miesiącu	19,1% (40 / 209)
Niskie	300 mg raz w miesiącu	32,1% (67 / 209)
Bardzo niskie	150 raz w miesiącu	21,1% (44 / 209)

W badaniu INNOVATE, jak również w innych badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej () maksymalna dawka preparatu Xolair wynosiła 375 mg. Rozszerzenie granicy dopuszczalnego wyjściowego stężenia IgE z zakresu 30-700 j.m./ml do 30-1500 j.m./ml oraz wynikające z niego zwiększenie maksymalnej dawki z 375 mg do 600 mg wprowadzono dopiero w aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego z dnia 17 lutego 2010 roku. Obecnie nie ma wiarygodnych danych oraz prognoz odnośnie przewidywanego rozkładu zużycia leku w populacji według nowego schematu dawkowania.

W analizie podstawowej przyjęto, że Płatnik finansuje w ramach programu substancję czynną w ilości podanej pacjentowi (w miligramach). Założenie to odpowiada zasadom finansowania leków stoso-

wanych w programach lekowych, zgodnie z którymi rozliczeniu z Narodowym Funduszem Zdrowia podlega jedynie część leku podana pacjentowi (NFZ 27/2012).

Przyjęto, że podanie omalizumabu w ramach programu lekowego będzie rozliczane poprzez świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod świadczenia 5.08.06.0000004) o wycenie 2 punktów, tj. 104 zł, zgodnie z Katalogiem świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne –programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 27/2012).

Kalkulację średniego kosztu omalizumabu (koszty zakupu i podania leku) w przeliczeniu na okres 4 tygodni i jednego roku w oparciu o powyższe założenia analizy podstawowej przedstawiono w tabeli.

Tabela 4. Kalkulacja średniego kosztu stosowania omalizumabu w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Dawkowanie	Odsetek pacjentów w badaniu INNOVATE	Koszt / 4 tyg. [zł]
375 mg dwa razy w miesiącu	10,53%	████████
300 mg dwa razy w miesiącu	17,22%	████████
225 mg dwa razy w miesiącu	19,14%	████████
300 mg raz w miesiącu	32,05%	████████
150 raz w miesiącu	21,06%	████████
Średni ważony koszt / 4 tygodnie	100%	████████
Średni koszt roczny		████████

Przyjęty w analizie podstawowej średni koszt leczenia omalizumabem (uwzględniający koszt nabycia i podania leku) w okresie czterech tygodni wynosi ██████████ na pacjenta, a koszt leczenia przez okres pełnego roku – ██████████. Koszt ten obliczono w oparciu o wycenę omalizumabu za miligram, uwzględniając ilość substancji podaną pacjentowi (bez ewentualnej niewykorzystanej części fiolek).

W ramach analizy wrażliwości przyjęto także dwa alternatywne scenariusze dawkowania omalizumabu. W pierwszym scenariuszu wykorzystano polskie dane o zużyciu leku w rzeczywistej praktyce klinicznej, przedstawiające liczby pacjentów leczonych omalizumabem w 2009 roku w ośrodku ██████████ (N = 18), w podziale na ilość otrzymywanych miesięcznie ampułek preparatu Xolair (dane dostarczone przez firmę Novartis). Odsetki te przedstawiono w poniższej tabeli.

[Redacted text block]

1.2.8.1.3 Koszty farmakoterapii standardowej

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dla omalizumabu w krajach Unii Europejskiej, aktualna optymalna terapia standardowa przed włączeniem do leczenia uzupełniającego omalizumabu obejmuje

¹ obliczenia odpowiadające wariantowi podstawowemu analizy wpływu na system, tzn. włączenia do programu lekowego pełnej populacji docelowej - 1 102 pacjentów w pierwszym kwartale funkcjonowania programu

² średnia ważona liczbą zrefundowanych mg substancji czynnej w programie na przestrzeni dwóch lat jego funkcjonowania

wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów (ICS) wraz z długo działającymi β 2-agonistami (LABA). W wielu pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą wymaga ponadto zastosowania jednego lub wielu dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby, w tym preparatu teofiliny o przedłużonym działaniu, leków przeciwleukotrienowych i/lub steroidów systemowych (doustnych).

Odsetek stosowania poszczególnych rodzajów leków w terapii ciężkiej astmy dla kohorty rozważanej w modelu zaczerpnięto z wyjściowej charakterystyki połączonych grup badania INNOVATE (Tabela 6). Badanie INNOVATE obejmowało populację zgodną ze wskazaniami do stosowania omalizumabu zarejestrowanymi w krajach europejskich, zatem stosowane w badaniu leczenie standardowe odzwierciedla terapię stosowaną w rzeczywistej praktyce w populacji docelowej dla omalizumabu.

Tabela 6. Odsetki stosowania leczenia standardowego na podstawie badania INNOVATE .

Grupa leków *	Częstość stosowania
Kortykosteroidy wziewne (ICS)	100%
Długo działający beta2-agoniści (LABA)	100%
Leki przeciwleukotrienowe	34,8%
Ksantyny (teofilina o przedłużonym działaniu)	27,4%
Doustne steroidy (leczenie ciągłe)	21,7%

* Dodatkowo 1% pacjentów w badaniu INNOVATE stosowało doustny beta2-mimetyk; jako, że preparaty doustne beta2-agonistów są stosowane w leczeniu astmy jedynie w wyjątkowych przypadkach, tej grupy leków nie uwzględniono w analizie kosztów.

Ponadto pacjenci włączeni do badania INNOVATE mogli przyjmować w razie konieczności „na ratunek” krótko działające β 2-mimetyki. W analizie założono, że pacjenci z ciężką astmą wymagają codziennego stosowania doraźnie szybko działającego β 2-mimetyku w łącznej dawce dobowej na poziomie DDD (800 μ g salbutamolu).

Dzienne dawki leków przyjęto w oparciu o dawkowanie w badaniach klinicznych, wytyczne bądź założono dawkę dobową równą DDD. Na podstawie średniego wyjściowego zużycia wziewnych kortykosteroidów w grupie kontrolnej w badaniu INNOVATE przyjęto, że dobową dawkę ICS wynosi 2 300 μ g równoważnika dipropionianu beklometazonu (BDP). Dawki równoważne określono na podstawie raportu GINA (GINA 2011) . Założono przy tym, że wziewny kortykosteroid oraz LABA będą podawane w oddzielnych inhalatorach. Dawki dzienne uwzględnione w analizie dla kortykosteroidów wziewnych zostały określone na podstawie wyników regresji liniowej z danych raportu GINA (GINA 2011) lub, jeśli wyznaczone wartości były większe niż dawka maksymalna uwzględniona w CHPL poszczególnych substancji, do obliczeń przyjęto dopuszczalną dawkę maksymalną. Przyjęte w analizie daw-

kowanie poszczególnych substancji z grupy kortykosteroidów wziewnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przyjęte w obliczeniach dawki kortykosterydów wziewnych.

Kortykosteroidy wziewne	Dawki - GINA 2011 (regresja liniowa oparta o końce przedziałów dawkowania)	Dawki maksymalne uwzględnione w CHPL	Przyjęta dawka dzienna
Beclomethasone dipropionate - CFC	2300	-	2300
Beclomethasone dipropionate - HFA	1150	2000	1150
Budesonide	1840	1600	1600
Ciclesonide	1467	1280	1280
Fluticasone propionate	1150	2000	1150
Mometasone furoate	920	800	800

Do obliczeń średnich kosztów farmakoterapii standardowej przyjęto ceny preparatów zważone wielkością sprzedaży ich dawek. Sprzedaż dawek określono na podstawie liczby sprzedanych opakowań dostępnych w sprawozdaniach NFZ z 2012 roku oraz założonej dawki z badania INNOVATE lub maksymalnych dawek DDD stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym.

Ceny jednostkowe preparatów leczniczych zaczerpnięto z wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według stanu na 01.07.2012 r. Średnie koszty w przeliczeniu na dzień dla każdej z rozważanych grup leków przeciwastmatycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Dienne koszty leków stosowanych w terapii standardowej ciężkiej przewlekłej astmy.

Grupa leków	Grupa limitowa	Średni koszt dawki - dla grupy* - perspektywa poszerzona płatnika (NFZ+pacjent)	Średni koszt dawki - dla grupy* - perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	Średni koszt dawki - dla grupy* ważony odsetkiem leczonych - perspektywa poszerzona płatnika (NFZ+pacjent)	Średni koszt dawki - dla grupy* ważony odsetkiem leczonych - perspektywa płatnika publicznego (NFZ)
SABA (wziewne beta2-mimetyki krótkodziałające)	197.1	0,60 zł	0,38 zł	0,60 zł	0,38 zł
LABA (wziewne beta2-mimetyki długodziałające)	198.0	2,22 zł	1,96 zł	2,22 zł	1,96 zł
ICS (glikokortykosteroidy)	200.1-	6,04 zł	4,77 zł	6,04 zł	4,77 zł

Grupa leków	Grupa limitowa	Średni koszt dawki - dla grupy* - perspektywa poszerzona płatnika (NFZ+pacjent)	Średni koszt dawki - dla grupy* - perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	Średni koszt dawki - dla grupy* ważony odsetkiem leczonych - perspektywa poszerzona płatnika (NFZ+pacjent)	Średni koszt dawki - dla grupy* ważony odsetkiem leczonych - perspektywa płatnika publicznego (NFZ)
wziewne)	200.4				
Ksantyny	203.0	0,41 zł	0,18 zł	0,11 zł	0,05 zł
leki przeciwleukotrienowe	204.0	1,85 zł	0,89 zł	0,64 zł	0,31 zł
OCS (glikokortykosteroidy doustne)	81.2 – 81.6	0,60 zł	0,38 zł	0,13 zł	0,08 zł

* ważona liczbą sprzedanych dawek

Średni dzienny koszt farmakoterapii standardowej w przewlekłej ciężkiej astmie w perspektywie poszerzonej płatnika, obliczony jako suma iloczynów dziennego kosztu oraz odsetka stosowania leków z poszczególnych kategorii leków, wynosi 9,74 zł, a w przeliczeniu na terapię miesięczną – 296,26 zł. Dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 9. Kalkulacja kosztów miesięcznych farmakoterapii standardowej ciężkiej przewlekłej astmy.

Grupa leków	Odsetek leczonych	Koszt / dzień (NFZ)	Koszt ważony (koszt dzienny × odsetek leczonych) (NFZ)	Koszt / dzień (NFZ+pacjent)	Koszt ważony (koszt dzienny × odsetek leczonych) (NFZ+pacjent)
Kortykosteroidy wziewne (ICS)	100%	0,38 zł	0,38 zł	0,60 zł	0,60 zł
Długo działający beta2-agoniści (LABA)	100%	1,96 zł	1,96 zł	2,22 zł	2,22 zł
Leki przeciwleukotrienowe	34,8%	4,77 zł	4,77 zł	6,04 zł	6,04 zł
Ksantyny (teofilina o przedłużonym działaniu)	27,4%	0,18 zł	0,05 zł	0,41 zł	0,11 zł
Szybko działający beta2-agoniści (SABA)	100%	0,89 zł	0,31 zł	1,85 zł	0,64 zł
Doustne steroidy (leczenie ciągłe)	21,7%	0,38 zł	0,08 zł	0,60 zł	0,13 zł
SUMA (koszt / dzień)		8,56 zł	7,55 zł	11,72 zł	9,74 zł
SUMA (koszt / miesiąc)		260,37 zł	229,65 zł	356,48 zł	296,26 zł

W związku z tym, że zarówno na koszty interwencji wnioskowanej jak i komparatora składają się koszty farmakoterapii standardowej, nie mają one wpływu na koszty inkrementalne, a co za tym idzie współczynniki efektywności kosztowej. Niemniej jednak, w celu udowodnienia braku zależności wyników niniejszej analizy od kosztów terapii standardowej, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ wartości odpowiadających zerowym oraz 10-krotnym (w stosunku do analizy podstawowej) kosztom leczenia standardowego.

Przyjęto, że standardowe leki przeciwastmatyczne będą przepisywane pacjentowi podczas rutynowej wizyty odbywanej raz na trzy miesiące i rozliczanej w ramach ambulatoryjnego świadczenia specjalistycznego w zakresie alergologii lub gruźlicy/chorób płuc. Biorąc pod uwagę średnią cenę punktu rozliczeniowego dla świadczeń ambulatoryjnych w zakresie alergologii (9,11 zł) oraz świadczeń w zakresie leczenia gruźlicy i chorób płuc (9,49 zł) z umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami na 2012 r. Liczbę wizyt w terapii standardowej określono na 4 wizyty rocznie. Założono, że wizyty odbywają się w celu kontroli i przepisania leków, nie wymagająca kosztownych badań specjalistycznych. Wobec powyższego wartość punktową każdej wizyty przyjęto jako średnią z wartości punktowych dotyczących wizyt 1-go i 2-go stopnia na podstawie Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Szacunkowa wycena punktowa wizyty w terapii standardowej to 5,25 pkt. Przyjęty w modelu uśredniony koszt porady specjalistycznej (o wartości 5,25 punktów rozliczeniowych) wynosi 48,82 zł.

1.2.8.1.4 Koszty zaostrzeń astmy

Sposób postępowania w zaostrzeniu astmy (tj. miejsce leczenia i stosowane leki) zależy od wielu czynników, w tym od ciężkości astmy, ciężkości zaostrzenia (zaostrzenia lekkie, umiarkowane lub ciężkie), szybkości nasilania objawów (rozwijające się powolnie lub gwałtownie) oraz obecności czynników ryzyka zgonu z powodu astmy (GINA 2011, Małolepszy 2006, Kowal 2007).

Pacjenci stanowiący populację docelową dla omalizumabu należą do grupy wysokiego ryzyka zgonu z powodu astmy, a – jak wskazują wytyczne GINA (GINA 2011) – w przypadku zaostrzenia choroby z obecnością czynników ryzyka zgonu wymagają interwencji lekarskiej. W związku z tym założono, że każdy epizod istotnego klinicznie zaostrzenia jest leczony w warunkach ambulatoryjnych bądź szpitalnych.

Zidentyfikowano trzy publikacje opisujące analizę kosztów zaostrzeń astmy w Polsce: Plisko 2003, Kokot 2004 (badanie COAX) oraz Nowak 2008. Poniżej przedstawiono pokrótce metodykę tych badań oraz uzyskane wyniki. Koszty zaostrzeń astmy w badaniach szacowano oddzielnie dla warunków szpitalnych i ambulatoryjnych, natomiast nie obliczano kosztów w podziale na ciężkość zaostrzenia.

Analiza Plisko 2003, publikowana w postaci abstraktu konferencyjnego, miała na celu ocenę kosztów bezpośrednich zaostrzeń astmy w warunkach pełnej hospitalizacji oraz na oddziale pomocy doraźnej, w oparciu o dane ankietowe pochodzące z czterech szpitali w Małopolsce. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz świadczeniodawcy. Oszacowany średni koszt leczenia w warunkach hospitalizacji wyniósł 3 190,61 zł, przy założeniu autorów, że średnia długość pobytu na oddziale szpitalnym wynosi 10 dni. Średni koszt leczenia na oddziale pomocy doraźnej wyniósł natomiast 172,60 zł/osobodzień.

W badaniu COAX (Cost of Asthma Exacerbations) obliczono średni koszt zaostrzeń astmy oskrzelowej oddzielnie w warunkach ambulatoryjnych oraz w warunkach szpitalnych, w oparciu o dwa niezależne prospektywne badania obserwacyjne zrealizowane w 2001 roku w Polsce. Ocenę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika (koszty bezpośrednie) oraz z perspektywy społecznej (z uwzględnieniem kosztów pośrednich). W analizie uwzględniono następujące rodzaje zużytych zasobów: wizyty u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, porady specjalistyczne, wizyty w oddziale izby przyjęć, ilość i czas trwania hospitalizacji, udział pomocy doraźnej, koszty leków, badań diagnostycznych, zastosowania urządzeń medycznych. Do badania kwalifikowano chorych z dowolnym stopniem ciężkości astmy, powyżej 16 roku życia, zgłaszających się na wizytę ambulatoryjną lub hospitalizowanych z powodu zaostrzenia astmy. Łącznie analizowano 116 epizodów zaostrzeń leczonych ambulatoryjnie oraz 123 epizody wymagające hospitalizacji. Całkowity koszt bezpośredni leczenia zaostrzenia w warunkach ambulatoryjnych wyniósł 247,00 zł (95% CI: 224,30 zł; 269,90 zł), z czego koszt farmakoterapii stanowił 38,3% kosztów całkowitych. Koszty z perspektywy społecznej, obejmujące zarówno koszty bezpośrednie i pośrednie wyniosły 583,50 zł (95% CI: 458,20 zł; 731,90 zł) u chorych leczonych ambulatoryjnie. Analogicznie, koszt bezpośredni leczenia zaostrzenia w warunkach hospitalizacji wyniósł 3 988,30 zł (95% CI: 3 510,80 zł; 4 462,10 zł), z czego 20,1% stanowiły koszty leków. Uwzględniając koszty pośrednie, całkowity koszt zaostrzenia leczonego szpitalnie wynosi 4 427,80 zł (95% CI: 3 923,90 zł; 4 964,70 zł).

Badanie Nowak 2008 stanowiło retrospektywną analizę kosztów leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej w warunkach szpitalnych u pacjentów pediatrycznych, na podstawie dokumentacji medycznej 40 pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia astmy oskrzelowej w roku 2004. W analizie kosztów bezpośrednich leczenia uwzględniono koszty leków i urządzeń do ich podawania, koszty badań diagnostycznych, konsultacji specjalistycznych oraz koszty stałe hospitalizacji. Koszty oszacowano na podstawie cennika Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu oraz dane rynkowe z 2004 r. Średni koszt bezpośredni leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci w warunkach szpitalnych wyniósł 2 540,39 zł, z czego 74% stanowiły koszty stałe hospitalizacji, a 5,7% – leki.

Analiza podstawowa

W analizie podstawowej założono, że pacjenci z lekkim/umiarkowanym zaostrzeniem są leczeni ambulatoryjnie, a chorzy z zaostrzeniem ciężkim – w warunkach szpitalnych (Plisko 2003). Przyjęto, że hospitalizacja związana z zaostrzeniem astmy będzie rozliczana poprzez grupę „D10 – Dychawica oskrzelowa” w ramach systemu opartego na Jednorodnych Grupach Pacjentów (NFZ 11/2012). Wartość punktowa hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy D10 wynosi 49, a maksymalna liczba dni pobytu finansowana grupą jest równa 19. Według danych pochodzących z Ogólnopolskiego Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej (BChSzp 2008), średni czas pobytu pacjenta w szpitalu z powodu astmy (kody ICD-10: J45 – Astma i J46 – Stan astmatyczny) wyniósł 7,6 dni w 2008 roku. Podobnie, rozkład realnego czasu hospitalizacji dla tej grupy JGP D10 wskazuje, że jedynie marginalny odsetek pacjentów przekracza limitowaną liczbę dni pobytu finansowaną grupą. W związku z tym założono, że leczenie każdego epizodu zaostrzenia w warunkach hospitalizacji będzie kosztować 49 punktów (punkt – 52 zł), tj. 2 548 zł.

Zawarte w wytycznych algorytmy leczenia zaostrzeń astmy dopuszczają wiele możliwych ścieżek postępowania w zależności od ciężkości zaostrzenia oraz obecności czynników ryzyka. Generalnie postępowanie ambulatoryjne w zaostrzeniu obejmuje zastosowanie krótko działającego wziewnego β_2 -mimetyku (także w nebulizacji), tlenoterapii oraz doustnych kortykosteroidów. Z uwagi na różnorodność rodzaju leków, dawkowania oraz czasu trwania farmakoterapii zaostrzeń w zależności od indywidualnych czynników, oszacowanie kosztów zaostrzenia w oparciu o ustaloną pojedynczą ścieżkę leczenia mogłoby nie oddawać średniej wartości w populacji. W związku z tym w niniejszej analizie wykorzystano oszacowany w badaniu COAX koszt bezpośredni leczenia zaostrzeń astmy w warunkach ambulatoryjnych. Zaletą wykorzystania danych pochodzących z badania kosztów w reprezentatywnej próbie chorych jest uwzględnienie rzeczywistego rozkładu wielkości rodzaju i zużywanych zasobów, trudnego do oszacowania z uwagi na złożoność sposobu postępowania oraz jego uwarunkowanie indywidualnymi czynnikami.

Ponieważ w badaniu COAX posługiwano się cenami wg stanu z 2001 roku, koszt skorygowano na potrzeby analizy o wskaźnik cen (inflacji), skumulowany z lat 2002-2011. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych zaczerpnięto z publikowanych materiałów Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2011a). Ostatecznie, koszt ambulatoryjnego leczenia zaostrzeń astmy wynosi 320,32 zł (koszt uzyskany w badaniu COAX równy 247 zł pomnożony przez wskaźniki cen z lat 2002-2011, łącznie 29,7%).

Podsumowując, przyjęty w analizie podstawowej koszt leczenia pojedynczego epizodu ciężkiego zaostrzenia wynosi 2 548 zł, a koszt leczenia zaostrzenia lekkiego – 320,32 zł.

Analiza wrażliwości

Ponieważ dane z badania COAX wskazują, że w polskiej praktyce klinicznej pewien odsetek pacjentów z ciężką astmą jest leczony szpitalnie nawet jeśli zaostrzenie klasyfikowane jest jako umiarkowane lub lekkie, w wariacie analize wrażliwości rozważono alternatywne oszacowanie kosztów zaostrzeń przy założeniu, że zarówno zaostrzenia lekkie jak i ciężkie mogą być leczone w warunkach szpitalnych bądź ambulatoryjnych. Odsetki pacjentów leczonych w poszczególnych trybach w zależności od ciężkości zaostrzenia oszacowano na podstawie częstości zaostrzeń w badaniu INNOVATE oraz badania COAX (Kokot 2004). Liczby i odsetki pacjentów z przewlekłą ciężką astmą i różną ciężkością zaostrzeń, leczonych w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych w badaniu COAX przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Odsetki lekkich, umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń u pacjentów z ciężką astmą leczonych ambulatoryjnie lub w warunkach hospitalizacji w badaniu COAX.

Tryb leczenia	Nasilenie zaostrzenia			Łącznie
	Lekkie	Umiarkowane	Ciężkie lub zagrażające życiu	
Ambulatoryjny	1	4	1	6
Hospitalizacja	3	8	21	32

Ponieważ liczby pacjentów leczonych ambulatoryjnie i szpitalnie były z góry uwarunkowane wielkością próby obu niezależnych badań wchodzących w skład COAX (ambulatoryjnego i szpitalnego), odsetki chorych leczonych w danym trybie w badaniu COAX nie są reprezentatywne dla ogólnej populacji, w związku z czym obliczenie prawdopodobieństwa hospitalizacji w zaostrzeniach ciężkich (lub lekkich/umiarkowanych) wyłącznie w oparciu o charakterystykę pacjentów z badania COAX (Tabela 10) nie jest możliwe. Prawdopodobieństwa te wyznaczono wykorzystując dodatkową informację o odsetku lekkich/umiarkowanych oraz ciężkich zaostrzeń w populacji docelowej. W oparciu o rozkład ciężkości zaostrzeń w grupie leczenia standardowego badania INNOVATE, stanowiącej najlepsze przybliżenie populacji docelowej niniejszej analizy, założono, że 52,4% wszystkich zaostrzeń istotnych klinicznie stanowią epizody ciężkie, a pozostałe 47,6% – zaostrzenia lekkie/umiarkowane. Źródło tych danych opisano szerzej w dalszej części opracowania, dotyczącej oceny wyników zdrowotnych (Rozdział 1.2.8.2.2). Na podstawie odsetków występowania poszczególnych rodzajów zaostrzeń oraz rozkładu ciężkości zaostrzeń w leczeniu ambulatoryjnym i szpitalnym w badaniu COAX ($1/6 = 17\%$ pacjentów leczonych ambulatoryjnie oraz $21/32 = 66\%$ leczonych szpitalnie miało zaostrzenie ciężkie;

zob. Tabela 10) obliczono (w oparciu o wzór Bayesa), że w warunkach szpitalnych leczonych jest 91% ciężkich i 53% lekkich/umiarkowanych zaostrzeń występujących u chorych z ciężką astmą, natomiast pozostałe przypadki leczone są ambulatoryjnie. Biorąc pod uwagę jednostkowy koszt leczenia szpitalnego (2 548 zł) i ambulatoryjnego (320,32 zł), przyjęty w analizie wrażliwości koszt leczenia ciężkiego zaostrzenia wyniósł 2 348,00 zł, a koszt zaostrzenia lekkiego/umiarkowanego – 1 501,00 zł.

Dodatkowo w analizie wrażliwości rozważono dwa warianty skrajne:

koszt każdego zaostrzenia jest równy przyjętemu w analizie podstawowej kosztowi zaostrzenia lekkiego/umiarkowanego (320,32zł);

koszt każdego zaostrzenia jest równy przyjętemu w analizie podstawowej kosztowi zaostrzenia ciężkiego (2 548,00 zł).

1.2.8.1.5 Diagnostyka i monitorowanie leczenia

Zgodnie z projektem programu leczenia omalizumabem pacjentów z astmą alergiczną o ciężkim przebiegu, monitorowanie skuteczności leczenia będzie odbywać się w ramach całościowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, w tym oceny odpowiedzi przeprowadzanej przez lekarza (GETE) w oparciu o wszelkie dostępne informacje: wywiad z pacjentem, kluczowe elementy oceny (test kontroli astmy – ACT, zaostrzenia astmy) i pomocnicze elementy oceny (pomiarzy czynności płuc, ocena objawów astmy, ilość przyjętych dawek leku „na ratunek” i nieplanowane korzystanie z pomocy lekarskiej). Pierwsza ocena całościowa następuje po 16 tygodniach leczenia, a następne – w razie kontynuacji leczenia – po 52 i 104 tygodniach (wizyta kończąca udział w programie). Wizyty te będą rozliczane w ramach świadczenia wykonywanego w trybie ambulatoryjnym, związanego z wykonaniem programu (kod świadczenia 5.08.06.0000004) o wycenie 2 punktów, tj. 104 zł (NFZ 27/2012).

Zgodnie z harmonogramem monitorowania wyników leczenia w proponowanym programie lekowym, po zakończeniu dwuletniego leczenia przewidywana jest ocena kliniczna pacjenta co 6 miesięcy, z możliwością ponownej kwalifikacji do programu w razie istotnego pogorszenia klinicznego przy równoczesnym spełnieniu kryterium skuteczności i bezpieczeństwa z wizyty końcowej. W analizie kosztów przyjęto, że ocena kliniczna będzie rozliczana w ramach rutynowej porady ambulatoryjnej w celu przepisania standardowej farmakoterapii (zob. Rozdział 1.2.8.1.3).

Dodatkowo dla programu przewidziano ryczałt za diagnostykę realizowany na okres kontraktu (1 rok). Ponieważ Narodowy Fundusz Zdrowia nie kontraktuje oddzielnie wykonywania poszczególnych badań diagnostycznych (z wyjątkiem wąskiej grupy ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych – ASDK), wartość ryczałtu oszacowano w oparciu o ceny rynkowe za badania dia-

gnostyczne, zaczerpnięte z najaktualniejszych, publikowanych *online* cenników wybranych świadczeniodawców za badania laboratoryjne i diagnostyczne. W oparciu o złożony przez Podmiot Odpowiedzialny projekt programu lekowego leczenia omalizumabem pacjentów z astmą alergiczną ciężkim przebiegu założono, że w okresie rozliczeniowym wykonywane są (poza wywiadem lekarskim) następujące badania diagnostyczne:

- Badanie IgE całkowite celem kwalifikacji do programu i określenia dawki leku (1x);
- Punktowy test skórny lub test *in vitro* (oznaczenie swoistej IgE w surowicy) w panelu alergenów oddechowych celem potwierdzenia uczulenia na minimum jeden wziewny alergen całoroczny (1x);
- Badania morfologiczne i biochemiczne podczas kwalifikacji do leczenia: stężenie kreatyniny w surowicy, OB, mocznik, białko C-reaktywne (CRP), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT);
- Spirometria podczas kwalifikacji do programu oraz przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania; biorąc pod uwagę rozkład schematów dawkowania omalizumabu w populacji (47% otrzymuje lek co 2 tygodnie, a 53% - co 4 tygodnie; zob. *Tabela 3*), u pacjenta kontynuującego leczenie omalizumabem przez okres jednego roku wykonanych będzie średnio 19 spirometrii przed podaniem leku.

Koszty jednostkowe badań diagnostycznych i laboratoryjnych przyjęte do obliczenia ryczałtu za diagnostykę obliczono jako średnią z cen umieszczonych w cennikach powyżej 10 wybranych świadczeniodawców (jedynie w przypadku spirometrii z próbą rozkurczową uśredniono ceny z sześciu placówek). Ponieważ potwierdzenie uczulenia na alergeny wziewne może być wykonane poprzez punktowy test skórny bądź oznaczenie stężenia alergenowo swoistych IgE w surowicy, do obliczenia średniego kosztu wykorzystano ceny jednostkowe każdego z rodzajów badań. Dane szczegółowe wraz z obliczonym średnim kosztem przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 11. Średnia cena testów diagnostycznych – spirometria.

Nazwa ośrodka	Spirometria bez opisu	Spirometria z opisem	Spirometria z testem rozkurczowym
Spółdzielnia Pracy Lekarzy Specjalistów Medicus-Szczecin	44,0 zł	60,0 zł	100,0 zł
Samodzielny Publiczny Zespół Gruźlicy i Chorób Płuc-Olsztyn		30,0 zł	40,0 zł
PULSMED Szpital Prywatny-Łódź	23,0 zł	35,0 zł	
Nowomed -Kraków	29,0 zł		40,0 zł

Nazwa ośrodka	Spirometria bez opisu	Spirometria z opisem	Spirometria z testem rozkurczowym
Szpital -Suwałki	30,0 zł	50,0 zł	50,0 zł
Dolnośląskie centrum medyczne - DOLMED-Wrocław			
Specjalistyczny Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ośrodek Diagnostyki i Terapii Uczuleń-Poznań		35,0 zł	70,0 zł
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Brzesku-Brzesko	25,0 zł		30,0 zł
Unimed-Sosnowiec		50,0 zł	75,0 zł
Wrocławskie Centrum Zdrowia SP ZOZ-Wrocław		30,0 zł	
Spółdzielnia Pracy Lekarzy Specjalistów Medicus-Szczecin	14,0 zł		20,0 zł
Średnia	27,50 zł	41,43 zł	53,13 zł

Tabela 12. Średnia cena testów diagnostycznych – IgE całkowite.

Świadczeniodawca	Cena jednostkowa
Warszawskie Centrum Alergologii "ALERGO-MED"-Warszawa	50,0 zł
Medyczne Laboratorium Diagnostyczne z Pracownią Bakteriologiczną-Kraków	35,0 zł
Medicus-Bonus sp. z o.o.-Środa Wielkopolska	25,0 zł
UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY-Białystok	18,9 zł
Lecznica dla Ciebie-Warszawa	32,0 zł
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej - Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi-Łódź	30,0 zł
Instytut Matki i Dziecka-Warszawa	45,0 zł
Spółdzielnia Pracy Lekarzy Specjalistów Medicus-Szczecin	25,0 zł
Pracownia analiz lekarskich - mgr farmacji Maria Kotarba s.c.-Kraków	32,0 zł
NZOZ RIMED-Gdynia	32,0 zł
Niepubliczny zakład opieki zdrowotnej - laboratorium analityczne-Wrocław	20,0 zł
Nowomed - Kraków	35,0 zł
Szpital - Suwałki	13,5 zł
Dolnośląskie centrum medyczne - DOLMED-Wrocław	20,0 zł
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Brzesku-Brzesko	22,0 zł

Świadczeniodawca	Cena jednostkowa
Średnia cena	29,03 zł

Tabela 13. Średnia cena testów diagnostycznych –IgE swoiste .

Świadczeniodawca	Cena jednostkowa
Warszawskie Centrum Alergologii "ALERGO-MED"-Warszawa	60,0 zł
Medyczne Laboratorium Diagnostyczne z Pracownią Bakteriologiczną-Kraków	35,0 zł
Medicus-Bonus sp. z o.o.-Środa Wielkopolska	35,0 zł
Lecznica dla Ciebie-Warszawa	35,0 zł
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej - Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi-Łódź	35,0 zł
Instytut Matki i Dziecka-Warszawa	35,0 zł
Pracownia analiz lekarskich - mgr farmacji Maria Kotarba s.c.-Kraków	39,0 zł
Niepubliczny zakład opieki zdrowotnej - laboratorium analityczne-Wrocław	40,0 zł
Specjalistyczny Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ośrodek Diagnostyki i Terapii Uczuleń-Poznań	75,0 zł
Unimed-Sosnowiec	60,0 zł
Wrocławskie Centrum Zdrowia SP ZOZ-Wrocław	70,0 zł
Średnia cena	47,18 zł

Tabela 14. Średnia cena badań laboratoryjnych.

Świadczeniodawca	Cena jednostkowa						Łącznie
	Kreatynina	Mocznik	OB	CRP	AIAT	AspAT	
Warszawskie Centrum Alergologii "ALERGO-MED"-Warszawa	12,0 zł	12,0 zł	10,0 zł	20,0 zł	13,0 zł	13,0 zł	80,0 zł
Medyczne Laboratorium Diagnostyczne z Pracownią Bakteriologiczną-Kraków	7,0 zł	7,0 zł	5,0 zł	7,0 zł	7,0 zł	7,0 zł	40,0 zł
Medicus-Bonus sp. z o.o.-Środa Wielkopolska	6,0 zł	6,0 zł	4,0 zł	20,0 zł	6,0 zł	6,0 zł	48,0 zł
UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY-Białystok	4,1 zł	3,8 zł	6,0 zł	5,8 zł	3,7 zł	3,7 zł	27,1 zł
Lecznica dla Ciebie-Warszawa	7,5 zł	7,5 zł	5,0 zł	35,0 zł	7,5 zł	7,5 zł	70,0 zł

Świadczeniodawca	Cena jednostkowa						
	Kreatynina	Mocznik	OB	CRP	AIAT	AspAT	Łącznie
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej - Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi-Łódź	7,0 zł	7,0 zł	4,0 zł	15,0 zł	7,0 zł	7,0 zł	47,0 zł
Instytut Matki i Dziecka-Warszawa	8,0 zł	8,0 zł	5,0 zł	20,0 zł	8,0 zł	8,0 zł	57,0 zł
Spółdzielnia Pracy Lekarzy Specjalistów Medicus-Szczecin	14,0 zł	12,0 zł	9,0 zł	-	12,0 zł	12,0 zł	59,0 zł
Pracownia analiz lekarskich - mgr farmacji Maria Kotarba s.c.-Kraków	12,0 zł	13,0 zł	5,0 zł	20,0 zł	12,0 zł	12,0 zł	74,0 zł
NZOZ RIMED-Gdynia		6,0 zł	5,0 zł	12,0 zł	6,0 zł	6,0 zł	35,0 zł
Niepubliczny zakład opieki zdrowotnej - laboratorium analityczne-Wrocław	6,0 zł	6,0 zł	5,0 zł	6,0 zł	6,0 zł	6,0 zł	35,0 zł
Samodzielny Publiczny Zespół Gruźlicy i Chorób Płuc-Olsztyn	4,0 zł	4,0 zł	3,0 zł	-	4,0 zł	4,0 zł	19,0 zł
PULSMED Szpital Prywatny-Łódź	10,0 zł	10,0 zł	6,0 zł	10,0 zł	10,0 zł	10,0 zł	56,0 zł
Szpital - Suwałki-Suwałki	2,0 zł	2,5 zł	3,0 zł	6,0 zł	2,5 zł	2,5 zł	18,5 zł
Szpital im Rydygiera-Kraków	4,0 zł	4,0 zł	4,0 zł	8,0 zł	4,0 zł	4,0 zł	28,0 zł
Dolnośląskie centrum medyczne - DOLMED-Wrocław	5,0 zł	5,0 zł	4,0 zł	15,0 zł			29,0 zł
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Brzesku-Brzesko	7,0 zł	6,0 zł	5,0 zł	15,0 zł	6,0 zł	6,0 zł	45,0 zł
Średnia cena	7,23 zł	7,05 zł	5,18 zł	14,32 zł	7,17 zł	7,17 zł	40,40 zł

Oszacowany średni koszt ponoszony na diagnostykę w okresie kontraktu (1 rok), na który składają się: wykonanie spirometrii podczas kwalifikacji do programu oraz przed każdym podaniem leku, oznaczenie IgE całkowitego, testy skórne (lub IgE swoistego w surowicy) oraz podstawowe badania laboratoryjne wynosi 938,00 zł, co odpowiada wartości punktowej ok. 18 punktów rozliczeniowych. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Średnia cena testów diagnostycznych.

Świadczeniodawca	Cena jednostkowa	Ilość wykonanych jednostek	Łączny koszt
------------------	------------------	----------------------------	--------------

Świadczeniodawca	Cena jednostkowa	Ilość wykonanych jednostek	Łączny koszt
Spirometria	40,68 zł	20*	813,69 zł
Stężenie IgE całkowite	29,03 zł	1	29,03 zł
Test skórny lub stężenie IgE swoiste w panelu wziewnym	47,18 zł	1	47,18 zł
Badania laboratoryjne krwi / moczu	48,11 zł**	1	48,11 zł
Łączny koszt diagnostyki w okresie rozliczeniowym			938,00 zł

* Średnia liczba podań omalizumabu w okresie 1 roku (zob. Tabela 3) oraz dodatkowo jedno badanie przy kwalifikacji

** Suma średnich kosztów poszczególnych badań laboratoryjnych (Tabela 14).

Skrajne wartości ryczaftu za diagnostykę, rozważane w ramach analizy wrażliwości, obliczono w oparciu o najniższe (lub najwyższe) koszty jednostkowe uwzględnionych badań diagnostycznych i laboratoryjnych. Koszt minimalny diagnostyki wyniósł 501,94zł, a koszt maksymalny – 1 515,00 zł.

1.2.8.2 Ocena wyników zdrowotnych

1.2.8.2.1 Odpowiedź na leczenie

Zgodnie ze wskazaniami do stosowania leku Xolair w krajach Unii Europejskiej oraz projektem programu lekowego leczenia omalizumabem w Polsce, w 16 tygodniu leczenia wymagane jest przeprowadzenie całościowej oceny skuteczności leczenia (*GETE*), stanowiącej podstawę do podjęcia decyzji o kontynuacji bądź przerwaniu leczenia w zależności od stopnia uzyskanej poprawy kontroli astmy. Ocena odpowiedzi na leczenie została uwzględniona w modelu ekonomicznym w ten sposób, że pacjenci przerywający leczenie (nie odpowiadający na omalizumab) przechodzą do grupy leczenia standardowego i są obciążeni takim samym ryzykiem wystąpienia istotnych klinicznie zaostrzeń jak pacjenci z ramienia komparatora. W związku z wyraźnym podziałem grupy omalizumabu na pacjentów z odpowiedzią i brakiem odpowiedzi na leczenie, częstości zaostrzeń dla grupy omalizumabu obliczono oddzielnie dla obu grup (szczegóły przedstawiono w następnym podrozdziale).

Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w badaniach Chanez 2010, EXALT (Bousquet 2011, Siergiejko 2011), INNOVATE oraz QUALITX (Rubin 2012) włączonych do analizy efektywności klinicznej dla omalizumabu. Liczbę pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w przypadku poszczególnych analiz zamieszczono w poniższej tabeli (*Tabela 16*). Średni odsetek pacjentów osiągających dany punkt końcowy dla terapii omalizumabem wyniósł 69%. Średni czas analiz ważony liczebnością próby był równy natomiast 28,5 tygodnia.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie.

Badanie	Omalizumab		Placebo		Horyzont czasowy [tygodnie]
	N	n	N	n	
Chanez 2010	17	8	9	3	16
EXALT	259	199	104	25	32
INNOVATE	209	126	210	90	28
QUALITX	59	44	29	4	20
łącznie	544	377	352	122	28,5 (średnia ważona)
Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie	69%		35%		-

Zgodnie z harmonogramem leczenia w programie, kolejna ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia jest przeprowadzana w 52 tygodniu oraz podczas wizyty kończącej program (104 tydzień). W analizie założono, że wszystkie przypadki wycofania z programu występują w początkowym okresie leczenia, tj. w 16 tygodniu. Założenie to jest poparte danymi z randomizowanych badań klinicznych *EXALT* i *ETOPA*. W otwartej próbie z randomizacją *EXALT*, obejmującej 400 pacjentów (n=272 w grupie omalizumabu; n=128 w grupie leczenia konwencjonalnego) w wieku 12-75 lat z ciężką astmą, niekontrolowaną pomimo stosowania 4 kroku leczenia wg wytycznych GINA, przeprowadzono ocenę odpowiedzi na leczenie GETE po 16 i 32 tygodniach stosowania omalizumabu. Odsetek odpowiedzi 16-tygodniowej wyniósł 73%, a odpowiedź po 32 tygodniach zaobserwowano u 77% osób (pacjenci w badaniu kontynuowali leczenie po 16 tygodniach bez względu na status odpowiedzi). Ponadto aż u 91,4% pacjentów klasyfikowanych jako odpowiadający po 16 tygodniach, odpowiedź utrzymała się w 32 tygodniu, co wskazuje, że odpowiedź 16 tygodniowa jest efektywnym wskaźnikiem odpowiedzi długotrwałej na terapię omalizumabem. Podobnie w badaniu *ETOPA*, 91,2% pacjentów z poprawą objawów astmy o co najmniej 0,5 punktu w skali MiniAQLQ w 26 tygodniu, stanowiącą surogat odpowiedzi na leczenie w badaniu, uzyskało odpowiedź także po 52 tygodniu leczenia. Przyniesione dowody wskazują na zasadność założenia jednakowych odsetków odpowiedzi w 16 i 52 tygodniu leczenia omalizumabem w modelu.

1.2.8.2.2 Zaostrzenia astmy

Pacjenci nie uzyskujący kontroli astmy nawet pomimo zastosowania optymalnego leczenia z udziałem wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS) w skojarzeniu z długo działającymi β 2-agonistami (LABA) stanowią grupę wysokiego ryzyka ciężkich, zagrażających życiu zaostrzeń choroby (*Tough 1998, Turner 1998*). Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń astmy stanowi podstawowy cel leko-

wy w tej grupie chorych. Zgodnie ze strukturą modelu i zdefiniowanymi stanami zdrowotnymi (zobacz Rozdział 1.2.7), konieczne było oszacowanie następujących parametrów:

- Ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie zaostrzenia astmy w grupie omalizumabu z leczeniem standardowym oraz w grupie terapii wyłącznie standardowej;
- Odsetek ciężkich zaostrzeń spośród wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń astmy w grupie omalizumabu z leczeniem standardowym oraz w grupie terapii standardowej.

W oparciu o powyższe parametry możliwe było następnie rozdzielenie ryzyka istotnych klinicznie zaostrzeń na zaostrzenia ciężkie i pozostałe (lekkie lub umiarkowane). Definicje istotnych klinicznie zaostrzeń, pochodzące z badania *INNOVATE* (i pokrywające się z definicją w badaniu *EXALT*), wprowadzono w Rozdziale 1.2.7. Pokrótce, istotne klinicznie zaostrzenie astmy oznacza pogorszenie objawów astmy, wymagające podania ratunkowych systemowych kortykosteroidów doustnych lub dożylnych, natomiast ciężkie zaostrzenia (stanowiące podgrupę wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń) wymagają podania ratunkowych systemowych kortykosteroidów, hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym, przy czym wartość PEF lub FEV₁ jest mniejsza niż 60% wartości maksymalnej dla chorego.

Częstość występowania zaostrzeń z wyróżnieniem zaostrzeń ciężkich oceniano w badaniach *INNOVATE* oraz *EXALT* włączonych do analizy efektywności klinicznej dla omalizumabu, których wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Istotne klinicznie zaostrzenia astmy.

Epizody zaostrzeń	Leczenie standardowe (n/N)	Omalizumab + leczenie standardowe (n/N)
<i>Istotne klinicznie epizody zaostrzeń (łącznie: lekkie/umiarkowane i ciężkie)</i>		
INNOVATE	191/210	142/209
EXALT	125/128	149/272
łącznie (INNOVATE+EXALT)	316/338	291/481
ETOPA	149/49	144/115
Hanania 2011	370/421	281/427
łącznie wszystkie doniesienia	835/808	716/1023

Epizody zaostżeń	Leczenie standardowe (n/N)	Omalizumab + leczenie standardowe (n/N)
<i>Istotne klinicznie, ciężkie epizody zaostżeń</i>		
INNOVATE	100/210	49/209
EXALT	53/128	65/272
łącznie (INNOVATE+EXALT)	153/338	114/481

Z danych zamieszczonych w powyższej tabeli wynika, że zaostżenia ciężkie stanowią 48,4% epizodów (153 z 338), natomiast lekkie/umiarkowane – 51,6% (163 z 316) spośród wszystkich epizodów istotnych klinicznie zaostżeń w grupie leczenia standardowego (zobacz *Tabela 17*).

Ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie zaostżenia w grupie leczenia standardowego, obliczone jako iloraz liczby zaostżeń i liczby pacjentów w grupie kontrolnej (835/808) wyniosło 1,03 na jednego pacjenta, w horyzoncie czasowym 40,3 tygodnia (średni horyzont z badań INNOVATE, EXALT, ETOPA, Hanania 2011 ważony liczebnością próby). Ryzyko wystąpienia zaostżenia w przeliczeniu na roczny okres wynosi więc 1,33/pacjenta/rok.

Ryzyko względne wystąpienia zaostżenia w przeliczeniu na roczny okres wyznaczono wykorzystując wyniki powyższych prac za pomocą metaanalizy współczynników dla poszczególnych badań stosując metodę odwrotności wariancji. Wynik metaanalizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki metaanalizy dla ryzyka względnego wystąpienia zaostżenia

Badanie	RR	SE(RR)
EXALT	0,56	0,12
INNOVATE	0,75	0,11
ETOPA	0,41	0,12
Hanania 2011	0,75	0,08
Wynik metaanalizy	0,65	0,05

Dane przedstawione w powyższej tabeli obejmują wszystkich pacjentów leczonych omalizumabem bez względu na status odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach. Zgodnie ze strukturą modelu leczenia omalizumabem kontynuują jedynie pacjenci wykazujący odpowiedź na leczenie wg skali oceny skuteczności leczenia (*GETE*), w związku z czym konieczne było obliczenie ryzyka zaostżeń oddzielnie dla pacjentów odpowiadających i nie odpowiadających na omalizumab. Założono przy tym, że pa-

cyjenci, u których leczenie okazało się nieskuteczne, przechodzą do grupy leczenia standardowego i są obciążeni takim samym ryzykiem wystąpienia istotnych klinicznie zaostrzeń jak pacjenci z ramienia komparatora (terapia standardowa).

Częstości zaostrzeń w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie wyznaczono w oparciu o dane z dodatkowych analiz badania *INNOVATE*, nie przedstawione w głównej publikacji *Humbert 2005*, lecz opublikowane m.in. w analizie ekonomicznej *Dewilde 2006*. Uwzględniono również wyniki badania *ETOPA*. 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 (nie podano jednak szczegółowych liczebności, co uniemożliwiło uwzględnienie badania w analizie). Wykorzystując wyniki powyższych prac wyznaczono parametr opisujący ryzyko względne wystąpienia zaostrzenia w poszczególnych badaniach. Parametr ten poddano następnie metaanalizie stosując metodę odwrotności wariancji.

Kalkulacje wykonane dla poszczególnych badań zobrazowano poniżej (*Tabela 19*, *Tabela 20*). Wynik metaanalizy zamieszczono w osobnej tabeli - *Tabela 21*.

Tabela 19. Częstości zaostrzeń astmy w populacji PITT badania INNOVATE, w podziale na status odpowiedzi na leczenie omalizumabem.

Epizody zaostrzeń po 28 tygodniach	Leczenie standardowe	Omalizumab + leczenie standardowe: Pacjenci z bardzo dobrą lub dobrą odpowiedzią na leczenie wg <i>GETE</i>	Omalizumab + leczenie standardowe: Pacjenci nie odpowiadający na leczenie wg <i>GETE</i>
Częstość występowania epizodów istotnego klinicznie zaostrzenia astmy (horyzont badania – 28 tygodni)	191 / 210 = 0,910	38 / 118 = 0,323	0,910 *
W tym: odsetek ciężkich epizodów spośród wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń	100 / 191 = 52,4%	13 / 38 = 34,2%	52,4% *
odsetek lekkich/umiarkowanych epizodów spośród wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń	91 / 191 = 47,6%	25 / 38 = 65,8%	47,6% *
Roczna częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy [liczba epizodów / pacjento-rok]	$(191 / 210) \times (52 / 28) =$ 1,689	$(38 / 118) \times (52 / 28) =$ 0,598	1,689 *
Ryzyko względne wystąpienia zaostrzenia (omalizumab + leczenie standardowe vs leczenie standardowe)		$0,598 / 1,689 =$ 0,354	

* Zgodnie z założeniem modelu, pacjenci nie odpowiadający na omalizumab przerywają stosowanie leku, a ryzyko zaostrzeń zwiększa się do poziomu ryzyka dla leczenia standardowego.

Tabela 20. Częstości zaostrzeń astmy w badaniu ETOPA, w podziale na status odpowiedzi na leczenie omalizumabem.

Epizody zaostrzeń po 52 tygodniach	Leczenie standardowe	Omalizumab + leczenie standardowe: Pacjenci z bardzo dobrą lub dobrą odpowiedzią na leczenie wg <i>GETE</i>	Omalizumab + leczenie standardowe: Pacjenci nie odpowiadający na leczenie wg <i>GETE</i>
Częstość występowania epizodów istotnego klinicznie zaostrzenia astmy (horyzont badania – 52 tygodni)	150 / 49 = 3,060	80/71 = 1,120	3,060 *
W tym: odsetek ciężkich epizodów spośród wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń	Jak w INNOVATE	Jak w INNOVATE	Jak w INNOVATE
odsetek lekkich/umiarkowanych epizodów spośród wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń	Jak w INNOVATE	Jak w INNOVATE	Jak w INNOVATE
Roczna częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy [liczba epizodów / pacjento-rok]	150 / 49= 3,060	80/71 = 1,120	3,060 *
Ryzyko względne wystąpienia zaostrzenia (omalizumab + leczenie standardowe vs leczenie standardowe)		1,120 / 3,060 = 0,366	

* Zgodnie z założeniem modelu, pacjenci nie odpowiadający na omalizumab przerywają stosowanie leku, a ryzyko zaostrzeń zwiększa się do poziomu ryzyka dla leczenia standardowego.

Tabela 21. Wyniki metaanalizy dla ryzyka względnego wystąpienia zaostrzenia – pacjenci odpowiadający na leczenie

Badanie	RR	SE(RR)
INNOVATE	0,35	0,18
ETOPA	0,37	0,14
Wynik metaanalizy	0,36	0,11

Ryzyko wystąpienia istotnego klinicznie zaostrzenia astmy jest mniejsze o 64% u pacjentów skutecznie leczonych omalizumabem w porównaniu z leczeniem wyłącznie standardowym (RR = 0,36). Dodatkowy efekt leczenia uzupełniającego wynika z niższego niż w grupie standardowej odsetka ciężkich epizodów spośród wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń astmy (34% vs 52%). Zaostrzenia ciężkie zagrażają życiu pacjenta, wiążą się z gorszą jakością życia (zobacz Rozdział 1.2.8.2.6.2) oraz wyższymi kosztami leczenia w związku z częstszą koniecznością hospitalizacji.

W każdym przypadku założono, że częstość zaostrzeń utrzymuje się na stałym poziomie przez cały okres leczenia omalizumabem (2 lat w scenariuszu podstawowym analizy). Analogicznie założono, że częstość zaostrzeń podczas stosowania leczenia standardowego jest także stała w czasie. Przyjęto

ponadto, że ryzyko przyszłych zaostrzeń astmy jest niezależne od występowania epizodów zaostrzeń w poprzednich cyklach.

Dodatkowy wariant analizy – polskie dane o zużyciu zasobów

W opinii polskich ekspertów [REDAKTOWANE] potwierdzonej danymi z Rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej prowadzonego pod patronatem Programu POLASTMA, w rzeczywistej praktyce klinicznej u osób z ciężką niekontrolowaną astmą obserwuje się znacznie większe zużycie zasobów związanych z leczeniem zaostrzeń (nieplanowanych wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji) niż obserwowane w badaniu *INNOVATE*. Również w badaniach oceniających efekty stosowania omalizumabu w rzeczywistej praktyce w krajach Europy Zachodniej, częstości zaostrzeń były znacznie wyższe (*Cazola 2009, Korn 2009, Brusselle 2009*). Dodatkowo rygorystyczne kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego leczenia omalizumabem w Polsce, obejmujące m.in. stosowanie terapii ze stałym lub prawie stałym ($\geq 50\%$ roku) użyciem doustnych GKS, ograniczają populację docelową do najcięższych przypadków, generujących szczególnie wysokie koszty leczenia. Niskie częstości zaostrzeń w badaniu *INNOVATE* można tłumaczyć ścisłym monitorowaniem chorych w ramach badania RCT oraz zoptymalizowanym leczeniem standardowym.

W związku z powyższym wykonano dodatkowy wariant analizy kosztów-użyteczności, który bardziej realistycznie odzwierciedlałby rzeczywiste zużycie zasobów związanych z leczeniem zaostrzeń w populacji docelowej programu. W tym celu wykorzystano informacje dotyczące wykorzystania zasobów służby zdrowia pochodzące z Rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej. Raport z rejestru został przygotowany na potrzeby analizy przez firmę [REDAKTOWANE]

Rejestr zawiera dane o około 200 pacjentach zdiagnozowanych i kwalifikujących się do leczenia omalizumabem. Dane uzupełniane są na bieżąco przez lekarzy w formie szczegółowych ankiet zawierających 132 pytania, pogrupowane ze względu na:

- Dane demograficzne
- Dane antropometryczne
- Wywiad w kierunku astmy
- Stopień kontroli astmy
- Wykorzystanie zasobów służby zdrowia
- Praca zawodowa i nauka
- Terapia astmy w ciągu ostatnich 3-miesięcy

³ Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź

- Powikłania po lekach przeciwastmatycznych
- Choroby współtowarzyszące wpływające na przebieg astmy
- Wyniki badań alergologicznych
- Wynik badań czynnościowych płuc
- Kwalifikacja do leczenia omalizumabem
- Stany lub choroby mające wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia omalizumabem
- Test kontroli astmy
- Dawka omalizumabu wyliczona na podstawie wagi oraz stężenie całkowitego IgE według rekomendacji producenta.

Szczegółowe pytania dotyczące wykorzystania zasobów służby zdrowia obejmowały:

- Liczbę przypadków w ostatnim roku, kiedy chory wymagał doraźnej pomocy medycznej (PR, SOR, IP, wizyta w poradni z podaniem leków parenteralnie, hospitalizacja):
- Liczbę dodatkowych nieplanowanych wizyt lekarskich w ostatnim roku
- Liczbę hospitalizacji w ostatnim roku.

Ponieważ dla niektórych pacjentów dostępne były dane z dwóch lub więcej ankiet wypełnianych w odstępie poniżej 12 miesięcy, celem uniknięcia dublowania danych do analizy włączano informacje uzyskane z najaktualniejszej ankiety. W przypadku gdy odstęp czasowy między ankietami dla tego samego pacjenta przekraczał 1 rok, w obliczeniach uwzględniano dane z obu ankiet.

W oparciu o pytania dotyczące wykorzystania służby zdrowia obliczono, że średnia liczba hospitalizacji w populacji chorych z ciężką astmą alergiczną kwalifikujących się do leczenia omalizumabem wynosi 4,6/rok (SD 8,5; N=91), a liczba nieplanowanych wizyt wynosi 7,6/rok (SD 9,9; N=99). Zakładając, że przyjęcie chorego na oddział szpitalny poprzedzone jest wizytą ambulatoryjną, liczba wizyt nie zakończonych hospitalizacją wynosi około 3,0/rok.

Zgodnie z założeniem analizy podstawowej leczenie ciężkich zaostrzeń odbywa się w warunkach hospitalizacji, natomiast pozostałe zaostrzenia leczone są w ambulatoryjnie. W związku z tym liczba zaostrzeń przyjęta w dodatkowym wariantcie analizy wynosi 4,6/rok (zaostrzenia ciężkie) i 3,0/rok (pozostałe zaostrzenia).

Otrzymane wyniki nie odbiegają znacząco od danych ankietowych otrzymanych z [REDACTED], gdzie średnia liczba hospitalizacji z powodu zaostrzeń wyniosła 3,8/rok, a średnia liczba wizyt ambulatoryjnych – 4,2/rok.

Względną skuteczność omalizumabu w zakresie redukcji częstości zaostrzeń w rozważanym wariantcie przyjęto, podobnie jak w analizie podstawowej, na poziomie z badania *INNOVATE* (szczegóły w kolejnym podrozdziale). Inne założenia analizy są analogiczne jak w wariantcie podstawowym.

1.2.8.2.3 Efekt zdrowotny po zakończeniu leczenia omalizumabem oraz ponowna kwalifikacja do programu

Jak wspomniano, pacjenci nie odpowiadający po 16 tygodniach na leczenie omalizumabem nie uzyskują korzyści zdrowotnej w zakresie redukcji zaostrzeń astmy. Badania kliniczne, pochodzące z obserwacji pacjentów w okresie po przerwaniu leczenia omalizumabem wskazują natomiast, że u znacznego odsetka pacjentów leczonych długookresowo efekt zdrowotny może utrzymywać się jeszcze przez pewien czas po zakończeniu terapii (*Nopp 2007, Nopp 2010*). Publikacje *Nopp 2007* oraz *Nopp 2010* opisują grupę 18 pacjentów z alergią na koty (15 pacjentów) oraz roztocza (3 pacjentów) którzy przez 6 lat byli leczeni omalizumabem, biorąc udział w dużym badaniu *CIGE 0250011*, oceniającym pacjentów z ciężką alergiczną astmą, wymagających leczenia wziewnymi, lecz nie doustnymi kortykosteroidami. Średnia wieku w badaniu wynosiła 50 lat (zakres: 39-73). Publikacja *Nopp 2007* opisuje wyniki w okresie 12-14 miesięcy po zaprzestaniu leczenia omalizumabem. W 6 letnim okresie kiedy pacjenci przyjmowali omalizumab, objawy alergiczne były niższe niż przed rozpoczęciem leczenia, jakość życia została oceniona jako bardzo dobra, ataki zaostrzeń astmy były rzadkie a wizyty na oddziale pomocy doraźnej nie były konieczne. W okresie 12-14 miesięcy po odstawieniu leku, astma u tych pacjentów była klinicznie stabilna, i nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w wartości FEV1 mierzonej miesiąc po odstawieniu leku, a wartości tego parametru mierzonej po roku od odstawienia leku. Wartości parametru PEF mierzone podczas ostatniej wizyty (12-14 miesięcy) były raportowane jako dobre – 103% (zakres 84%-173%) wartości oczekiwanej. Po roku od zaprzestania leczenia lekiem Xolair, 12 na 18 pacjentów oceniało objawy choroby jako takie same lub lepsze w porównaniu do okresu kiedy otrzymywali omalizumab. U żadnego z pacjentów nie odnotowano wzrostu nocnych zaostrzeń astmy w porównaniu do okresu terapii lekiem Xolair; przeciwnie, pacjenci donosili o zmniejszeniu lub ustąpieniu nocnych zaostrzeń. 4 na 18 pacjentów zgłosiło konieczność zwiększenia dawki leków w swojej terapii przeciw astmie po odstawieniu omalizumabu, jednak żaden z nich nie wymagał przyjmowania doustnych kortykosteroidów. U jednego pacjenta wystąpił atak choroby w ciągu roku po odstawieniu leku Xolair, ale pomoc medyczna nie była wymagana. Podsumowując, większość pacjentów w okresie 12-14 miesięcy po zakończeniu leczenia wykazywała się łagodną astmą, zaobserwowano też zmniejszenie reaktywności bazyfilów.

W publikacji *Nopp 2010* dokonano ponownej oceny pacjentów uwzględnionych w badaniu *Nopp 2007* po 3 latach od zakończenia leczenia. Korzystano z tych samych metod, aby umożliwić porówna-

nie obu wyników (po roku i 3 latach). Podobnie jak w publikacji *Nopp 2007*, po 3 latach od zakończenia terapii omalizumabem, nie stwierdzono różnic w wartości FEV₁. 8 na 18 pacjentów po 3 latach oceniło objawy swojej choroby jako lepsze niż podczas leczenia Xolaiem. 16 pacjentów odnotowało spadek lub brak zmian w liczbie nocnych zaostrzeń astmy, natomiast 2 pacjentów odnotowało więcej takich zaostrzeń w porównaniu z okresem leczenia omalizumabem. 4 na 18 pacjentów wymagało zwiększenia intensywności leczenia terapią przeciw astmie po odstawieniu leku Xolair, jednak żaden z nich nie wymagał leczenia doustnymi kortykosteroidami.

Z drugiej strony, w doniesieniu konferencyjnym *Slavin 2007* opisującym losy chorych w badaniu INNOVATE po zakończeniu 28-tygodniowego leczenia omalizumabem w okresie obserwacji 16 tygodniu zaobserwowano stopniowy powrót objawów astmy, parametrów spirometrycznych i zużycia leków doraźnych do wartości sprzed rozpoczęcia stosowania omalizumabu. Autorzy wnioskuje także, że redukcja dawek omalizumabu nie zapewnia utrzymania docelowego stężenia IgE. W publikacji *Slavin 2009* stwierdzono dodatkowo, że po zaprzestaniu podawania omalizumabu, stężenie wolnych przeciwciał IgE wróciło do wartości wyjściowych (według opisanego modelu farmakodynamicznego po około 18-20 tygodniach od ostatniej dawki leku), a wzrost stężenia wolnych IgE prowadził do powrotu objawów astmy.

Z uwagi na niejednoznaczne dowody dotyczące utrzymywania się efektu zdrowotnego po zakończeniu leczenia omalizumabem oraz w szczególności brak takich danych w odniesieniu do terapii dwuletniej, w wariantcie podstawowym analizy założono konserwatywnie, że skuteczność omalizumabu redukuje się do poziomu leczenia standardowego natychmiast po przerwaniu stosowania preparatu Xolair. W analizie wrażliwości rozważono natomiast wariant, zgodnie z którym u 2/3 pacjentów efekt leczenia w zakresie redukcji częstości zaostrzeń astmy utrzymuje się jeszcze przez okres 1 roku (*Nopp 2007*).

W podstawowym wariantcie analizy założono, że pacjenci są kwalifikowani do leczenia omalizumabem jednokrotnie w ciągu życia. Ponieważ projekt programu lekowego zakłada ocenę kliniczną pacjenta co 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w programie i możliwość ponownej kwalifikacji do programu w razie istotnego pogorszenia klinicznego, w analizie wrażliwości rozważono także dwa warianty, w których 1/3 pacjentów powraca (jednokrotnie) do terapii omalizumabem. Odsetek ten odpowiada procentowi pacjentów w badaniu *Nopp 2007/Nopp 2010*, u których w ciągu 1-3 lat po zakończeniu wieloletniej terapii omalizumabem nastąpiło pogorszenie objawów astmy w porównaniu z okresem leczenia. W pierwszym z wariantów przyjęto, że powrót do programu następuje 1 rok od zakończenia terapii, a w drugim założono równomierny w czasie powrót do programu w odstępach 6

miesięcznych w okresie od pół roku do 3 lat od zakończenia pierwotnej terapii omalizumabem. W obu przypadkach przyjęto, że ponowne leczenie trwa maksymalnie dwa lata. Z uwagi na brak danych z badań klinicznych odnośnie skuteczności powtórnej terapii omalizumabem przyjęto, że zarówno prawdopodobieństwo odpowiedzi 16 tygodniowej, jak i poziom redukcji częstości zaostrzeń astmy są takie same jak w przypadku leczenia pierwotnego.

1.2.8.2.4 Umieralność z powodu astmy

Mimo ciągłego i znacznego wzrostu zachorowalności na astmę w ostatnich dziesięcioleciach, liczba zgonów z powodu astmy stopniowo się zmniejsza, co wynika przede wszystkim z poprawy leczenia zaostrzeń oraz postępowania doraźnego przy ciężkich epizodach. Wg danych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, w 2005 roku zaobserwowano 696 zgonów z powodu astmy w Polsce (współczynnik zgonów 1,8/100 tys. ludności), podczas gdy jeszcze w 1980 i 1990 roku notowano odpowiednio 3447 i 2342 zgony związane z astmą (*Droszcz 2009*). Dla porównania, współczynnik śmiertelności z powodu astmy w populacji Warszawy oszacowano na 4,51/100 tys. mieszkańców (*May 2002*). W Szwecji notuje się rocznie 3 250 zgonów z powodu astmy, a współczynnik śmiertelności wynosi 820/100 000 dorosłych astmatyków (*Dewilde 2006*). Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że każdego roku astma stanowi przyczynę około 255 tysięcy zgonów na całym świecie (*WHO 2005*). Szacowany przez WHO współczynnik śmiertelności z powodu astmy dla Polski wynosi 2,1/100 tys. populacji.

Ryzyko zgonu z powodu astmy, choć w odniesieniu do ogólnej populacji bardzo niewielkie, wzrasta wielokrotnie w grupie chorych z ciężką astmą, niekontrolowaną pomimo zastosowania optymalnego leczenia z udziałem wziewnych steroidów i LABA, tj. w populacji ściśle odpowiadającej wskazaniu do zastosowania omalizumabu w krajach europejskich.

Oszacowanie wpływu leczenia omalizumabem na zmniejszenie śmiertelności spowodowanej astmą nie jest możliwe w oparciu wyłącznie o badania kliniczne z uwagi na niewielką liczbę zgonów z przyczyn astmy, krótki okres obserwacji w badaniach oraz kompleksową opiekę nad pacjentem w ramach badania klinicznego, obejmującą m.in. częste wizyty monitorujące oraz optymalizację wszystkich aspektów terapii astmy.

W badaniu *Tough 1998* wykazano, że zgony z powodu astmy dotyczą przede wszystkim pacjentów z najcięższą, trudną w leczeniu astmą. Chorzy, u których wystąpił zgon z powodu zaostrzenia astmy, z większym prawdopodobieństwem mieli ciężką astmę z objawami występującymi w nocy, resuscytację krążeniowo-oddechową lub intubację, większe zużycie zasobów związanych z leczeniem w roku poprzedzającym zgon, w tym większe zużycie leków. Jednocześnie badania kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność omalizumabu w leczeniu niekontrolowanej astmy, wykazały istotną poprawę

w grupie omalizumabu w ocenie predyktorów zdarzeń śmiertelnych (zaostření astmy, częstość wizyt w izbie przyjęć, częstość hospitalizacji i nieplanowych wizyt u lekarza). Aktualne wytyczne GINA wskazują, że do grupy wysokiego ryzyka zgonu z powodu astmy należą w szczególności pacjenci z wywiadem w kierunku zagrażającego życiu epizodu astmy wymagającego intubacji i mechanicznej wentylacji oraz chorzy wymagający leczenia na oddziale ratunkowym lub w warunkach szpitalnych w okresie ostatnich 12 miesięcy (*GINA 2011*). Z tego względu w modelu uwzględniono ryzyko zgonu z powodu astmy u pacjentów z istotnym klinicznie ciężkim zaostřeníem. Ryzyko to w scenariuszu podstawowym analizy zaczerpnięto z badania *Lowhagen 1997*, oceniającym wpływ wprowadzenia nowoczesnego programu ratownictwa medycznego (z udziałem karetek pogotowia oraz zespołu ratownictwa wykwalifikowanego w wykonywaniu resuscytacji krążeniowo-oddechowej) u pacjentów z napadami astmy. W badaniu udzielono pomocy 240 pacjentom łącznie w 367 przypadkach napadów astmy, z których 351 było umiarkowanych (45%, n = 158) lub ciężkich (55%, n = 193). Z powodu zaostření astmy zmarło łącznie 6 chorych. Ponieważ w modelu założono, że jedynie ciężkie przypadki zaostření wiążą się z ryzykiem zgonu, ryzyko dla ciężkich zaostření obliczono przyjmując, że zgony w badaniu *Lowhagen 1997* dotyczyły pacjentów z ciężką astmą. W związku z tym śmiertelność w ciężkim zaostření astmy w modelu wynosi

$$\frac{6/351}{55\%} = 3,108\%.$$

W analizie wrażliwości przyjęto dwa alternatywne założenia dotyczące śmiertelności w ciężkich epizodach zaostření astmy, pochodzące z rejestrów szpitalnych *Clinical and Health Outcomes Knowledge (CHKS)* w Wielkiej Brytanii. Wg danych *CHKS*, ryzyko zgonu związanego ze stanem astmatycznym (kod ICD-10: J46) u pacjentów hospitalizowanych w wieku co najmniej 45 lat wynosi 2,478%, natomiast śmiertelność pacjentów hospitalizowanych z powodu astmy (kod ICD-10: J45) w analogicznej grupie wiekowej – 1,190% (*Dewilde 2006, MAPI VALUES Report 2006*). Wartości te odzwierciedlają jedynie śmiertelność wśród hospitalizowanych, pomijając ewentualne przypadki zgonów poza szpitalem, przed uzyskaniem fachowej pomocy lekarskiej, w związku z czym przyjęto ją jedynie w ramach analizy wrażliwości.

Dla porównania, śmiertelność wśród pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Leczenia Stanów Astmatycznych Kliniki Pneumonologii AM w Warszawie z powodu stanu astmatycznego w przebiegu astmy oskrzelowej lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc w latach 1991-1996 wyniosła 3,6% (*Karwat 1998*).

We wszystkich scenariuszach śmiertelności z powodu zaostrzeń założono, że ryzyko zgonu z powodu ciężkiego zaostrzenia jest niezależne od otrzymywanego leczenia, tj. jednakowe w przypadku wystąpienia ciężkiego zaostrzenia w grupie z omalizumabem lub w grupie wyłącznej terapii standardowej.

1.2.8.2.5 Zgony z innych przyczyn

Z uwagi na dożywotni horyzont analizy, w modelu uwzględniono umieralność z innych przyczyn, oszacowaną w oparciu o tablice trwania życia za 2009 rok publikowane przez Główny Urząd Statystyczny (*GUS 2010*). Umieralność ogólna zaczerpnięta z danych GUS obejmuje zgony ze wszystkich przyczyn, w tym również astmy, jednak z uwagi na bardzo niskie współczynniki zgonów z powodu astmy w odniesieniu do populacji ogólnej (1,8 na 100 tys.; *Droszcz 2009*) nie zastosowano korekty śmiertelności ogólnej polegającej na odjęciu zgonów z powodu astmy od zgonów ze wszystkich przyczyn. Przyjęte w modelu dla warunków polskich roczne prawdopodobieństwa zgonu ze wszystkich przyczyn w podziale na wiek i płeć przedstawia poniższa tabela.

Tabela 22. Prawdopodobieństwa zgonu w podziale na płeć i wiek w populacji ogólnej Polski (dane GUS).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (kobiety)	Prawdopodobieństwo zgonu (mężczyźni)	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (kobiety)	Prawdopodobieństwo zgonu (mężczyźni)
30	0,039%	0,133%	66	1,172%	2,915%
31	0,043%	0,143%	67	1,262%	3,113%
32	0,046%	0,155%	68	1,367%	3,327%
33	0,050%	0,169%	69	1,491%	3,559%
34	0,055%	0,185%	70	1,637%	3,814%
35	0,061%	0,203%	71	1,811%	4,094%
36	0,068%	0,223%	72	2,019%	4,405%
37	0,075%	0,245%	73	2,266%	4,751%
38	0,084%	0,270%	74	2,557%	5,138%
39	0,094%	0,297%	75	2,897%	5,572%
40	0,105%	0,327%	76	3,292%	6,057%
41	0,118%	0,360%	77	3,745%	6,596%
42	0,132%	0,397%	78	4,258%	7,191%
43	0,148%	0,438%	79	4,835%	7,844%
44	0,167%	0,484%	80	5,475%	8,555%

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (kobiety)	Prawdopodobieństwo zgonu (mężczyźni)	Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu (kobiety)	Prawdopodobieństwo zgonu (mężczyźni)
45	0,187%	0,534%	81	6,181%	9,323%
46	0,210%	0,589%	82	6,953%	10,148%
47	0,234%	0,650%	83	7,793%	11,030%
48	0,261%	0,716%	84	8,703%	11,971%
49	0,290%	0,788%	85	9,687%	12,973%
50	0,322%	0,866%	86	10,750%	14,041%
51	0,356%	0,949%	87	11,893%	15,176%
52	0,392%	1,038%	88	13,126%	16,386%
53	0,431%	1,133%	89	14,454%	17,676%
54	0,472%	1,234%	90	15,871%	19,041%
55	0,517%	1,341%	91	17,407%	20,512%
56	0,564%	1,453%	92	19,041%	22,063%
57	0,614%	1,571%	93	20,770%	23,694%
58	0,666%	1,695%	94	22,595%	25,406%
59	0,720%	1,824%	95	24,514%	27,196%
60	0,776%	1,958%	96	26,525%	29,063%
61	0,833%	2,097%	97	28,623%	31,004%
62	0,893%	2,244%	98	30,806%	33,015%
63	0,955%	2,397%	99	33,067%	35,093%
64	1,021%	2,559%	100	35,402%	37,234%
65	1,092%	2,731%			

Roczne prawdopodobieństwa zgonu, wprowadzone do modelu oddzielnie dla kobiet i mężczyzn, przekształcono następnie na prawdopodobieństwa trzymiesięczne, odpowiadające długości cyklu modelu.

1.2.8.2.6 Użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z przyjętą strategią analizy kosztów-użyteczności, wynik zdrowotny w modelu wyrażony jest w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), mierze efektu łączącej długość oraz jakość życia chorego. W modelach Markowa z wyróżnionymi stanami zdrowotnymi standardowo określa się stałe

użyteczności dla poszczególnych stanów oraz ewentualnie przejściowe redukcje użyteczności dla pewnych zdarzeń zdrowotnych występujących w modelu niezależnie od zdefiniowanych stanów (np. zaostrzenia).

Użyteczności dla stanów zdrowotnych modelu zaczerpnięto z dwóch źródeł wykorzystujących pomiar preferencji za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Strategię wyszukiwania oraz szczegółowy opis odnalezionych publikacji zawarto w rozdziale 3.3.

1.2.8.2.6.1 Użyteczność dla stanu bez zaostrzeń astmy

Dla stanu braku zaostrzeń astmy (obejmującego okres wolny od objawów astmy lub objawy występujące codziennie) użyteczność obliczono w oparciu o jakość życia związaną ze zdrowiem mierzoną w badaniu *INNOVATE* za pomocą specyficznego dla choroby kwestionariusza AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*). Kwestionariusz AQLQ został opracowany w celu oceny wpływu leczenia astmy na codzienną aktywność choroby. Kilkustopniowa skala pozwala ocenić stopień aktywności chorego, umiejętność unikania czynników wyzwalających duszność, częstość występowania objawów nocnych oraz wpływ objawów choroby na wypełnianie codziennych obowiązków (*Pierzchała 1997*). W badaniu *INNOVATE* wyniki w skali AQLQ zostały sklasyfikowane w podziale na stopień zaawansowania choroby oraz status odpowiedzi pacjenta na leczenie. Aby uniknąć ryzyka niedoszacowania użyteczności w stanie bez zaostrzeń choroby, wykorzystano dane jedynie dla pacjentów, którzy w momencie pomiaru AQLQ (oraz w okresie 7 dni poprzedzających pomiar) nie mieli klinicznie istotnego zaostrzenia.

AQLQ jest specyficznym dla choroby instrumentem pomiaru jakości życia, pozwalającym z dużą czułością określić wpływ leczenia na kontrolę objawów astmy. Nie jest natomiast miarą opartą na preferencjach, przez co nie może zostać bezpośrednio użyta w analizie kosztów-użyteczności do obliczenia QALY, lecz wymaga transformacji na miarę preferencji (użyteczności). W niniejszej analizie wyniki wyrażone na skali AQLQ zostały mapowane na wartości EQ-5D w oparciu o funkcję opisaną w literaturze (*Tsuchiya 2002, Yang 2006, Young 2005*). W badaniu *INNOVATE* ocenę jakości życia za pomocą kwestionariusza AQLQ przeprowadzono podczas wizyt w 0, 12 i 28 tygodniu. W analizie wykorzystano wyniki z tygodnia 28, jako że były to jedyne dane po zidentyfikowaniu pacjentów z odpowiedzią na leczenie, a zatem umożliwiające wyodrębnienie tej grupy chorych. Średnie użyteczności obliczone dla każdej z grup: leczenie standardowe, leczenie omalizumabem – wszyscy pacjenci i leczenie omalizumabem – pacjenci z odpowiedzią na leczenie, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Użyteczności dla stanu bez zaostrzeń astmy uzyskane poprzez mapowanie ze skali AQLQ na EQ-5D.

Grupa	Terapia standardowa	Omalizumab – pacjenci odpowiadający na leczenie	Omalizumab - wszyscy pacjenci
Zoptymalizowana kontrola astmy: Średnia (SE)	0,669 (SD = 0,147)	0,779 (SD = 0,106)	0,732 (SD = 0,156)

Warto zwrócić uwagę, że użyteczność dla leczenia standardowego uzyskano w ramach badania klinicznego, w którym stosowano zoptymalizowane leczenie standardowe, a pomiaru użyteczności dokonano po 28 tygodniach. W warunkach rzeczywistych, nie obejmujących zazwyczaj terapii zoptymalizowanej oraz wolnych od efektu placebo, wartość ta może przeszacowywać efekt leczenia standardowego. W związku z tym w analizie wrażliwości średnią użyteczność dla tej grupy (w stanie bez zaostrzeń astmy) obliczono na podstawie pomiaru z zastosowaniem kwestionariusza AQLQ, przeprowadzonym na początku badania (tydzień 0) w grupie pacjentów leczonych standardowo w badaniu *INNOVATE*. Użyteczność ta wyniosła 0,594 (SD = 0,125).

1.2.8.2.6.2 Użyteczność dla istotnych klinicznie zaostrzeń astmy

Użyteczności dla stanów istotnych klinicznie zaostrzeń astmy (lekkich/umiarkowanych oraz ciężkich) pochodzą z badania prospektywnego przeprowadzonego w czterech ośrodkach specjalistycznych w Wielkiej Brytanii (*Lloyd 2007*). Populację badania stanowili pacjenci z umiarkowaną lub ciężką astmą, leczeni w 4 lub 5 stopniu zgodnie z pięciostopniowym schematem intensywności leczenia zawartym w aktualnych wytycznych GINA. Leczenie obejmowało zastosowanie kortykosteroidu wziewnego, długo działającego agonisty receptorów beta2 lub antagonisty receptora leukotrienowego.

Wyniki mierzono kwestionariuszem EQ-5D w podziale na następujące grupy pacjentów:

- Kontrola astmy (brak istotnych klinicznie zaostrzeń choroby);
- Konieczność użycia doustnych kortykosteroidów oraz dodatkowych wizyt u lekarza (odpowiednik stanu istotnych klinicznie, lekkich/umiarkowanych zaostrzeń);
- Hospitalizacja z przyczyn związanych z astmą (odpowiednik stanu istotnych klinicznie, ciężkich zaostrzeń).

Użyteczności dla poszczególnych grup przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Użyteczności EQ-5D dla pacjentów z astmą (stopień 4-5 wg wytycznych GINA).*

Stan zdrowotny	N	Średnia (SD)	SE	95% CI
Brak zaostrzeń (kontrola choroby)	74	0,889 (0,147)	0,017	(0,885; 0,923)

Stan zdrowotny	N	Średnia (SD)	SE	95% CI
Zaostrzenia wymagające podania doustnych sterydów	21	0,572 (0,355)	0,078	(0,411; 0,734)
Ciężkie zaostrzenia wymagające hospitalizacji	5	0,326 (0,392)	0,175	(-0,161; 0,813)

* Na podstawie Lloyd 2007

W analizie podstawowej przyjęto zatem użyteczność 0,572 w zaostrzeniach lekkich/umiarkowanych oraz 0,326 w zaostrzeniach ciężkich. W modelu przyjęto, że średni czas redukcji użyteczności (zarówno ciężkich, jak i pozostałych) wynosi 14,7 dni (SD = 19,7).

W analizie wrażliwości wykorzystano natomiast użyteczności w zaostrzeniach pochodzące z badania *INNOVATE* (n = 25 obserwacji zaostrzeń lekkich/umiarkowanych i 20 – ciężkich). Użyteczności dla stanów istotnego klinicznie zaostrzenia, obliczone analogiczną metodą jak w przypadku stanu kontroli astmy (zob. Rozdział 1.2.8.2.6.1), wyniosły odpowiednio XXXXXXXXXX

1.2.8.3 Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Wiek wyjściowy pacjentów w modelu wynosi 40 lat. Założenie to przyjęto w oparciu o średni wiek pacjentów w badaniach klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność omalizumabu w leczeniu przewlekłej astmy. Średni wiek pacjentów na początku badania *INNOVATE* wynosił 43 lata, natomiast w badaniu *ETOPA* – 38 lat (łączna populacja; Ayres 2004) i 39 lat (podgrupa N = 164 pacjentów odpowiadająca zarejestrowanym wskazaniom dla omalizumabu w krajach UE; Niven 2008). Podobnie, średni wiek pacjentów włączonych do metaanalizy w pozostałych badaniach RCT był bliski 40 lat (zakres 12-79 lat).

Z uwagi na różnice w umieralności ogólnej kobiet i mężczyzn, prawdopodobieństwo zgonu w modelu wprowadzono oddzielnie dla obu płci. W związku z tym konieczne było ustalenie odsetków kobiet i mężczyzn w wyjściowej kohorcie leczonych. W scenariuszu podstawowym analizy założono, że mężczyźni stanowią 33%, a kobiety – 67% kohorty pacjentów w rozważanej populacji. Odsetki te odzwierciedlają charakterystykę populacji badania *INNOVATE*. W badaniu *ETOPA* odsetek mężczyzn był nieco niższy (29%).

Wpływ alternatywnych założeń dotyczących wyjściowego wieku i rozkładu płci kohorty pacjentów w modelu rozważono w analizie wrażliwości, przyjmując przewidywany zakres zmienności tych parametrów w oparciu o założenia w raporcie wykonanym dla NICE przez grupę *Evidence Report Group* w ramach oceny raportu HTA dla omalizumabu w Anglii i Walii (*ERG Report 2007*). Wiek pacjentów

w analizie wrażliwości zmieniono w zakresie 30-50 lat, a odsetek mężczyzn przyjęto na poziomie 25 i 50%.

1.2.9 Analiza uzupełniająca – populacja badania *ETOPA* (IA04)

Jak wspomniano w Rozdziale 1.2.1.1, analiza podstawowa opierała się na danych dotyczących skuteczności klinicznej z przeprowadzonej metaanalizy badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego (██████████), natomiast w dodatkowej analizie wykorzystano wyniki otwartego badania z randomizacją *ETOPA* (IA04), a ściślej rzecz biorąc wyniki dla subpopulacji odpowiadającej wskazaniom rejestracyjnym dla omalizumabu w krajach UE, tj. pacjentów nieskutecznie leczonych wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów (ICS) w skojarzeniu z długo działającym beta 2-agonistą (LABA). Podgrupa leczonych ICS + LABA (N = 164), stanowiąca 53% łącznej populacji badania *ETOPA* (N = 312), jest populacją ściśle odpowiadającą wskazaniom rejestracyjnym dla omalizumabu w krajach Unii Europejskiej, a samo badanie jest badaniem otwartym, naturalistycznym w związku z czym wyniki analizy dodatkowej mogły posłużyć do uwiarygodnienia rezultatów uzyskanych w scenariuszu podstawowym i oddaniu wyników mogących stanowić odbicie realnej praktyki i efektywności. Analizę *post-hoc* skuteczności omalizumabu w podgrupie badania *ETOPA* opisano w publikacji *Niven 2008*. Badanie *ETOPA* potwierdziło skuteczność omalizumabu, wykazaną wcześniej głównie w badaniach podwójnie zaślepionych, także w warunkach bardziej odzwierciedlających rzeczywistą praktykę. Wyniki zarówno dla subpopulacji, jak i w populacji ITT badania *ETOPA* były zbliżone do wyników uzyskanych w badaniu *INNOVATE* w zakresie redukcji ryzyka istotnych klinicznie zaostrzeń astmy, a istotne statystyczne różnice na korzyść omalizumabu zaobserwowano także w ocenie czynności płuc, jakości życia, nasilenia objawów astmy oraz częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci epizodów związanych z pogorszeniem astmy (ADRI).

W analizie dodatkowej częstość występowania zaostrzeń astmy dla porównywanych opcji lekowych ciężkiej astmy obliczono podobnie jak w scenariuszu podstawowym (zobacz Rozdział 1.2.8.2.2). Horyzont badania *ETOPA* wynosił 52 tygodnie, zatem dodatkowe obliczenie ryzyka z okresu obserwacji badania na ryzyko roczne nie było w tym przypadku konieczne. Zaostrzenie istotne klinicznie definiowano w badaniu *ETOPA* jako epizod pogorszenia objawów astmy wymagający podania doustnych kortykosteroidów. Jako, że w badaniu *ETOPA* nie wyróżniano ciężkich zaostrzeń, odsetki ciężkich epizodów spośród wszystkich epizodów zaostrzeń założono na poziomie obserwowanym w badaniu *INNOVATE* (zobacz: 1.2.8.2.2). W badaniu *ETOPA* nie przeprowadzono także całościowej oceny skuteczności leczenia w skali *GETE*, stanowiącej – zgodnie ze wskazaniami oraz Charakterystyką Produktu Leczniczego (*CHPL Xolair*) – podstawę dla określenia odpowiedzi na leczenie omalizumabem i decyzji o kontynuacji leczenia po 16 tygodniach terapii. W związku z tym do obliczenia odsetka pacjen-

tów odpowiadających na leczenie wykorzystano miarę pośrednią, definiując odpowiedź na leczenie jako poprawę objawów astmy względem stanu wyjściowego o co najmniej 0,5 punktu w skali MiniAQLQ. Zastosowanie poprawy w skali MiniAQLQ jako surogatu odpowiedzi na leczenie jest uzasadnione udowodnioną, silną korelacją między AQLQ a stosowaną w praktyce całościową oceną skuteczności leczenia przeprowadzoną przez lekarza *GETE* (Bousquet 2007, Niven 2008). Odsetek odpowiedzi na omalizumab wg założonego kryterium wyniósł 69,6% (71/102 pacjentów; Niven 2008) i był nieco wyższy od uzyskanego (w skali *GETE*) w badaniu *INNOVATE* (60,5%).

W grupie 71 chorych z poprawą $\geq 0,5$ w skali MiniAQLQ w subpopulacji otrzymującej LABA w badaniu *ETOPA* częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy wyniosła 1,12/rok, natomiast w grupie leczenia wyłącznie standardowego – 3,06/rok ($p < 0,001$; Niven 2008). Ryzyko względne zaostrzeń dla porównania podgrupy odpowiadającej na omalizumab oraz grupy standardowej wyniosło 0,366.

Podobnie jak w analizie podstawowej przyjęto, że częstość zaostrzeń u pacjentów nie odpowiadających na omalizumab osiąga poziom ryzyka dla terapii standardowej natychmiast po przerwaniu stosowania leku Xolair. Omówione powyżej kalkulacje zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Częstości zaostrzeń astmy w subpopulacji badania ETOPA zgodnej ze wskazaniami UE.

Epizody zaostrzeń w okresie 1 roku	Leczenie standardowe (N = 49)	Omalizumab + leczenie standardowe: pacjenci z odpowiedzią na leczenie (N = 71)	Omalizumab + leczenie standardowe: pacjenci nie odpowiadający na leczenie (N = 31)
Częstość występowania istotnych klinicznie zaostrzeń astmy [liczba epizodów na pacjento-rok]	3,06	1,12	3,06 **
W tym: odsetek ciężkich epizodów spośród wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń	52,4% *	34,2% *	52,4% **
odsetek lekkich/umiarkowanych epizodów spośród wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń	47,6% *	65,8% *	47,6% **
Ryzyko względne wystąpienia zaostrzenia (pacjenci odpowiadający na omalizumab vs leczenie standardowe)		1,12 / 3,06 = 0,366	

* Odsetek ciężkich epizodów spośród wszystkich epizodów zaostrzeń przyjęto z badania *INNOVATE* (w badaniu *ETOPA* nie wyróżniano ciężkich zaostrzeń);

** Zgodnie z założeniem modelu, pacjenci nie odpowiadający na omalizumab przerywają stosowanie leku, a ryzyko zaostrzeń zwiększa się do poziomu ryzyka dla leczenia standardowego.

Poza ryzykiem zaostrzeń astmy i odsetkiem odpowiedzi 16 tygodniowej, w analizie dodatkowej wykorzystano także dane z badania *ETOPA* dotyczące zużycia (dawkowania) omalizumabu, stosowanych leków standardowych oraz indeksów użyteczności. Szczegółowe dane są dostępne w arkuszu kalkulacyjnym modelu kosztów-użyteczności.

1.2.10 Walidacja modelu

Model farmakoekonomiczny wykorzystany w opracowaniu został poddany walidacji m.in. w procesie oceny wniosku dotyczącego finansowania omalizumabu w Anglii i Walii, przeprowadzoną przez brytyjską agencję *NICE*. Z uwagi na rozbudowanie modelu o dodatkowe warianty oraz wprowadzenie danych specyficznych dla warunków polskich wykonano dodatkową walidację wewnętrzną z zastosowaniem standardowych procedur – testowania wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz analizy kodu programu.

W celu wykonania walidacji konwergencji wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla omalizumabu w rozważanym wskazaniu. Omówienie wyników tych analiz w kontekście wniosków uzyskanych w niniejszym opracowaniu zawarto w rozdziale poświęconym dyskusji wyników.

1.2.11 Analiza wrażliwości – założenia

Celem oceny niepewności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono prostą (jednokierunkową i wielokierunkową) analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów wejściowych modelu oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

1.2.11.1 Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości oceniano wpływ zmiany wartości pojedynczej zmiennej modelu na wynik analizy kosztów-użyteczności tj. koszt uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (ICER [zł/QALY]). W analizie jednoczynnikowej zidentyfikowano kluczowe parametry modelu, rozpatrywane w scenariuszach zestawionych w poniższej tabeli.

Tabela 26. Scenariusze rozważane w analizie wrażliwości.

Lp	Wariant analizy wrażliwości	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (źródło)
I	Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie omalizumabem po 16 tygodniach	69,3%	65,43% (dolna granica 95% CI dla odsetka)
II			73,18% (górną granicą 95% CI dla odsetka)
III	Ryzyko względne wystąpienia zaostrzeń w grupie odpowiadającej na leczenie omalizumabem vs grupa standardowa	0,361	0,292 (dolna granica 95% CI dla RR)
IV			0,448 (górną granicą 95% CI dla RR)
V	Odsetek ciężkich zaostrzeń (spośród wszystkich epizodów zaostrzeń) w grupie leczenia standardowego	0,484	0,429 (dolna granica 95% CI dla odsetka)
VI			0,539 (górną granicą 95% CI dla odsetka)

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Lp	Wariant analizy wrażliwości	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (źródło)
VII	Odsetek ciężkich zaostrzeń (spośród wszystkich epizodów zaostrzeń) w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem	0,342	0,256 (dolna granica 95% CI dla odsetka)
VIII			0,428 (górną granicą 95% CI dla odsetka)
IX	Śmiertelność z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy	3,109%	1,190% (MAPI VALUES Report 2006)
X			2,478% (MAPI VALUES Report 2006)
XI	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 (Nopp 2007)
XII	Możliwość ponownego leczenia omalizumabem	Nie (jednokrotne leczenie w ramach programu w ciągu życia)	Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 1 roku po zakończeniu pierwotnego udziału w programie)
XIII			Ponowne leczenie u 1/3 pacjentów (po 6 miesiącach do 3 lat od zakończenia pierwotnego udziału w programie)
XIV	Długość leczenia omalizumabem	2 lata	1 rok (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)
XV			5 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)
XVI			Dożywotnio (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)
XVII	Użyteczność dla leczenia standardowego (w stanie bez zaostrzeń astmy)	Wg wyników z 28 tygodnia badania INNOVATE (j. dla terapii zoptymalizowanej)	Wg pomiaru wyjściowego (<i>baseline</i>) w populacji badania INNOVATE
XVIII	Użyteczność dla pacjentów odpowiadających na omalizumab (w stanie bez zaostrzeń astmy)	0,779	0,669 (jak dla terapii standardowej)
XIX	Użyteczność dla zaostrzeń astmy	Na podstawie Lloyd 2007 (0,572 dla lekkich/umiarkowanych oraz 0,326 dla ciężkich zaostrzeń)	Na podstawie badania INNOVATE (0,556 dla lekkich/umiarkowanych oraz 0,526 dla ciężkich zaostrzeń)
XX	Dawka omalizumabu	W oparciu o dawkowanie w badaniu INNOVATE (zob. <i>Tabella 3</i>)	Dane z populacji polskich pacjentów (N=18 chorych leczonych w łodzi)
XXI			75% pacjentów stosuje 300 mg 1 raz w miesiącu; 25% pacjentów stosuje 225 mg 2 razy w miesiącu

Lp	Wariant analizy wrażliwości	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości (źródło)
XXII	Koszt zaostżeń astmy	Lekkie/umiarkowane: 320,32 zł (leczenie ambulatoryjne) Ciężkie: 2 548 zł (leczenie szpitalne)	Koszt każdego zaostżenia równy kosztowi zaostżenia lekkiego/umiarkowanego (320,32 zł)
XXIII			Koszt każdego zaostżenia równy kosztowi zaostżenia ciężkiego (2 548 zł)
XXIV			Lekkie/umiarkowane: 1 501 zł Ciężkie: 2 348 zł Obliczone przy założeniu, że zarówno zaostżenia lekkie/ umiarkowane jak i ciężkie mogą być leczone ambulatoryjnie bądź szpitalnie
XXV	Koszt za diagnostykę	938,00 zł	501,94 zł (minimalny koszt, obliczony przy założeniu najniższych cen jednostkowych za badania diagnostyczne)
XXVI			1 515,00 zł (maksymalny koszt, obliczony przy założeniu najwyższych cen jednostkowych za badania diagnostyczne)
XXVII	Średni wiek wyjściowy pacjentów	40 lat	30 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)
XXVIII			50 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)
XXIX	Odsetek mężczyzn w kohorcie chorych	33%	25% (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)
XXX			50% (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)
XXXI	Dyskontowanie	Koszty 5%, wyniki zdrowotne 3,5%	Koszty i wyniki zdrowotne 5% (zgodnie wytycznymi AOTM)
XXXII			Koszty 5%, wyniki zdrowotne 0% (zgodnie wytycznymi AOTM)
XXXIII			Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (zgodnie wytycznymi AOTM)
XXXIV	Horyzont analizy	Dożywotni (40 lat)	Horyzont badania <i>INNOVATE</i> (28 tygodni)
XXXV			10 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)
XXXVI			20 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)
XXXVII	Koszty farmakoterapii standardowej	229,65 zł za dzień (NFZ) 296,26 zł za dzień (NFZ+pacjent)	0 zł (NFZ/NFZ+pacjent) (najniższy możliwy koszt)
XXXVIII			2296,50 zł za dzień (NFZ) 2962,60 zł za dzień (NFZ+pacjent) (10-krotność wariantu podstawowego)

1.2.11.2 Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W wielokierunkowej analizie wrażliwości rozważono scenariusze skrajne – optymistyczny i pesymistyczny, skonstruowane w oparciu o parametry rozważane w analizie jednokierunkowej. W analizie wielokierunkowej brano pod uwagę parametry związane ze skutecznością, śmiertelnością astmy oraz użytecznością. W poniższej tabeli przedstawiono założenia przyjęte w scenariuszach skrajnych.

Tabela 27. Założenia scenariuszy skrajnych analizy kosztów-użyteczności.

Parametr	Scenariusz optymistyczny	Scenariusz pesymistyczny
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie omalizumabem po 16 tygodniach	73,18% (górną granicą 95% CI dla odsetka)	65,43% (dolną granicą 95% CI dla odsetka)
Ryzyko względne wystąpienia zaostrzeń w grupie odpowiadającej na leczenie omalizumabem vs grupa standardowa	0,292 (dolną granicą 95% CI dla RR)	0,448 (górną granicą 95% CI dla RR)
Odsetek ciężkich zaostrzeń (spośród wszystkich epizodów zaostrzeń) w grupie leczenia standardowego	0,539 (górną granicą 95% CI dla odsetka)	0,429 (dolną granicą 95% CI dla odsetka)
Odsetek ciężkich zaostrzeń (spośród wszystkich epizodów zaostrzeń) w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem	0,256 (dolną granicą 95% CI dla odsetka)	0,428 (górną granicą 95% CI dla odsetka)
Inne parametry: Śmiertelność z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy; Użyteczność	Użyteczność dla leczenia standardowego w stanie bez zaostrzeń wg pomiaru wyjściowego (<i>baseline</i>) w badaniu INNOVATE (0,594)	Minimalna śmiertelność z powodu zaostrzeń astmy: 1,190% (<i>MAPI VALUES Report 2006</i>)

Wyniki analizy przedstawiono w Rozdziale 1.4.4.2.

1.2.11.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia – w odróżnieniu od prostej analizy jednokierunkowej – jednoczesne uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu. Po przypisaniu niepewnym parametrom *a priori* rozkładów prawdopodobieństw, w symulacji Monte Carlo uzyskuje się łączny dwuwymiarowy rozkład par kosztów i efektów, obrazujący niepewność wyników analizy w postaci wykresu rozrzutu (*scatterplot*), krzywej akceptowalności (ang. *CEAC, Cost Effectiveness Acceptability Curve*) lub przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER). W tabeli opisano parametry modelu opisane poprzez zmienne losowe wraz z uzasadnieniem wyboru poszczególnych rozkładów.

Tabela 28. Rozkłady prawdopodobieństw założone w analizie probabilistycznej.

Parametr	Założony rozkład; parametry rozkładu *	Uzasadnienie przyjętego rozkładu
Liczba zaostrzeń (w przeliczeniu na pacjento-rok) podczas leczenia standardowego	Rozkład logarytmiczno-normalny; ln (rate) = 0,524 var (ln(rate)) = 0,005	Rozkład log-normalny przyjmuje wartości nieujemne oraz jest prawostronnie skośny, w związku z czym znajduje zastosowanie w modelowaniu liczby zdarzeń
Ryzyko względne wystąpienia zaostrzeń (pacjenci odpowiadający na omalizumab vs pacjenci leczeni standardowo)	Rozkład logarytmiczno-normalny; RR = 0,354 SE (ln (RR)) = 0,178	Założenie rozkładu normalnego na skali logarytmicznej dla ryzyka względnego jest standardowym założeniem w biostatystyce, stosowanym m.in. w metaanalizach
Odsetek ciężkich zaostrzeń (spośród wszystkich epizodów zaostrzeń) w grupie pacjentów leczonych standardowo	Rozkład beta: Alpha = 100 Beta = 91;	Wybór standardowego rozkładu beta gwarantuje, że wylosowane wartości zawierają się w przedziale [0; 1], w związku z czym jest on odpowiedni do modelowania np. prawdopodobieństw i użyteczności; funkcja gęstości rozkładu beta może przyjmować różnorodne kształty w tym zbliżony do rozkładu normalnego
Odsetek odpowiedzi na leczenie omalizumabem po 16 tygodniach	Rozkład beta: Alpha = 118 Beta = 77	j.w.
Odsetek ciężkich zaostrzeń (spośród wszystkich epizodów zaostrzeń) w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem	Rozkład beta: Alpha = 13 Beta = 25	j.w.
Śmiertelność z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy	Rozkład beta: Alpha = 6 Beta = 193	j.w.
Użyteczność u pacjentów leczonych standardowo	Rozkład beta: Alpha = 6,19 Beta = 3,06	j.w.
Użyteczność u pacjentów odpowiadających na omalizumab	Rozkład beta: Alpha = 11,16 Beta = 3,17	j.w.
Użyteczność w łącznej populacji leczonych omalizumabem	Rozkład beta: Alpha = 5,17 Beta = 1,89	j.w.
Użyteczność w zaostrzeniu lekkim/umiarkowanym	Rozkład beta: Alpha = 22,74 Beta = 17,02	j.w.
Użyteczność w zaostrzeniu ciężkim	Rozkład beta: Alpha = 2,00 Beta = 4,14	j.w.
Długość utraty użyteczności z powodu zaostrzenia (tj. czas trwania zaostrzenia)	Rozkład gamma: Średnia 14,7 SD = 19,7	Rozkład gamma przyjmuje wartości nieujemne, nieograniczone z góry
Rozkład dawkowania omalizumabu w populacji	Rozkład Dirichleta z parametrami określonymi liczbami pacjentów w badaniu <i>INNOVATE</i> , stosującym dany schemat	Rozkład Dirichleta stanowi wielowymiarowy odpowiednik rozkładu beta; przypisanie rozkładu Dirichleta dla prawdopo-

Parametr	Założony rozkład; parametry rozkładu *	Uzasadnienie przyjętego rozkładu
	dawkowania (zobacz Tabela 3)	dobieństw rozłącznych zdarzeń zapewnia, że wylosowane wartości będą sumowały się do jedności
Koszty jednostkowe	Koszty jednostkowe założono na stałym poziomie	Koszty leczenia omalizumabem zmieniają się jednak z uwagi na losowość rozkładu poszczególnych schematów dawkowania w kohorcie

* Parametry *alpha* i *beta* rozkładu beta obliczono bądź w oparciu o zaczerpniętą z badań średnią i błąd standardowy (dla użyteczności) bądź na podstawie liczby pacjentów ze zdarzeniem i liczby pacjentów badanych (dla odsetków / prawdopodobieństw)

Analizę probabilistyczną wykonano metodą symulacji Monte Carlo dla 1000 prób, przy użyciu makra skonstruowanego w programie Microsoft Excel. Wyniki analizy przedstawiono w Rozdziale 1.4.4.3.

1.3 Wyniki analizy kosztów-konsekwencji

W ramach analizy kosztów-konsekwencji zestawiono w formie tabelarycznej i graficznej koszty całkowite w podziale na kategorie kosztów, oraz przedstawiono dyskontowane i niedyskontowane wyniki zdrowotne.

Tabela 29. Analiza kosztów-konsekwencji z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

Koszty / wyniki zdrowotne	Omalizumab + leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Różnica
Koszty nabycia omalizumabu [zł]	■	■	■
Koszty nabycia omalizumabu przy uwzględnieniu RSS [zł]	■	■	■
Koszty podania omalizumabu [zł]	■	■	■
Koszty leczenia standardowego (bez zaostżeń astmy) [zł]	■	■	■
Koszty diagnostyki / monitorowania [zł]*	■	■	■
Koszty zaostżeń [zł]	■	■	■
<i>w tym: koszty ciężkich zaostżeń [zł]</i>	■	■	■
Roczna liczba wszystkich istotnych klinicznie zaostżeń (w okresie trwania leczenia omalizumabem)	■	■	■
<i>w tym: liczba zaostżeń ciężkich / rok leczenia</i>	■	■	■
<i>liczba zaostżeń lekkich/umiarkowanych / rok leczenia</i>	■	■	■
Niedyskontowane lata życia [LYG]	■	■	■
Niedyskontowane lata życia w pełnym zdrowiu [QALY]	■	■	■

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

Tabela 30. Analiza kosztów-konsekwencji z perspektywy płatnika publicznego.

Koszty / wyniki zdrowotne	Omalizumab + leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Różnica
Koszty nabycia omalizumabu [zł]	■	■	■
Koszty nabycia omalizumabu przy uwzględnieniu RSS [zł]	■	■	■
Koszty podania omalizumabu [zł]	■	■	■
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy) [zł]	■	■	■
Koszty diagnostyki / monitorowania [zł]*	■	■	■
Koszty zaostrzeń [zł]	■	■	■
<i>w tym: koszty ciężkich zaostrzeń [zł]</i>	■	■	■
Roczna liczba wszystkich istotnych klinicznie zaostrzeń (w okresie trwania leczenia omalizumabem)	■	■	■
<i>w tym: liczba zaostrzeń ciężkich / rok leczenia</i>	■	■	■
<i>liczba zaostrzeń lekkich/umiarkowanych / rok leczenia</i>	■	■	■
Niedyskontowane lata życia [LYG]	■	■	■
Niedyskontowane lata życia w pełnym zdrowiu [QALY]	■	■	■

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

Wyniki przedstawiono także na poniższych wykresach.

Wykres 2. Koszty w grupach omalizumabu i wyłącznej terapii standardowej w podziale na kategorie kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

■ Omalizumab + leczenie standardowe ■ Leczenie standardowe



Wykres 3. Koszty w grupach omalizumabu i wyłącznej terapii standardowej w podziale na kategorie kosztów z perspektywy płatnika publicznego.



Koszty leku Xolair® stanowią około [REDACTED] łącznych kosztów u pacjentów stosujących leczenie uzupełniające omalizumabem w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego i pacjentów oraz około [REDACTED] w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego, stanowiąc główny koszt różniący między porównywanymi grupami. Dzięki zastosowaniu uzupełniającego omalizumabu zamiast wyłącznej farmakoterapii standardowej przez okres 2 lat uzyskuje się oszczędności w kosztach zaostreżeń w wysokości 1 278 zł. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie założono, że koszty konwencjonalnych leków przeciwastmatycznych są jednakowe (w przeliczeniu na dzień terapii) w porównywanych grupach, dlatego nieco wyższe koszty farmakoterapii standardowej uzyskane w grupie omalizumabu wynikają z dłuższego przeżycia chorych leczonych omalizumabem. W świetle dowodów pochodzących z badań klinicznych dotyczących możliwości redukcji zużycia innych leków przeciwastmatycznych podczas stosowania preparatu Xolair, założenie to jest konserwatywne i może nie uwzględniać potencjalnych dodatkowych oszczędności wynikających z leczenia omalizumabem.

1.4 Wyniki analizy kosztów-użyteczności

1.4.1 Analiza podstawowa – dane dotyczące zużycia zasobów na podstawie badania INNOVATE

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów

Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu, stosowanego jako terapia uzupełniająca standardowego leczenia ciężkiej przewlekłej IgE-zależnej astmy alergicznej z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (populacja PITT INNOVATE) – [REDACTED]

Schemat	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICER [zł/QALY]	Cena progowa dla omalizumabu (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]
Leczenie standardowe	[REDACTED]		[REDACTED]			
Omalizumab + leczenie standardowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (populacja PITT INNOVATE) – [REDACTED]

Schemat	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICER [zł/QALY]	Cena progowa dla omalizumabu (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]
Leczenie standardowe	[REDACTED]		[REDACTED]			
Omalizumab + leczenie standardowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Średni efekt zdrowotny w postaci lat życia skorygowanych o jakość, przypadający na jednego pacjenta z ciężką przewlekłą astmą alergiczną w dożywotnim horyzoncie wyniósł [REDACTED] w grupie stosu-

jącej omalizumab oraz [REDACTED] w grupie wyłącznej farmakoterapii standardowej. Różnica w efektach wyniosła [REDACTED] na korzyść leczenia z zastosowaniem omalizumabu.

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

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

Maksymalna cena zbytu netto opakowania zawierającego 150 mg omalizumabu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 zł), wynosi dla wariantu podstawowego analizy [REDACTED]

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego

Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu, stosowanego jako terapia uzupełniająca standardowego leczenia ciężkiej przewlekłej IgE-zależnej astmy alergicznej z perspektywy płatnika publicznego, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (populacja PITT INNOVATE) - [REDACTED]

Schemat	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICER [zł/QALY]	Cena progowa dla omalizumabu (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]
Leczenie standardowe	[REDACTED]		[REDACTED]			
Omalizumab + leczenie standardowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (populacja PITT INNOVATE)

Schemat	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICER [zł/QALY]	Cena progowa dla omalizumabu (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]
Leczenie standardowe						
Omalizumab + leczenie standardowe						

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

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

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

Maksymalna cena zbytu netto opakowania zawierającego 150 mg omalizumabu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 zł), wynosi dla wariantu podstawowego analizy [redacted]

1.4.2 Analiza dodatkowa – polskie dane dotyczące zużycia zasobów w oparciu o Rejestr Astmy Ciężkiej Alergicznej

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów

Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w wariantcie odzwierciedlającym częstości zaostrzeń i koszty ich leczenia w rzeczywistej praktyce w Polsce z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (analiza dodatkowa w oparciu o dane z rejestru astmy ciężkiej alergicznej)

Schemat	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICER [zł/QALY]	Cena progowa dla omalizumabu (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]
Leczenie standardowe	██████		██████			
Omalizumab + leczenie standardowe	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 36. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (analiza dodatkowa w oparciu o dane z rejestru astmy ciężkiej alergicznej) –

Schemat	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICER [zł/QALY]	Cena progowa dla omalizumabu (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]
Leczenie standardowe	██████		██████			
Omalizumab + leczenie standardowe	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Uzupełnienie standardowej terapii ciężkiej astmy omalizumabem wiąże się z dodatkowymi kosztami rzędu ██████/pacjenta oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w ██████. Znacznie niższe w porównaniu z warianttem podstawowym wyniki zdrowotne w porównywanych grupach wy-

nikają z większej liczby ciężkich zaostrzeń, co przekłada się na większe różnice w efektach zdrowotnych i pośrednio w kosztach analizy [REDACTED]

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) w rozważanym wariantcie wynosi [REDACTED] [REDACTED] znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności.

Maksymalna cena zbytu netto opakowania zawierającego 150 mg omalizumabu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 zł), wynosi dla analizy dodatkowej (przeprowadzonej dla zużycia zasobów w oparciu o Rejestr Astmy Ciężkiej Alergicznej) wynosi [REDACTED]

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego

Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w wariantcie odzwierciedlającym częstości zaostrzeń i koszty ich leczenia w rzeczywistej praktyce w Polsce z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (analiza dodatkowa w oparciu o dane z rejestru astmy ciężkiej alergicznej) - [REDACTED]

Schemat	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICER [zł/QALY]	Cena progowa dla omalizumabu (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]
Leczenie standardowe	[REDACTED]		[REDACTED]			
Omalizumab + leczenie standardowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 38. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (analiza dodatkowa w oparciu o dane z rejestru astmy ciężkiej alergicznej)

Schemat	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICER [zł/QALY]	Cena progowa dla omalizumabu (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]
Leczenie standardowe						
Omalizumab + leczenie standardowe						

Uzupełnienie standardowej terapii ciężkiej astmy omalizumabem wiąże się z dodatkowymi kosztami rzędu [redacted] pacjenta oraz dodatkowym efektem zdrowotnym w postaci [redacted]. Znacznie niższe w porównaniu z wariantem podstawowym wyniki zdrowotne w porównywanych grupach wynikają z większej liczby ciężkich zaostrzeń, co przekłada się na większe różnice w efektach zdrowotnych i pośrednio w kosztach analizy [redacted].

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) w rozważanym wariantcie wynosi [redacted].

Maksymalna cena zbytu netto opakowania zawierającego 150 mg omalizumabu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 zł), wynosi dla analizy dodatkowej (przeprowadzonej dla zużycia zasobów w oparciu o Rejestr Astmy Ciężkiej Alergicznej) wynosi [redacted].

1.4.3 Analiza uzupełniająca – subpopulacja ETOPA

Analizę dodatkową w oparciu o dane dotyczące zużytych zasobów oraz skuteczności klinicznej pochodzące z podgrupy badania ETOPA odpowiadającej wskazaniom rejestracyjnym dla leku Xolair® (pacjenci z ciężką przewlekłą astmą alergiczną, niekontrolowaną pomimo zastosowania dużych dawek ICS w skojarzeniu z LABA), przeprowadzono w celu potwierdzenia wyników analizy podstawowej, opartej na zbliżonej populacji pacjentów z badania INNOVATE.

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii wspomagającej leczenie standardowe ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (subpopulacja ETOPA) - [REDACTED], perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.

Schemat	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICER [zł/QALY]	Cena progowa dla omalizumabu (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]
Leczenie standardowe	[REDACTED]		[REDACTED]			
Omalizumab + leczenie standardowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 40. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (subpopulacja ETOPA) – [REDACTED] perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.

Schemat	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICER [zł/QALY]	Cena progowa dla omalizumabu (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]
Leczenie standardowe	[REDACTED]		[REDACTED]			
Omalizumab + leczenie standardowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Średni efekt zdrowotny w dożywotnim horyzoncie wyniósł [REDACTED] w grupie stosującej omalizumab jako uzupełnienie leczenia standardowego oraz [REDACTED] w grupie farmakoterapii standardowej. Dodanie omalizumabu do konwencjonalnej farmakoterapii ciężkiej astmy alergicznej powoduje wydłużenie przeżycia w pełnej jakości o [REDACTED]

Całkowite koszty w horyzoncie życia chorego [REDACTED] w grupie omalizumabu, [REDACTED]

Koszt dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) w przypadku dodania omalizumabu do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej [REDACTED]

Tabela 42. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (subpopulacja ETOPA) – [REDACTED], perspektywa płatnika publicznego.

Schemat	Koszty [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICER [zł/QALY]	Cena progowa dla omalizumabu (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]
Leczenie standardowe	[REDACTED]		[REDACTED]			
Omalizumab + leczenie standardowe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Średni efekt zdrowotny w dożywotnim horyzoncie wyniósł [REDACTED] w grupie stosującej omalizumab jako uzupełnienie leczenia standardowego oraz [REDACTED] w grupie farmakoterapii standardowej. Dodanie omalizumabu do konwencjonalnej farmakoterapii ciężkiej astmy alergicznej powoduje wydłużenie przeżycia w pełnej jakości o [REDACTED]

Całkowite koszty w horyzoncie życia chorego są wyższe o [REDACTED] w grupie omalizumabu, [REDACTED]

Koszt dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) w przypadku dodania omalizumabu do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej wynosi [REDACTED] i znajduje się poniżej przyjętego progu opłacalności.

Wyniki analizy oparte na danych pochodzących z badania ETOPA potwierdzają wnioski płynące z analizy podstawowej odnośnie istotnego efektu zdrowotnego oraz wyższych kosztów leczenia omalizumabem. W scenariuszu dodatkowym uzyskano jednak większą różnicę w efektach zdrowotnych na korzyść leczenia omalizumabem [REDACTED] co – przy zbliżonej różnicy kosztów (różnica ok. [REDACTED]) – skutkowało niższym kosztem uzyskania QALY, [REDACTED] pozostający poniżej progu opłacalności.

Maksymalna cena zbytu netto opakowania zawierającego 150 mg omalizumabu, dla której koszt uzyskania efektu zdrowotnego nie przekracza przyjętego progu opłacalności (99 543 zł), dla analizy uzupełniającej (przeprowadzonej dla subpopulacji z badania ETOPA) wynosi [REDACTED]

1.4.4 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wykonano:

- Jednokierunkową analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów i założeń;
- Wielokierunkową analizę scenariuszy skrajnych – optymistycznego i pesymistycznego;
- Probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

Wszystkie scenariusze analizy wrażliwości wykonano w odniesieniu do scenariusza podstawowego opartego na badaniu INNOVATE oraz [REDACTED]

1.4.4.1 *Jednokierunkowa analiza wrażliwości*

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów i założeń porównawczej analizy kosztów-użyteczności omalizumabu stosowanego jako uzupełnienie terapii standardowej oraz wyłącznego leczenia standardowego.

Lp	Zmienny parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty [zł]			Efekty [QALY]			ICER [zł/QALY]	% zmiana ICER	Cena progowa dla omalizumabu (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]
			Leczenie standardowe	Omalizumab + leczenie standardowe	Różnica kosztów [zł]	Leczenie standardowe	Omalizumab + leczenie standardowe	Różnica efektów [QALY]			
		AOTM)									
XXXIII		Brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych (zgodnie wytycznymi AOTM)	■	■	■	■	■	■	■	■	
XXXIV		Horyzont badania <i>INNOVATE</i>	■	■	■	■	■	■	■	■	
XXXV	Horyzont analizy	10 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	■	■	■	■	■	■	■	■	
XXXVI		20 lat (założenie przyjęte arbitralnie w celu przetestowania wrażliwości wyników modelu na zmianę tego parametru)	■	■	■	■	■	■	■	■	
XXXVII	Koszt farmakoterapii standardowej	0 zł (NFZ/NFZ+pacjent) – najniższy możliwy koszt	■	■	■	■	■	■	■	■	
XXXVIII		2296,50 zł za dzień (NFZ) 2962,60 zł za dzień (NFZ+pacjent) – 10-krotność wariantu podstawowego	■	■	■	■	■	■	■	■	

*cena opakowania 75 mg stanowi ½ ceny opakowania 150 mg

Największy wzrost wskaźnika ICER względem wariantu podstawowego zaobserwowano przy założeniu horyzontu czasowego analizy zgodnego z horyzontem badania *INNOVATE*, tj. 28 tygodni (blisko 3-krotny wzrost ICER). Znaczący koszt za jednostkę efektu w krótkim horyzoncie wynika z faktu, że wysokie koszty leku ponoszone są już od początku trwania terapii w tym także u pacjentów, u których leczenie preparatem Xolair nie przyniesie efektów, a jednocześnie okres ten jest zbyt krótki by objąć odległe korzyści zdrowotne wynikające ze zmniejszenia śmiertelności ciężkich zaostrzeń astmy w grupie omalizumabu. Analogicznie można interpretować uzyskany ICER w horyzoncie 10 lat [REDACTED] choć w tym przypadku różnice w porównaniu z wynikiem podstawowym w horyzoncie dożywotnim są już znacznie mniejsze.

Wyniki analizy są wrażliwe na założenie dotyczące śmiertelności z powodu ciężkich zaostrzeń astmy. Założenie alternatywnych wartości pochodzących z brytyjskich rejestrów zwiększa ICER o 10% (śmiertelność pacjentów hospitalizowanych z powodu stanu astmatycznego – kod ICD-10: J46) lub o 42% (śmiertelność pacjentów hospitalizowanych z powodu astmy – kod ICD-10: J45). Istotny wpływ parametru śmiertelności wynika z faktu, że uniknięcie nawet niewielkiej liczby zgonów może przełożyć się na relatywnie wysoki efekt w postaci zyskanych lat życia, biorąc pod uwagę długi oczekiwany czas trwania życia w populacji (średni wiek wyjściowy w modelu wynosi 40 lat).

W ostatnim scenariuszu z istotnym wzrostem wskaźnika ICER (+74%) założono niższą użyteczność dla pacjentów leczonych omalizumabem w stanie bez zaostrzeń, równą użyteczności w analogicznym stanie zdrowotnym w grupie leczenia standardowego. Wyższa użyteczność w grupie omalizumabu przyjęta w analizie podstawowej pochodzi jednak bezpośrednio z badania *INNOVATE* i wynika z poprawy również codziennych objawów w grupie omalizumabu. W przypadku przyjęcia drugiej skrajnej wartości dla tego parametru ICER zmniejsza się o 18%, osiągając poziom [REDACTED]

W wariantcie zakładającym utrzymywanie się efektu klinicznego przez maksymalnie rok od zakończenia terapii omalizumabem u części pacjentów (67%), koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy [REDACTED], co oznacza zmniejszenie względem oszacowania podstawowego o 15%.

Uwzględnienie w modelu możliwości ponownej kwalifikacji pacjentów do programu po wystąpieniu nawrotu objawów klinicznych nie wpływa znacząco na wartość współczynnika ICER. W obu rozważanych wariantach, zakładających jednokrotny powrót do dwuletniego leczenia omalizumabem u 33% pacjentów w różnym okresie od zakończenia terapii pierwotnej (1 rok lub 6 miesięcy-3 lata), koszt za jednostkę QALY zwiększył się o 7-8%, do poziomu około [REDACTED]. Należy mieć na uwadze, że zarówno oszacowanie odsetka pacjentów ponownie kwalifikowanych do programu, jak i skuteczności

wtórne leczenie, jest obarczone niepewnością z uwagi na brak wiarygodnych danych z badań klinicznych.

Niższy o 18% ICER uzyskano w scenariuszu z użytecznością podczas leczenia wyłącznie standardowego uzyskaną na podstawie pomiaru wyjściowego w populacji badania *INNOVATE*. Scenariusz ten wydaje się realistyczny biorąc pod uwagę, że analiza podstawowa uwzględnia użyteczność obliczoną w oparciu o jakość życia AQLQ mierzoną w po 28 tygodniach trwania badania, co może przeszacowywać efekt w grupie standardowej na skutek efektu placebo oraz stosowania zoptymalizowanej terapii w ramach próby klinicznej.

Przyjmując rozkład poszczególnych schematów dawkowania leku Xolair w kohorcie, pochodzący z danych dla populacji polskich pacjentów (N=18) otrzymujących omalizumab w ośrodku łódzkim w 2009 roku, wartość wskaźnika ICER zmienia się nieznacznie (wzrost o 5%) względem stanu podstawowego. Stabilność tego istotnego z punktu widzenia kosztów programu parametru uzasadnia wykorzystanie dawkowania z badania *INNOVATE* w ramach analizy podstawowej.

Przy założeniu alternatywnego dawkowania (25% pacjentów stosuje dawkę pośrednią 225 mg 2 razy w miesiącu, natomiast 75% – dawkę 300 mg raz w miesiącu) uzyskano niższy (o 15%) koszt dodatkowego QALY w porównaniu z wynikiem podstawowym.

W scenariuszach braku dyskontowania wyników zdrowotnych ICER zmniejsza się o około 21-26%.

Założenie czasu trwania leczenia omalizumabem w programie wpływało znacznie zarówno na różnicę kosztów, jak i efektów zdrowotnych w modelu, jednak nie powodowało znaczących wahań współczynnika ICER (<10%), co wynika z faktu, że koszty i efekty zmieniają się proporcjonalnie w tym samym kierunku wraz ze zmianą czasu trwania terapii. Przy założeniu braku ograniczeń długości leczenia omalizumabem (terapia dożywotnia) koszt za dodatkową jednostkę efektu wynosi

██████████

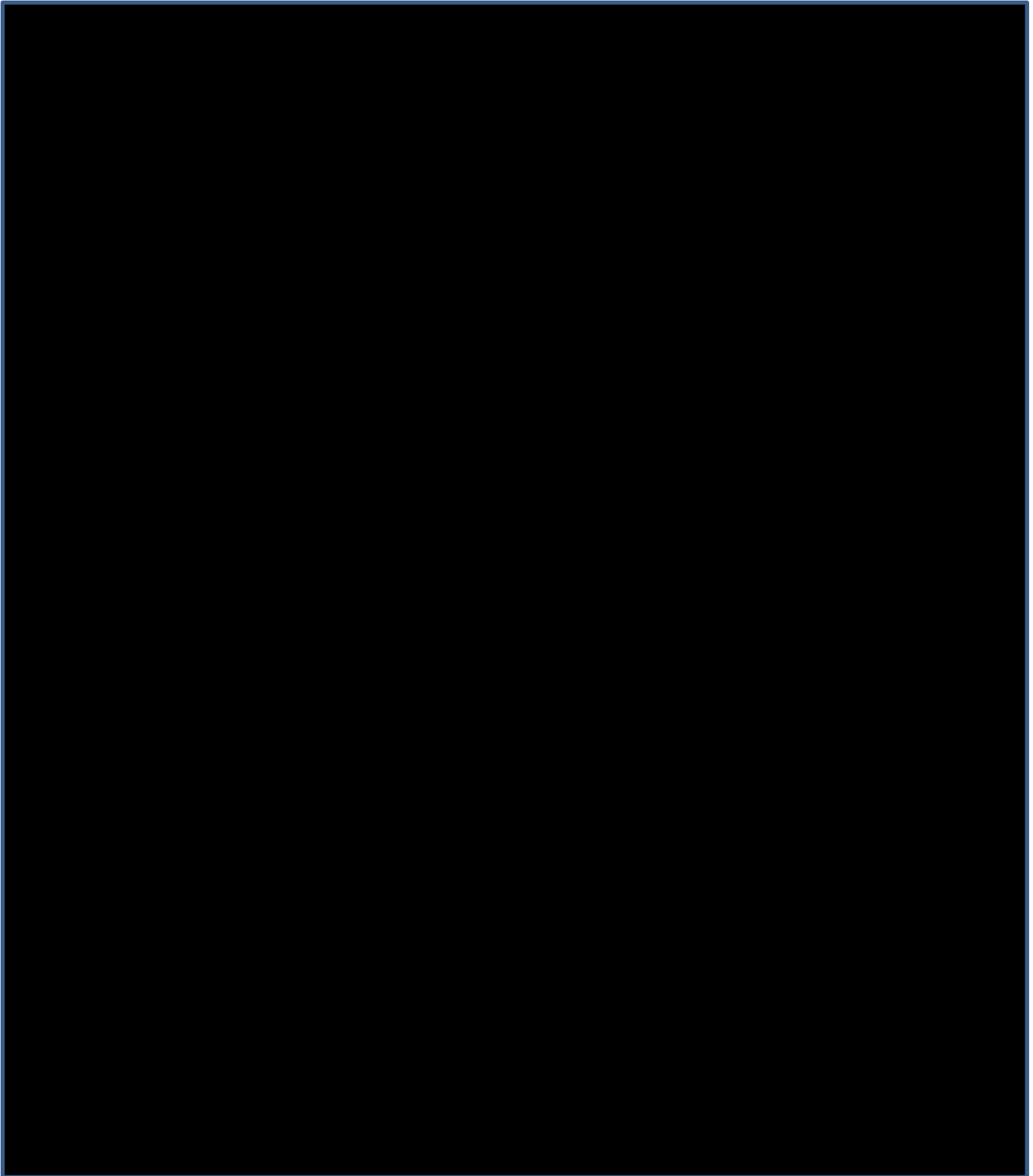
Pozostałe rozważane parametry nie powodowały znaczących zmian w wynikach. Analiza wykazała stabilność przyjętych oszacowań związanych z ryzykiem wystąpienia epizodów zaostrzeń oraz efektem omalizumabu w zakresie redukcji liczby zaostrzeń. Również skrajne wartości dla odsetka odpowiedzi *GETE* po 16 tygodniach leczenia nie powodowały wyraźnych zmian współczynnika ICER.

Charakterystyka wyjściowa kohorty nie wpływała istotnie na wyniki analizy. Nieco korzystniejszy z punktu widzenia leczenia omalizumabem wynik uzyskuje się w kohorcie mniej zaawansowanej wiekowo. Rozkład płci w kohorcie nie ma praktycznego znaczenia w ocenie opłacalności omalizumabu.

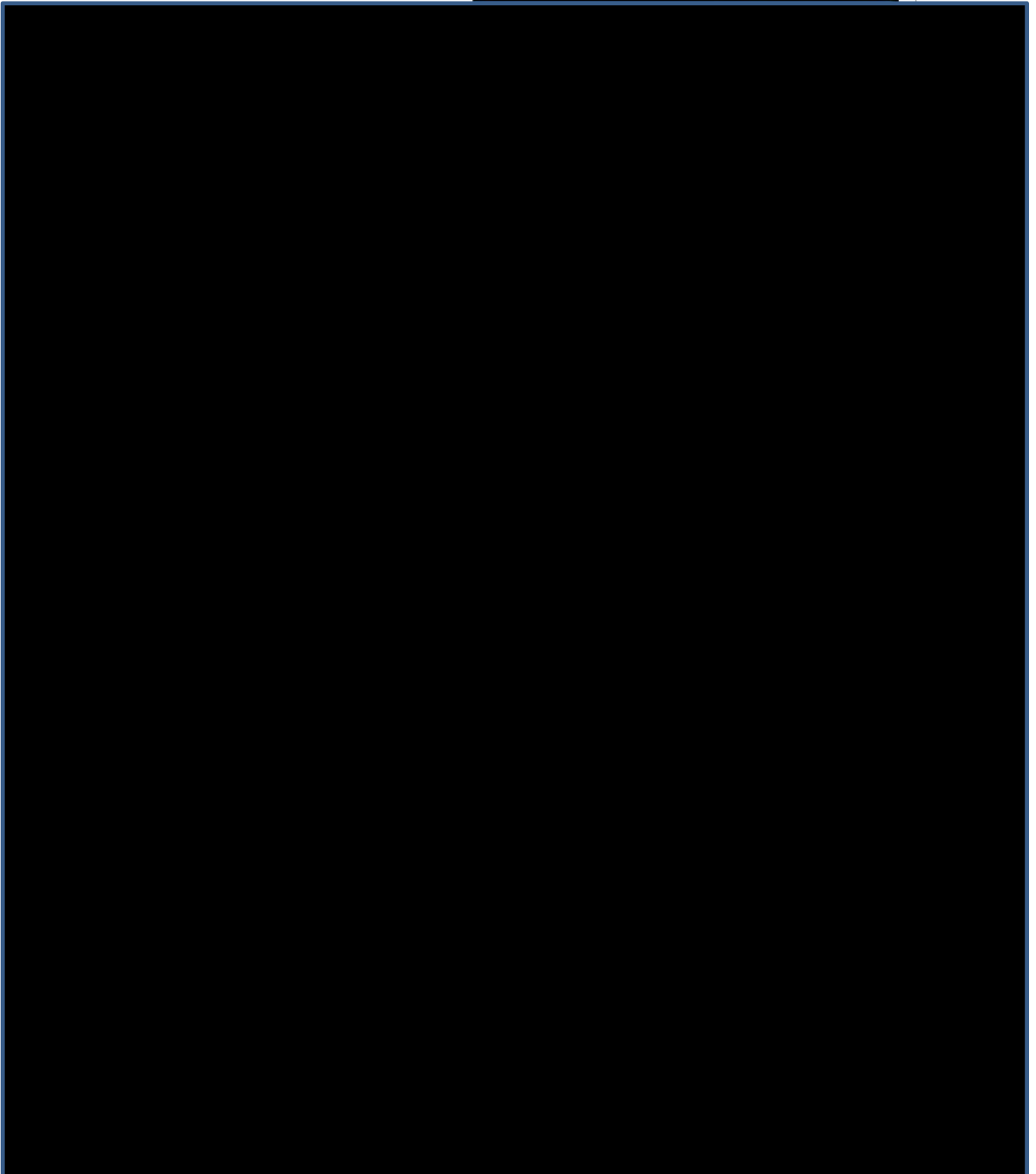
Koszty farmakoterapii standardowej nie mają znacznego wpływu na koszty inkrementalne, a co za tym idzie współczynniki efektywności kosztowej (zmiana poniżej 10% nawet przy 10-krotnym zwiększeniu kosztów leczenia standardowego) w związku z tym, że zarówno na koszty interwencji wnioskowanej jak i komparatora składają się koszty farmakoterapii standardowej.

Bezwzględne wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (ICER) uzyskane w różnych scenariuszach analizy wrażliwości uszeregowano malejąco na poniższych wykresach, zestawiając z wyróżnioną wartością podstawową.

Wykres 4. Zestawienie bezwzględnych wartości wskaźnika ICER – jednokierunkowa analiza wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów).



Wykres 5. Zestawienie bezwzględnych wartości wskaźnika ICER – jednokierunkowa analiza wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego).



W zdecydowanej większości wariantów analizy wrażliwości ICER mieścił się w zakresie ok [REDACTED]
[REDACTED] Najwyższy ze wskaźników ICER uzyskano przy założeniu krótkiego horyzontu czasowego

analizy, nie uwzględniającego długookresowych korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania omalizumabu.

1.4.4.2 *Wielokierunkowa analiza wrażliwości*

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości rozważono scenariusze skrajne – optymistyczny i pesymistyczny, skonstruowane w oparciu o parametry dotyczące kosztów i skuteczności leczenia rozważane w analizie jednokierunkowej. Założenia przyjęte w scenariuszach skrajnych omówiono w Rozdziale 1.2.11.2 (Tabela 27), a wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Koszt uzyskania roku życia w pełnej jakości przy zastosowaniu uzupełniającej terapii omalizumabem u pacjentów z ciężką przewlekłą niekontrolowaną astmą alergiczną waha się w granicach [redacted] (zmiana od -26% do 52% względem stanu podstawowego) w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, w zależności od rozpatrywanego scenariusza. Największy wpływ na wzrost współczynnika ICER ma założenie niższej śmiertelności z powodu astmy, przyjęte w scenariuszu pesymistycznym. Uwzględnienie w wielokierunkowej analizie wrażliwości perspektywy płatnika publicznego prowadzi do uzyskania zbliżonych wyników w zakresie współczynnika ICER w stosunku do perspektywy wspólnej.

1.4.4.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Ocenę niepewności wyników przeprowadzono także w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości metodą symulacji Monte Carlo (1000 prób symulacji).

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów

Wyniki analizy w formie tabelarycznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47. Wyniki analizy probabilistycznej (PSA) z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.

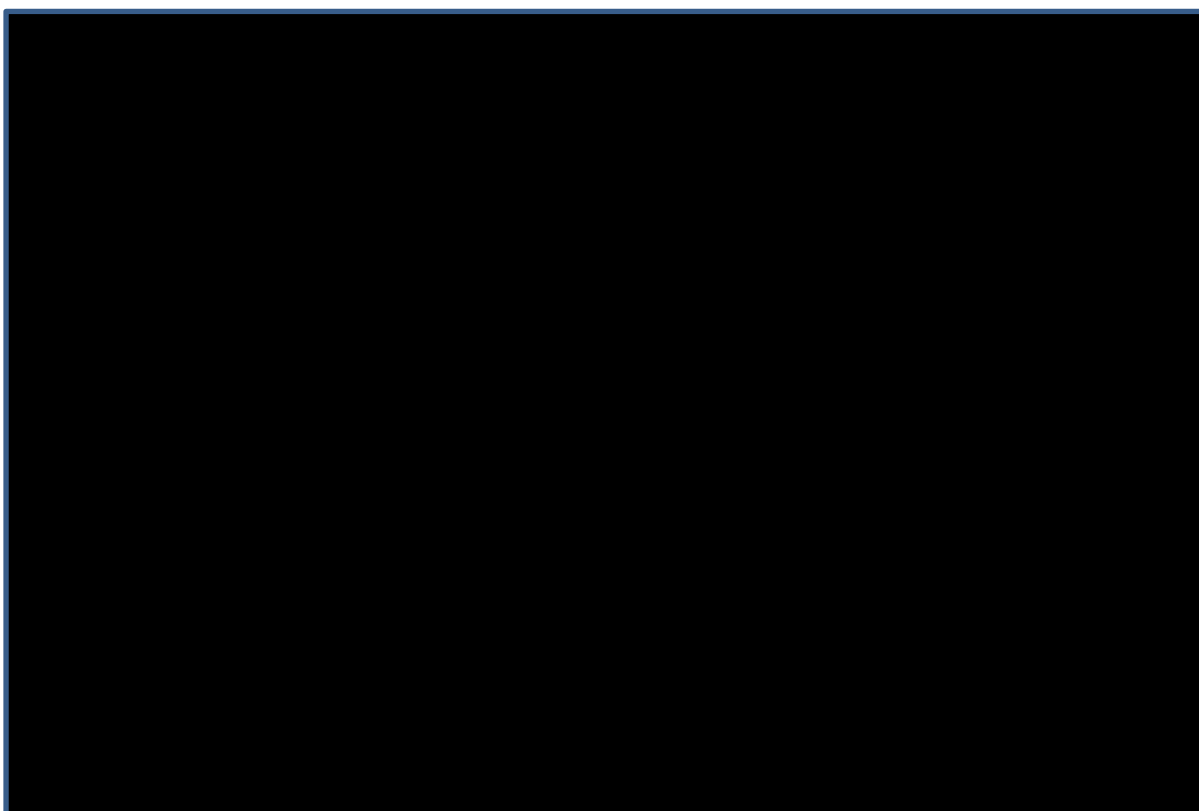
Koszty / wyniki zdrowotne	Omalizumab + leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Różnica
Koszty [zł]			
Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Błąd standardowy (SE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
95% CI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekty [QALY]			
Średnia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksimum	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Błąd standardowy (SE)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
95% CI	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICER [zł/QALY]			
95% CI		[redacted]	

Koszty / wyniki zdrowotne	Omalizumab + leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Różnica
Cena progowa (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]			
95% CI			

Obliczony w symulacji PSA 95% przedział ufności dla kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równego [] wynosi [] [zł/QALY].

Niepewność wyników modelu w rezultacie analizy probabilistycznej przedstawiono graficznie za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w układzie współrzędnych koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między grupami omalizumabu i wyłącznego leczenia standardowego w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz lepszy efekt zdrowotny (oś odciętych) w grupie omalizumabu.

Wykres 6. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego i pacjentów



Znaczna niepewność oszacowania współczynnika ICER wynikała przede wszystkim z niepewności w oszacowaniu inkrementalnego efektu zdrowotnego (współczynnik zmienności CV jest równy 20% dla

różnicy efektów i 4% dla różnicy kosztów). Wykres rozrzutu wskazuje na słabą dodatnią korelację inkrementalnych kosztów i wyników, wynikającą z większego efektu zdrowotnego w trakcie trwania kosztownego leczenia omalizumabem.

Wyniki z perspektywy płatnika publicznego

Wyniki analizy w formie tabelarycznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Wyniki analizy probabilistycznej (PSA) z perspektywy płatnika publicznego.

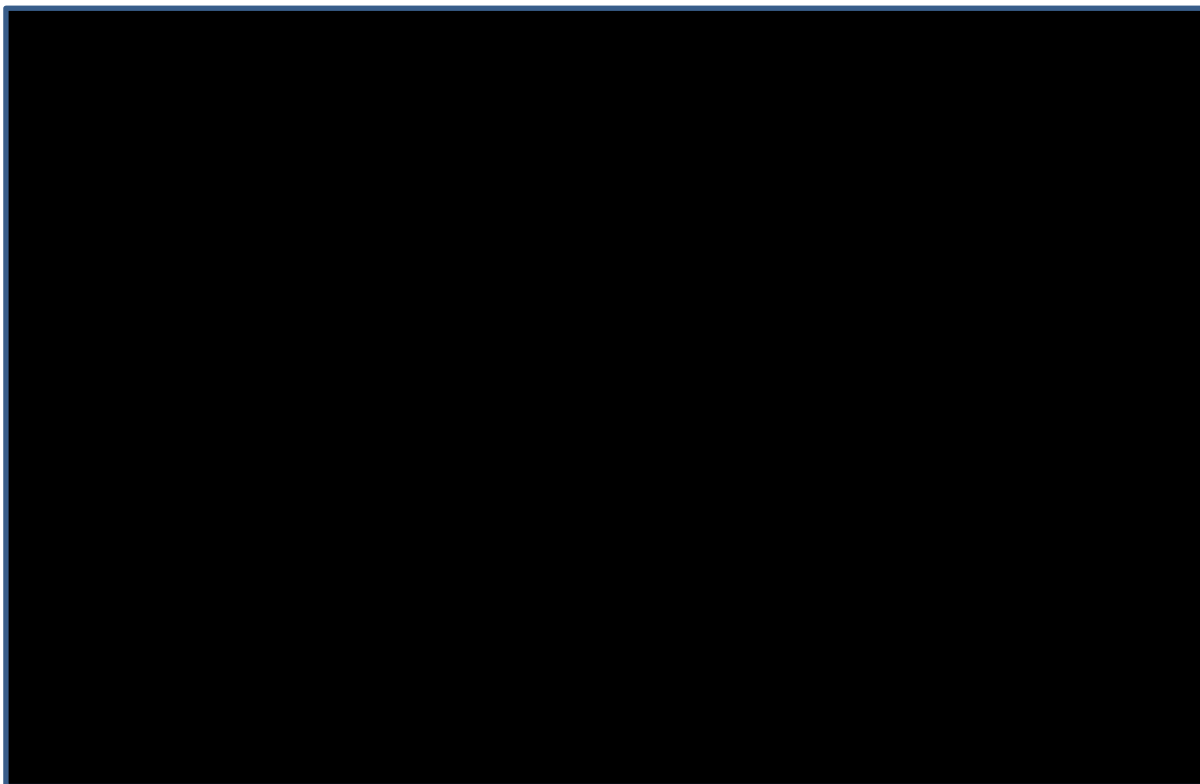
Koszty / wyniki zdrowotne	Omalizumab + leczenie standardowe	Leczenie standardowe	Różnica
Koszty [zł]			
Średnia	██████████	██████████	██████████
Minimum	██████████	██████████	██████████
Maksimum	██████████	██████████	██████████
Błąd standardowy (SE)	██████████	██████████	██████████
95% CI	██████████	██████████	██████████
Efekty [QALY]			
Średnia	██	██	██
Minimum	██	██	██
Maksimum	████	████	████
Błąd standardowy (SE)	██	██	██
95% CI	██████████	██████████	██████████
ICER [zł/QALY]			
95% CI		██████████	
Cena progowa (cena zbytu netto za 150 mg*) [zł]			
95% CI		██████████	

Obliczony w symulacji PSA 95% przedział ufności dla kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równego (██████████ wynosi ██████████) [zł/QALY].

Niepewność wyników modelu w rezultacie analizy probabilistycznej przedstawiono graficznie za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w układzie współrzędnych koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych

(QALY) między grupami omalizumabu i wyłącznego leczenia standardowego w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz lepszy efekt zdrowotny (oś odciętych) w grupie omalizumabu.

Wykres 7. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego



Znaczna niepewność oszacowania współczynnika ICER wynikała przede wszystkim z niepewności w oszacowaniu inkrementalnego efektu zdrowotnego (współczynnik zmienności CV jest równy 19% dla różnicy efektów i 4% dla różnicy kosztów). Wykres rozrzutu wskazuje na słabą dodatnią korelację inkrementalnych kosztów i wyników, wynikającą z większego efektu zdrowotnego w trakcie trwania kosztownego leczenia omalizumabem.

1.5 Dyskusja i ograniczenia

Rozważaną w analizie populację stanowili pacjenci z ciężką przewlekłą astmą alergiczną IgE zależną, u których występują częste zaostrzenia niemożliwe do kontrolowania pomimo zastosowania najlepszej możliwej farmakoterapii standardowej z udziałem dużych dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS) w skojarzeniu z długo działającymi β 2-agonistami (LABA) oraz często dodatkowych leków, w tym systemowych steroidów, preparatów teofiliny oraz leków przeciwleukotrienowych. Skuteczność omalizumabu w grupie chorych z ciężką przewlekłą astmą potwierdzono w szeregu badań klinicznych z randomizacją, z czego dwa przeprowadzono w populacji ściśle odpowiadającej wskazaniom rejestracyjnym, tj. chorych z ciężką astmą oskrzelową niekontrolowaną pomimo stosowania optymalnego leczenia zgodnie z obowiązującymi wytycznymi GINA, tj. ICS w skojarzeniu z LABA (badanie *INNOVATE* oraz subpopulacja badania *ETOPA* opisana w *Niven 2008*). Podstawowy wariant analizy kosztów-użyteczności, w którym zaimplementowano efektywność kliniczną uzyskaną na podstawie wykonanych metaanaliz, opiera się na elementach badania *INNOVATE*, takich jak bazowe wartości użyteczności, dawkowanie leków, odsetek pacjentów stosujących dany schemat terapii standardowej. Analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki w podgrupie otrzymującej LABA w badaniu *ETOPA* natomiast stanowiła dodatkowy, uzupełniający scenariusz, mający na celu uwiarygodnienie wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Jako, że w świetle polskich danych oraz opinii ekspertów częstość zaostrzeń w praktyce klinicznej w Polsce jest znacznie wyższa od obserwowanej w ramach ściśle monitorowanego badania RCT, drugi dodatkowy wariant analizy przeprowadzono w oparciu o polskie dane dotyczące zużycia zasobów, pochodzące z Rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów wskazują na istotnie wyższe koszty oraz efekty zdrowotne w grupie stosującej uzupełniająco omalizumab, a obliczony koszt dodatkowej jednostki QALY wynosi [REDAKTOWANE] (analiza w oparciu o metaanalizę i *INNOVATE*) lub [REDAKTOWANE] (analiza dodatkowa w oparciu o podgrupę badania *ETOPA*). Wyniki analizy w zakresie ICER nie zmieniają się w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego. Oba źródła danych klinicznych mają zarówno zalety jak i ograniczenia. 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 ba-

danie *ETOPA* może lepiej odzwierciedlać warunki rzeczywistej praktyki, stanowiąc bardziej reprezentatywne oszacowanie korzyści z leczenia omalizumabem w praktyce klinicznej.

Uzyskany koszt za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu jest o ok. [REDAKTOWANE] w analizie opartej na badaniu *ETOPA*. Wynik ten jest bardzo zbliżony do otrzymanego w wariancie opartym na polskich danych z Rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej, dotyczących zużycia zasobów i kosztów leczenia zaostrzeń astmy [REDAKTOWANE]). Biorąc pod uwagę, że proponowanym programem leczenia omalizumabem będą objęci pacjenci z najcięższą postacią astmy zgodnie z rygorystycznymi kryteriami włączenia, analizy dodatkowe mogą bardziej realistycznie przybliżyć efektywność kosztów omalizumabu w rzeczywistej praktyce, a wariant podstawowy można uznać za oszacowanie konserwatywne.

Celem porównania uzyskanych wyników z innymi doniesieniami wykonano przegląd systematyczny publikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia preparatem Xolair, włączając ostatecznie pięć analiz typu koszty-żyteczność w systemie ochrony zdrowia w Szwecji (*Dewilde 2006*), Kanadzie (*Brown 2007*), Stanach Zjednoczonych (*Wu 2007*), Holandii (*Brown 2007a*) i Wielkiej Brytanii (*Jones 2009*). Szczegóły dotyczące przeglądu badań ekonomicznych przedstawiono w Rozdziale 3.1. Z wyjątkiem opartej na modelu farmakoekonomicznym *Asthma Policy Model* analizy *Wu 2007*, publikowane badania ekonomiczne wykorzystują w całości lub w dużej części założenia i strukturę modelu opracowanego w analizie *Dewilde 2006*, adaptując go do warunków systemu ochrony zdrowia w danym kraju. Ponieważ model wykorzystany w niniejszej analizie również opiera się w dużej mierze na strukturze i założeniach analizy *Dewilde 2006* dotyczących efektów zdrowotnych, zużycia zasobów i użyteczności, porównanie wyników analizy w warunkach polskich z wynikami odnalezionych doniesień odzwierciedla przede wszystkim różnice w kosztach jednostkowych pomiędzy krajami. Biorąc pod uwagę bieżące kursy walut zachodnich, koszt za dodatkową jednostkę QALY uzyskany w niniejszej analizie wydaje się zbliżony do wartości ICER w innych systemach ochrony zdrowia (56 091 € w warunkach szwedzkich, 31 209 € – kanadyjskich, 44 910 € – holenderskich, 30 647 £ – brytyjskich). Generalnie korzystniejszy efekt zdrowotny (i w konsekwencji ICER) uzyskiwano w analizach opartych na wynikach badania *ETOPA* (*Brown 2007*, *Brown 2007a*). Opłacalność leczenia omalizumabem była uzależniona od przyjętej w danym kraju maksymalnej gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (WTP). Na podstawie analizy złożonej do NICE w Anglii i Walii (*NICE/TA133 2007*, *Jones 2009*) omalizumab uzyskał rekomendację w leczeniu uzupełniającym zoptymalizowaną terapię standardową ciężkiej niestabilnej astmy alergicznej u dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat), przy czym kryteria ciężkiej niestabilnej astmy stanowiły: potwierdzenie uczulenia na całoroczne alergeny w teście skórny i wywiadzie klinicznym oraz: albo przynajmniej dwa ciężkie zaostrzenia astmy wymagające ho-

spitalizacji w okresie poprzedzającego roku, albo przynajmniej trzy ciężkie epizody astmy w roku poprzedzającym, z których jedno wymagała hospitalizacji, a dalsze dwa – dodatkowego leczenia lub monitorowania w warunkach ambulatoryjnych.

Wyniki uzyskane przez autorów badania *Wu 2007* znacząco odbiegały od wyników pozostałych analiz włączonych do przeglądu. Uzyskany w analizie koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu wyniósł 821 tys. USD, znacznie przekraczając akceptowalny próg opłacalności technologii medycznych w Stanach Zjednoczonych. Struktura oraz założenia modelu zostały poddane krytyce w *Revicki 2008*. Wątpliwość budziło uzależnienie jakości życia jedynie od parametrów czynności płuc (FEV1), przez co model nie uwzględniał całości korzyści wynikających z terapii omalizumabem, nieuwzględnienie śmiertelności astmy oraz założenie utrzymywania na leczeniu omalizumabem wszystkich pacjentów bez względu na odpowiedź na leczenie, co wydatnie zwiększyło koszty całkowite leczenia i w konsekwencji także ICER.

Znaczny wpływ na wyniki analizy miało założenie związane ze śmiertelnością astmy. 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. Fakt, że w badaniach klinicznych nie obserwowano zgonów, można uzasadnić kompleksową opieką i monitorowaniem stanu chorego w ramach badania klinicznego, niewielkim ryzykiem zgonów z powodu astmy oraz krótkim horyzontem badań RCT, przez co występowanie zgonów w warunkach prób klinicznych jest w praktyce mało prawdopodobne.

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 założono, że pacjenci stosują się do zaleceń leczenia przez cały okres terapii omalizumabu oraz leczenia standardowego. W praktyce klinicznej *compliance* (lub szerzej, *adherence*) pacjentów w

terapii choroby przewlekłej może być niskie. O ile omalizumab będzie z założenia stosowany w ramach rygorystycznego programu lekowego, gdzie ściśle monitorowanie leczenia gwarantuje wysoki poziom *compliance*, o tyle założenie skuteczności w grupie komparatora na poziomie grupy zoptymalizowanego leczenia standardowego w badaniu *INNOVATE* jest konserwatywne z punktu widzenia opłacalności omalizumabu.

W modelu nie rozważano możliwości potencjalnego zmniejszenia intensywności 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. Z drugiej strony leczenie omalizumabem w populacji docelowej z najcięższą astmą, niekontrolowaną pomimo stosowania optymalnej terapii wysokimi dawkami leków konwencjonalnych, ma na celu zapewnienie przede wszystkim kontrolę objawów choroby, a w praktyce klinicznej odstawianie leków towarzyszących przeprowadza się z ostrożnością.

W wariantcie podstawowym analizy przyjęto także konserwatywne założenie redukcji skuteczności omalizumabu do poziomu leczenia standardowego natychmiast po zakończeniu terapii w programie, podczas gdy dostępne dowody wskazują na utrzymywanie się efektu klinicznego u wysokiego odsetka pacjentów przez co najmniej 1-3 lata od zakończenia sześcioletniej 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.

W analizie nie uwzględniono także kosztów działań niepożądanych. W analizie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych różnic między grupami w częstości występowania jakiegokolwiek działania niepożądanego, a występujące podczas stosowania omalizumabu reakcje skórne w miejscu wstrzyknięcia są przejściowe i nie prowadzą do przerwania terapii. W związku z tym założono, że koszty działań niepożądanych nie będą stanowiły kosztów różniących między porównywanymi grupami. Biorąc pod uwagę wysokie koszty leku Xolair w stosunku do pozostałych kosztów leczenia astmy, uwzględnienie ewentualnych kosztów leczenia działań niepożądanych nie miałyby istotnego wpływu na ocenę opłacalności omalizumabu.

Podsumowując, potencjalne ograniczenia analizy wynikają z:

- Zastrzeżeń związanych z głównymi badaniami klinicznymi, omówionymi szerzej w opisie dotyczącym analizy klinicznej omalizumabu: 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;
- Trudności w wiarygodnym oszacowaniu śmiertelności w ciężkich zaostrzeniach astmy, stanowiącej jeden z kluczowych dla wyników parametrów modelu;
- Ekstrapolacji danych klinicznych poza horyzont badań RCT, która wiąże się z koniecznością przyjęcia pewnych założeń dotyczących m.in. długości leczenia, utrzymywania się efektu klinicznego w długim horyzoncie;
- Dość szerokiego zakresu uzyskanych wyników w zależności od zastosowanego w analizie źródła danych dotyczących skuteczności i zużytych zasobów (metaanaliza z *INNOVATE* lub *ETOPA*).

1.6 Wnioski końcowe

Dodanie omalizumabu, rekombinowanego przeciwciała monoklonalnego, wybiórczo wiążącego ludzką immunoglobulinę E, do standardowej farmakoterapii przewlekłej ciężkiej astmy alergicznej, niekontrolowanej pomimo przyjmowania wysokich dawek ICS w skojarzeniu z LABA, jest strategią bardziej kosztowną oraz bardziej skuteczną niż leczenie wyłącznie konwencjonalne. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku dwuletniego leczenia omalizumabem w ramach lekowego programu zdrowotnego z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów waha się, w zależności od przyjętego źródła kluczowych danych modelu, w granicach [REDACTED] dla ceny wyjściowej omalizumabu oraz w granicach [REDACTED] dla ceny omalizumabu wyznaczonej przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka. W przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego wyniki w zakresie współczynnika ICER kształtują się na tym samym poziomie co wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów. Biorąc pod uwagę, że terapia wspomagająca omalizumabem stanowi skuteczną i bezpieczną drogę postępowania u chorych, u których leczenie standardowe nie zapewnia kontroli objawów i dotyczy wąskiej populacji o wysokim ryzyku zgonu, uzyskany wskaźnik kosztów-efektywności terapii niejednokrotnie ratującej życie chorego wskazuje na zasadność finansowania omalizumabu z budżetu płatnika w ramach programu lekowego.

2. Piśmiennictwo

- AOTM 2010** Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Ayres 2004** Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701–708.
- BChSzp 2008** Tabele wynikowe Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej; <http://www.statystyka.medstat.waw.pl/wyniki/wyniki.htm> (dostęp dn. 01.02.2010 r).
- Bousquet 2005** Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, 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;60:302-8.
- Bousquet 2007** Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007;101:1483-92.
- 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.
- Briggs 2006** Briggs AH, Bousquet J, Wallace MV. Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study. *Allergy*. 2006 May;61(5):531-6.
- 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 Nov;103(11):1633-42.
- Busse 2007** Busse WW, Massanari M, Kianifard F et al. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma : a pooled analysis. *Current Medical Research and Opinions* 2007. 23(10) 2379-2388.
- Campbell 2010** Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy* 2010; 65: 1141–1148.
- 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 Oct;104(10):1410-6.
- 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, Mo-

- limard M. Omalizumab-induced decrease of Fc ϵ RI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2010;104(11):1608–1617.
- Chen 2007** Chen H, Gould MK, Blanc PD. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Aug;120(2):396-402.
- ChPL Xolair** Xolair proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka produktu leczniczego. EMEA. Xolair-H-C-606-II-19 z dnia 25 stycznia 2010 r. (aktualizacja 17 luty 2010 r.).
- 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.
- 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.
- Droszcz 2009** Droszcz W. Stan astmatyczny – wczoraj i dziś. *Post Dermatol Alergol* 2009; XXVI, 5: 326–328.
- Dz. U. Nr 122, poz. 696 oraz z 2012 r.poz. 95** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r.
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/akt_27022012.pdf
- 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.
- GINA 2011** Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009 (update). www.ginasthma.org.
- GINA 2011** Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (aktualizacja 2011). Dostępne on-line pod adresem: www.ginasthma.org.
http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf
Data ostatniego dostępu: 18 czerwca 2012 r.
- GUS 2009a** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2009. Dane Głównego Urzędu Statystycznego.
http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm (dostęp dn. 01.02.2010 r).
- 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 (dostęp dn. 16.08.2010 r).
- GUS 2011** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2011 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2007—2009
- 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 con-

- trolled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011;154(9):573–582.
- Humbert 2005** Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, He´bert J, Bousquet 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;60:309-16.
- Informator o Umowach NFZ** Informator o Umowach NFZ:
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>
- 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.
- Karwat 1998** Karwat K, Droszcz P. Analiza zgonów w przebiegu stanu astmatycznego u chorych leczonych w Oddziale Leczenia Stanów Astmatycznych Kliniki Pneumonologii AM w Warszawie w latach 1991-1996. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1998, 66, 3-4, 141-147.
- Kokot 2004** Kokot M, Głogowski C, Szewczak A. Badania oceniające koszty zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce. *Alergia Astma Immunologia*, 2004; 9(2): 106-112.
- Korn 2008** Korn S, Thielen A, Seyfried S et al. Omalizumab in patients with uncontrolled, severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma in a real-life setting in Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(Abstracts issue):A612.
- 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 Nov;103(11):1725-31.
- Kowal 2007** Kowal K, Bodzenta-Łukaszyk A. Postępowanie w zaostrzeniach choroby. *Alergia Astma Immunologia* 2007, 12(4); 171-176.
- 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.
- 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.
- Magyar 2009** Magyar P, Peckitt C, Maykut R, Peachy G (2009). Persistency of treatment response to omalizumab in patients with severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Eur Resp J*; 34 (suppl. 53), Abstract E1870.
- Małolepszy 2006** Małolepszy J, Dębowski T. Zaostrzenia astmy u dorosłych. *Alergia Astma Immunologia* 2006, 11(2); 67-75.
- 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.
- Massanari 2008** Massanari M, Sacco P, Kianifard F et al. Addition of omalizumab improved functional health status in patients with impaired quality of life associated with moderate-severe persistent allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*; S154 Abstracts 2008.
- May 2002** May KL. Death certificates in asthma and COPD patients (Survey of statistical data in Warsaw). *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57: 5–6, 253–257.
- McTaggart-Cowan 2008** McTaggart-Cowan HM, Marra CA, Yang Y. The validity of generic and condition-specific preference-based instruments: the ability to discriminate asthma control status. *Qual Life Res.* 2008 Apr;17(3):453-62.

Molimard 2008a	Molimard M, Niven R, Le Gros V et al. The Anglo-French real-life experience of maintenance OCS use in omalizumab-treated patients with severe persistent allergic asthma. Poster presented at the 18th European Respiratory Society Congress, 4-8 October 2008, Berlin, Germany.
Molimard 2008b	Molimard M, De Blay F, Didier A et al. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. <i>Respiratory Medicine</i> 2008;102:71-76.
Niven 2008	Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. <i>Respir Med.</i> 2008;102(10):1371-1378.
NFZ 27/2012	Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
NFZ 96/2011	Zarządzenie Nr 96/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
NFZ 62/2009	Zarządzenie Nr 62/2009/DSOZ Funduszu Zdrowia z dnia 2 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
NFZ 69/2009	Zarządzenie Nr 69/2009/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
NFZ 71/2009	Zarządzenie Nr 71/2009/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
NFZ 8/2010	Zarządzenie Nr 8/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 stycznia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
NFZ 9/2010	Zarządzenie Nr 9/2010/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 stycznia 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
NICE/TA133 2007	Omalizumab for severe persistent allergic asthma. NICE technology appraisal guidance 133; www.nice.org.uk/TA133 .
Niven 2007	Niven R, McBryan D. - A UK survey of oral corticosteroid use in patients treated with omalizumab. <i>Thorax</i> 2007;62(Suppl 3):A98,P91.
Niven 2008	Niven R, Chung K, Panahloo Z et al. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. <i>Respiratory Medicine</i> 2008; 102(10):1371-8.
Nopp 2007	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.
Nopp 2010	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.

- Nowak 2008** Nowak A, Kosmęda A, Boznański A. Koszty leczenia szpitalnego zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci. *Pediatr Pol* 2008; 83(1):39-44.
- Oba 2004** Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Aug;114(2):265-9.
- Paltiel 2001** Paltiel AD, Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Liljas B, Weiss ST, Neumann, et al. Cost-effectiveness of inhaled corticosteroids in adults with mild-to-moderate asthma: results from the asthma policy model. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:39-46.
- Pickard 2008** Pickard AS, Wilke C, Jung E. Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and asthma. *Respir Med*. 2008 Apr;102(4):519-36.
- Pierzchała 1997** Pierzchała W, Farnik-Brodzińska M. Jakość życia i jej ocena u chorych na astmę. *Alergia Astma Immunologia*, 1997, 2 (4), 203-206.
- Plisko 2003** Plisko R, Wcislo J, Landa KM, Głogowski CA, Gierczyński JM. The average costs of the treatment of asthma exacerbations in inpatient care and hospital emergency room in Poland. *Value in Health* 2003; 6; 371.
- Price 2004** Price D, Brown R.E., Lloyd A.J., The burden of poorly controlled asthma for patients and society in the UK. *Primary Care Respiratory Journal* (2004) 13, 113-114.
- Revicki 2008** Revicki D, Brown R, Dale P. Questioning the economic evaluation of omalizumab. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Jun;121(6):1514; author reply 1514-5.
- Rubin 2012** Rubin AS, Souza-Machado A, Andradre-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma*. 2012;49(3):288–293.
- Siergiejko 2011** Siergiejko Z, Świebocka 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.
- Slavin 2007** Slavin R, Lowe P, Ferioli C, Fox H, Carpenter L, Martin C, Sallas W. Exploring the Effect on Asthma Control of Omalizumab Reduction After 28 Weeks Treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 119 (1 Supplement): S308
- Slavin 2009** Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Jan;123(1):107-113.
- Steuten 2007** Steuten L, Palmer S, Vrijhoef B. Cost-utility of a disease management program for patients with asthma. *Int J Technol Assess Health Care* 2007 Spring; 23(2):184-91.
- Sullivan 2008** Sullivan SD, Turk F. An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. *Allergy*. 2008 Jun;63(6):670-84.
- Szende 2004** Szende A, Svensson K, Ståhl E. Psychometric and utility-based measures of health status of asthmatic patients with different disease control level. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22(8):537-47.
- Szende 2009** Szende A, Leidy NK, Ståhl E. Estimating health utilities in patients with asthma and COPD: evidence on the performance of EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 2009 Mar; 18(2):267-72.
- Tarride 2010** Tarride JE, Burke N, Bischof M. A review of health utilities across conditions common in paediatric and adult populations. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Jan 27; 8:12.

- Tough 1998** Tough SC, Hessel PA, Ruff M, Green FH, Mitchell I, Butt JC. Features that distinguish those who die from asthma from community controls with asthma. *J Asthma* 1998;35:657–665.
- Tsuchiya 2002** Tsuchiya, A., Brazier, J., McColl, E., Parkin, D. Deriving preference-based single indices from non-preference based condition-specific instruments: Converting AQLQ into EQ5D indices. 2002, Sheffield Health Economics Group Discussion Paper.
- Turner 1998** Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804–1809.
- Ustawa/5/2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696)
- WHO 2005** Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull World Health Organ.* 2005 Jul;83(7):548-54.
- Wu 2007** Wu AC, Paltiel AD, Kuntz KM, Weiss ST, Fuhlbrigge 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.
- Yang 2006** Yang Y, Tsuchiya A, Brazier JE et al. Estimating a preference-based single index from the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Health Economists' Study Group Meeting. January 2006. City University, London.
- Young 2005** Young T, Yang Y, Brazier J, et al. Using Rasch analysis to aid the construction of preference based measures from existing quality of life instruments. Health Economics Study Group Meeting. July 2005. University of Newcastle.
- Zeldin 2007** Zeldin R, Massanari M, Blogg M et al. Treatment of moderate-severe asthma with omalizumab is associated with a decrease in peripheral blood eosinophils. Poster presented at the 17th European Respiratory Society Congress, 15–19 September 2007, Stockholm, Sweden.

3. Załączniki

3.1 Wykaz skrótów

ACT	test kontroli astmy (z ang. <i>asthma control test</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BDP	dipropionian beklometazonu
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności (z ang. <i>Cost Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CHKS	<i>Clinical and Health Outcomes Knowledge</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DDD	określona dawka dobową (z ang. <i>defined daily dose</i>)
FEV1	natężona pierwszosekundowa pojemność wydechowa (z ang. <i>forced expiratory volume in one second</i>)
GETE	Całościowa ocena skuteczności leczenia (z ang. <i>Global evaluation of treatment effectiveness</i>)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICS	glikokortykosteroidy wziewne (z ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
IgE	immunoglobulina typu E (przeciwciało)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	jednorodne grupy pacjentów
LABA	długo działający beta-2 agoniści (z ang. <i>long acting beta-adrenoceptor agonists</i>)
LYG	zyskane lata życia (z ang. <i>life-years gained</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
OCS	glikokortykosteroidy doustne (z ang. <i>oral corticosteroids</i>)
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (z ang. <i>peak expiratory flow</i>)
PITT	główna analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>primary intention-to-treat</i>)
PICO	<i>P-population, I-intervention, C-comparators, O-outcomes</i>
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RES	układ siateczkowo-śródbłonkowy (z ang. <i>reticular endothelial system</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)

SABA	krótko działający beta-2 agoniści (z ang. <i>short acting beta-adrenoceptor agonists</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WTP	gotowość do płacenia (z ang. <i>willingness to pay</i>)

3.2 Przegląd badań ekonomicznych

3.2.1 Metodyka

3.2.1.1 Cel

Przegląd opracowań wtórnych (badań ekonomicznych i pełnych raportów HTA) został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównania wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

3.2.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy.

3.2.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- Cochrane Library;
- Medline przez PubMed.

Dodatkowo przeszukano zasoby internetu (google.com) oraz piśmiennictwo odnalezionych opracowań. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych przeprowadzono zgodnie z przedstawioną w tabeli strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji). Ze względu na niewielką liczbę trafień, nie stosowano zawężenia populacyjnego („asthma”).

Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA (baza Medline).

Nr	Zapytania (kwerendy)
#1	omalizumab OR Xolair
#2	cost OR economic*
#3	#1 AND #2

Data ostatniego wyszukiwania: 6 stycznia 2010 r.

3.2.1.4 Kryteria włączania i wykluczania analiz ekonomicznych

Przyjęto, że do analizy zostaną włączone raporty HTA i analizy ekonomiczne dotyczące oceny opłacalności omalizumabu w leczeniu wspomagającym ciężkiej, przewlekłej astmy alergicznej, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi leku w krajach Unii Europejskiej.

3.2.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

Odpowiednio w bazach Cochrane Library i Medline uzyskano 14 (w tym 6 dotyczących oceny technologii medycznych i 8 badań ekonomicznych) i 64 trafienia. W ramach przeszukiwania piśmiennictwa włączonych opracowań odnaleziono jedną dodatkową analizę opublikowaną w formie abstraktu konferencyjnego. Po przeprowadzonej analizie abstraktów publikacji, do przeglądu włączono ostatecznie 5 publikacji opisujących analizy opłacalności (kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności) omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy.

Z przeglądu wykluczono analizę kosztów-efektywności *Oba 2004*, której populację docelową stanowili pacjenci z astmą w umiarkowanym lub ciężkim stadium, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi omalizumabu w Stanach Zjednoczonych. W związku z nieodpowiednią dla warunków polskich populacją docelową, wynikającą z różnych wskazań dla omalizumabu w krajach Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych, oraz brakiem kalkulacji kosztu uzyskania rekomendowanej w analizach ekonomicznych jednostki QALY (miarę wyniku zdrowotnego w badaniu stanowił dodatkowy dzień skutecznej kontroli astmy oraz – alternatywnie – uzyskanie dodatkowego przypadku poprawy jakości życia o co najmniej 0,5 punktu w skali AQLQ) uznano, że wyniki badania *Oba 2004* nie będą stanowić właściwego odniesienia dla warunków polskich. Z tej samej przyczyny (niewłaściwa populacja) do przeglądu analiz ekonomicznych nie włączono najnowszej analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w Stanach Zjednoczonych (*Campbell 2010*). Do przeglądu włączono natomiast inną analizę przeprowadzoną w Stanach Zjednoczonych (*Wu 2007*), gdyż populacja docelowa analizy została ograniczona do przewlekłej ciężkiej astmy, tj. wskazania w którym lek jest stosowany w krajach europejskich.

Odnaleziono także opublikowany przegląd analiz ekonomicznych dla omalizumabu Sullivan 2008, w którym szczegółowo omówiono i porównano wyniki pięciu badań, zidentyfikowanych także w ramach niniejszego przeglądu (*Oba 2004*, *Dewilde 2006*, *Brown 2007*, *Brown 2007a*, *Wu 2007*).

Do wyników włączonych badań ekonomicznych odniesiono się w dyskusji wyników, a krótką charakterystykę przedstawiono w poniższej tabeli.

Rysunek 1.

Diagram selekcji publikacji dotyczących odnalezionych analiz ekonomicznych

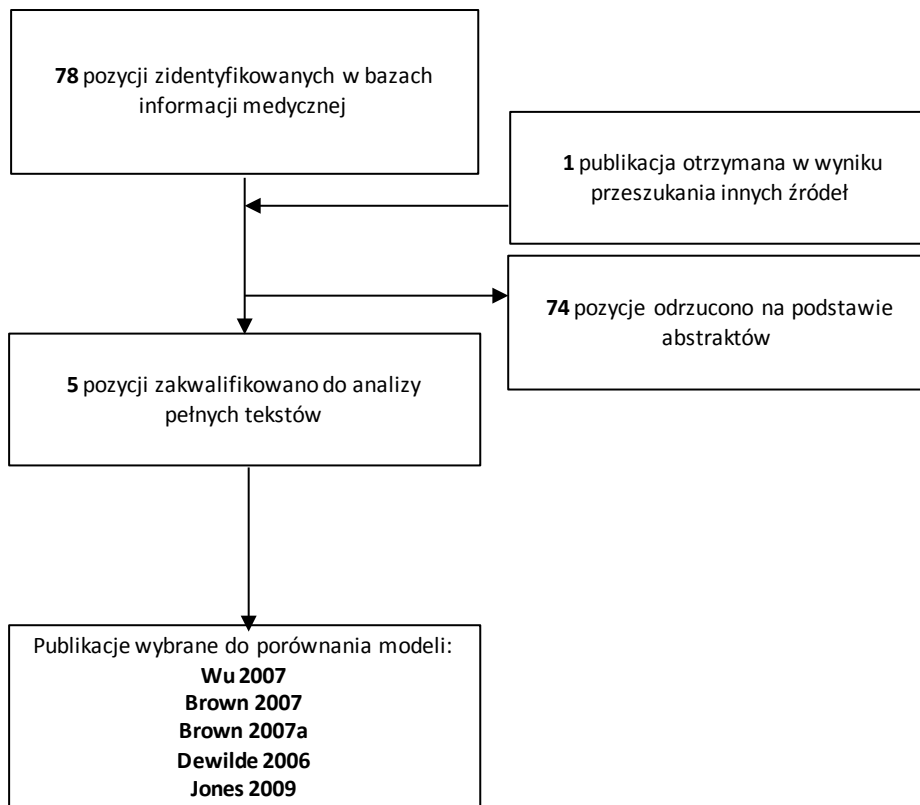


Tabela 50. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.

Publikacja; Kraj	Technika analityczna	Horyzont czasowy; Perspektywa; Dyskontowanie	Populacja badana i komparatory; źródła danych dotyczących skuteczności	Wyniki i wnioski
<p>Wu 2007 Stany Zjednoczone</p>	<p>Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o model Markowa (adaptacja modelu <i>Asthma Policy Model</i>, opisanego w <i>Paltiel 2001</i>)</p>	<p>Horyzont: 10 lat; Perspektywa: społeczna; Dyskontowanie: koszty i wyniki na poziomie 3%</p>	<p>Populacja: Przewlekła, ciężka astma; Porównywane strategie leczenia: (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); Źródła danych dotyczących skuteczności omalizumabu: Przegląd systematyczny Cochrane Airways Group, badania RCT</p>	<p>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 \$.</p> <p>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 \$.</p> <p>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 \$.</p> <p>Zakładając 5-krotnie wyższą wyjściową częstość ostrych epizodów astmy, współczynnik ICER wynosi 491 000 \$ / QALY.</p> <p>Wnioski autorów: Leczenie omalizumabem nie jest opłacalne dla większości pacjentów z ciężką astmą.</p>
<p>Brown 2007 Kanada</p>	<p>Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o model Markowa (adaptacja modelu opisanego w publikacji <i>Dewilde 2006</i>)</p>	<p>Horyzont: dożywotni; Perspektywa: płatnika; Dyskontowanie: koszty i wyniki na po-</p>	<p>Populacja: Przewlekła, ciężka astma – subpopulacja pacjentów otrzymujących wziewne kortykosteroidy (ICS), długo działające beta 2-mimetyki (LABA) i ewentualnie</p>	<p>Leczenie standardowe: Koszty całkowite oraz efekty zdrowotne uzyskane w grupie leczenia standardowego wyniosły odpowiednio 27 403 € i 6,49 QALY w dożywotnim horyzoncie.</p> <p>Analiza porównawcza:</p>

Publikacja; Kraj	Technika analityczna	Horyzont czasowy; Perspektywa; Dyskontowanie	Populacja badana i komparatory; źródła danych dotyczących skuteczności	Wyniki i wnioski
		ziomie 5%	<p>dotatkowe leki;</p> <p>Porównywane strategie leczenia:</p> <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>Źródła danych dotyczących skuteczności omalizumabu:</p> <p>Badanie <i>ETOPA</i> (IA04); dodatkowo <i>INNOVATE</i></p>	<p>Koszty inkrementalne wynikające z dodania omalizumabu do standardowej terapii ciężkiej astmy wyniosły 33 854 €, a dodatkowy efekt zdrowotny wyniósł 1,08 QALY.</p> <p>Zyskanie dodatkowego QALY kosztuje 31 209 € (95% CI: 27 739 €; 40 840 €).</p> <p>Przyjmując próg opłacalności dla technologii medycznych na poziomie 35 000 €, leczenie omalizumabem jest kosztowo-efektywne z prawdopodobieństwem 69,7%.</p> <p>W jednokierunkowej analizie wrażliwości uzyskano wartości współczynnika ICER w zakresie od 23 762 € (brak dyskontowania) do 66 443 € (nie uwzględnienie śmiertelności związanej z astmą).</p> <p>Wnioski autorów:</p> <p>Leczenie omalizumabem jest opłacalne w populacji chorych z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną.</p>
<p><i>Brown 2007a</i> Holandia</p>	<p>Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o model Markowa (adaptacja modelu opisanego w publikacji <i>Dewilde 2006</i>)</p>	<p>Horyzont: dożywotni;</p> <p>Perspektywa: Brak informacji;</p> <p>Dyskontowanie: Brak informacji</p>	<p>Populacja:</p> <p>Przewlekła, ciężka astma – subpopulacja pacjentów otrzymujących wziewne kortykosteroidy (ICS), długo działające beta 2-mimetyki (LABA) i ewentualnie dotatkowe leki;</p> <p>Porównywane strategie leczenia:</p> <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 standardo-</p>	<p>Analiza porównawcza:</p> <p>(1) Przyjmując jako źródło danych o skuteczności wyniki badania <i>INNOVATE</i>, koszt zyskania dodatkowego QALY wynosi 44 910 € (95% CI: 33 389 €; 73 875 €).</p> <p>(2) Przyjmując jako źródło danych o skuteczności wyniki badania <i>ETOPA</i>, 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:</p> <p>Leczenie omalizumabem jest opłacalne w populacji chorych z ciężką, przewlekłą astmą oskrzelową. Wyniki uzyskane w oparciu o naturalistyczne badanie <i>ETOPA</i></p>

Publikacja; Kraj	Technika analityczna	Horyzont czasowy; Perspektywa; Dyskontowanie	Populacja badana i komparatory; źródła danych dotyczących skuteczności	Wyniki i wnioski
			<p>we z zastosowaniem wziewnych kortykosteroidów (ICS), długo działających beta 2-mimetyków (LABA) i ewentualnie dodatkowych leków kontrolujących chorobę</p> <p>Źródła danych dotyczących skuteczności omalizumabu:</p> <p>2 warianty analizy:</p> <p>(1) Badanie <i>INNOVATE</i></p> <p>(2) Badanie <i>ETOPA</i> (IA04)</p>	<p>wydają się lepiej przybliżać efektywność praktyczną omalizumabu.</p>
<p><i>Dewilde 2006</i> Szwecja</p>	<p>Analiza kosztów-użyteczności w oparciu o model Markowa</p>	<p>Horyzont: dożywotni;</p> <p>Perspektywa: Społeczna;</p> <p>Dyskontowanie: 3%</p>	<p>Populacja:</p> <p>Przewlekła, ciężka astma – subpopulacja pacjentów otrzymujących wziewne kortykosteroidy (ICS), długo działające beta 2-mimetyki (LABA) i ewentualnie dodatkowe leki;</p> <p>Porównywane strategie leczenia:</p> <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>Źródła danych dotyczących skuteczności omalizumabu:</p> <p>Badanie <i>INNOVATE</i></p>	<p>Leczenie standardowe:</p> <p>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:</p> <p>Koszty inkrementalne wynikające z dodania omalizumabu do standardowej terapii ciężkiej astmy wyniosły 42 754 €, a dodatkowy efekt zdrowotny wyniósł 0,76 QALY.</p> <p>Zyskanie dodatkowego QALY kosztuje 56 091 € (95% CI: 31,328 €; 120,552 €).</p> <p>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:</p> <p>Leczenie omalizumabem może stanowić opłacalną strategię leczenia ciężkiej astmy alergicznej.</p>

Publikacja; Kraj	Technika analityczna	Horyzont czasowy; Perspektywa; Dyskontowanie	Populacja badana i komparatory; źródła danych dotyczących skuteczności	Wyniki i wnioski
<p>Jones 2009 Wielka Brytania</p>	<p>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</p>	<p>Horyzont: dożywotni (40 lat); Perspektywa: Płatnika; Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i wyników</p>	<p>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);</p> <p>Porównywane strategie leczenia: (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)</p> <p>Źródła danych dotyczących skuteczności omalizumabu: Badanie INNOVATE</p>	<p>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 £.</p> <p>Największy wpływ na wyniki analizy miało założenie braku śmiertelności z powodu istotnych klinicznie zaostrzeń astmy (ICER = 73 177 £ / QALY).</p> <p>Przeprowadzona przez ERG dodatkowa analiza wrażliwości wykazała największą wrażliwość wyników na założenie alternatywnych użyteczności oraz kosztu jednostkowego omalizumabu.</p> <p>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.</p> <p>Wnioski autorów: Leczenie omalizumabem może stanowić opłacalną strategię leczenia ciężkiej astmy alergicznej.</p>

3.3 Wyszukiwanie publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia publikacji na temat wartości użyteczności w stanach astmy dokonano systematycznego przeszukania bazy Medline (przez PubMed) oraz rejestru CEA.

Przy wyszukiwaniu publikacji w bazie Medline ograniczono się do doniesień w których zastosowano kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest to jedno z najczęściej używanych uniwersalnych narzędzi wykorzystywanych do pomiaru użyteczności stanów zdrowia w astmie, które nie wymaga, jak np. w przypadku kwestionariusza SF-36, dostępu do wartości wszystkich podskal (które zazwyczaj nie są publikowane) w celu przekształcenia wartości skali na użyteczności. W wyniku zastosowania strategii przedstawionej poniżej odnaleziono 31 publikacji, z czego do analizy pełnych tekstów wybrano 7 artykułów.

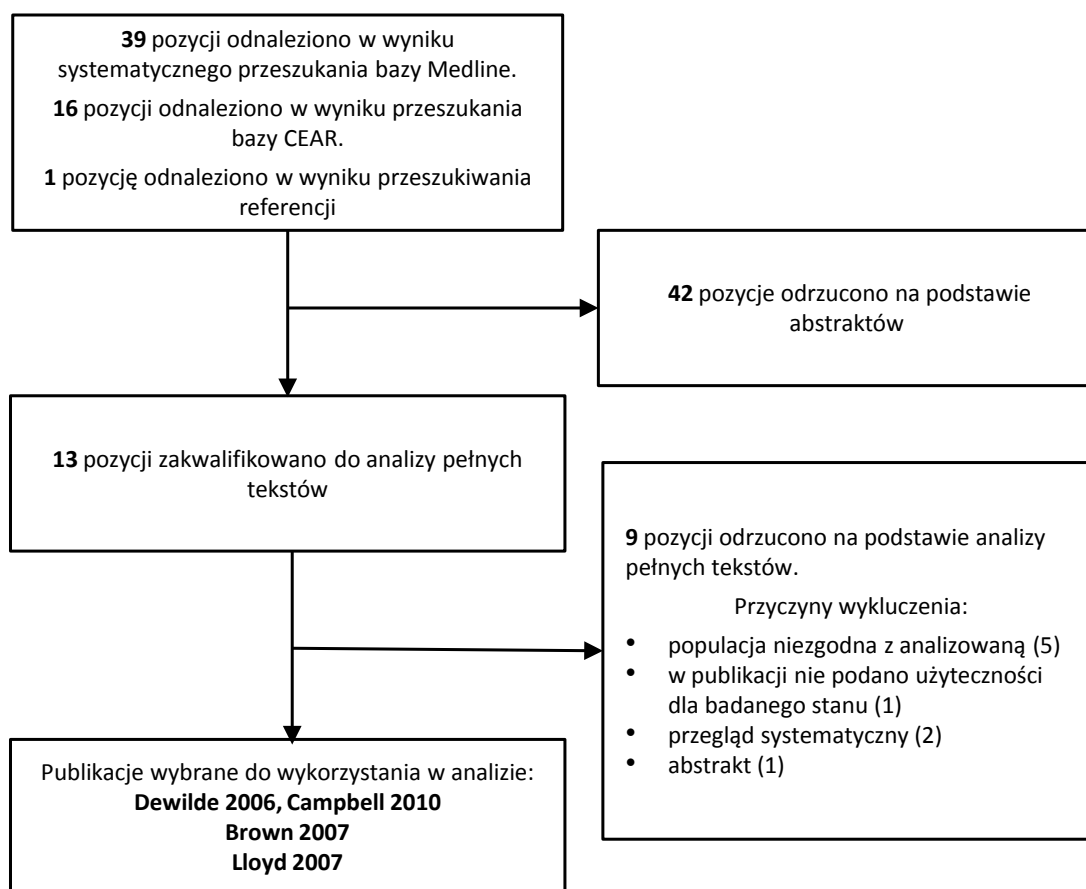
Wyszukiwanie wskaźników użyteczności dla astmy (hasło: asthma) w rejestrze CEA przyniosło 5 doniesień. Wszystkie odnalezione w rejestrze publikacje to analizy ekonomiczne wykorzystujące wartości użyteczności opublikowane w innych źródłach. W przypadku wątpliwości dotyczących porównywalności z populacją badaną do wyszukiwania włączano również publikacje źródłowe.

Tabela 51. Strategia wyszukiwania publikacji w bazie Medline

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
Problem zdrowotny		
1#	asthma	126488
2#	asthma*	129621
3#	status asthmaticus	1595
4#	asthmas	126494
5#	asthma, bronchial	126488
6#	"asthma"[Mesh]	97728
7#	1# OR 2# OR 3# OR 4# OR 5# OR 6#	129663
Użyteczność		
8#	utility	97667
9#	utilities	3461
10#	health related quality of life	31527
11#	HRQOL	5687
12#	quality of life	180886

Lp.	Słowo kluczowe	Liczba wyników
13#	QALY	7835
14#	qol	15537
15#	8# OR 9# OR 10# OR 11# OR 12# OR 13# OR 14#	276344
Metoda pomiaru użyteczności		
16#	EQ-5D	2040
17#	EQ 5D	2055
18#	EuroQol	1667
19#	EQ5D	116
20#	16# OR 17# OR 18# OR 19#	2952
21#	7# AND 15# AND 20#	39

Rysunek 2. Schemat wyszukiwania i doboru publikacji na temat użyteczności stanów w astmie



Żadna z odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukania bazy Medline publikacji przedstawiających dane z badań pierwotnych nie zawierała wartości użyteczności dla populacji opisywanej

w niniejszej analizie (osób z ciężką, przewlekłą astmą ciężko poddającą się kontroli pomimo przyjmowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów i długo działających β_2 mimetyków), poza badaniem Lloyd 2007. Odnalezione przeglądy systematyczne nie zawierały również dodatkowych odniesień do publikacji dotyczących badań w omawianej populacji. Szczegółowy opis artykułów wraz z powodem odrzucenia znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 53).

Trzy spośród pięciu analiz ekonomicznych znajdujących się w rejestrze CEA (Dewilde 2006, Campbell 2010, Brown 2007) dotyczyły efektywności kosztowej omalizumabu (w Szwecji, USA i Kanadzie). Dwie pierwsze korzystały z danych zebranych w ramach badania klinicznego INNOVATE, a ostatnie wykorzystywało dane oraz wartości użyteczności bazowych z badania ETOPA. Analogicznie do efektów zdrowotnych, wartości bazowej użyteczności w astmie w analizie podstawowej zaczerpnięto z badania INNOVATE (Dewilde 2006), zaś w analizie dodatkowej – z badania ETOPA (Brown 2007).

Z uwagi na zbyt małą liczbę pomiarów użyteczności w stanie zaostrzenia objawów w badaniach INNOVATE i ETOPA wszystkie trzy analizy ekonomiczne wykorzystywały wartości użyteczności dla zaostrzeń objawów astmy z badania opisanego w abstrakcie Prince 2004. Ponieważ publikacje Prince 2004 i Lloyd 2007 dotyczyły tego samego badania, przy czym pierwsza była abstraktem a druga zawierała kompletny opis zakończonego badania, do analizy włączono użyteczności stanu zaostrzenia objawów z badania Lloyd 2007. Opis badań włączonych do analizy znajduje się poniżej (Tabela 52).

Tabela 52. Badania wykorzystane w analizie

Autor, rok	Populacja	Opis badania	Opis stanów	Wartości użyteczności	Kraj
Dewilde 2006	Jak w badaniu klinicznym INNOVATE - osoby z ciężką, przewlekłą astmą trwającą przeciętnie 20 lat słabo kontrolującą jej objawy	Analiza ekonomiczna stosowania omalizumabu jako terapii wspomagającej w leczeniu ciężkiej astmy w oparciu o badanie INNOVATE, wykorzystująca dane na temat użyteczności zaostrzeń z innego badania (Price 2004, Lloyd 2007)	<p>Użyteczność stanu astmy bez zaostrzeń została oszacowana w oparciu o wyniki kwestionariusza AQLQ zebrane na początku, po 12 miesiącach i 28 miesiącach badania, mapowane na skalę EQ-5D.</p> <p>Klinicznie istotne zaostrzenie objawów zdefiniowano jako potrzeba nieplanowanej wizyty specjalistycznej i przyjmowanie doustnych kortykosteroidów, ciężkie klinicznie istotne zaostrzenie objawów było zdefiniowane jako potrzeba hospitalizacji.</p>	<p>Pacjenci bez zaostrzeń leczeni omalizumabem – 0,779</p> <p>pacjenci bez zaostrzeń leczeni terapią standardową – 0,669</p> <p>klinicznie istotne zaostrzenie objawów – 0,572</p> <p>ciężkie klinicznie istotne zaostrzenie objawów – 0,326</p>	Szwecja
Campbell 2010	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą astmą z niedostatecznie kontrolowanymi objawami	Analiza ekonomiczna skuteczności omalizumabu oparta o roczne badanie randomizowane INNOVATE, wartości użyteczności dla stanów z zaostrzeniami pochodzi z innego badania (Price 2004, Lloyd 2007)	<p>Użyteczność stanu astmy bez zaostrzeń została oszacowana w oparciu o wyniki kwestionariusza AQLQ zebrane na początku, po 12 miesiącach i 28 miesiącach badania, mapowane na skalę EQ-5D.</p>	<p>Pacjenci bez zaostrzeń leczeni omalizumabem, odpowiadający na leczenie – 0,779</p> <p>wszyscy pacjenci leczeni omalizumabem bez zaostrzeń – 0,732</p> <p>pacjenci bez zaostrzeń leczeni terapią standardową – 0,669</p> <p>zaostrzenie objawów wymagające przyjęcia doustnych kortykosteroidów – 0,572</p> <p>zaostrzenie objawów wymagające wizyty na pogotowiu – 0,449</p> <p>zaostrzenie objawów wymagające hospitalizacji – 0,326</p>	USA

Autor, rok	Populacja	Opis badania	Opis stanów	Wartości użyteczności	Kraj
Lloyd 2007	112 osób ze zdiagnozowanym umiarkowanym lub ostrym nasileniem astmy (stopień 4 lub 5 wg British Thoracic Society)	Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w okresie 4 tygodni w UK. Pomiaru HRQOL dokonano na początku i na końcu badania.	bez zaostrzeń, zaostrzenia, hospitalizacja	bez zaostrzeń-0,89 zaostrzenie-0,57 hospitalizacja-0,33	UK
Brown 2007	Podpopulacja pacjentów z badania ETOPA z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną stosujących duże dawki kortykosteroidów i długodziałających β_2 -mimetyków	Analiza ekonomiczna skuteczności omalizumabu oparta o roczne badanie randomizowane ETOPA, wartości użyteczności dla stanów bez zaostrzeń były oparte o wyniki kwestionariusza Mini AQLQ mapowane na skalę EQ-5D, wartości użyteczności dla stanów z zaostrzeniami pochodzi z innego badania (Price 2004, Lloyd 2007)	istotne kliniczne zaostrzenie objawów definiowane jako potrzeba stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowo	Stan bez istotnych klinicznie zaostrzeń na początku badania: w grupie leczonej standardowo – 0,62 w grupie leczonej omalizumabem – 0,58 Stan bez istotnych klinicznie zaostrzeń po roku badania (wykorzystany w analizie): w grupie leczonej standardowo – 0,65 w grupie leczonej omalizumabem – 0,82 klinicznie istotne zaostrzenie objawów – 0,572 ciężkie klinicznie istotne zaostrzenie objawów-0,326	Kanada

Tabela 53. Podsumowanie badań wykluczonych z analizy na etapie czytania pełnych tekstów

Autor, rok	Populacja	Opis badania	Opis stanów	Wartości użyteczności	Kraj	Powód odrzucenia
------------	-----------	--------------	-------------	-----------------------	------	------------------

Autor, rok	Populacja	Opis badania	Opis stanów	Wartości użyteczności	Kraj	Powód odrzucenia
McTaggart-Cowan 2008	157 osób ze zdiagnozowaną astmą. Badani byli w wieku 19-49 lat i nie mieli żadnych innych schorzeń płuc	Badanie przekrojowe, anglojęzycznych pacjentów ze zdiagnozowaną astmą, zamieszkujących Vancouver (Kanada). Rekrutowani pacjenci dokonywali samooceny stanu zdrowia i na tej podstawie przydzielani do odpowiedniego stadium astmatycznego. Dodatkowo biorącym udział w badaniu wykonywano testy spirometryczne.	Samoocena stanu zdrowia przy użyciu skali Likerta, samoocena kontroli objawów przy użyciu Asthma Control Questionnaire	<p>Wg stanu nasilenia:</p> <p>bardzo łagodna-0,84</p> <p>łagodna-0,89</p> <p>umiarkowana-0,81</p> <p>ciężka-0,76</p> <p>wg poziomu kontroli:</p> <p>bardzo dobrze kontrolowana-0,90</p> <p>dobrze kontrolowana-0,84</p> <p>wystarczająco kontrolowana-0,81</p> <p>nie wystarczająco kontrolowana-0,80</p>	Kanada	brak danych dla grupy w stanie ciężkim nie wystarczająco kontrolującej objawy choroby, ciężki stan prezentowało tylko 2% badanych

Autor, rok	Populacja	Opis badania	Opis stanów	Wartości użyteczności	Kraj	Powód odrzucenia
Szende 2004, Szende 2009	Dorośle osoby (n=228) leczone na astmę, zamieszkujące Węgry; średni wiek wynosił 47,8 lat a kobiety stanowiły 66% badanej populacji; średni FEV1=71,9%.	Badanie przekrojowe przeprowadzone na węgierskiej populacji dorosłych osób z astmą, leczonych w szpitalach i ośrodkach ambulatoryjnych w 4 ośrodkach (Budapeszt, Mosdos, Szeged, Debrecan).	Wg GINA	Wg stanu nasilenia: sporadyczna -0,89 łagodna -0,70 umiarkowana -0,63 ciężka-0,51 wg poziomu kontroli objawów: bardzo dobrze kontrolowana-0,93 dobrze kontrolowana-0,76 dostatecznie kontrolowana-0,65 nie wystarczająco kontrolowana-0,52	Węgry	Badanie dotyczy całego przekroju chorych z astmą, brak danych dla grupy ciężko chorych nie kontrolujących objawów
Tarride 2010	Osoby dorosłe, dzieci, z różnymi chorobami przewlekłymi	Systematyczny przegląd doniesień na temat wartości użyteczności w różnych schorzeniach, w tym w astmie osobno w populacji dorosłych i dzieci	-	-	-	Badania przedstawione w przeglądzie, poza już odnalezionymi nie prezentują wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów
Pickard 2008	Chorzy na astmę	Systematyczny przegląd publikacji o pomiarach użyteczności za pomocą kwestionariusza EQ-5D w astmie i COPD	-	-	-	Badania przedstawione w przeglądzie, poza już odnalezionymi nie prezentują wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów

Autor, rok	Populacja	Opis badania	Opis stanów	Wartości użyteczności	Kraj	Powód odrzucenia
Chen 2007	987 dorosłych astmatyków z trudną w leczeniu lub zaawansowaną astmą leczonych zgodnie z zaleceniami własnego lekarza	Prospektywne, obserwacyjne badanie TENOR	Stan zaawansowania astmy wg. GINA, stan kontroli objawów astmy wg ATAQ	<p>Liczba problemów z kontrolą objawów w ciągu roku:</p> <p>0 – 0,91 (0,13)</p> <p>1 – 0,88 (0,13)</p> <p>2 – 0,83 (0,15)</p> <p>3 – 0,8 (0,18)</p> <p>4 – 0,73 (0,21)</p> <p>użyteczności były oceniane w ciągu trwania badania (po 2 i 3 roku), a kontrola i zaawansowanie astmy - na początku badania</p>	USA	Brak wartości użyteczności poszukiwanych stanów zdrowotnych
Briggs 2006	Jak w badaniu klinicznym GOAL	Analiza ekonomiczna wykorzystująca dane z badania klinicznego GOAL dotyczącego efektywności salmeterolu w leczeniu astmy, wartości użyteczności wyliczono w oparciu o użyty kwestionariusz AQLQ z użyciem modelu regresji w oparciu o dane wszystkich badanych	Poziom kontroli definiowany w oparciu o protokół badania klinicznego, zaostrzenie jako pogorszenie stanu wymagające zastosowania wziewnego kortykosteroidu lub hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym	<p>Poziom kontroli objawów:</p> <p>bardzo dobra kontrola - 0,946</p> <p>dobra kontrola – 0,9</p> <p>słaba kontrola (bez zaostrzenia)– 0,842</p> <p>zaostrzenie – 0,729</p>	UK	Nieznany jest poziom zaawansowania astmy w badanej populacji

Autor, rok	Populacja	Opis badania	Opis stanów	Wartości użyteczności	Kraj	Powód odrzucenia
Steuten 2007	Jak w badaniu klinicznym: dorośli pacjenci z astmą bez innych ciężkich chorób	Analiza ekonomiczna programu kontroli choroby (disease management programme) u pacjentów z astmą w regionie Maastricht w oparciu o 15-miesięczne badanie kliniczne	Stany zaostrzenia leczonego szpitalnie lub u lekarzy pierwszego kontaktu oraz stan niedostatecznej kontroli objawów są podane w podziale na grupy: stosujące DPM i nie. W tabeli podano wartości użyteczności dla standardowej terapii	Stan zaostrzenia leczonego szpitalnie – 0,66 stan zaostrzenia leczonego u lekarza pierwszego kontaktu – 0,67 niedostateczna kontrola objawów – 0,73	Holandia	Pacjenci w stanach od łagodnej do ciężkiej astmy
Price 2004	Podpopulacja 89 pacjentów którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu jakości życia	Obserwacyjne badanie kosztów 316 pacjentów z astmą leczonych zgodnie z zaleceniami swoich lekarzy	Słaba kontrola – wykupienie recepty na wziewny kortykosteroid lub hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym lub nieplanowana wizyta u specjalisty w ciągu trwania badania	Kontrola objawów: dobra – 0,87 niewystarczająca – 0,67	UK	Dane w postaci abstraktu

3.4 Zestawienie leków refundowanych oraz sprzedaży za 1. kwartał 2012 roku

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	200 daw. (10 ml)	5909990376414	197.1	12,2	17,16	3,56	94 456	1 293 763 zł
BUVENTOL EASYHALER, proszek do inhalacji, 100 mcg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991106928	197.1	22,24	27,24	17,57	1 259	12 345 zł
BUVENTOL EASYHALER, proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991107826	197.1	37,3	45,32	24,91	443	9 119 zł
STERI-NEB SALAMOL, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990727414	197.1	22,66	25,03	25,03	8 941	5 582 zł
STERI-NEB SALAMOL, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990727513	197.1	33,49	37,4	35,45	1 726	5 348 zł
VELASPIR, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.x200 daw.)	5909990917211	197.1	46,6	55,28	34,87	1 251	26 508 zł
VENTOLIN, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.a 200 daw.	5909990442010	197.1	9,94	14,07	4,4	189 900	1 846 092 zł
VENTOLIN, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454013	197.1	14,04	15,8	15,8	12 428	2 187 zł
VENTOLIN, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454112	197.1	17,25	20,02	18,07	3 466	8 489 zł
VENTOLIN DYSK, Proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990911912	197.1	16,3	19,7	15,18	6 178	28 578 zł
Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 mcg	1 poj. (200 dawek)	5909990764150	197.1	8,86	12,92	3,25	20	256 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
SALBUTAMOL HASCO, syrop, 2 mg/5ml	100 ml	5909990317516	197.2	3	4,49	3,2	28 346	36 761 zł
DIFFUMAX EASYHALER, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446	198.0	102,6	123,48	6,48	12 903	1 510 394 zł
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 mcg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445219	198.0	32,83	41,53	13,88	7 184	200 157 zł
Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400	198.0	48,6	61,7	3,2	19 037	1 114 141 zł
Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 mcg	1 poj.a 120 daw.	5909990620777	198.0	101,65	122,47	6,4	10 917	1 267 709 zł
Foradil, proszek do inhalacji w kaps., 12 mcg	60 kaps.	5909990792924	198.0	58,21	71,98	13,48	78 616	4 624 593 zł
SEREVENT DYSK, Proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990437825	198.0	71,32	86,01	27,51	56 461	3 338 425 zł
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 mcg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445318	198.0	41,9	54,53	3,2	32 645	1 677 252 zł
SEREVENT, Aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990623099	198.0	69,36	83,92	25,42	20 235	1 195 996 zł
Zafiron, Proszek w kaps., 12 mcg	60 kaps.	5909990975914	198.0	50,49	63,72	5,22	170 146	9 962 145 zł
Oxodil, proszek do inhalacji w kaps., 12 mcg	60 kaps. (6 blist.po 10 szt.)	5909991083625	198.0	48,6	61,7	3,2	198 284	11 604 542 zł
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109424	198.0	49,14	62,29	3,79	94 576	5 535 814 zł
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	5909991109431	198.0	75,6	93,19	5,44	6	358 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	60 kaps. + inhalator	5909991109523	198.0	48,6	61,7	3,2	13	693 zł
Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardych, 12 mcg	60 kaps. + inhalator	5909990849000	198.0	48,6	61,7	3,2	19	1 086 zł
SERETIDE DYSK 100, Proszek do inhalacji , 100+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832422	199.1	85,6	104,27	11,33	14 970	1 391 742 zł
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 mcg + mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909990882014 5909990872886	199.1	62,87	78,03	9,12	0	0 zł
SERETIDE 50, Aeroszol wziewny, zawiesina, 50+25 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990906918	199.1	78	96,14	3,2	5 242	487 210 zł
Fostex, Aeroszol inhalacyjny, roztwór, (0,1 mg+6 mcg)/dawkę inhalacyjną mcg	180 daw. (1 poj.)	5909990054152	199.2	162	190,17	4,8	63 962	11 858 520 zł
SERETIDE DYSK 250, Proszek do inhalacji , 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832521	199.2	108,82	129,75	27,3	76 259	7 836 799 zł
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 mcg + mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909990882113, 5909990873029	199.2	73,8	89,25	29,06	0	0 zł
SERETIDE 125, Aeroszol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907014	199.2	101,65	122,08	19,63	3 887	398 548 zł
SERETIDE DYSK 500, Proszek do inhalacji , 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832620	199.3	145,52	172	3,2	131 063	22 127 026 zł
SERETIDE 250, Aeroszol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907113	199.3	155,15	182,29	13,49	3 948	666 913 zł
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 mcg + mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909991079314, 5909990873241	199.3	147,59	174,2	5,4	0	0 zł
CORTARE, aeroszol inhalacyjny, roztwór, 250 mcg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061303	200.1	36,29	50,63	15,19	19 135	757 629 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym
niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
CORTARE, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061440	200.1	29,15	38,07	13,09	11 945	333 524 zł
Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 mcg	1 poj.a 120 daw.	5909990212057	200.1	118,8	138,63	59,37	651	51 836 zł
Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 mcg	1 poj.a 120 daw.	5909990212064	200.1	136,62	161,69	12,8	75 888	11 307 301 zł
Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 mcg	1 poj.a 60 daw.	5909990218523	200.1	59,4	71,32	31,69	1 508	60 428 zł
Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 mcg	1 poj.a 60 daw.	5909990218530	200.1	68,04	84,32	6,4	36 923	2 879 255 zł
Budair, Aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem)	5909990335169	200.1	58,58	73,03	23,06	3 533	207 623 zł
Budair, Aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	5909990335176	200.1	60,48	75,06	25,09	5 390	315 948 zł
Ribuspir, Aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj. (z ustnik.) - 200 dawek	5909990335183	200.1	58,58	73,03	23,06	0	0 zł
Ribuspir, Aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj. (z komorą inhal.) - 200 dawek	5909990335190	200.1	60,48	75,06	25,09	0	0 zł
NEPLIT EASYHALER 400, proszek do inhalacji, 400 mcg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	5909990337286	200.1	51,84	65,81	19,74	7 912	462 596 zł
NEPLIT EASYHALER 200, proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337323	200.1	63,72	78,53	28,56	7 141	446 103 zł
NEPLIT EASYHALER 100, proszek do inhalacji, 100 mcg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337354	200.1	42,12	51,95	26,97	2 669	80 148 zł
FLIXOTIDE DYSK, Proszek do inhalacji, 50 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484522	200.1	21,6	25,36	21,42	6 090	24 576 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym
niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
FLIXOTIDE DYSK, Proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484621	200.1	35,64	41,97	30,89	16 276	182 158 zł
FLIXOTIDE DYSK, Proszek do inhalacji, 250 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484720	200.1	67	78,57	46,08	30 116	1 005 014 zł
FLIXOTIDE DYSK, Proszek do inhalacji, 500 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484829	200.1	111,2	129,33	63,28	19 904	1 349 260 zł
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 daw.	5909990677313	200.1	35,89	45,29	20,31	9 343	288 254 zł
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.	5909990677412	200.1	32,25	41,39	16,41	33 302	1 039 943 zł
FLIXOTIDE, Aerosol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851317	200.1	34,14	40,36	29,28	21 925	243 743 zł
FLIXOTIDE, Aerosol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851416	200.1	35,56	42,47	27,82	12 994	190 794 zł
FLIXOTIDE, Aerosol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851423	200.1	76,68	88,93	56,44	8 230	268 543 zł
FLIXOTIDE, Aerosol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851515	200.1	61,82	73,03	40,54	7 152	239 260 zł
FLIXOTIDE, Aerosol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851522	200.1	113,92	132,23	66,18	3 387	228 741 zł
CORTARE, aerosol inhalacyjny, roztwór, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 zest.a 400 daw. (2x200 daw.)	5909990908615	200.1	61,56	76,21	26,24	1 173	68 044 zł
CORTARE, aerosol inhalacyjny, roztwór, 250 mcg/dawkę inhalacyjną	1 zest.a 400 daw. (2x200 daw.)	5909990908714	200.1	75,28	96,35	28,91	2 704	230 399 zł
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 200 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926213	200.1	19,19	25,54	10,55	73 316	1 268 436 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 400 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926312	200.1	32,78	42,83	12,85	133 520	5 102 301 zł
TAFEN NOVOLIZER 200 (BUDELIN NOVOLIZER 200), proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	5909991033224	200.1	64,26	79,11	29,14	5 029	318 501 zł
TAFEN NOVOLIZER 200 (BUDELIN NOVOLIZER 200), proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw.	5909991033248	200.1	61,02	75,63	25,66	4 634	296 083 zł
Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.a 60 daw.	5909991106638	200.1	128,52	149,03	69,77	2	159 zł
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785858	200.1	51,62	62,11	29,62	1 766	57 898 zł
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785889	200.1	84,56	100,83	34,78	3 275	217 523 zł
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445615	200.2	72,34	89,64	3,2	66 329	5 733 424 zł
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445714	200.3	72,9	90,3	3,2	107 740	9 385 429 zł
FLIXOTIDE, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2ml	10 poj.a 2 ml	5909990956517	200.3	30,24	40,71	3,2	8 366	314 194 zł
FLIXOTIDE, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2ml	10 poj. (5 blist. X2)	5909997012186	200.3	30,23	40,7	3,2	23	836 zł
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445813	200.4	94,85	113,85	50,19	24 851	2 082 300 zł
FLIXOTIDE, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2ml	10 poj.a 2 ml	5909990956616	200.4	73,44	90,94	3,2	8 782	770 946 zł
Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml (but.)	5909990101917	201.1	15,66	20,29	10,59	100 586	987 417 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 mcg/ml	20 ml	5909990322114	201.1	8,99	13,15	3,45	34 486	337 304 zł
Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml	20 amp.a 1 ml	5909990977710	201.1	12,04	16,41	6,71	96	938 zł
Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml	20 amp.a 2 ml	5909990977727	201.1	24,06	31,28	9,04	13	289 zł
Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 mcg	10 ml (200 daw.)	5909990999019	201.1	18,93	25,8	3,56	293 247	6 535 980 zł
Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml	50 amp.a 2 ml	5909990375318	202.0	33,48	43,7	3,2	682	27 629 zł
THEOVENT 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990149926	203.0	8,51	12,26	4,3	85 256	684 848 zł
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.	5909990261215	203.0	8,23	11,96	4	94 211	757 669 zł
Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450114	203.0	7,02	8,92	7,34	82 417	144 854 zł
Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450213	203.0	9,18	11,9	7,92	95 532	396 016 zł
Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665419	203.0	5,94	8,12	5,34	96 382	280 212 zł
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990803910	203.0	6,31	8,51	5,73	79 191	230 132 zł
Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662647	204.0	20,47	26,29	13,79	4 693	89 800 zł
Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662685	204.0	17,06	22,06	12,06	2 430	37 269 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym
niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Drimon, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990663095	204.0	27	32,7	22,7	7 277	111 302 zł
Drimon, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. - 4 blist. po 7 szt.	5909990663149	204.0	27	33,28	20,78	11 851	226 548 zł
Drimon, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990663231	204.0	39,42	49,02	24,02	9 342	356 846 zł
ASTMIREX, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990667703	204.0	36	42,33	32,33	182	2 786 zł
ASTMIREX, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990667734	204.0	36	42,91	30,41	187	3 575 zł
ASTMIREX, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990667833	204.0	41,66	51,42	26,42	469	18 024 zł
Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668120	204.0	20,52	26,35	13,85	9 069	173 443 zł
Milukante, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668137	204.0	27	35,72	10,72	19 578	749 622 zł
Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990668144	204.0	17,11	22,12	12,12	5 914	90 522 zł
Asmenol, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990670604	204.0	34,56	40,79	30,79	2 752	42 231 zł
Asmenol, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990670666	204.0	37,8	44,84	32,34	4 566	87 337 zł
Asmenol, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990670758	204.0	45,36	55,37	30,37	20 031	768 312 zł
Montest , tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990671182	204.0	38,23	44,72	34,72	1 645	25 230 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym
niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Montest , tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990671205	204.0	38,23	45,3	32,8	2 971	56 918 zł
Montest , tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990671229	204.0	42,77	52,59	27,59	13 116	502 034 zł
Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671243	204.0	36,72	46,12	21,12	24 381	826 554 zł
MONTELAK, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990690268	204.0	22,68	28,08	18,08	769	11 755 zł
MONTELAK, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990690282	204.0	23,65	29,71	17,21	1 327	25 254 zł
MONTELAK, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990690305	204.0	42,12	51,9	26,9	6 232	238 122 zł
Montessan, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990690336	204.0	29,16	35,01	25,01	1 157	17 773 zł
Montessan, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990690343	204.0	33,53	40,27	27,77	1 395	26 657 zł
Montessan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990690350	204.0	48,54	58,77	33,77	6 692	256 454 zł
Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697762	204.0	16,41	21,37	11,37	16	246 zł
Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697892	204.0	16,41	21,95	9,45	17	325 zł
Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697939	204.0	21,5	29,85	8,96	136	5 199 zł
Montelukast STADA, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990702206	204.0	17,11	22,12	12,12	0	0 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Montelukast STADA, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990702220	204.0	20,52	26,35	13,85	0	0 zł
Montelukast STADA, tabl. do rozgryzania i żucia, 10 mg	28 tabl.	5909990702251	204.0	35,64	44,97	19,97	0	0 zł
Eonic, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990719709	204.0	27	32,7	22,7	1 401	21 417 zł
Eonic, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990719754	204.0	27	33,28	20,78	2 921	55 940 zł
Eonic, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990719778	204.0	27	35,72	10,72	11 566	307 436 zł
Montespir, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (pojem.HDPE)	5909990736683	204.0	27	33,28	20,78	6	114 zł
Montespir, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (pojem.HDPE)	5909990736690	204.0	24,84	30,39	20,39	1	15 zł
VIZENDO 10 mg, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990760398	204.0	36,72	46,12	21,12	16 670	565 057 zł
VIZENDO 4 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990765737	204.0	29,16	35,01	25,01	3 237	49 532 zł
VIZENDO 5 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990765751	204.0	29,16	35,59	23,09	6 008	114 939 zł
Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990803743	204.0	17,11	22,12	12,12	3 591	54 406 zł
Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990803767	204.0	21,38	27,28	14,78	6 620	125 305 zł
Montelukast Sandoz, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990780266	204.0	39,42	49,02	24,02	58	2 108 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym
niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Montespir, tabl. powł., 10 mg	28 tabl., (poj. HDPE)	5909990787487	204.0	34,56	43,81	18,81	0	0 zł
Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990893188	204.0	14,69	19,54	9,54	0	0 zł
Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990893263	204.0	16,42	21,96	9,46	0	0 zł
Orilukast, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990893294	204.0	22,68	31,1	9,33	0	0 zł
Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blist.)	5909990671052	204.0	16,47	21,43	11,43	0	0 zł
Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blist.)	5909990671076	204.0	16,47	22	9,5	2	71 zł
Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (blist.)	5909990671090	204.0	21,6	29,95	8,99	18	884 zł
CORTINEFF, tabl. , 100 µg [mikrogram]	20 tabl.	5909990170319	80.0	3,89	5,82	3,2	7 069	18 774 zł
Celestone, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml	1 amp.a 1 ml	5909990121410	81.1	4,05	5,78	4,53	2 415	3 223 zł
Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990121625	81.1	29,62	38,94	9,33	21 835	650 674 zł
PABI-DEXAMETHASON, tabl. , 0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	81.2	3,24	4,16	4,16	5 192	193 zł
PABI-DEXAMETHASON, tabl. , 1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	81.2	3,24	4,85	3,2	113 346	191 154 zł
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990154814	82.2	5,51	8,17	4,09	179 303	744 296 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990236312	82.2	5,56	8,22	4,14	25 151	104 643 zł
Metypred, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990316519	82.3	6,46	9,38	4,41	219 217	1 101 132 zł
Metypred, tabl. , 16 mg	30 tabl.	5909990316618	82.3	24,51	32,67	6,83	40 769	1 057 301 zł
Medrol, tabl. , 4 mg	30 tabl. (blist.)	5909990683123	82.3	7,3	10,28	5,31	11 932	59 932 zł
Medrol, tabl. , 16 mg	50 tabl. (blist.)	5909990683215	82.3	51,68	64,17	21,1	1 063	45 996 zł
Meprelon, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990834501	82.3	5,51	8,36	3,39	38	192 zł
Meprelon, tabl., 16 mg	30 tabl.	5909990835539	82.3	22,03	30	6,83	6	139 zł
ENCORTOLON, tabl. , 5 mg	20 tabl.	5909990170715	82.4	3,93	5,9	3,2	7 926	21 633 zł
ENCORTON, tabl. , 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5	3,24	3,68	2,97	7 554	767 zł
ENCORTON, tabl. , 5 mg	20 tabl.	5909990297016	82.5	4,15	5,49	1,95	123 879	62 472 zł
ENCORTON, tabl. , 5 mg	100 tabl.	5909990297023	82.5	13,5	18,59	0,88	17 410	221 336 zł
ENCORTON, tabl. , 10 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405329	82.5	7,33	9,93	2,84	93 541	391 895 zł
ENCORTON, tabl. , 20 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405428	82.5	9,87	14,17	0	41 287	445 484 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym
niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
POLCORTOLON, tabl. , 4 mg	20 tabl.	5909990171316	82.6	6,42	9,43	2,83	12 827	85 378 zł

3.5 Spis tabel

Tabela 1. Cena jednostkowa za opakowanie preparatu Xolair®.	24
Tabela 2. Dawki preparatu Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym.	24
Tabela 3. Dawkowanie leku Xolair w badaniu INNOVATE.	25
Tabela 4. Kalkulacja średniego kosztu stosowania omalizumabu w przeliczeniu na 1 pacjenta.	26
Tabela 5. Dawkowanie leku Xolair – dane z ośrodka w Łodzi za 2009 rok.	27
Tabela 6. Odsetki stosowania leczenia standardowego na podstawie badania INNOVATE.	29
Tabela 7. Przyjęte w obliczeniach dawki kortykosterydów wziewnych.	30
Tabela 8. Dzielne koszty leków stosowanych w terapii standardowej ciężkiej przewlekłej astmy.	30
Tabela 9. Kalkulacja kosztów miesięcznych farmakoterapii standardowej ciężkiej przewlekłej astmy.	31
Tabela 10. Odsetki lekkich, umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń u pacjentów z ciężką astmą leczonych ambulatoryjnie lub w warunkach hospitalizacji w badaniu COAX.	35
Tabela 11. Średnia cena testów diagnostycznych – spirometria.	37
Tabela 12. Średnia cena testów diagnostycznych – IgE całkowite.	38
Tabela 13. Średnia cena testów diagnostycznych – IgE swoiste.	39
Tabela 14. Średnia cena badań laboratoryjnych.	39
Tabela 15. Średnia cena testów diagnostycznych.	40
Tabela 16. Odpowiedź na leczenie.	42
Tabela 17. Istotne klinicznie zaostrzenia astmy.	43
Tabela 18. Wyniki metaanalizy dla ryzyka względnego wystąpienia zaostrzenia.	44
Tabela 19. Częstości zaostrzeń astmy w populacji PITT badania INNOVATE, w podziale na status odpowiedzi na leczenie omalizumabem.	45
Tabela 20. Częstości zaostrzeń astmy w badaniu ETOPA, w podziale na status odpowiedzi na leczenie omalizumabem.	46
Tabela 21. Wyniki metaanalizy dla ryzyka względnego wystąpienia zaostrzenia – pacjenci odpowiadający na leczenie.	46
Tabela 22. Prawdopodobieństwa zgonu w podziale na płeć i wiek w populacji ogólnej Polski (dane GUS).	53
Tabela 23. Użyteczności dla stanu bez zaostrzeń astmy uzyskane poprzez mapowanie ze skali AQLQ na EQ-5D.	56
Tabela 24. Użyteczności EQ-5D dla pacjentów z astmą (stopień 4-5 wg wytycznych GINA). *	56
Tabela 25. Częstości zaostrzeń astmy w subpopulacji badania ETOPA zgodnej ze wskazaniami UE. ..	59
Tabela 26. Scenariusze rozważane w analizie wrażliwości.	60
Tabela 27. Założenia scenariuszy skrajnych analizy kosztów-użyteczności.	63
Tabela 28. Rozkłady prawdopodobieństw założone w analizie probabilistycznej.	64
Tabela 29. Analiza kosztów-konsekwencji z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.	65
Tabela 30. Analiza kosztów-konsekwencji z perspektywy płatnika publicznego.	66
Tabela 31. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (populacja PITT INNOVATE) – ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.	69
Tabela 32. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (populacja PITT INNOVATE) – ██████████ z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.	69

Tabela 33. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (populacja PITT INNOVATE) - [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.	70
Tabela 34. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (populacja PITT INNOVATE) – [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego.	71
Tabela 35. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (analiza dodatkowa w oparciu o dane z rejestru astmy ciężkiej alergicznej) - [REDACTED], perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.	72
Tabela 36. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (analiza dodatkowa w oparciu o dane z rejestru astmy ciężkiej alergicznej) – [REDACTED], perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.	72
Tabela 37. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (analiza dodatkowa w oparciu o dane z rejestru astmy ciężkiej alergicznej) - [REDACTED], perspektywa płatnika publicznego.	73
Tabela 38. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (analiza dodatkowa w oparciu o dane z rejestru astmy ciężkiej alergicznej) – [REDACTED], perspektywa płatnika publicznego.	74
Tabela 39. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii wspomagającej leczenie standardowe ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (subpopulacja ETOPA) - [REDACTED] perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.	75
Tabela 40. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (subpopulacja ETOPA) – [REDACTED], perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.	75
Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii wspomagającej leczenie standardowe ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (subpopulacja ETOPA) [REDACTED] perspektywa płatnika publicznego.	76
Tabela 42. Wyniki analizy kosztów-użyteczności omalizumabu w terapii uzupełniającej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (subpopulacja ETOPA) – uwzględniony RSS, perspektywa płatnika publicznego.	77
Tabela 43. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów ([REDACTED]).	79
Tabela 44. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego ([REDACTED]).	84
Tabela 45. Wyniki analizy scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.	95
Tabela 46. Wyniki analizy scenariuszy: optymistycznego i pesymistycznego z perspektywy płatnika publicznego.	95
Tabela 47. Wyniki analizy probabilistycznej (PSA) z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów... ..	96
Tabela 48. Wyniki analizy probabilistycznej (PSA) z perspektywy płatnika publicznego.	98
Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA (baza Medline).	115
Tabela 50. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.	118
Tabela 51. Strategia wyszukiwania publikacji w bazie Medline	122
Tabela 52. Badania wykorzystane w analizie	125
Tabela 53. Podsumowanie badań wykluczonych z analizy na etapie czytania pełnych tekstów.	126

3.6 Spis wykresów

Wykres 1. Schemat modelu Markowa zastosowanego w analizie.....	18
Wykres 2. Koszty w grupach omalizumabu i wyłącznej terapii standardowej w podziale na kategorie kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.	67
Wykres 3. Koszty w grupach omalizumabu i wyłącznej terapii standardowej w podziale na kategorie kosztów z perspektywy płatnika publicznego.....	67
Wykres 4. Zestawienie bezwzględnych wartości wskaźnika ICER – jednokierunkowa analiza wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego i pacjentów).	92
Wykres 5. Zestawienie bezwzględnych wartości wskaźnika ICER – jednokierunkowa analiza wrażliwości (perspektywa płatnika publicznego).	93
Wykres 6. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego i pacjentów.....	97
Wykres 7. Wykres rozrzutu wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku uwzględnienia perspektywy płatnika publicznego	99

3.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOR]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategie wyszukiwania, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTOR]	metodyka i obliczenia w analizie ekonomicznej, analiza wpływu na system – obliczenia, ocena jakości raportu
[REDAKTOR]	metodyka i obliczenia w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKTOR]	opracowanie aktualizacji analizy
[REDAKTOR]	opracowanie aktualizacji analizy

Wykonawca analizy:

[Redacted]

Autorzy analizy:

[Redacted]

Wykonawca aktualizacji:

[Redacted]

Autorzy aktualizacji:

[Redacted]



Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 2.0 – ostatnia aktualizacja dnia 20 lipca 2012 r.

SPIS TREŚCI

Streszczenie	5
1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	7
1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika.....	8
1.1.1 Cel.....	8
1.1.2 Metodyka.....	8
1.1.3 Populacja	9
1.1.3.1.1 Populacja obecna	9
1.1.3.1.2 Populacja docelowa.....	9
1.1.3.1.3 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których technologia może być stosowana	12
1.1.3.1.4 Dodatkowy przegląd danych epidemiologicznych	13
1.1.3.1.5 Chorobowość astmy.....	13
1.1.3.1.6 Ciężka astma.....	15
1.1.3.1.7 Astma alergiczna	16
1.1.3.1.8 Brak kontroli ciężkiej astmy.....	16
1.1.3.1.9 Astma IgE zależna i zakres stężenia wyjściowego IgE całkowitego	16
1.1.3.2 Porównywane scenariusze i rozważane warianty analizy	17
1.1.3.3 Perspektywa analizy i parametry kosztowe	19
1.1.3.3.1 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	19
1.1.3.3.2 Koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet	20
	
1.1.3.3.4 Koszty omalizumabu.....	21
	
1.1.3.3.6 Koszty farmakoterapii standardowej	26
1.1.3.3.7 Koszty zaostrzeń astmy	29
1.1.3.3.8 Diagnostyka i monitorowanie leczenia	32
1.1.3.4 Zużyte zasoby	34
1.1.3.5 Odpowiedź na leczenie i czas trwania terapii	36
1.1.3.6 Horyzont czasowy.....	37
1.1.4 Wyniki analizy wpływu na budżet	38
1.1.4.1 Aktualne roczne wydatki ponoszone z tytułu finansowania omalizumabu	38
1.1.4.2 Wariant podstawowy	39
1.1.4.2.1 Liczba leczonych	39

1.1.4.2.2	Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika.....	39
1.1.4.2.3	Korzyści zdrowotne programu	47
1.1.4.3	Analiza wrażliwości.....	48
1.1.4.4	Wariant minimalny	50
1.1.4.4.1	Liczba leczonych	50
1.1.4.4.2	Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika.....	51
1.1.4.4.3	Korzyści zdrowotne programu	56
1.1.4.5	Wariant maksymalny.....	57
1.1.4.5.1	Liczba leczonych	57
1.1.4.5.2	Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika.....	58
1.1.4.5.3	Korzyści zdrowotne programu	63
1.1.4.6	Zestawienie wydatków inkrementalnych w wariantach	64
1.2	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	66
1.3	Aspekty etyczne i społeczne	66
1.4	Wnioski końcowe	68
2.	Piśmiennictwo	69
3.	Załączniki.....	73
3.1	Wykaz skrótów	74
3.2	Zestawienie założeń i wartości wejściowych analizy.....	74
3.3	Zestawienie leków refundowanych oraz sprzedaży za 1 .kwartał 2012 roku	76
3.4	Koszty jednostkowe badań diagnostycznych wybranych świadczeniodawców	89
3.5	Spis tabel	93
3.6	Spis wykresów	96
3.7	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	97

Streszczenie

ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została wykonana w celu oceny wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem leku Xolair® (omalizumab) w ramach programu lekowego leczenia przewlekłej, ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej, nieskutecznie kontrolowanej pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta-2.

Metodyka

Pierwszym etapem analizy było oszacowanie wielkości populacji docelowej, która mogłaby zostać objęta wnioskowanym programem lekowym. W tym celu wykorzystano m.in. polskie dane epidemiologiczne na temat chorobowości astmy w populacji ogólnej oraz polskie bądź zagraniczne dane dotyczące częstości występowania astmy alergicznej, IgE-zależnej oraz astmy ciężkiej niekontrolowanej. Następnie ustalono przewidywane tempo przyrostu liczby leczonych w pierwszych dwóch latach od wprowadzenia programu z udziałem omalizumabu.

W ramach analizy wpływu na budżet (BIA) obliczono wydatki płatnika (publicznego - NFZ oraz pacjentów) w przypadku wprowadzenia finansowania leczenia omalizumabem ze środków publicznych (scenariusz nowy) i zestawiono je z sytuacją braku finansowania omalizumabu w programie lekowym (scenariusz aktualny). Wydatki całkowite przedstawiono w populacji leczonych w programie.

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

Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, różniących się liczbą pacjentów włączonych do leczenia omalizumabem w programie. W analizie uwzględniono zalecenia wytycz-

nych Agencji Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1 (AOTM 2010).

Populacja leczonych w programie

Oszacowana maksymalna wielkość populacji docelowej spełniającej kryteria włączenia do programu wynosi około 1 102 osoby. W związku z powyższym przyjęto, że w pierwszym pełnym roku możliwe jest włączenie do programu 1 102 chorych.

W wariantcie podstawowym analizy założono, że w pierwszym pełnym roku realizacji programu lekowego leczeniem zostanie objętych 1 102 pacjentów, przy czym pacjenci rozpoczną udział w programie w ciągu pierwszych 3 miesięcy. W drugim roku programu pacjenci z odpowiedzią 16-tygodniową kontynuują leczenie omalizumabem; dodatkowo do programu będą włączani nowi pacjenci w takiej ilości, by łączna liczba leczonych w drugim roku wyniosła także 1 102 osoby.

Wariant minimalny analizy zakłada, że w pierwszym roku do programu zostanie włączonych 1 102 pacjentów, przy czym pacjenci rozpoczną udział w programie w ciągu pierwszych 6 miesięcy. W drugim roku programu leczeni będą wyłącznie pacjenci kontynuujący leczenie z roku poprzedniego, bez kwalifikacji nowych chorych.

W wariantcie maksymalnym przyjęto, że populacja leczonych będzie przyrastać liniowo - dodatkowo od 4-tego miesiąca finansowania omalizumabu, do programu będą włączani nowi pacjenci w takiej ilości, by łączna liczba leczonych w danym punkcie czasowym była stale równa 1 102 osoby.

Wyniki analizy wpływu na budżet

Wariant podstawowy

Prognozowane łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w przypadku realizacji programu lekowego leczenia ciężkiej astmy omalizumabem (scenariusz nowy) wynoszą ██████████ w pierwszym i ██████████ w drugim roku. Koszty nabycia

omalizumabu stanowią [REDAKTOWANE] kosztów całkowitych. Wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji programu lekowego wynoszą [REDAKTOWANE] w pierwszym i [REDAKTOWANE] w drugim roku.

[REDAKTOWANE]

Wydatki w scenariuszu aktualnym w przeliczeniu na tę samą populację chorych, z uwzględnieniem obecnych kosztów płatnika ponoszonych na finansowanie leku Xolair, wyniosłyby [REDAKTOWANE] w pierwszym i [REDAKTOWANE] w drugim roku.

W przypadku realizacji finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia programu lekowego z zastosowaniem omalizumabu inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego wyniesie [REDAKTOWANE] w pierwszym oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku trwania programu [REDAKTOWANE]

Jedyny koszt różniący przyjęty w analizie perspektywy (NFZ oraz NFZ + pacjent) stanowi koszt terapii standardowej, nie ma on jednak wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

W efekcie realizacji programu spodziewane jest uniknięcie 4 256 epizodów ciężkich zaostrzeń astmy w okresie pierwszych dwóch lat.

Warianty skrajne – minimalny i maksymalny

Inkrementalne wydatki płatnika w pierwszych dwóch latach finansowania programu wahają się w zakresie [REDAKTOWANE] w pierwszym i [REDAKTOWANE] w drugim [REDAKTOWANE]

Zysk zdrowotny netto programu waha się w zakresie 3 542-5 310 unikniętych ciężkich zaostrzeń astmy, w zależności od rozpatrywanego wariantu analizy.

Analiza wrażliwości

Założenie alternatywnych źródeł danych dla dawkowania omalizumabu (dane z ośrodka [REDAKTOWANE] oraz odsetka odpowiedzi na omalizumab po 16 tygodniach powodowało niewielki (<5%) wzrost wydatków całkowitych i inkrementalnych w stosunku do wartości podstawowej.

Wnioski

Realizacja programu lekowego leczenia ciężkiej, niekontrolowanej astmy z zastosowaniem preparatu Xolair spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w porównaniu do scenariusza braku leczenia omalizumabem w rozważanej populacji. Jednocześnie leczenie uzupełniające preparatem Xolair jest jedyną skuteczną alternatywą wobec leczenia wyłącznie standardowego w najcięższej postaci astmy, stanowiąc terapię poprawiającą jakość życia oraz niejednokrotnie ratującą życie chorego. Implementacja proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwoli na znaczne ograniczenie wydatków płatnika.

Wprowadzenie programu lekowego nie będzie miało istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, nie spowoduje także problemów natury społecznej i etycznej.

¹ średnia ważona liczbą zrefundowanych mg substancji czynnej w programie na przestrzeni dwóch lat jego funkcjonowania

1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika

1.1.1 Cel

Analiza wpływu na budżet płatnika została wykonana w celu oceny wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia związanych z finansowaniem leku 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.

1.1.2 Metodyka

Pierwszym etapem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wielkości populacji docelowej, która mogłaby zostać objęta programem lekowym leczenia omalizumabem. W tym celu wykorzystano m.in. polskie dane epidemiologiczne na temat chorobowości astmy w populacji ogólnej oraz polskie i inne dane dotyczące częstości występowania astmy alergicznej, IgE-zależnej oraz astmy ciężkiej bez odpowiedniej kontroli farmakologicznej. Przedstawione w analizie oszacowania są zgodne z zawartymi w projekcie programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej”, wnioskowanego przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o.

Kolejnym krokiem analizy było ustalenie założeń dotyczących przewidywanego tempa przyrostu liczby leczonych w horyzoncie dwóch lat trwania programu. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA) obliczono całkowite oraz inkrementalne wydatki Płatnika w przypadku ewentualnego finansowania leczenia omalizumabem ze środków publicznych (scenariusz nowy) i zestawiono je z sytuacją braku finansowania omalizumabu w programie lekowym (scenariusz aktualny). Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym, w zależności od założonej liczby pacjentów włączonych do leczenia omalizumabem w ramach programu. Wydatki całkowite przedstawiono w populacji pacjentów leczonych w programie. W kalkulacji kosztów w scenariuszu aktualnym uwzględniono obecne wydatki płatnika na finansowanie omalizumabu i wynikające z tego oszczędności kosztów leczenia zaostrzeń astmy.

Dodatkowo 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 uwzględniono zalecenia wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010).

1.1.3 Populacja

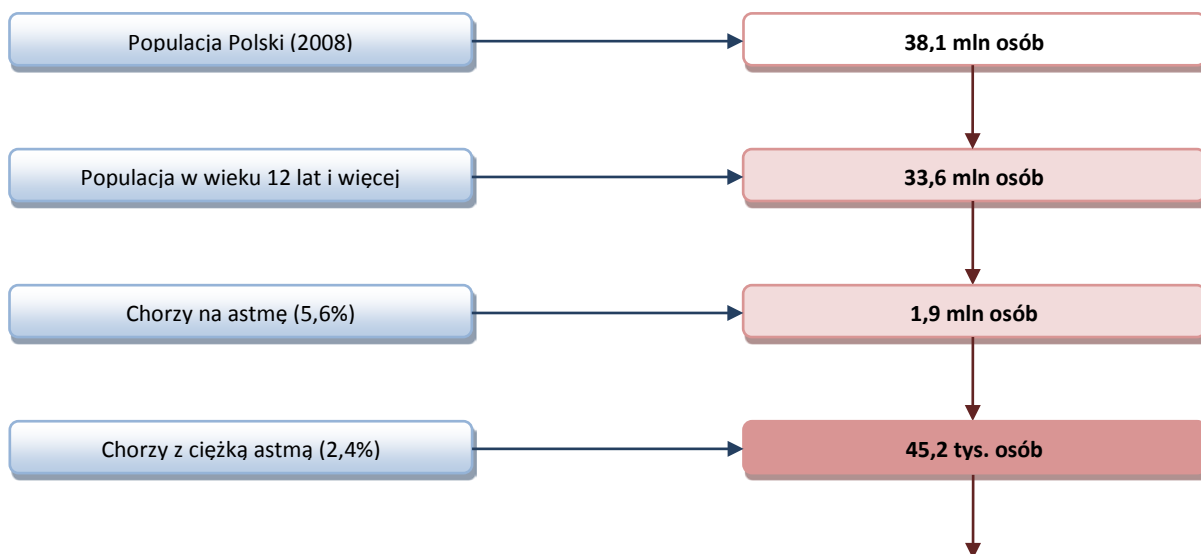
1.1.3.1.1 Populacja obecna

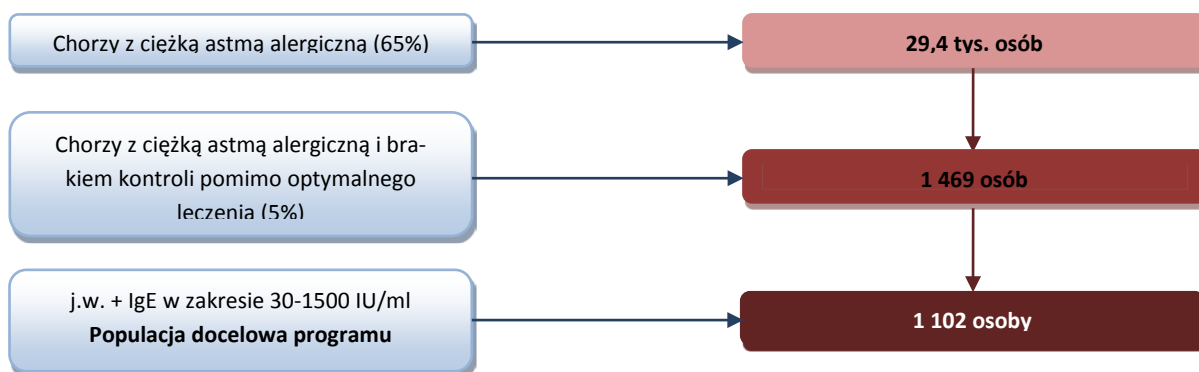
Oszacowanie wielkości populacji, która obecnie jest leczona omalizumabem uzyskano w oparciu o dane sprzedażowe preparatu Xolair® otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego. Obliczono, iż liczba chorych stosujących obecnie omalizumab wynosi ok. 57 pacjentów. Szczegóły obliczeń przedstawiono w rozdziale 1.1.3.2.

1.1.3.1.2 Populacja docelowa

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego (*Aestimo 2012a*), populację docelową uwzględnioną w raporcie (zarówno w części klinicznej, jak i ekonomicznej) stanowią pacjenci w wieku 12 lat i starsi z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną wywołaną za pośrednictwem IgE, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergenów wziewnych, występuje zmniejszona czynność płuc (FEV1 <80%) i częste objawy choroby w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz wielokrotnie udokumentowane ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów β_2 . Określenie liczby pacjentów z docelowej populacji, którzy mogliby zostać objęci terapią omalizumabem w ramach programu lekowego, wykonano zgodnie z propozycją zamieszczoną w projekcie programu lekowego dla omalizumabu „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej”, wnioskowanego przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. W celu weryfikacji populacji docelowej przeprowadzono dodatkowo szybki przegląd literatury danych epidemiologicznych dotyczących rozważanej populacji. Schemat etapów kalkulacji populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego z udziałem omalizumabu przedstawiono na poniższym diagramie.

Wykres 1. Diagram opisujący kalkulację docelowej liczby leczonych lekiem Xolair.





Oszacowanie docelowej liczby chorych w programie lekowym w wariancie podstawowym analizy wykorzystuje polskie dane populacyjne i epidemiologiczne oraz dane z badań przeprowadzonych w populacjach pacjentów z astmą z innych krajów.

W pierwszym kroku na podstawie danych zebranych przez Główny Urząd Statystyczny określono liczebność populacji ogólnej w przedziale wiekowym odpowiadającym wskazaniom dla omalizumabu, tj. od 12 lat wzwyż. Liczba ta na podstawie stanu z końca 2008 roku wynosi 33 633 327 osób i stanowi 88% łącznej populacji Polski liczącej 38 135 876 osób (*GUS 2009*).

Chorobowość astmy oskrzelowej w rozważanym przedziale wiekowym oszacowano w oparciu o pierwsze ogólnopolskie badanie epidemiologiczne nad częstością występowania chorób atopowych w Polsce (PMSEAD; Polish Multicenter Study of Epidemiology of Allergic Diseases), przeprowadzone pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w latach 1998-1999 (*Liebhart 2007, Małolepszy 2000*). Badanie przeprowadzono w 11 regionach Polski celem uzyskania reprezentatywnej próby ogólnej populacji Polski. Wśród 16 238 badanych (w tym 3268 dzieci w wieku 3-16 lat oraz 12 970 dorosłych w wieku 17-80 lat), chorobowość astmy wyniosła odpowiednio 8,6% (95% CI: 7,7%; 9,6%) u dzieci i 5,4% (95% CI: 5,0%; 5,8%) u dorosłych. Biorąc pod uwagę liczbę osób w wieku 12-16 oraz 17 i więcej lat w populacji ogólnej Polski (odpowiednio 2,3 i 31,3 mln osób wg Rocznika Demograficznego *GUS 2009*), średnia chorobowość w przedziale wiekowym odpowiadającym wskazaniom dla omalizumabu (12 i więcej lat) wynosi **5,6%**, zgodnie ze wzorem:

$$\frac{\text{populacja}_{12-16 \text{ lat}} \cdot \text{chorobowość}_{12-16 \text{ lat}} + \text{populacja}_{17+ \text{ lat}} \cdot \text{chorobowość}_{17+ \text{ lat}}}{\text{populacja}_{12+ \text{ lat}}} =$$

$$\frac{2,3 \text{ mln} \cdot 8,6\% + 31,3 \text{ mln} \cdot 5,4\%}{33,6 \text{ mln}} = \frac{\text{populacja}_{12-16 \text{ lat}} \cdot \text{chorobowość}_{12-16 \text{ lat}} + \text{populacja}_{17+ \text{ lat}} \cdot \text{chorobowość}_{17+ \text{ lat}}}{\text{populacja}_{12+ \text{ lat}}} =$$

$$\frac{2,3 \text{ mln} \cdot 8,6\% + 31,3 \text{ mln} \cdot 5,4\%}{33,6 \text{ mln}}$$

Oszacowana populacja chorych na astmę w wieku 12 lat i więcej w Polsce wynosi 1 883,5 tys. osób.

W retrospektywnej analizie kohortowej przeprowadzonej na reprezentatywnej próbie chorych na astmę w Wielkiej Brytanii (*Hoskins 2010*), odsetek pacjentów leczonych w stopniu 5 według wytycznych *British Thoracic Society* (BTS) wyniósł 2,4% (294 z 12 203 osób). Astma leczona w stopniu 5 zgodnie z wytycznymi BTS generalnie odpowiada definicji astmy ciężkiej (IV stopnia) według kryteriów GINA i obejmuje pacjentów ze słabą kontrolą pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta-2. Odsetek **2,4%** przyjęto w niniejszej kalkulacji populacji docelowej jako oszacowanie rozpowszechnienia astmy ciężkiej w populacji. Obliczona liczba osób w wieku 12 i więcej lat z ciężką astmą w Polsce wynosi zatem około 45,2 tys. osób.

Odsetek pacjentów z astmą alergiczną oszacowano na **65%** w oparciu o wyniki badania ENFUMOSA (*ENFUMOSA 2003, Gaga 2005*). W związku z tym populacja osób z astmą ciężką o podłożu alergicznym w przedziale wiekowym od 12 lat wzwyż wynosi 29,4 tys. osób.

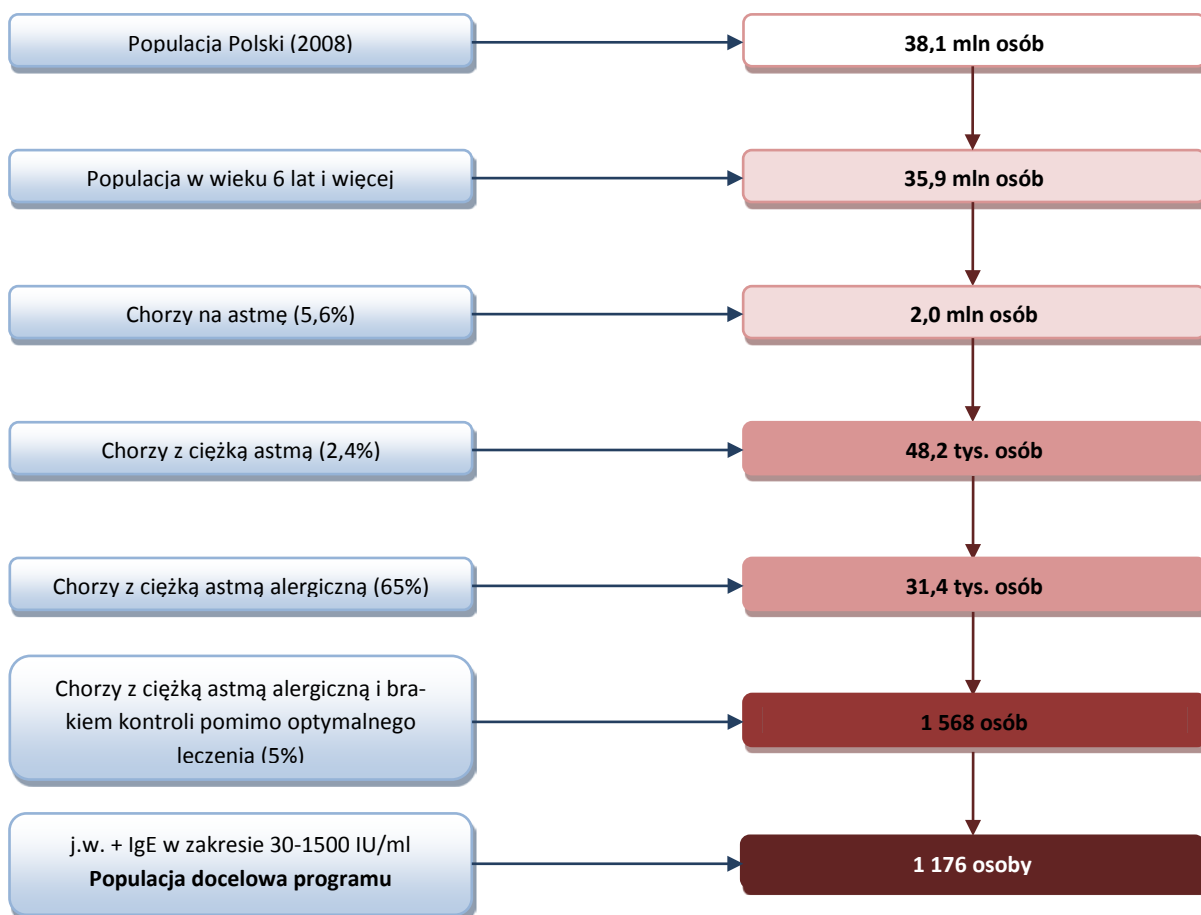
Szacuje się, że u niewielkiego odsetka osób z ciężką astmą (około 5% chorych), nawet maksymalna terapia z zastosowaniem wysokich dawek doustnych kortykosteroidów nie zapewnia kontroli choroby (*Long 2005*). Oznacza to, że liczba chorych w wieku co najmniej 12 lat z ciężką, niekontrolowaną astmą alergiczną w Polsce może wynosić około 1 500 osób.

Zgodnie z aktualną charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Xolair*) oraz kryteriami kwalifikacji pacjenta do leczenia omalizumabem we wnioskowanym programie lekowym, dopuszczalny zakres wyjściowego stężenia całkowitego IgE wynosi 30-1500 j.m./ml. Odsetek pacjentów spełniających powyższe ograniczenie oszacowano na podstawie badania *TENOR* (*Lee 2006*), którego populacja była zbliżona do populacji docelowej dla omalizumabu (astma trudna / ciężka). W badaniu tym 21,3% chorych (474 kobiet i 93 mężczyzn spośród łącznie 2 656 badanych) miało stężenie wyjściowe IgE poniżej dolnej granicy 30 j.m./ml, a dalsze 11,5% (155 kobiet i 151 mężczyzn) stężenie powyżej 700 j.m./ml. Ponieważ w badaniu nie przedstawiono analogicznych danych dla granicznej wartości 1500 j.m./ml, odsetek pacjentów ze stężeniem IgE powyżej 1500 j.m./ml spośród osób, u których IgE przekracza 700 j.m./ml, wyznaczono w oparciu o wykres rozkładu całkowitego IgE w populacji chorych na astmę w badaniu *Gergen 2009*. Odsetek ten wyniósł około 30%, zatem szacowany odsetek pacjentów z IgE powyżej 1500 j.m./ml jest równy $30\% \times 11,5\% = 3,5\%$. Ostatecznie, uwzględniając pacjentów z IgE poniżej dolnej granicy 30 j.m./ml (21,3%) i powyżej górnej granicy 1500 j.m./ml (3,5%), w dopuszczalnym zakresie 30-1500 j.m./ml mieści się około **75%** chorych, co daje liczbę 1 102 pacjentów w wieku 12 i więcej lat z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą IgE zależną w Polsce. Liczba **1 102** chorych stanowi oszacowanie populacji docelowej dla programu lekowego z udziałem omalizumabu.

1.1.3.1.3 Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których technologia może być stosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xolair®, lek ten, oprócz populacji docelowej, może być stosowany u dzieci w wieku 6-12 lat w celu lepszego kontrolowania objawów astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* 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. Oszacowanie populacji osób, u których produkt Xolair może być stosowany przeprowadzono w oparciu o te same założenia, co w rozdziale wyżej (1.1.3.1.2). Szczegóły obliczeń zestawiono na poniższym diagramie.

Wykres 2. Diagram opisujący kalkulację docelowej liczby leczonych lekiem Xolair.



1.1.3.1.4 Dodatkowy przegląd danych epidemiologicznych

Celem uzupełnienia przeprowadzonej kalkulacji populacji docelowej wykonano szybki przegląd epidemiologii dotyczącej astmy w bazach Medline (przez Pubmed) i EmBase, rozszerzony na bazę Termedia oraz dodatkowe przeszukanie zasobów Internetu (google.com) i uzupełniającą analizę referencji odnalezionych publikacji. Poniżej znajduje się strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Pubmed.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazach Medline oraz EmBase.

Nr	Zapytania (kwerendy)
#1	incidence OR epidemiology OR prevalence OR morbidity OR frequency
#2	astma OR asthma
#3	difficult to control
#4	severe
#5	#3 OR #4
#6	allergic
#7	#2 AND #5 AND #6
#7	#1 AND #7
Filtr	j. polski, j. angielski, z wyłączeniem badań na zwierzętach

Po zastosowaniu powyższej strategii uzyskano prawie 450 rekordów w bazie Medline i ponad 800 rekordów w bazie Embase, które analizowano na poziomie tytułów i abstraktów. Uwzględniając dodatkowe wyszukiwania w sumie zidentyfikowano 23 publikacje zawierające poszukiwane dane epidemiologiczne.

1.1.3.1.5 Chorobowość astmy

Częstość występowania astmy, szczególnie w Polskiej populacji została określona przez autorów dziewięciu publikacji (*Kupryś-Lipińska 2010, Gergen 2009, Samoliński 2009, Jassem 2009, Liebhart 2007, GUS 2006, Kowalski 2004, Lis 2003, Małolepszy 2000*). Badanie *Kupryś-Lipińska 2010* zostało przeprowadzone na losowej próbie 1 522 osób w wieku 3-80 lat z terenu województwa łódzkiego. W badanej grupie stwierdzono, że astma została rozpoznana przez lekarzy POZ lub specjalistów u 3,7% dorosłych i 2,5% dzieci. Następnie na podstawie wyników przeprowadzonego badania ankietowego, badań dodatkowych i oceny eksperta częstość występowania astmy w populacji badanej oszacowano na poziomie 7,3% (95% CI: 5,7–8,9) u dorosłych i 8,5% (95% CI: 5,2–11,7) u dzieci. Te wyższe

odsetki są zgodne także z wynikami uzyskanymi w dużym (n = 8 086) amerykańskim badaniu NHANES 2005-2006 (Gergen 2009), gdzie częstość astmy u osób w wieku powyżej 5 lat wyniosła 8,8%. W publikacji Jassem 2009 podano z kolei, że w Polsce na astmę choruje 5% dorosłych i 10% dzieci.

W publikacjach Małolepszy 2000 i Liebhart 2007 przedstawiono wyniki ogólnopolskiego badania epidemiologicznego nad częstością występowania chorób atopowych w Polsce (PMSEAD), przeprowadzonego pod patronatem Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w latach 1998-1999, którym objęto 16 238 osób z 11 regionów z całej Polski celem uzyskania reprezentatywnej próby z populacji ogólnej. Częstość występowania astmy w poszczególnych regionach kraju przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Wyniki uzyskane w badaniu Małolepszy 2000 i Liebhart 2007.

Region	Dorośli	Dzieci
Białystok	3,6% (2,6%; 4,7%)	2,8% (0,7%; 4,8%)
Bydgoszcz	5,0% (3,9%; 6,1%)	4,9% (2,8%; 7,1%)
Gdańsk	5,1% (3,9%; 6,3%)	13,0% (9,6%; 16,4%)
Kraków	7,6% (6,0%; 9,1%)	10,9% (7,1%; 14,7%)
Lublin	5,6% (4,3%; 6,8%)	7,6% (4,6%; 10,7%)
Łódź	7,3% (5,7%; 8,9%)	8,5% (5,2%; 11,7%)
Poznań	3,5% (2,5%; 4,5%)	9,5% (6,5%; 12,6%)
Rabka	3,5% (2,5%; 4,5%)	7,0% (4,2%; 9,8%)
Warszawa	6,8% (5,4%; 8,3%)	11,8% (7,9%; 15,7%)
Wrocław	6,3% (5,0%; 7,6%)	10,5% (7,2%; 13,8%)
Zabrze	6,3% (4,5%; 8,1%)	7,1% (3,0%; 11,1%)
Razem	5,4% (5,0%; 5,8%)	8,6% (7,7%; 9,6%)

Średnia wartość dla całego kraju wynosi zatem 5,4% w przypadku osób dorosłych i 8,6% wśród dzieci.

Według Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2006) w 2004 roku w Polsce było 640,9 tys. osób w wieku co najmniej 15 lat z astmą alergiczną oraz 543,1 tys. osób w tym samym przedziale wiekowym z astmą niealergiczną. Łącznie (1 184 tys.) stanowili oni 3,72% populacji ogólnej w tym przedziale wiekowym. Alternatywne obliczenie dla grupy wiekowej 10 i więcej lat daje wartość 3,74% chorych z astmą w Polsce.

W innym dużym badaniu wykonanym w naszym kraju przeprowadzono wywiady telefoniczne w 3 018 losowo wybranych gospodarstwach domowych, podczas których pytano, czy u któregoś z domowników zdiagnozowano kiedykolwiek astmę. Spośród 10 180 osób objętych badaniem, u 4,2% stwierdzono astmę. Natomiast w publikacji *Lis 2003* przedstawiono wyniki pochodzące z badania ISAAC zebrane w latach 2000-2001 w Poznaniu i Krakowie dla dzieci w przedziałach wiekowych 6-7 oraz 13-14 lat. Częstość rozpoznawania astmy w tej drugiej grupie wyniosła 6,8% w Krakowie i 5,2% w Poznaniu, co daje średnią ok. 6%.

W 2007-2008 roku przeprowadzono duże polskie badanie epidemiologiczne w ramach programu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce – ECAP (m.in. *Samoliński 2009*). W badaniu kwestionariuszowym wzięły udział 22 703 osoby, w tym w części zasadniczej badania udział wzięło 4510 dzieci w wieku 6-7 lat (24,2% ogółu badanych), 4721 osób w wieku 13-14 lat (25,4%) oraz 9386 dorosłych w wieku 20-44 lata (50,4%). Następnie 25,4% badanych kwalifikowano do badania lekarskiego, alergicznych testów skórnych i spirometrii. Dobór respondentów wewnątrz ośrodków był przeprowadzony losowo i wielostopniowo. Odsetek chorych na astmę uzyskany w badaniu kwestionariuszowym wyniósł średnio dla całej Polski 4,6%. Generalnie na wsi odsetek chorych był istotnie niższy (średnie wartości odpowiednio dla grup wiekowych: 6-7 lat - 3,9%; 13-14 lat - 3,7%; 20-44 lata - 2,0%) niż na terenach miejskich (analogicznie: 4,4%; 6,5% oraz 4,2%). Jak podkreślają autorzy badania, uzyskane w badaniu kwestionariuszowym wyniki mogą jednak zaniżyć rzeczywistą chorobowość astmy. Spośród respondentów, którzy mieli rozpoznaną astmę przez lekarzy w programie ECAP jedynie 30% miało postawione prawidłowe rozpoznanie astmy przed włączeniem do badań wskazując, że niedorozpoznanie w zakresie tej jednostki chorobowej mogą sięgać 70% (wyniki badania ECAP przedstawione na stronie projektu www.ecap.pl).

1.1.3.1.6 Ciężka astma

Definicja populacji docelowej dla leczenia astmy oskrzelowej omalizumabem obejmuje także kryterium nasilenia objawów choroby i pod uwagę brane są osoby z astmą określaną jako ciężką. W literaturze występują jednak różne definicje astmy ciężkiej, i co za tym idzie, jej częstość jest określana na bardzo różnym poziomie. Na drodze opisanego wcześniej wyszukiwania odnaleziono sześć publikacji (*Jassem 2009, Doboszyńska 2008, Kowalski 2004, Kupczyk 2004, ENFUMOSA 2003, Kupryś 2001*), w których określono częstość występowania astmy ciężkiej wśród osób z tą chorobą. W publikacji *Jassem 2009* częstość astmy ciężkiej określono w przedziale 5-10%, a w badaniu *Doboszyńska 2008*, do którego włączono 3 305 pacjentów z astmą, odsetek ten wyniósł 11,5%. W kolejnym polskim badaniu (*Kowalski 2004*), opierając się na klasyfikacji GINA i biorąc pod uwagę poprzedzający badanie okres 4 tygodni, astmę ciężką stwierdzono u 29%. W publikacji *ENFUMOSA 2003* zamieszczono in-

formację, że spośród chorych na astmę około 10% nie odpowiada we właściwym stopniu na leczenie, wykazuje zwiększoną liczbę i natężenie objawów, ma obniżoną jakość życia i kwalifikuje się do grupy osób z astmą ciężką. W dwóch innych polskich badaniach odnaleziono informację, że astma ciężka to 7,45% (*Kupczyk 2004*) lub 5% (*Kupryś 2001*) populacji chorych z astmą.

1.1.3.1.7 Astma alergiczna

Dalszym kryterium ograniczającym populację osób z astmą oskrzelową jest alergiczne podłoże choroby. W wyniku przeglądu literatury odnaleziono 5 publikacji, gdzie określono, u jakiej części populacji chorych występuje astma o podłożu alergicznym (*Bodzenta-Łukaszyk 2009, GUS 2006, Haselkorn 2006, ENFUMOSA 2003, Buczytko 1997*). W pierwszej z tych publikacji podano, że 60% przypadków astmy między 14. a 44. rokiem życia ma podłoże alergiczne. W publikacji *Haselkorn 2006* prezentującej część wyników z badania TENOR podano, że u 93,5% osób z astmą włączonych do badania występowała astma alergiczna. W polskim badaniu *Buczytko 1997* wykazano, że u 64,1% osób z astmą w wieku powyżej 30 lat choroba ta ma podłoże alergiczne, natomiast w międzynarodowym badaniu *ENFUMOSA 2003* dowiedziono, że astma alergiczna stanowi ok. 65% wszystkich przypadków astmy oskrzelowej. Z danych Głównego Urzędu Statystycznego wynika, że astma alergiczna w 2004 r. stanowiła 54,1% przypadków astmy w grupie wiekowej ≥ 15 lat i 56,3% wśród osób z astmą w wieku co najmniej 10 lat.

1.1.3.1.8 Brak kontroli ciężkiej astmy

W czterech badaniach odnalezionych w ramach szybkiego przeglądu literatury (*Bodzenta-Łukaszyk 2010, Lis 2009, Mazurek 2009, Barnes 1998*) odnaleziono informację dotyczącą odsetków pacjentów z ciężką astmą, u których dostępne metody leczenia, łącznie z optymalną farmakoterapią, nie zapewniają wystarczającej kontroli astmy; we wszystkich podano, że brak kontroli astmy występuje u 5% chorych, a publikacji *Lis 2009* podano zakres dla tego parametru wynoszący 2-5%.

1.1.3.1.9 Astma IgE zależna i zakres stężenia wyjściowego IgE całkowitego

Następnym parametrem definiującym populację kwalifikującą się do leczenia omalizumabem była konieczność korelacji wystąpienia astmy alergicznej z poziomem przeciwciał IgE, które w przypadku tego leku powinny się zawierać w przedziale 30-1500 j.m./ml. W wyniku przeglądu literatury odnaleziono trzy publikacje (*Gergen 2009, Lee 2006, Gaga 2005*), których autorzy podają częstości astmy IgE-zależnej wśród osób z astmą alergiczną. *Lee 2006* to publikacja prezentująca wyniki badania TENOR; spośród 2 656 badanych osób 67,13% miało astmę alergiczną IgE-zależną. We wspomnianym wyżej amerykańskim badaniu NHANES 2005-2006 (*Gergen 2009*) stwierdzono, że 62,1% chorych z astmą wykazuje obecność astmy alergicznej związanej z IgE. Natomiast w badaniu ENFUMOSA (*Ga-*

ga 2005) obecność astmy alergicznej IgE-zależnej zaobserwowano u 56,6% badanych. W badaniu Lee 2006 21,3% chorych miało stężenie wyjściowe IgE poniżej dolnej granicy 30 j.m./ml, a dalsze 11,5% - stężenie powyżej 700 j.m./ml.

1.1.3.2 Porównywane scenariusze i rozważane warianty analizy

W analizie wpływu na budżet rozpatrywano i porównano koszty w dwóch scenariuszach: aktualnym i nowym (prognozowanym).

Scenariusz aktualny przedstawia aktualny status finansowania leczenia omalizumabem, tj. brak systemowej refundacji w ramach programu lekowego (potencjalnie omalizumab może być finansowany u pewnej liczby chorych poprzez system oparty na Jednorodnych Grupach Pacjentów JGP, jednak w analizie przyjęto konserwatywne założenie, iż pacjent nie ponosi obecnie żadnych kosztów terapii tym lekiem). Według najbardziej aktualnych danych sprzedażowych otrzymanych od Podmiotu Odpowiedzialnego, w lutym 2012 roku leczenie omalizumabem otrzymało ■■■ pacjentów zużywających miesięcznie średnio 2,07 ampułek 150 mg (zob. *Tabela 3*).

Tabela 3. Aktualny rozkład zużycia ampułek Xolair (dane za luty 2012 r.).

Liczba ampułek / miesiąc	1	2	3	4	5	6	łącznie
Liczba pacjentów stosujących daną liczbę ampułek / miesiąc	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Średnia liczba ampułek / pacjenta/miesiąc	■■■ = 2,07						

Sprzedaż jednostkowa preparatu Xolair® w lutym 2012 roku wyniosła ■■■ opakowania (ampulek 150 mg), natomiast średnia miesięczna liczba sprzedanych opakowań omalizumabu w 2011 roku wyniosła ■■■ (■■■ ampułek / rok). Ilość sprzedanych opakowań nie uległa znaczącej zmianie w stosunku do 2008 roku (■■■ ampułek / rok), 2009 roku (■■■ ampułki / rok) i 2010 roku (■■■ ampułek / rok). Biorąc pod uwagę brak wyraźnego trendu dla sprzedaży omalizumabu, w scenariuszu aktualnym założono stałą liczbę sprzedanych opakowań leku Xolair® w najbliższych dwóch latach. W oparciu o przytoczone dane sprzedażowe przyjęto, że w aktualnym scenariuszu sprzedawanych jest ■■■ ampułek rocznie (średnia sprzedaż z 2011 roku), przy czym miesięczna liczba ampułek zużywanych na pacjenta wynosi średnio 2,07. Odpowiada to liczbie ok. ■■■ pacjentów leczonych jednocześnie omalizumabem. Zużycie leku Xolair® w scenariuszu aktualnym jest niższe od przyjętego w scenariuszu nowym dla programu lekowego (zob. Rozdział 1.1.3.3) z uwagi na utrudniony dostęp do leczenia pacjentów wymagających więcej niż jednej ampułki omalizumabu.

Scenariusz nowy zakłada wprowadzenie programu leczenia omalizumabem pacjentów z astmą alergiczną o ciężkim przebiegu, finansowanego systemowo z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. W kolejnych latach realizacji programu stopniowo kwalifikowana jest pewna liczba nowych pacjentów, a ponieważ maksymalny czas trwania terapii omalizumabem określony w programie wynosi 2 lata, część pacjentów włączonych do programu w pierwszym roku będzie kontynuować leczenie w roku następnym. Rejestr Astmy Ciężkiej Alergicznej (prowadzony pod patronatem Programu PO-LASTMA) 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.

Analizę przeprowadzono w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, w zależności od prognozowanej liczby pacjentów leczonych w programie.

Wariant podstawowy

W wariantcie podstawowym analizy założono, że w pierwszym pełnym roku realizacji programu lekowego leczeniem zostanie objętych 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. ok. 764 osób) kontynuują leczenie omalizumabem, a 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).

Wariant minimalny

W wariantcie minimalnym analizy założono, że w pierwszym pełnym roku realizacji programu lekowego leczeniem zostanie objętych 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 założono, że w drugim roku programu leczeni 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 wariantcie maksymalnym założono – podobnie jak w wariantcie podstawowym, że 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. Oznacza to, że w miejsce pacjentów przerywających leczenie z powodu braku odpowiedzi, do programu włączani będą nowi pacjenci w tej samej liczbie.

1.1.3.3 Perspektywa analizy i parametry kosztowe

Biorąc pod uwagę pełne finansowanie preparatu Xolair® z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej perspektywy płatnika (współpłacenie za leki). W analizie wyodrębniono następujące kategorie kosztów: nabycia i podania preparatu Xolair, koszty farmakoterapii standardowej, diagnostyki/monitorowania terapii oraz leczenia zaostżeń. Cykliczne koszty leczenia pojedynczego pacjenta w okresach 4-tygodniowych obliczono w modelu ekonomicznym opisanym w ramach przeprowadzonej równoległej analizy kosztów-użyteczności omalizumabu (██████████). Z uwagi na krótki horyzont czasowy analizy, w kalkulacjach kosztów nie uwzględniano zgonów. W analizie nie dyskontowano kosztów.

1.1.3.3.1 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych

W analizie przyjęto aktualnie obowiązujące reguły finansowania leków i świadczeń opieki zdrowotnej, opierając się na następujących aktach prawnych podpisanych przez Prezesa NFZ:

- Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) ;
- Zarządzenie Nr 96/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna;
- Zarządzenie Nr 37/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 czerwca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne;

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.

Wyceny jednostkowej punktu dokonano na podstawie danych *Informatora o Umowach NFZ* wykorzystując umowy za rok 2012 (<https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>).

1.1.3.3.2 Koszty uwzględnione w analizie wpływu na budżet

W analizie uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych związanych z leczeniem pacjentów z ciężką przewlekłą astmą, ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów (w przypadku współpłacenia za leki) podczas leczenia standardowego oraz w ramach programu lekowego z udziałem omalizumabu:

- 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 analizie przyjęto (na podstawie danych *Informatora o Umowach NFZ*), że jeden punkt rozliczeniowy umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami, w przypadku wyceny świadczeń szpitalnych oraz świadczeń wykonywanych w ramach programu lekowego, wynosi 52 zł. Wycenę punktu NFZ w przypadku świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej uzyskano z *Informatora o Umowach NFZ* jako średnia z umów w tym zakresie, zawartych w 2012 roku przez NFZ ze świadczeniodawcami, ważoną wielkością poszczególnych kontraktów. Poszczególne elementy kosztów uwzględnionych w analizie omówiono w kolejnych podrozdziałach.

Poszczególne elementy kosztów uwzględnionych w analizie omówiono w kolejnych podrozdziałach.

1.1.3.3.3 Uzasadnienie wniosku o utworzenie odrębnej grupy limitowej

Zgodnie z przyjętymi w Polsce wytycznymi GINA – Światowa strategia zapobiegania, leczenia i prewencji astmy (*GINA 2011*), w grupie chorych spełniających kryteria przedstawione w definicji populacji docelowej, należy zastosować leczenie w stopniu 5. Terapia taka polega na dołączeniu do wziewnych leków z grupy LABA oraz glikokortykosteroidów wziewnych w dużej dawce, doustnych glikokortykosteroidów w małej dawce oraz, jako leczenia uzupełniającego, przeciwciał anti-IgE (*GINA 2011*).

W związku z odmienną aktywnością doustnych i/lub wziewnych glikokortykosteroidów i omalizumabu powodującą różnice wrażliwości pacjentów na terapię, u chorych których terapia glikokortykosteroidami nie była wystarczająca dołączenie przeciwciał anti-IgE do terapii pozwala na lepszą kontrolę objawów astmy. Co więcej, w Polsce żaden z leków wspomagających leczenie astmy nie jest refundowany w ramach programu lekowego. Zasadne zatem wydaje się utworzenie odrębnej grupy limitowej dla omalizumabu.

1.1.3.3.4 Koszty omalizumabu

W chwili obecnej, omalizumab nie jest technologią refundowaną przez NFZ. Istnieją jednak przesłanki mówiące o tym, że leczenie produktem Xolair® może być finansowane w ramach hospitalizacji 3-dniowej z rozpoznaniem według klasyfikacji ICD-10 „Dychawica oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn uczuleniowych”. Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2012 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne rozpoznanie jest to przypisane do grupy D10 (dychawica oskrzelowa) wycenionym na 49 punktów, co przy obecnej wycenie (52 zł za punkt) daje jednorazowy koszt podania omalizumabu w wysokości 2 548 zł. Jednak wobec braku silnych dowodów na poparcie powyższej tezy, przyjęto konserwatywnie założenie, iż płatnik nie ponosi kosztów leczenia omalizumabem w scenariuszu aktualnym. Założenie to chroni budżet płatnika zawiązując koszty inkrementalne.

Cena zbytu netto preparatu Xolair® dla scenariusza prognozowanego (omalizumab finansowany w ramach programu lekowe) została dostarczona przez Podmiot Odpowiedzialny wynosi [REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO]
[REDAKTOWANO] za opakowanie zawierające 150 mg omalizumabu oraz [REDAKTOWANO] za opakowanie zawierające 75 mg omalizumabu. Uwzględniając VAT (8%) oraz zakładając marżę hurtową na poziomie 6%, przyjęta w analizie cena hurtowa brutto za jednostkowe opakowanie 150 mg leku Xolair® wynosi [REDAKTOWANO] (za opakowanie 75 mg). Zgodnie z oszacowaniem Podmiotu Odpowiedzialnego w analizie przyjęto, że udziały poszczególnych dawek leku wynoszą: [REDAKTOWANO] dla dawki 150 mg oraz [REDAKTOWANO] dla dawki 75 mg. Na podstawie przedstawionych udziałów oszacowano średni koszt 1 mg omalizumabu [REDAKTOWANO] który następnie zastosowano w opracowanej analizie. W analizie założono, iż utworzenie programu lekowego będzie możliwe począwszy od [REDAKTOWANO] i przyjęto marżę hurtową obowiązującą w tym roku według zapisów ustawy refundacyjnej (Ustawa/05/2011). Zgodnie z podejściem konserwatywnym marża ta została utrzymana na tym samym poziomie w drugim roku refundacji (według zapisów ustawy zostanie ona docelowo obniżona do [REDAKTOWANO]). Prowadzi to do nieznacznego przeszacowania kosztów refundacji omalizumabu.

Tabela 4. Cena jednostkowa za opakowanie preparatu Xolair®.

Opakowanie	Cena ex-factory	Ex-factory + VAT	Cena hurtowa brutto	Udziały poszczególnych dawek leku
Omalizumab (Xolair) 150 mg	██████	██████	██████	██████
Omalizumab (Xolair) 75 mg	██████	██████	██████	██████

Właściwą dawkę omalizumabu oraz częstość jej podawania określa się na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego z dn. 17 lutego 2010 r. (*ChPL Xolair*), każdorazowa dawka preparatu Xolair wynosi od 75 do 600 mg w 1 do 4 wstrzyknięciach. W praktyce dawkowanie ustala się w oparciu o tabelę z przelicznikami dawek w zależności od wyróżnionych kategorii stężenia IgE oraz masy ciała chorego. Schemat dawkowania omalizumabu stosowany u osób w wieku od 6 lat, zaczerpnięty z Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Xolair*), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Dawki preparatu Xolair (w miligramach/dawkę) podawane 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	
>600-700	300	225	225	300	375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600	NIE PODAWAĆ – dane dotyczące zalecanej dawki niedostępne				
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

Lek podawany co 4 tygodnie

Lek podawany co 2 tygodnie

Zużycie omalizumabu podczas leczenia przewlekłej ciężkiej astmy w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta obliczono w oparciu o odsetki pacjentów stosujących poszczególne dawki omalizumabu w badaniu *INNOVATE* (Humbert 2005). Dane o zużytych zasobach z badania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 6. Dawkowanie leku Xolair w badaniu INNOVATE.

Kategoria dawkowania	Dawkowanie	Odsetek pacjentów w badaniu <i>INNOVATE</i> (n/N)
Bardzo wysokie	375 mg dwa razy w miesiącu	10,5% (22 / 209)
Wysokie	300 mg dwa razy w miesiącu	17,2% (36 / 209)
Pośrednie	225 mg dwa razy w miesiącu	19,1% (40 / 209)
Niskie	300 mg raz w miesiącu	32,1% (67 / 209)
Bardzo niskie	150 raz w miesiącu	21,1% (44 / 209)

W badaniu *INNOVATE*, jak również w innych badaniach uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej [REDAKTOWANE] maksymalna dawka preparatu Xolair wynosiła 375 mg. Rozszerzenie granicy dopuszczalnego wyjściowego stężenia IgE z zakresu 30-700 j.m./ml do 30-1500 j.m./ml oraz wynikające z niego zwiększenie maksymalnej dawki z 375 mg do 600 mg wprowadzono dopiero w aktualizacji Charakterystyki Produktu Leczniczego z dnia 17.02.2010 roku. Obecnie nie ma wiarygodnych danych oraz prognoz odnośnie przewidywanego rozkładu zużycia leku w populacji według nowego schematu dawkowania.

Jak wspomniano poprzednio (zob. Rozdział 1.1.3.2), średnie zużycie omalizumabu w scenariuszu aktualnym obliczono w oparciu o aktualne dane sprzedażowe preparatu Xolair® otrzymane od Podmiotu Odpowiedzialnego. Liczba zużywanych ampułek w scenariuszu aktualnym wynosi 2,1 (zob. *Tabela 3* w Rozdziale 1.1.3.2) i jest niższa od oszacowanej dla programu lekowego na podstawie badania *INNOVATE* (średnio 2,64 ampułki).

W analizie przyjęto, że płatnik finansuje w ramach programu substancję czynną w ilości podanej pacjentowi (w miligramach). Założenie to odpowiada zasadom finansowania leków stosowanych w programach lekowych, zgodnie z którymi rozliczeniu z Narodowym Funduszem Zdrowia podlega jedynie część leku podana pacjentowi (NFZ 10/2012).

Przyjęto, że podanie omalizumabu w ramach programu lekowego będzie rozliczane poprzez świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (kod świadczenia

czenia 5.08.07.0000004) o wycenie 2 punktów, tj. 104 zł, zgodnie z Katalogiem świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe) (NFZ 27/2012).

Kalkulację średniego kosztu omalizumabu (koszty zakupu i podania leku) w przeliczeniu na okres 4 tygodni i jednego roku leczenia w programie w oparciu o powyższe założenia analizy podstawowej przedstawiono w tabeli.

Tabela 7. Kalkulacja średniego kosztu stosowania omalizumabu w przeliczeniu na 1 pacjenta.

Dawkowanie	Odsetek pacjentów w badaniu INNOVATE	Koszt / 4 tyg. [zł]
375 mg dwa razy w miesiącu	10,53%	████████
300 mg dwa razy w miesiącu	17,22%	████████
225 mg dwa razy w miesiącu	19,14%	████████
300 mg raz w miesiącu	32,05%	████████
150 raz w miesiącu	21,06%	████████
Średni ważony koszt / 4 tygodnie	100%	████████
Średni koszt roczny		████████

Przyjęty w analizie podstawowej średni koszt leczenia omalizumabem (uwzględniający koszt nabycia i podania leku) w okresie czterech tygodni wynosi ██████████ na pacjenta, a koszt leczenia przez okres pełnego roku ██████████. Koszt ten obliczono w oparciu o wycenę omalizumabu za miligram, uwzględniając ilość substancji podaną pacjentowi.

W ramach analizy wrażliwości wykorzystano polskie dane o zużyciu leku w rzeczywistej praktyce klinicznej, przedstawiające liczby pacjentów leczonych omalizumabem w 2009 roku w ośrodku ██████████ (N = 18) w podziale na ilość otrzymywanych miesięcznie ampułek preparatu Xolair (dane dostarczone przez firmę Novartis). Odsetki te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Dawkowanie leku Xolair – dane z ośrodka ██████████ za 2009 rok.

Liczba ampułek Xolair 150 mg na miesiąc terapii	Liczba leczonych (n) / liczba wszystkich pacjentów (N)	Odsetek leczonych
1	5 / 18	27,8%
2	5 / 18	27,8%
3	0 / 18	0,0%

Liczba ampułek Xolair 150 mg na miesiąc terapii	Liczba leczonych (n) / liczba wszystkich pacjentów (N)	Odsetek leczonych
4	5 / 18	27,8%
5	3 / 18	16,7%

Obliczony analogicznie jak powyżej średni koszt leczenia omalizumabem (uwzględniający koszt nabycia i podania leku) w okresie czterech tygodni wynosi [REDACTED] na pacjenta, tj. [REDACTED] w okresie jednego roku.

Koszt omalizumabu obliczony na podstawie danych polskich jest o 5% wyższy od przyjętego w analizie podstawowej. Podobne średnie zużycie w badaniu *INNOVATE* oraz w grupie pacjentów leczonych w ośrodku polskim wskazuje, że wartości przyjęte w analizie mogą być uznane za reprezentatywne także dla populacji objętej leczeniem w ramach programu lekowego. Wyboru badania *INNOVATE* jako podstawowego źródła danych o zużyciu omalizumabu w modelu dokonano z uwagi na:

- znacznie większą próbę (N = 209) w badaniu *INNOVATE* w porównaniu z danymi polskimi (N = 18), zapewniającą mniejszą niepewność oszacowań
- spójność z analizą ekonomiczną [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

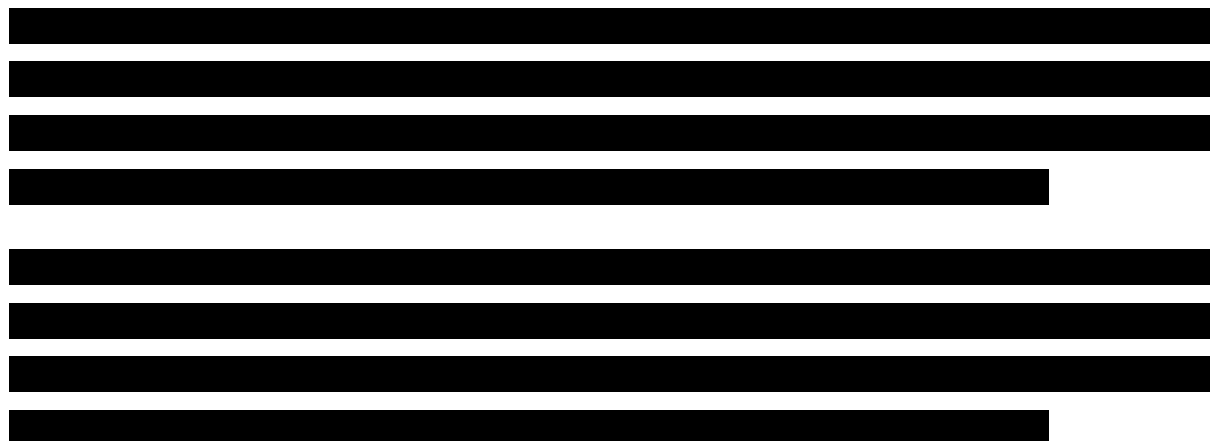
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



1.1.3.3.6 Koszty farmakoterapii standardowej

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi dla omalizumabu w krajach Unii Europejskiej, aktualna optymalna terapia standardowa przed włączeniem do leczenia uzupełniającego omalizumabu obejmuje wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów (ICS) wraz z długo działającymi beta2-agonistami (LABA). Wielu pacjentów z ciężką niekontrolowaną astmą wymaga ponadto zastosowania jednego lub wielu dodatkowych leków kontrolujących przebieg choroby, w tym preparatu teofiliny o przedłużonym działaniu, leków przeciwleukotrienowych i/lub steroidów systemowych (doustnych).

Odsetek stosowania poszczególnych rodzajów leków w terapii ciężkiej astmy dla kohorty rozważanej w modelu zaczerpnięto z wyjściowej charakterystyki połączonych grup badania *INNOVATE* (Tabela 9). Badanie *INNOVATE* obejmowało populację zgodną ze wskazaniami do stosowania omalizumabu zarejestrowanymi w krajach europejskich, zatem stosowane w badaniu leczenie standardowe odzwierciedla terapię stosowaną w rzeczywistej praktyce w populacji docelowej dla omalizumabu.

Tabela 9. Odsetki stosowania leczenia standardowego na podstawie badania INNOVATE .

Grupa leków *	Częstość stosowania
Kortykosteroidy wziewne (ICS)	100%
Długo działający beta2-agoniści (LABA)	100%
Leki przeciwleukotrienowe	34,8%
Ksantyny (teofilina o przedłużonym działaniu)	27,4%
Doustne steroidy (leczenie ciągłe)	21,7%

* Dodatkowo 1% pacjentów w badaniu *INNOVATE* stosowało doustny beta2-mimetyk; jako, że preparaty doustne beta2-agonistów są stosowane w leczeniu astmy jedynie w wyjątkowych przypadkach, tej grupy leków nie uwzględniono w analizie kosztów.

Ponadto pacjenci włączeni do badania *INNOVATE* mogli przyjmować w razie konieczności „na ratunek” krótko działające beta2-mimetyki. W analizie założono, że pacjenci z ciężką astmą wymagają codziennego stosowania doraźnie szybko działającego beta2-mimetyku w łącznej dawce dobowej na poziomie DDD (800 µg salbutamolu).

Dzienne dawki leków przyjęto w oparciu o dawkowanie w badaniach klinicznych, wytyczne bądź założono dawkę dobową równą DDD. Na podstawie średniego wyjściowego zużycia wziewnych kortykosteroidów w grupie kontrolnej w badaniu *INNOVATE* przyjęto, że dobową dawkę ICS wynosi 2 300 µg równoważnika dipropionianu beklometazonu (BDP). Dawki równoważne określono na podstawie raportu GINA (GINA 2011). Założono przy tym, że wziewny kortykosteroid oraz LABA będą podawane w oddzielnych inhalatorach. Dawki dzienne uwzględnione w analizie dla kortykosteroidów wziewnych zostały określone na podstawie wyników regresji liniowej z danych raportu GINA (GINA 2011) lub, jeśli wyznaczone wartości były większe niż dawka maksymalna uwzględniona w CHPL poszczególnych substancji, do obliczeń przyjęto dopuszczalną dawkę maksymalną. Przyjęte w analizie dawkowanie poszczególnych substancji z grupy kortykosteroidów wziewnych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przyjęte w obliczeniach dawki kortykosteroidów wziewnych.

Kortykosteroidy wziewne	Dawki - GINA 2011 (regresja liniowa oparta o końce przedziałów dawkowania)	Dawki maksymalne uwzględnione w CHPL	Przyjęta dawka dzienna
Beclomethasone dipropionate - CFC	2300	-	2300
Beclomethasone dipropionate - HFA	1150	2000	1150
Budesonide	1840	1600	1600
Ciclesonide	1467	1280	1280
Fluticasone propionate	1150	2000	1150
Mometasone furoate	920	800	800

Do obliczeń średnich kosztów farmakoterapii standardowej przyjęto ceny preparatów zważone wielkością sprzedaży ich dawek. Sprzedaż dawek określono na podstawie liczby sprzedanych opakowań dostępnych w sprawozdaniach NFZ z 2012 roku oraz założonej dawki z badania *INNOVATE* lub maksymalnych dawek DDD stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym.

Ceny jednostkowe preparatów leczniczych zaczerpnięto z wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych według stanu na

dzień 01.07.2012 r. Średnie koszty w przeliczeniu na dzień dla każdej z rozważanych grup leków przeciwastmatycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Dzielne koszty leków stosowanych w terapii standardowej ciężkiej przewlekłej astmy.

Grupa leków	Grupa limitowa	Średni koszt dawki - dla grupy* - perspektywa poszerzona płatnika (NFZ+pacjent)	Średni koszt dawki - dla grupy* - perspektywa płatnika publicznego (NFZ)	Średni koszt dawki - dla grupy* ważony odsetkiem leczonych - perspektywa poszerzona płatnika (NFZ+pacjent)	Średni koszt dawki - dla grupy* ważony odsetkiem leczonych - perspektywa płatnika publicznego (NFZ)
SABA (wziewne beta2-mimetyki krótkodziałające)	197.1	0,60 zł	0,38 zł	0,60 zł	0,38 zł
LABA (wziewne beta2-mimetyki długodziałające)	198.0	2,22 zł	1,96 zł	2,22 zł	1,96 zł
ICS (glikokortykosteroidy wziewne)	200.1-200.4	6,04 zł	4,77 zł	6,04 zł	4,77 zł
Ksantyny	203.0	0,41 zł	0,18 zł	0,11 zł	0,05 zł
leki przeciwleukotrienowe	204.0	1,85 zł	0,89 zł	0,64 zł	0,31 zł
OCS (glikokortykosteroidy doustne)	81.2 – 81.6	0,60 zł	0,38 zł	0,13 zł	0,08 zł

* ważona liczbą sprzedanych dawek

Średni dzienny koszt farmakoterapii standardowej w przewlekłej ciężkiej astmie w perspektywie poszerzonej płatnika, obliczony jako suma iloczynów dziennego kosztu oraz odsetka stosowania leków z poszczególnych kategorii leków, wynosi 9,74 zł, a w przeliczeniu na terapię miesięczną – 296,26 zł. Średni koszt w perspektywie płatnika publicznego wynosi odpowiednio 7,55 zł oraz 229,65 zł. Dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 12. Kalkulacja kosztów miesięcznych farmakoterapii standardowej ciężkiej przewlekłej astmy.

Grupa leków	Odsetek leczonych	Koszt / dzień (NFZ)	Koszt ważony (koszt dzienny × odsetek leczonych) (NFZ)	Koszt / dzień (NFZ+pacjent)	Koszt ważony (koszt dzienny × odsetek leczonych) (NFZ+pacjent)
Kortykosteroidy wziewne (ICS)	100%	0,38 zł	0,38 zł	0,60 zł	0,60 zł
Długo działający beta2-agoniści (LABA)	100%	1,96 zł	1,96 zł	2,22 zł	2,22 zł
Leki przeciwleukotrienowe	34,8%	4,77 zł	4,77 zł	6,04 zł	6,04 zł

Grupa leków	Odsetek leczonych	Koszt / dzień (NFZ)	Koszt ważony (koszt dzienny × odsetek leczonych) (NFZ)	Koszt / dzień (NFZ+pacjent)	Koszt ważony (koszt dzienny × odsetek leczonych) (NFZ+pacjent)
Ksantyny (teofilina o przedłużonym działaniu)	27,4%	0,18 zł	0,05 zł	0,41 zł	0,11 zł
Szybko działający beta2-agoniści (SABA)	100%	0,89 zł	0,31 zł	1,85 zł	0,64 zł
Doustne steroidy (leczenie ciągłe)	21,7%	0,38 zł	0,08 zł	0,60 zł	0,13 zł
SUMA (koszt / dzień)		8,56 zł	7,55 zł	11,72 zł	9,74 zł
SUMA (koszt / miesiąc)		260,37 zł	229,65 zł	356,48 zł	296,26 zł

Przyjęto, że standardowe leki przeciwastmatyczne będą przepisywane pacjentowi podczas rutynowej wizyty odbywanej raz na trzy miesiące i rozliczanej w ramach ambulatoryjnego świadczenia specjalistycznego w zakresie alergologii lub gruźlicy/chorób płuc. Biorąc pod uwagę średnią cenę punktu rozliczeniowego dla świadczeń ambulatoryjnych w zakresie alergologii (9,11 zł) oraz świadczeń w zakresie leczenia gruźlicy i chorób płuc (9,49 zł) z umów zawartych przez NFZ ze świadczeniodawcami na 2012 r. (*Informator o Umowach NFZ*). Liczbę wizyt w terapii standardowej określono na 4 wizyty rocznie. Założono, że wizyty odbywają się w celu kontroli i przepisania leków, nie wymagająca kosztownych badań specjalistycznych. Wobec powyższego wartość punktową każdej wizyty przyjęto jako średnią z wartości punktowych dotyczących wizyt 1-go i 2-go stopnia na podstawie Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Szacunkowa wycena punktowa wizyty w terapii standardowej to 5,25 pkt. Przyjęty w modelu uśredniony koszt porady specjalistycznej (o wartości 5,25 punktów rozliczeniowych) wynosi 48,82 zł.

W analizie wpływu na budżet nie rozważano możliwości potencjalnego zmniejszenia intensywności leczenia kontrolującego chorobę oraz redukcji zużycia doraźnych leków rozszerzających oskrzela. Bardziej szczegółową dyskusję tego zagadnienia przedstawiono w analizie kosztów-użyteczności

1.1.3.3.7 Koszty zaostrzeń astmy

Sposób postępowania w zaostrzeniu astmy (tj. miejsce leczenia i stosowane leki) zależy od wielu czynników, w tym od ciężkości astmy, ciężkości zaostrzenia (zaostrzenia lekkie, umiarkowane lub ciężkie), szybkości nasilania objawów (rozwijające się powolnie lub gwałtownie) oraz obecności czynników ryzyka zgonu z powodu astmy (*GINA 2011, Matolepszy 2006, Kowal 2007*).

Pacjenci stanowiący populację docelową dla omalizumabu należą do grupy wysokiego ryzyka zgonu z powodu astmy, a – jak wskazują wytyczne GINA – w przypadku zaostrzenia choroby z obecnością czynników ryzyka zgonu wymagają interwencji lekarskiej. W związku z tym założono, że każdy epizod istotnego klinicznie zaostrzenia jest leczony w warunkach ambulatoryjnych bądź szpitalnych.

Zidentyfikowano trzy publikacje opisujące analizę kosztów zaostrzeń astmy w Polsce: *Plisko 2003*, *Kokot 2004* (badanie COAX) oraz *Nowak 2008*. Poniżej przedstawiono pokrótce metodykę tych badań oraz uzyskane wyniki. Koszty zaostrzeń astmy w badaniach szacowano oddzielnie dla warunków szpitalnych i ambulatoryjnych, natomiast nie obliczano kosztów w podziale na ciężkość zaostrzenia.

Analiza *Plisko 2003*, publikowana w postaci abstraktu konferencyjnego, miała na celu ocenę kosztów bezpośrednich zaostrzeń astmy w warunkach pełnej hospitalizacji oraz na oddziale pomocy doraźnej, w oparciu o dane ankietowe pochodzące z czterech szpitali w Małopolsce. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz świadczeniodawcy. Oszacowany średni koszt leczenia w warunkach hospitalizacji wyniósł 3 190,61 zł, przy założeniu autorów, że średnia długość pobytu na oddziale szpitalnym wynosi 10 dni. Średni koszt leczenia na oddziale pomocy doraźnej wyniósł natomiast 172,60 zł/osobodzień.

W badaniu COAX (*Cost of Asthma Exacerbations*) obliczono średni koszt zaostrzeń astmy oskrzelowej oddzielnie w warunkach ambulatoryjnych oraz w warunkach szpitalnych, w oparciu o dwa niezależne prospektywne badania obserwacyjne zrealizowane w 2001 roku w Polsce. Ocenę kosztów przeprowadzono z perspektywy płatnika (koszty bezpośrednie) oraz z perspektywy społecznej (z uwzględnieniem kosztów pośrednich). W analizie uwzględniono następujące rodzaje zużytych zasobów: wizyty u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, porady specjalistyczne, wizyty w oddziale izby przyjęć, ilość i czas trwania hospitalizacji, udział pomocy doraźnej, koszty leków, badań diagnostycznych, zastosowania urządzeń medycznych. Do badania kwalifikowano chorych z dowolnym stopniem ciężkości astmy, powyżej 16 roku życia, zgłaszających się na wizytę ambulatoryjną lub hospitalizowanych z powodu zaostrzenia astmy. Łącznie analizowano 116 epizodów zaostrzeń leczonych ambulatoryjnie oraz 123 epizody wymagające hospitalizacji. Całkowity koszt bezpośredni leczenia zaostrzenia w warunkach ambulatoryjnych wyniósł 247,00 zł (95% CI: 224,30 zł; 269,90 zł), z czego koszt farmakoterapii stanowił 38,3% kosztów całkowitych. Koszty z perspektywy społecznej, obejmujące zarówno koszty bezpośrednie i pośrednie wyniosły 583,50 zł (95% CI: 458,20 zł; 731,90 zł) u chorych leczonych ambulatoryjnie. Analogicznie, koszt bezpośredni leczenia zaostrzenia w warunkach hospitalizacji wyniósł 3 988,30 zł (95% CI: 3 510,80 zł; 4 462,10 zł), z czego 20,1% stanowiły koszty leków. Uwzględniając koszty pośrednie, całkowity koszt zaostrzenia leczonego szpitalnie wynosi 4 427,80 zł (95% CI: 3 923,90 zł; 4 964,70 zł).

Badanie *Nowak 2008* stanowiło retrospektywną analizę kosztów leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej w warunkach szpitalnych u pacjentów pediatrycznych, na podstawie dokumentacji medycznej 40 pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia astmy oskrzelowej w roku 2004. W analizie kosztów bezpośrednich leczenia uwzględniono koszty leków i urządzeń do ich podawania, koszty badań diagnostycznych, konsultacji specjalistycznych oraz koszty stałe hospitalizacji. Koszty oszacowano na podstawie cennika Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu oraz dane rynkowe z 2004 r. Średni koszt bezpośredni leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci w warunkach szpitalnych wyniósł 2 540,39 zł, z czego 74% stanowiły koszty stałe hospitalizacji, a 5,7% – leki.

W analizie założono, że pacjenci z lekkim/umiarkowanym zaostrzeniem są leczeni ambulatoryjnie, a chorzy z zaostrzeniem ciężkim – w warunkach szpitalnych (*Plisko 2003*). Przyjęto, że hospitalizacja związana z zaostrzeniem astmy będzie rozliczana poprzez grupę „D10 – Dychawica oskrzelowa” w ramach systemu opartego na Jednorodnych Grupach Pacjentów (NFZ 11/2012). Wartość punktowa hospitalizacji rozliczanej w ramach grupy D10 wynosi 49, a maksymalna liczba dni pobytu finansowana grupą jest równa 19. Według danych pochodzących z Ogólnopolskiego Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej (BChSzp 2008), średni czas pobytu pacjenta w szpitalu z powodu astmy (kody ICD-10: J45 – Astma i J46 – Stan astmatyczny) wyniósł 7,6 dni w 2008 roku. Podobnie, rozkład realnego czasu hospitalizacji dla tej grupy JGP D10 wskazuje, że jedynie marginalny odsetek pacjentów przekracza limitowaną liczbę dni pobytu finansowaną grupą. W związku z tym założono, że leczenie każdego epizodu zaostrzenia w warunkach hospitalizacji będzie kosztować 49 punktów (punkt – 52 zł), tj. 2 548 zł.

Zawarte w wytycznych algorytmy leczenia zaostrzeń astmy dopuszczają wiele możliwych ścieżek postępowania w zależności od ciężkości zaostrzenia oraz obecności czynników ryzyka. Generalnie postępowanie ambulatoryjne w zaostrzeniu obejmuje zastosowanie krótko działającego wziewnego β_2 -mimetyku (także w nebulizacji), tlenoterapii oraz doustnych kortykosteroidów. Z uwagi na różnorodność rodzaju leków, dawkowania oraz czasu trwania farmakoterapii zaostrzeń w zależności od indywidualnych czynników, oszacowanie kosztów zaostrzenia w oparciu o ustaloną pojedynczą ścieżkę leczenia mogłoby nie oddawać średniej wartości w populacji. W związku z tym w niniejszej analizie wykorzystano oszacowany w badaniu *COAX* koszt bezpośredni leczenia zaostrzeń astmy w warunkach ambulatoryjnych. Zaletą wykorzystania danych pochodzących z badania kosztów w reprezentatywnej próbie chorych jest uwzględnienie rzeczywistego rozkładu wielkości rodzaju i zużywanych zasobów, trudnego do oszacowania z uwagi na złożoność sposobu postępowania oraz jego uwarunkowanie indywidualnymi czynnikami.

Ponieważ w badaniu COAX posługiwano się cenami wg stanu z 2001 roku, koszt skorygowano na potrzeby analizy o wskaźnik cen (inflacji), skumulowany z lat 2002-2011. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych zaczerpnięto z publikowanych materiałów Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2011a). Ostatecznie, koszt ambulatoryjnego leczenia zaostrzeń astmy wynosi 320,32 zł (koszt uzyskany w badaniu COAX równy 247 zł pomnożony przez wskaźniki cen z lat 2002-2011, łącznie 29,7%).

Podsumowując, przyjęty w analizie podstawowej koszt leczenia pojedynczego epizodu ciężkiego zaostrzenia wynosi 2 548 zł, a koszt leczenia zaostrzenia lekkiego – 320,32 zł.

1.1.3.3.8 Diagnostyka i monitorowanie leczenia

Zgodnie z projektem programu leczenia omalizumabem pacjentów z astmą alergiczną o ciężkim przebiegu, monitorowanie skuteczności leczenia będzie odbywać się w ramach całościowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia, w tym oceny odpowiedzi przeprowadzanej przez lekarza (GETE) w oparciu o wszelkie dostępne informacje: wywiad z pacjentem, kluczowe elementy oceny (test kontroli astmy – ACT, zaostrzenia astmy) i pomocnicze elementy oceny (pomiar czynności płuc, ocena objawów astmy, ilość przyjętych dawek leku „na ratunek” i nieplanowane korzystanie z pomocy lekarskiej). Pierwsza ocena całościowa następuje po 16 tygodniach leczenia, a następne – w razie kontynuacji leczenia – po 52 i 104 tygodniach (wizyta kończąca udział w programie). Wizyty te będą rozliczane w ramach świadczenia wykonywanego w trybie ambulatoryjnym, związanego z wykonaniem programu (kod świadczenia 5.08.06.0000004) o wycenie 2 punktów, tj. 104 zł (NFZ 10/2012).

Dodatkowo dla programu przewidziano ryczałt za diagnostykę realizowany na okres kontraktu (1 rok). Ponieważ Narodowy Fundusz Zdrowia nie kontraktuje oddzielnie wykonywania poszczególnych badań diagnostycznych (z wyjątkiem wąskiej grupy ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych – ASDK), wartość ryczałtu oszacowano w oparciu o ceny rynkowe za badania diagnostyczne, zaczerpnięte z najaktualniejszych, publikowanych *online* cenników wybranych świadczeniodawców za badania laboratoryjne i diagnostyczne. W oparciu o złożony przez Podmiot Odpowiedzialny projekt programu lekowego leczenia omalizumabem pacjentów z astmą alergiczną ciężkim przebiegu założono, że w okresie rozliczeniowym wykonywane są (poza wywiadem lekarskim) następujące badania diagnostyczne:

- Badanie IgE całkowite celem kwalifikacji do programu i określenia dawki leku (1x);
- Punktowy test skórny lub test *in vitro* (oznaczenie swoistej IgE w surowicy) w panelu alergenów oddechowych celem potwierdzenia uczulenia na minimum jeden wziewny alergen całoroczny (1x);

- Badania morfologiczne i biochemiczne podczas kwalifikacji do leczenia: stężenie kreatyniny w surowicy, OB, mocznik, białko C-reaktywne (CRP), aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), aminotransferaza alaninowa (AlAT);
- Spirometria z próbą rozkurczową podczas kwalifikacji do programu, a następnie spirometria prosta przed każdym podaniem leku zgodnie z harmonogramem dawkowania; biorąc pod uwagę rozkład schematów dawkowania omalizumabu w populacji (47% otrzymuje lek co 2 tygodnie, a 53% - co 4 tygodnie; zob. *Tabela 6*), u pacjenta kontynuującego leczenie omalizumabem przez okres jednego roku wykonanych będzie średnio 19 spirometrii przed podaniem leku.

Koszty jednostkowe badań diagnostycznych i laboratoryjnych przyjęte do obliczenia ryczałtu za diagnostykę obliczono jako średnią z cen umieszczonych w cennikach dziesięciu wybranych świadczeniodawców (jedynie w przypadku spirometrii z próbą rozkurczową uśredniono ceny z pięciu placówek). Ponieważ potwierdzenie uczulenia na alergeny wziewne może być wykonane poprzez punktowy test skórny bądź oznaczenie stężenia alergenowo swoistych IgE w surowicy, do obliczenia średniego kosztu wykorzystano po pięć cen jednostkowych każdego z rodzajów badań (w panelach wziewnych).

Oszacowany średni koszt ponoszony na diagnostykę w okresie kontraktu (1 rok), na który składają się: wykonanie spirometrii podczas kwalifikacji do programu oraz przed każdym podaniem leku, oznaczenie IgE całkowitego, testy skórne (lub IgE swoistego w surowicy) oraz podstawowe badania laboratoryjne wynosi 938,00 zł, co odpowiada wartości punktowej ok. 18 punktów rozliczeniowych. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Średnia cena testów diagnostycznych.

Świadczeniodawca	Cena jednostkowa	Ilość wykonanych jednostek	Łączny koszt
Spirometria	40,68 zł	20*	813,69 zł
Stężenie IgE całkowite	29,03 zł	1	29,03 zł
Test skórny lub stężenie IgE swoiste w panelu wziewnym	47,18 zł	1	47,18 zł
Badania laboratoryjne krwi / moczu	48,11 zł**	1	48,11 zł
Łączny koszt diagnostyki w okresie rozliczeniowym			938,00 zł

* Średnia liczba podań omalizumabu w okresie 1 roku (zob. Tabela 6) oraz dodatkowo jedno badanie przy kwalifikacji

** Suma średnich kosztów poszczególnych badań laboratoryjnych (Tabela 55).

1.1.3.4 Zużyte zasoby

W opinii [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] potwierdzonej danymi z Rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej prowadzonego pod patronatem Programu POLASTMA, w rzeczywistej praktyce klinicznej u osób z ciężką niekontrolowaną astmą obserwuje się znacznie większe zużycie zasobów związanych z leczeniem zaostrzeń (nieplanowanych wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji) niż obserwowane w badaniu *INNOVATE*, stanowiącym podstawowe źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym. Również w badaniach oceniających efekty stosowania omalizumabu w rzeczywistej praktyce w krajach Europy Zachodniej, częstości zaostrzeń były znacznie wyższe (*Cazzola 2009, Korn 2009, Brusselle 2009*). Dodatkowo rygorystyczne kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego leczenia omalizumabem w Polsce, obejmujące m.in. stosowanie terapii ze stałym lub prawie stałym ($\geq 50\%$ roku) użyciem doustnych GKS, ograniczają populację docelową do najcięższych przypadków, generujących szczególnie wysokie koszty leczenia. Niskie częstości zaostrzeń w badaniu *INNOVATE* można tłumaczyć ścisłym monitorowaniem chorych w ramach badania RCT oraz zoptymalizowanym leczeniem standardowym.

Ponieważ celem analizy wpływu na budżet jest przedstawienie wydatków ponoszonych przez płatnika w rzeczywistej praktyce, jako źródło danych dotyczących zużycia zasobów związanych z leczeniem zaostrzeń przyjęto dane z rejestru Astmy Ciężkiej Alergicznej uznając, że będą bardziej realistycznie odzwierciedlać rzeczywiste koszty płatnika w polskich warunkach. Raport z rejestru został przygotowany na potrzeby analizy przez firmę [REDAKTOWANE]

Rejestr zawiera dane o około 200 pacjentach zdiagnozowanych i kwalifikujących się do leczenia omalizumabem. Dane uzupełniane są na bieżąco przez lekarzy w formie szczegółowych ankiet zawierających 132 pytania, pogrupowane ze względu na:

- Dane demograficzne
- Dane antropometryczne
- Wywiad w kierunku astmy
- Stopień kontroli astmy
- Wykorzystanie zasobów służby zdrowia
- Praca zawodowa i nauka
- Terapia astmy w ciągu ostatnich 3-miesięcy
- Powikłania po lekach przeciwastmatycznych
- Choroby współtowarzyszące wpływające na przebieg astmy

- Wyniki badań alergologicznych
- Wynik badań czynnościowych płuc
- Kwalifikacja do leczenia omalizumabem
- Stany lub choroby mające wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia omalizumabem
- Test kontroli astmy
- Dawka omalizumabu wyliczona na podstawie wagi oraz stężenie całkowitego IgE według rekomendacji producenta.

Szczegółowe pytania dotyczące wykorzystania zasobów służby zdrowia obejmowały:

- Liczbę przypadków w ostatnim roku, kiedy chory wymagał doraźnej pomocy medycznej (PR, SOR, IP, wizyta w poradni z podaniem leków parenteralnie, hospitalizacja):
- Liczbę dodatkowych nieplanowanych wizyt lekarskich w ostatnim roku
- Liczbę hospitalizacji w ostatnim roku.

Ponieważ dla niektórych pacjentów dostępne były dane z dwóch lub więcej ankiet wypełnianych w odstępie poniżej 12 miesięcy, celem uniknięcia dublowania danych do analizy włączano informacje uzyskane z najaktualniejszej ankiety. W przypadku gdy odstęp czasowy między ankietami dla tego samego pacjenta przekraczał 1 rok, w obliczeniach uwzględniano dane z obu ankiet.

W oparciu o pytania dotyczące wykorzystania służby zdrowia obliczono, że średnia liczba hospitalizacji w populacji chorych z ciężką astmą alergiczną kwalifikujących się do leczenia omalizumabem wynosi 4,6/rok (SD 8,5; N=91), a liczba nieplanowanych wizyt wynosi 7,6/rok (SD 9,9; N=99). Zakładając, że przyjęcie chorego na oddział szpitalny poprzedzone jest wizytą ambulatoryjną, liczba wizyt nie zakończonych hospitalizacją wynosi około 3,0/rok.

Zgodnie z założeniem analizy ekonomicznej leczenie ciężkich zaostrzeń odbywa się w warunkach hospitalizacji, natomiast pozostałe zaostrzenia leczone są w ambulatoryjnie. W związku z tym oszacowana dla warunków polskich liczba zaostrzeń wynosi 4,6/rok (zaostrzenia ciężkie) i 3,0/rok (pozostałe zaostrzenia).

Otrzymane wyniki nie odbiegają znacząco od danych ankietowych otrzymanych z [REDACTED], gdzie średnia liczba hospitalizacji z powodu zaostrzeń wyniosła 3,8/rok, a średnia liczba wizyt ambulatoryjnych – 4,2/rok.

Względną skuteczność omalizumabu w zakresie redukcji częstości zaostrzeń w rozważanym wariancie przyjęto, podobnie jak w analizie podstawowej, na metaanalizy przeprowadzonej w Analizie Klinicz-

nej ██████████ Szczegółowe omówienie skuteczności omalizumabu w zakresie redukcji ryzyka epizodów zaostrzeń, przedstawiono w analizie kosztów-użyteczności ██████████

1.1.3.5 Odpowiedź na leczenie i czas trwania terapii

Zgodnie ze wskazaniami do stosowania leku Xolair w krajach Unii Europejskiej oraz projektem programu lekowego leczenia omalizumabem w Polsce, w 16 tygodniu leczenia wymagane jest przeprowadzenie całościowej oceny skuteczności leczenia (*GETE*), stanowiącej podstawę do podjęcia decyzji o kontynuacji bądź przerwaniu leczenia w zależności od stopnia uzyskanej poprawy kontroli astmy. Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w badaniach *Chanez 2010*, *EXALT* (*Bousquet 2011*, *Siergiejko 2011*), *INNOVATE* oraz *QUALITX* (*Rubin 2012*) włączonych do analizy efektywności klinicznej dla omalizumabu. Liczbę pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w przypadku poszczególnych analiz zamieszczono w poniższej tabeli (*Tabela 14*). Średni odsetek pacjentów osiągających dany punkt końcowy dla terapii omalizumabem wynosił 69%.

Tabela 14. Odpowiedź na leczenie.

Badanie	Omalizumab		Placebo		Horyzont czasowy [tygodnie]
	N	n	N	n	
Chanez 2010	17	8	9	3	16
EXALT	259	199	104	25	32
INNOVATE	209	126	210	90	28
QUALITX	59	44	29	4	20
łącznie	544	377	352	122	28,5 (średnia ważona)
Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie	69%		35%		-

W związku z tym w analizie wpływu na budżet założono, że 69% pacjentów włączonych do programu kontynuuje leczenie, a pozostali pacjenci przerywają terapię po 16 tygodniach. Po wykluczeniu z leczenia omalizumabem pacjenci powracają do leczenia wyłącznie konwencjonalną farmakoterapią. Podobnie jak w modelu ekonomicznym przyjęto, że pacjenci uzyskujący odpowiedź na leczenie omalizumabem w 16 tygodniu kontynuują terapię przez okres dwóch lat.

Badania obserwacyjne dotyczące stosowania omalizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki wskazują, że w odsetek kontynuacji terapii w ramach programu może być wyższy niż w badaniu *INNOVATE*. W związku z tym odsetek odpowiedzi na omalizumab po 16 tygodniach przyjęto taki, jak w przeprowadzonej metaanalizie w Analizie Klinicznej (██████████). W ramach analizy wrażliwo-

ści rozważono również alternatywny odsetek odpowiedzi równy 70%, pochodzący z głównego badania RCT dla omalizumabu w rozważanej populacji – *ETOPA (Ayres 2004, Niven 2008)*.

1.1.3.6 Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont dwóch pierwszych lat od rozpoczęcia finansowania preparatu Xolair ze środków budżetowych w ramach programu lekowego. Horyzont analizy [REDACTED] [REDACTED] jest okresem wystarczającym do osiągnięcia równowagi na rynku (liczebność populacji docelowej zostaje osiągnięta już po 12 tygodniach od rozpoczęcia finansowania preparatu Xolair).

1.1.4 Wyniki analizy wpływu na budżet

W wynikach analizy przedstawiono kolejno: prognozowaną liczbę pacjentów objętych programem w każdym roku horyzontu, całkowite i inkrementalne wydatki płatnika publicznego oraz korzyści zdrowotne programu, oddzielnie w rozważanych wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym. Dla wariantu podstawowego wykonano także jednokierunkową analizę wrażliwości.

1.1.4.1 Aktualne roczne wydatki ponoszone z tytułu finansowania omalizumabu

Aktualne roczne wydatki ponoszone na pacjentów z ciężką astmą alergiczną IgE-zależną, nieskutecznie kontrolowaną pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów beta-2 obliczono na podstawie założeń dotyczących kosztów jak w scenariuszu aktualnym analizy. Aktualne roczne wydatki szacowane są na ok. 17,1 mln zł rocznie, zakładając, że płatnik nie ponosi żadnych kosztów leczenia omalizumabu (preparat Xolair aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych). Należy jednak nadmienić, iż istnieją przesłanki, że omalizumab jest finansowany w ramach systemu JGP (porównaj rozdział 1.1.3.3.4). Gdyby uwzględnić koszty związane z finansowaniem leczenia szpitalnego pacjentów, aktualne roczne wydatki wzrosłyby o ok. [REDACTED]

Tabela 15. Aktualne roczne wydatki związane z finansowaniem produktu Xolair®

Kategoria	Wartość
Koszty terapii omalizumabem	0 zł
Koszty monitorowania i diagnostyki	215 205 zł
Koszty farmakoterapii standardowej	2 916 109 zł
Koszty zaostrzeń astmy	13 927 927 zł
RAZEM®	17 059 241 zł

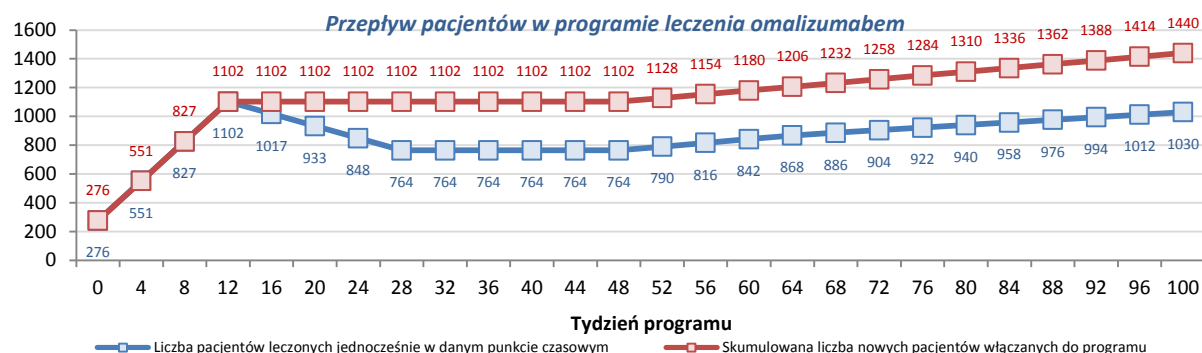
1.1.4.2 Wariant podstawowy

1.1.4.2.1 Liczba leczonych

W wariantcie podstawowym analizy założono, że w pierwszym pełnym roku realizacji programu lekowego leczeniem zostanie objętych 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. 764 osoby) kontynuują leczenie omalizumabem, a równomiernie w odstępach 4-tygodniowych do programu będą włączani nowi pacjenci w takiej ilości, by łączna liczba leczonych w drugim roku, łącznie 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).

Liczbę pacjentów objętych jednocześnie leczeniem w danym okresie czasowym oraz skumulowaną liczbę leczonych od początku realizacji programu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Liczba pacjentów w horyzoncie pierwszych dwóch lat programu lekowego z udziałem omalizumabu (wariant podstawowy)



W pierwszym roku programu leczenie omalizumabem otrzyma łącznie 1 102 pacjentów. W ciągu drugiego roku do programu zostanie włączonych 338 nowych pacjentów, a 764 pacjentów będzie kontynuować terapię rozpoczętą w roku poprzednim, co daje łącznie 1 102 pacjentów leczonych w drugim roku realizacji programu. Liczba pacjentów leczonych pod koniec drugiego roku programu wyniesie około 1 030 chorych.

1.1.4.2.2 Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika

Scenariusz nowy

W poniższych tabelach przedstawiono prognozowane wydatki płatnika publicznego oraz łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów ponoszone w związku z realizacją programu lekowego z udziałem

tem omalizumabu (scenariusz nowy) w okresie pierwszych dwóch lat finansowania ze środków publicznych. Wydatki przedstawiono łącznie oraz w rozbiciu na wyróżnione rodzaje kosztów (koszty zakupu oraz podania leku Xolair, koszty towarzyszącej farmakoterapii standardowej, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz zaostrzeń astmy).

Tabela 16. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant podstawowy,

Rodzaj wydatków	Koszt [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu		
Koszty podania omalizumabu		
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)		
Koszty diagnostyki / monitorowania		
Koszty zaostrzeń		
Łączne koszty programu		

Tabela 17. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant podstawowy,

Rodzaj wydatków	Koszt [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu		
Koszty podania omalizumabu		
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)		
Koszty diagnostyki / monitorowania		
Koszty zaostrzeń		
Łączne koszty programu		

Tabela 18. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant podstawowy, [REDACTED]

Rodzaj wydatków	Koszt [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania omalizumabu	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty diagnostyki / monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zaostrzeń	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączne koszty programu	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 19. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant podstawowy, [REDACTED]

Rodzaj wydatków	Koszt [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania omalizumabu	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty diagnostyki / monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zaostrzeń	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączne koszty programu	[REDACTED]	[REDACTED]

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet prognozowane łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w przypadku realizacji programu lekowego leczenia ciężkiej astmy omalizumabem (scenariusz nowy) wynoszą [REDACTED] w pierwszym i [REDACTED] w drugim roku. Koszty nabycia omalizumabu stanowią [REDACTED] kosztów całkowitych. Wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji programu lekowego wynoszą [REDACTED] w pierwszym i [REDACTED] w drugim roku.

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę wszystkich 1 102 pacjentów z populacji docelowej (tj. zarówno leczonych w programie, jak i otrzymujących w rozważanym horyzoncie wyłącznie terapię standardową), łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym wyniosą ok. [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku [redacted]. Zestawienie wyników analizy w scenariuszu nowym dla wszystkich 1 102 pacjentów z populacji docelowej odnaleźć można w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Scenariusz aktualny

Wydatki ponoszone przez płatnika publicznego w rozważanej populacji w analogicznym okresie czasowym w przypadku braku finansowania programu lekowego (scenariusz aktualny) wyniosłyby odpowiednio 12,1 mln zł w pierwszym i 14,2 mln zł w drugim roku. Wydatki ponoszone przez płatnika publicznego i pacjentów wyniosłyby odpowiednio 12,6 mln zł w pierwszym i 14,8 mln zł w drugim roku. Szczegółowe dane przedstawiają *Tabela 20* i *Tabela 21*.

Tabela 20. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym w rozważanej populacji – wariant podstawowy.

Rodzaj wydatków	Koszt [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu	0 zł	0 zł
Koszty podania omalizumabu	0 zł	0 zł
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	2 063 172 zł	2 429 763 zł
Koszty diagnostyki / monitorowania	152 259 zł	179 313 zł
Koszty zaostrzeń	9 854 127 zł	11 605 042 zł
Łączne koszty w scenariuszu aktualnym	12 069 558 zł	14 214 118 zł

² średnia ważona liczbą zrefundowanych mg substancji czynnej w programie na przestrzeni dwóch lat jego funkcjonowania

Tabela 21. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu aktualnym w rozważanej populacji – wariant podstawowy.

Rodzaj wydatków	Koszt [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu	0 zł	0 zł
Koszty podania omalizumabu	0 zł	0 zł
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	2 599 319 zł	3 061 175 zł
Koszty diagnostyki / monitorowania	152 259 zł	179 313 zł
Koszty zaostrzeń	9 854 127 zł	11 605 042 zł
Łączne koszty w scenariuszu aktualnym	12 605 705 zł	14 845 529 zł

Większość wydatków w scenariuszu aktualnym jest związana z leczeniem zaostrzeń i terapią standardową oraz obecnym finansowaniem terapii omalizumabem w ramach systemu JGP.

Biorąc pod uwagę wszystkich 1 102 pacjentów z oszacowanej populacji docelowej, łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym wynoszą 17,1 mln zł rocznie, łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów natomiast 17,8 mln zł rocznie. Zestawienie wyników analizy w scenariuszu aktualnym dla wszystkich 1 102 pacjentów z populacji docelowej odnaleźć można w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

Analiza inkrementalna

W poniższych tabelach przedstawiono wydatki inkrementalne płatników w przypadku finansowania leczenia omalizumabem w ramach programu lekowego ze środków budżetowych, stanowiące różnicę łącznych kosztów w scenariuszu nowym oraz kosztów w scenariuszu aktualnym dla prognozowanej populacji leczonych w programie.

Tabela 22. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant podstawowy

Scenariusz	Koszty	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz aktualny	12 069 558 zł	14 214 118 zł
Scenariusz nowy (całkowity koszt programu)		
Inkrementalne koszty programu		

Tabela 23. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant podstawowy, ██████████

Scenariusz	Koszty	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz aktualny	12 069 558 zł	14 214 118 zł
Scenariusz nowy (całkowity koszt programu)	██████████	██████████
Inkrementalne koszty programu	██████████	██████████

Tabela 24. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant podstawowy, ██████████

Scenariusz	Koszty	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz aktualny	12 605 705 zł	14 845 529 zł
Scenariusz nowy (całkowity koszt programu)	██████████	██████████
Inkrementalne koszty programu	██████████	██████████

Tabela 25. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant podstawowy, ██████████

Scenariusz	Koszty	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz aktualny	12 605 705 zł	14 845 529 zł
Scenariusz nowy (całkowity koszt programu)	██████████	██████████
Inkrementalne koszty programu	██████████	██████████

W przypadku realizacji finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia programu lekowego z zastosowaniem omalizumabu, inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego wyniesie ██████████ w pierwszym oraz ██████████ w drugim roku trwania programu ██████████ i będzie równa inkrementalnej zmianie wydatków płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy zaprezentowano poniżej w formie wykresów.

Wykres 4. Zestawienie wydatków płatnika publicznego w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant podstawowy) [REDACTED]



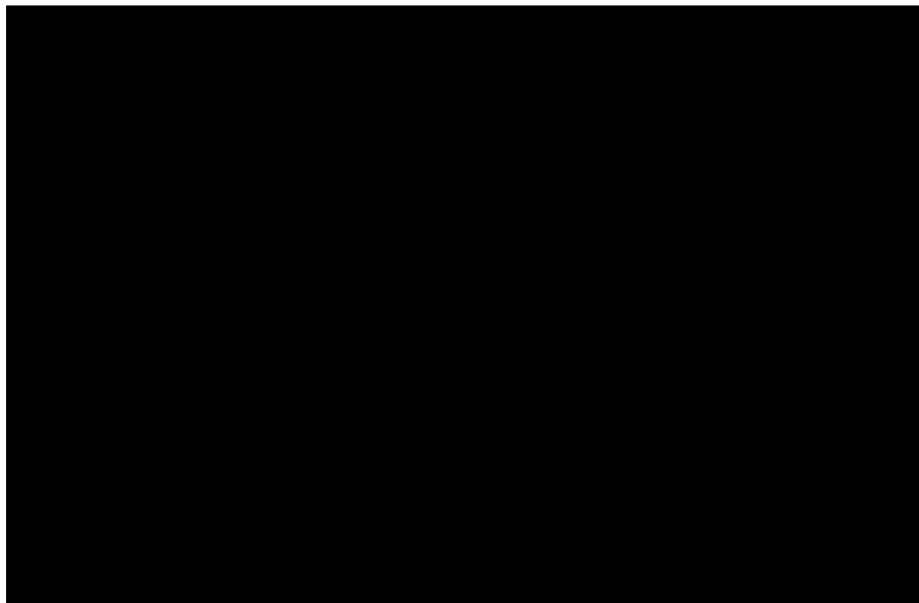
Wykres 5. Zestawienie wydatków płatnika publicznego w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant podstawowy) z RSS [REDACTED]



Wykres 6. Zestawienie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant podstawowy) [REDACTED]



Wykres 7. Zestawienie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant podstawowy) [REDACTED]



Inkrementalne wydatki płatników związane z realizacją programu w podziale na rodzaje kosztów przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 26. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjentów* w podziale na rodzaje kosztów w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant podstawowy, [REDACTED]

Rodzaj wydatków	Wydatki inkrementalne [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania omalizumabu	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia standardowego (bez zastrzeżeń astmy)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty diagnostyki / monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zastrzeżeń	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalne koszty programu	[REDACTED]	[REDACTED]

*wydatki inkrementalne nie są zależne od przyjętej perspektywy

Tabela 27. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjentów* w podziale na rodzaje kosztów w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant podstawowy, [REDACTED]

Rodzaj wydatków	Wydatki inkrementalne	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania omalizumabu	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia standardowego (bez zastrzeżeń astmy)	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty diagnostyki / monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty zastrzeżeń	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalne koszty programu	[REDACTED]	[REDACTED]

*wydatki inkrementalne nie są zależne od przyjętej perspektywy

Dodatkowe wydatki płatnika w przypadku realizacji programu są związane przede wszystkim z kosztem nabycia leku Xolair. Zmniejszenie częstości zastrzeżeń podczas leczenia omalizumabem znajduje odzwierciedlenie w oszczędnościach kosztów zastrzeżeń rzędu 6,4-8,3 mln zł rocznie.

1.1.4.2.3 Korzyści zdrowotne programu

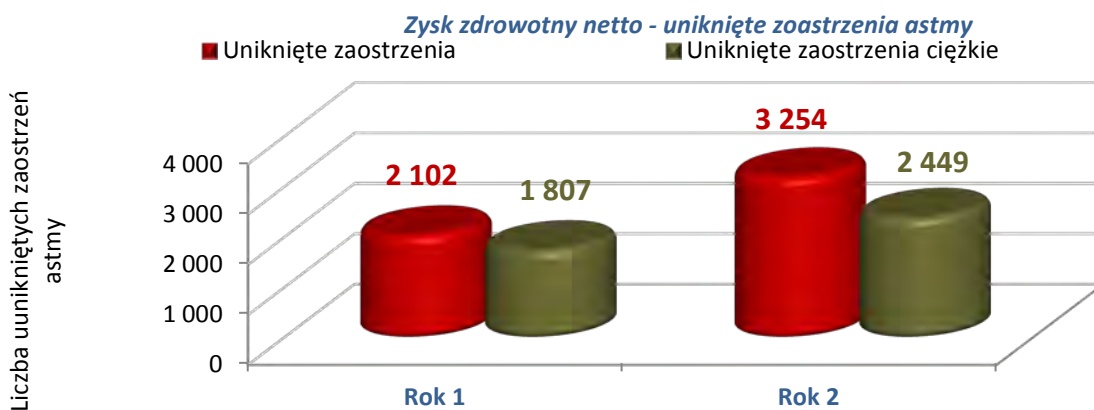
W oparciu o obliczenia wykonane w modelu kosztów-użyteczności ([REDACTED]) oszacowano dodatkowy efekt zdrowotny programu, wynikający z realizacji programu lekowego leczenia omalizuma-

bem ciężkiej przewlekłej astmy oskrzelowej. Wyniki przedstawiono w postaci liczby unikniętych zaostrzeń astmy w trakcie leczenia preparatem Xolair.

Tabela 28. Zysk zdrowotny netto programu sumarycznie w dwóch pierwszych latach (wariant podstawowy).

Efekt zdrowotny w populacji	Zysk netto
Liczba unikniętych zaostrzeń astmy (wszystkich)	5 356 epizodów
Liczba unikniętych zaostrzeń astmy (ciężkich)	4 256 epizodów

Wykres 8. Zysk zdrowotny netto dwóch pierwszych lat programu (wariant podstawowy).



W poszczególnych latach programu można uniknąć kolejno 1 807 (rok pierwszy) i 2 449 (rok drugi) epizodów ciężkich zaostrzeń.

1.1.4.3 Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości rozważono dodatkowe warianty analizy, związane z niepewnymi parametrami i założeniami modelu:

- Dawkowanie omalizumabu wg danych z polskiego ośrodka ██████ (wariant podstawowy: dawkowanie wg badania *INNOVATE*; zob. Rozdział 1.1.3.3.4);
- Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie z badania *ETOPA*, równe 70% (wariant podstawowy: 69,3%).

Wyniki w postaci całkowitych i inkrementalnych kosztów programu przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 29. Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantach analizy wrażliwości, ██████████

Wariant	Rok 1		Rok 2	
	Wydatki całkowite	Wydatki inkrementalne	Wydatki całkowite	Wydatki inkrementalne
Podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawkowanie omalizumabu wg danych z polskiego ośrodka ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg badania ETOPA (70%)	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 30. Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantach analizy wrażliwości, ██████████

Wariant	Rok 1		Rok 2	
	Wydatki całkowite	Wydatki inkrementalne	Wydatki całkowite	Wydatki inkrementalne
Podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawkowanie omalizumabu wg danych z polskiego ośrodka ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg badania ETOPA (70%)	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 31. Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w wariantach analizy wrażliwości, ██████████

Wariant	Rok 1		Rok 2	
	Wydatki całkowite	Wydatki inkrementalne	Wydatki całkowite	Wydatki inkrementalne
Podstawowy	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawkowanie omalizumabu wg danych z polskiego ośrodka ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg badania ETOPA (70%)	██████████	██████████	██████████	██████████

Tabela 32. Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w wariantach analizy wrażliwości, [REDACTED]

Wariant	Rok 1		Rok 2	
	Wydatki całkowite	Wydatki inkrementalne	Wydatki całkowite	Wydatki inkrementalne
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dawkowanie omalizumabu wg danych z polskiego ośrodka [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg badania <i>ETOPA</i> (70%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Założenie dawkowania w oparciu o zużycie omalizumabu w grupie 18 pacjentów leczonych w ośrodku polskim skutkuje zwiększeniem wydatków o około [REDACTED] rocznie [REDACTED]

[REDACTED] Zmiana wydatków w stosunku do wariantu podstawowego nie jest znacząca (<5%). Jeszcze mniejszą różnicę obserwuje się w przypadku założenia wyższego prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie (70% na podstawie badania *ETOPA*). Jednocześnie w rozważanym wariantcie uzyskuje się odpowiednio większy zysk zdrowotny.

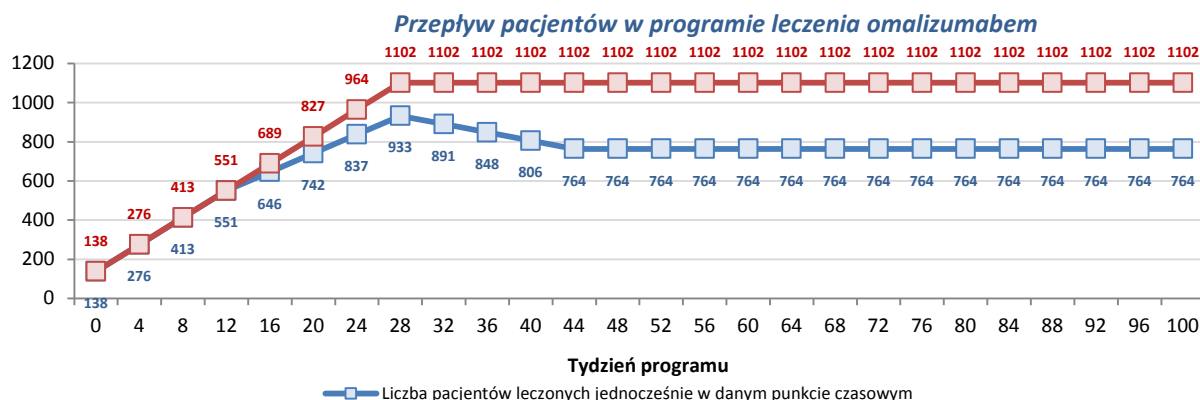
1.1.4.4 Wariant minimalny

1.1.4.4.1 Liczba leczonych

W wariantcie minimalnym analizy założono, że w pierwszym pełnym roku realizacji programu lekowego leczeniem zostanie objętych 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 założono, że w drugim roku programu leczeni będą wyłącznie pacjenci kontynuujący leczenie z roku poprzedniego (pacjenci z odpowiedzią 16-tygodniową, tj. 69,3% z 1 102 włączonych w 1 roku = 764 osoby), bez kwalifikacji do programu nowych pacjentów.

Prognozowaną minimalną liczbę pacjentów objętych jednocześnie leczeniem w danym okresie czasowym oraz skumulowaną liczbę leczonych od początku realizacji programu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 9. Liczba pacjentów w horyzoncie pierwszych dwóch lat programu lekowego z udziałem omalizumabu (wariant minimalny).



W pierwszym roku programu leczenie obejmie łącznie 1 102 pacjentów, z czego 764 (69,3%) będzie kontynuować leczenie przez okres dwóch lat.

1.1.4.4.2 Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowane wydatki płatnika publicznego oraz łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów ponoszone w związku z realizacją programu lekowego z udziałem omalizumabu (scenariusz nowy) w okresie pierwszych dwóch lat finansowania ze środków publicznych dla wariantu minimalnego analizy. Wydatki przedstawiono łącznie oraz w rozbięciu na wyróżnione rodzaje kosztów (koszty zakupu oraz podania leku Xolair, koszty towarzyszącej farmakoterapii standardowej, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz zaostrzeń astmy).

Tabela 33. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant minimalny, [REDAKTOWANE]

Rodzaj wydatków	Koszt [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania omalizumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty diagnostyki / monitorowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty zaostrzeń	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Łączne koszty programu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Tabela 34. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant minimalny, ██████████

Rodzaj wydatków	Koszt	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu ██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
Koszty podania omalizumabu	██████████	██████████
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki / monitorowania	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń	██████████	██████████
Łączne koszty programu	██████████	██████████

Tabela 35. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant minimalny ██████████

Rodzaj wydatków	Koszt	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu ██████████	██████████	██████████
Koszty podania omalizumabu	██████████	██████████
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki / monitorowania	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń	██████████	██████████
Łączne koszty programu	██████████	██████████

Tabela 36. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant minimalny ██████████

Rodzaj wydatków	Koszt	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu ██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Rodzaj wydatków	Koszt	
	Rok 1	Rok 2
Koszty podania omalizumabu	██████████	██████████
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	██████████	██████████
Koszty diagnostyki / monitorowania	██████████	██████████
Koszty zaostrzeń	██████████	██████████
Łączne koszty programu	██████████	██████████

W wariantcie minimalnym analizy wpływu na budżet prognozowane łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego ██████████ w przypadku realizacji programu lekowego leczenia ciężkiej astmy omalizumabem (scenariusz nowy) wynoszą ██████████ w pierwszym i ██████████ w drugim roku. Koszty nabycia omalizumabu stanowią ██████████. Wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji programu lekowego wynoszą ██████████ w pierwszym i ██████████ w drugim roku. ██████████
██████████
██████████

Biorąc pod uwagę wszystkich 1 102 pacjentów z populacji docelowej (tj. zarówno leczonych w programie, jak i otrzymujących w rozważanym horyzoncie wyłącznie terapię standardową), łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym wynoszą ██████████ w pierwszym roku i ██████████ w drugim roku w wariantcie ██████████
██████████ Zestawienie wyników analizy w scenariuszu nowym dla wszystkich 1 102 pacjentów z populacji docelowej odnaleźć można w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

W poniższych tabelach przedstawiono wydatki inkrementalne płatników w przypadku finansowania leczenia omalizumabem w ramach programu lekowego ze środków budżetowych, stanowiące różnicę łącznych kosztów w scenariuszu nowym oraz kosztów w scenariuszu aktualnym dla prognozowanej populacji leczonych w programie.

Tabela 37. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant minimalny ██████████

Scenariusz	Koszty [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz aktualny	10 250 742 zł	11 822 305 zł
Scenariusz nowy (całkowity koszt programu)	██████████	██████████

Scenariusz	Koszty [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Inkrementalne koszty programu	██████████	██████████

Tabela 38. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant minimalny, ██████████

Scenariusz	Koszty	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz aktualny	10 250 742 zł	11 822 305 zł
Scenariusz nowy (całkowity koszt programu)	██████████	██████████
Inkrementalne koszty programu	██████████	██████████

Tabela 39. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant minimalny, ██████████

Scenariusz	Koszty [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz aktualny	10 706 094 zł	12 347 468 zł
Scenariusz nowy (całkowity koszt programu)	██████████	██████████
Inkrementalne koszty programu	██████████	██████████

Tabela 40. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant minimalny, ██████████

Scenariusz	Koszty	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz aktualny	10 706 094 zł	12 347 468 zł
Scenariusz nowy (całkowity koszt programu)	██████████	██████████
Inkrementalne koszty programu	██████████	██████████

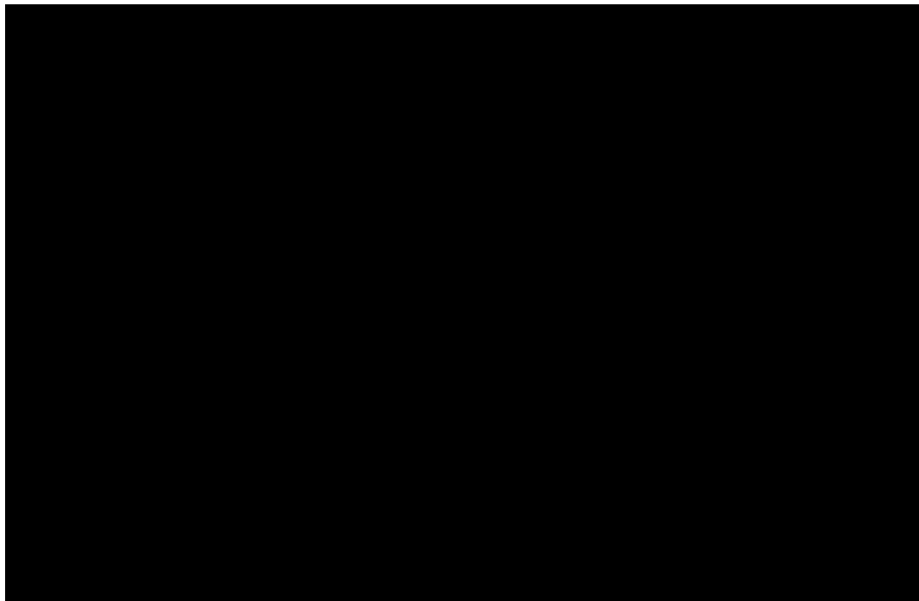
W przypadku realizacji finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia programu lekowego z zastosowaniem omalizumabu inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego w wariantcie ██████████ w drugim roku trwania programu i będzie

równa inkrementalnej zmianie wydatków płatnika publicznego i [REDACTED]
[REDACTED] Wyniki analizy zaprezentowa-
no poniżej w formie wykresów.

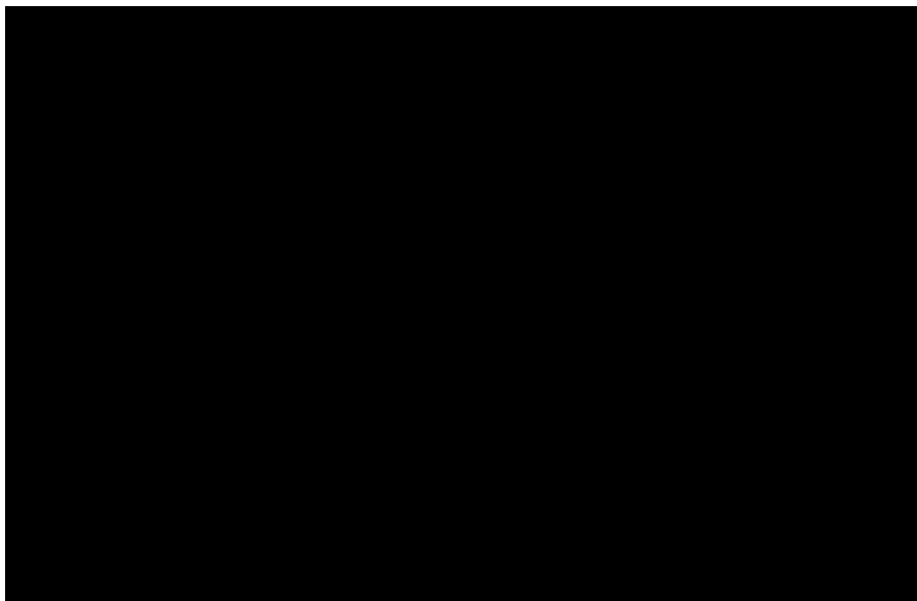
Wykres 10. Zestawienie wydatków płatnika publicznego w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant minimalny), [REDACTED]



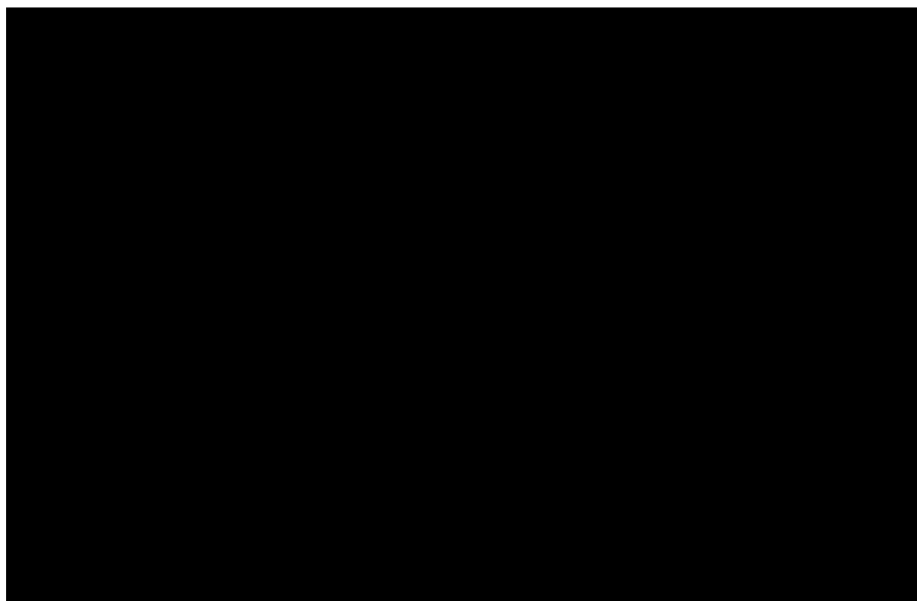
Wykres 11. Zestawienie wydatków płatnika publicznego w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant minimalny), [REDACTED]



Wykres 12. Zestawienie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant minimalny), [REDACTED]



Wykres 13. Zestawienie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant minimalny), [REDACTED]



Dodatkowe wydatki płatnika w podziale na wyróżnione kategorie kosztów dostępne są w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

1.1.4.4.3 Korzyści zdrowotne programu

W oparciu o obliczenia wykonane w modelu kosztów-użyteczności ([REDACTED]) oszacowano dodatkowy efekt zdrowotny programu, wynikający z realizacji programu lekowego leczenia omalizuma-

ciem ciężkiej przewlekłej astmy oskrzelowej. Wyniki przedstawiono w postaci liczby unikniętych zaostrzeń astmy w trakcie leczenia preparatem Xolair.

Tabela 41. Zysk zdrowotny netto programu sumarycznie w dwóch pierwszych latach (wariant minimalny).

Efekt zdrowotny w populacji	Zysk netto
Liczba unikniętych zaostrzeń astmy (wszystkich)	4 480 epizodów
Liczba unikniętych zaostrzeń astmy (ciężkich)	3 542 epizodów

W okresie dwóch lat programu uzyskuje się efekt zdrowotny w postaci uniknięcia 4 480 zaostrzeń astmy, w tym 3 542 ciężkich epizodów zaostrzeń.

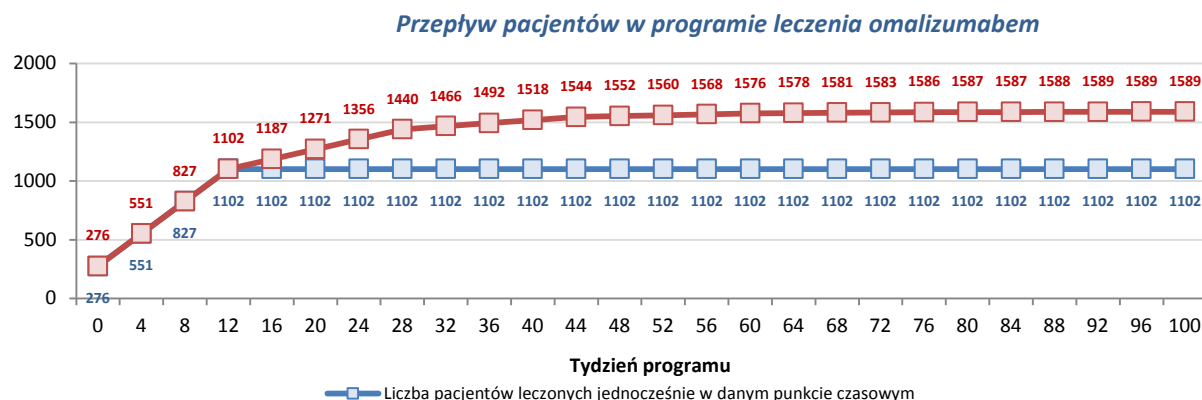
1.1.4.5 Wariant maksymalny

1.1.4.5.1 Liczba leczonych

W wariantcie maksymalnym założono – podobnie jak w wariantcie podstawowym, że 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. Oznacza to, że w miejsce pacjentów przerywających leczenie z powodu braku odpowiedzi, do programu włączani będą nowi pacjenci w tej samej liczbie.

Na wykresie poniżej przedstawiono przepływ pacjentów w programie w wariantcie maksymalnym, z wyszczególnieniem liczby pacjentów objętych jednocześnie leczeniem w danym okresie czasowym oraz skumulowanej liczby leczonych od chwili rozpoczęcia finansowania programu ze środków budżetowych.

Wykres 14. Liczba pacjentów w horyzoncie pierwszych dwóch lat programu lekowego z udziałem omalizumabu (wariant maksymalny)



W pierwszym roku programu leczenie obejmie 1 552 pacjentów, z czego pierwsza grupa 1 102 chorych rozpocznie terapię w pierwszych 3 miesiącach programu. W ciągu kolejnych 4-tygodniowych okresów do programu włączana będzie taka liczba pacjentów, aby jednocześnie w danym punkcie czasowym leczono się stale 1 102 pacjentów. Zgodnie z ok.30% prawdopodobieństwem wycofania z leczenia po pierwszych 16 tygodniach do programu zostanie włączonych kolejnych 85 pacjentów. Liczba nowych pacjentów w danym kwartale będzie stopniowo malała w ostatnich miesiącach analizy przyjmując wartość 0.

1.1.4.5.2 Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika

W poniższej tabeli przedstawiono prognozowane wydatki płatnika publicznego oraz łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów ponoszone w związku z realizacją programu lekowego z udziałem omalizumabu (scenariusz nowy) w okresie pierwszych dwóch lat finansowania ze środków publicznych dla wariantu maksymalnego analizy. Wydatki przedstawiono łącznie oraz w rozbiu na wyróżnione rodzaje kosztów (koszty zakupu oraz podania leku Xolair, koszty towarzyszącej farmakoterapii standardowej, diagnostyki i monitorowania leczenia oraz zaostrzeń astmy).

Tabela 42. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant maksymalny, [REDAKTOWANE]

Rodzaj wydatków	Koszt [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty podania omalizumabu	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty diagnostyki / monitorowania	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Rodzaj wydatków	Koszt [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Koszty zaostrzeń	████████	████████
łącznie koszty programu	████████	████████

Tabela 43. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant maksymalny, ██████████

Rodzaj wydatków	Koszt	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu ██████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████
████████████████████	████████	████████
Koszty podania omalizumabu	████████	████████
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	████████	████████
Koszty diagnostyki / monitorowania	████████	████████
Koszty zaostrzeń	████████	████████
łącznie koszty programu	████████	████████

Tabela 44. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant maksymalny, ██████████

Rodzaj wydatków	Koszt	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu	████████	████████
Koszty podania omalizumabu	████████	████████
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)	████████	████████
Koszty diagnostyki / monitorowania	████████	████████
Koszty zaostrzeń	████████	████████
łącznie koszty programu	████████	████████

Tabela 45. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant maksymalny

Rodzaj wydatków	Koszt	
	Rok 1	Rok 2
Koszty nabycia omalizumabu		
Koszty podania omalizumabu		
Koszty leczenia standardowego (bez zaostrzeń astmy)		
Koszty diagnostyki / monitorowania		
Koszty zaostrzeń		
Łączne koszty programu		

W wariantcie maksymalnym analizy wpływu na budżet prognozowane łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w przypadku realizacji programu lekowego leczenia ciężkiej astmy omalizumabem (scenariusz nowy) wyniosą w pierwszym i w drugim roku

Koszty nabycia omalizumabu stanowią kosztów całkowitych. Wydatki z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji programu lekowego wynoszą w pierwszym i w drugim roku

Biorąc pod uwagę wszystkich 1 102 pacjentów z populacji docelowej (tj. zarówno leczonych w programie jak i otrzymujących w rozważanym horyzoncie wyłącznie terapię standardową), łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym wynoszą w pierwszym roku i w drugim roku w przypadku wariantu . Zestawienie wyników analizy w scenariuszu nowym dla wszystkich 1 102 pacjentów z populacji docelowej odnaleźć można w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

W poniższych tabelach przedstawiono wydatki inkrementalne płatników w przypadku finansowania leczenia omalizumabem w ramach programu lekowego ze środków budżetowych, stanowiące różnicę łącznych kosztów w scenariuszu nowym oraz kosztów w scenariuszu aktualnym dla prognozowanej populacji leczonych w programie.

Tabela 46. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant maksymalny, ██████████

Scenariusz	Koszty [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz aktualny	15 090 867 zł	17 059 241 zł
Scenariusz nowy (całkowity koszt programu)	██████████	██████████
Inkrementalne koszty programu	██████████	██████████

Tabela 47. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant maksymalny, ██████████

Scenariusz	Koszty	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz aktualny	15 090 867 zł	17 059 241 zł
Scenariusz nowy (całkowity koszt programu)	██████████	██████████
Inkrementalne koszty programu	██████████	██████████

Tabela 48. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant maksymalny, ██████████

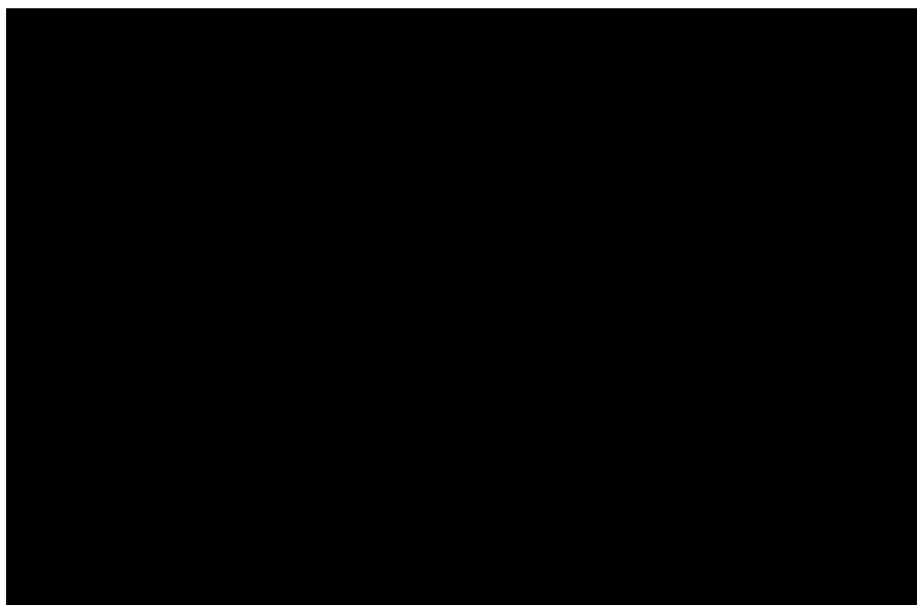
Scenariusz	Koszty [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz aktualny	15 761 225 zł	17 817 037 zł
Scenariusz nowy (całkowity koszt programu)	██████████	██████████
Inkrementalne koszty programu [zł]	██████████	██████████

Tabela 49. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant maksymalny, ██████████

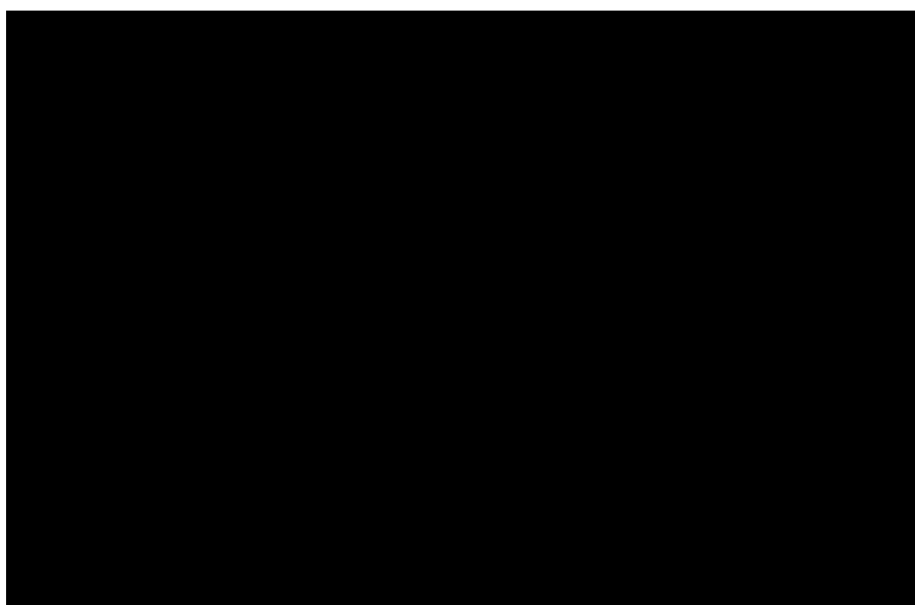
Scenariusz	Koszty [zł]	
	Rok 1	Rok 2
Scenariusz aktualny	15 761 225 zł	17 817 037 zł
Scenariusz nowy (całkowity koszt programu)	██████████	██████████
Inkrementalne koszty programu [zł]	██████████	██████████

W przypadku realizacji finansowanego z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia programu lekowego z zastosowaniem omalizumabu, inkrementalna zmiana wydatków płatnika publicznego wyniesie [REDACTED] w pierwszym oraz [REDACTED] w drugim roku trwania programu [REDACTED] i będzie równa inkrementalnej zmianie wydatków płatnika publicznego i pacjentów. Wyniki analizy zaprezentowano poniżej w formie wykresów.

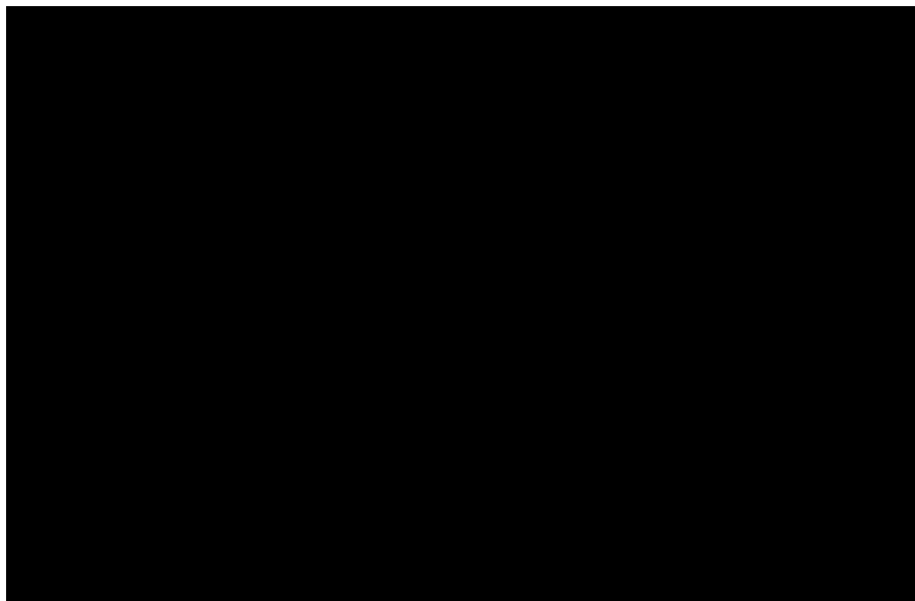
Wykres 15. Zestawienie wydatków płatnika publicznego w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant maksymalny), [REDACTED]



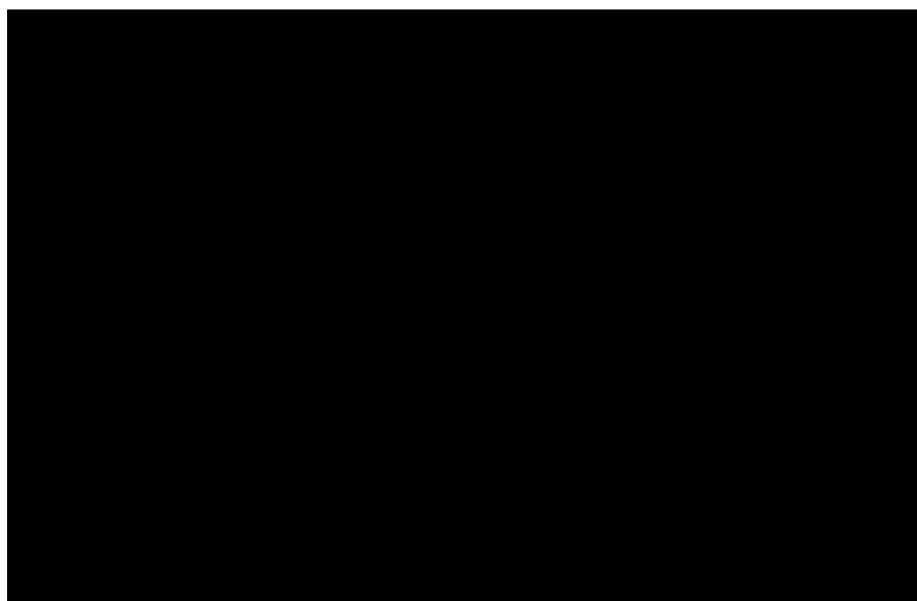
Wykres 16. Zestawienie wydatków płatnika publicznego w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant maksymalny), [REDACTED]



Wykres 17. Zestawienie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant maksymalny), [REDACTED]



Wykres 18. Zestawienie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant maksymalny), [REDACTED]



Dodatkowe wydatki płatnika w podziale na wyróżnione kategorie kosztów dostępne są w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym.

1.1.4.5.3 Korzyści zdrowotne programu

W oparciu o obliczenia wykonane w modelu kosztów-użyteczności ([REDACTED]) oszacowano dodatkowy efekt zdrowotny programu, wynikający z realizacji programu lekowego leczenia omalizuma-

bem ciężkiej przewlekłej astmy oskrzelowej. Wyniki przedstawiono w postaci liczby unikniętych zaostrzeń astmy w trakcie leczenia preparatem Xolair.

Tabela 50. Zysk zdrowotny netto programu sumarycznie w dwóch pierwszych latach (wariant maksymalny).

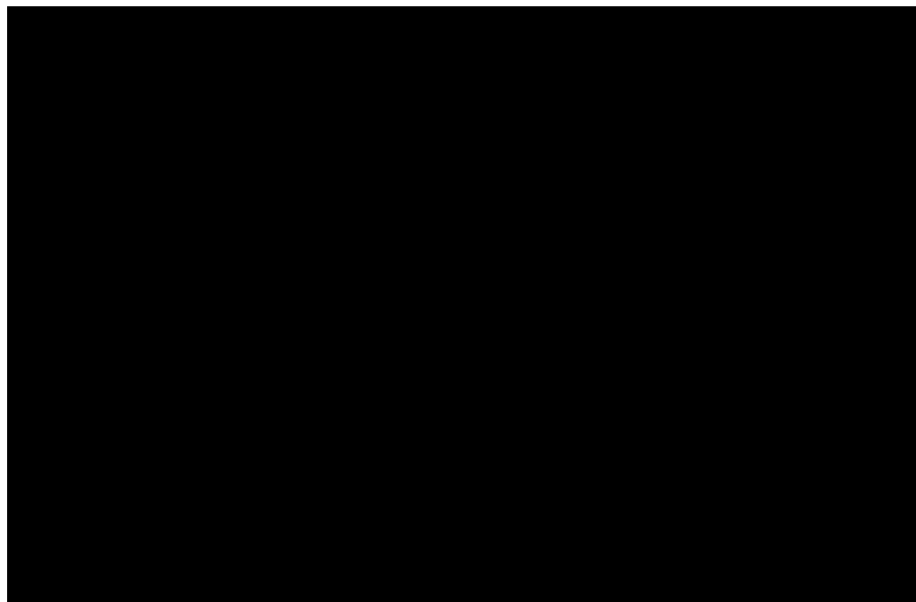
Efekt zdrowotny w populacji	Zysk netto
Liczba unikniętych zaostrzeń astmy (wszystkich)	6 728 epizody
Liczba unikniętych zaostrzeń astmy (ciężkich)	5 310 epizodów

W okresie dwóch lat programu można uniknąć 6 728 zaostrzeń astmy, w tym 5 310 ciężkich epizodów zaostrzeń.

1.1.4.6 Zestawienie wydatków inkrementalnych w wariantach

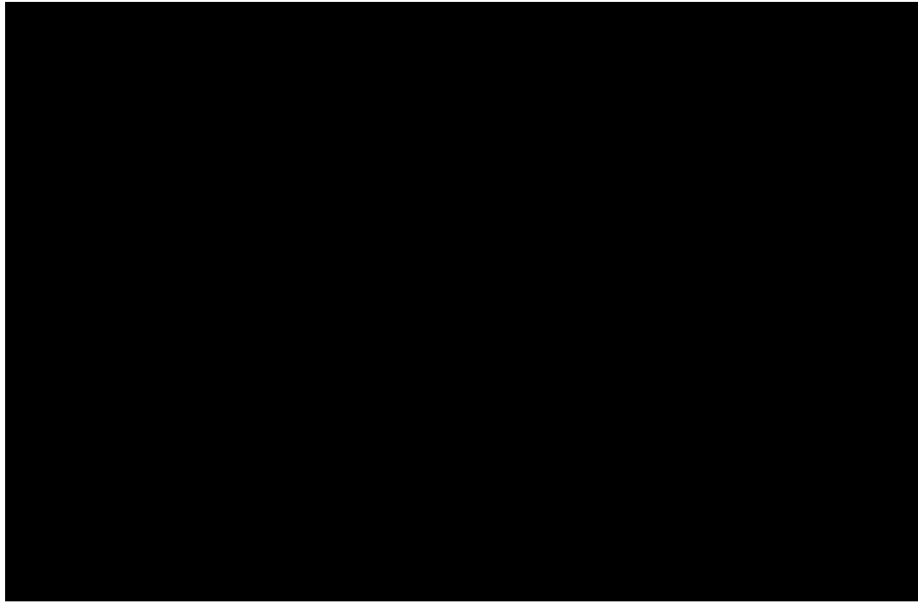
i pacjentów w zależności od wielkości populacji docelowej programu lekowego z udziałem omalizumabu przedstawiono poniżej.

Wykres 19. Koszty inkrementalne w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym*,



*wydatki inkrementalne nie są zależne od przyjętej perspektywy

Wykres 20. Koszty inkrementalne w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym*, [redacted]



*wydatki inkrementalne nie są zależne od przyjętej perspektywy

Inkrementalne wydatki płatnika w pierwszych dwóch latach finansowania programu wahają się w zakresie [redacted] w pierwszym i [redacted] w drugim roku [redacted]

[redacted]

[redacted]

1.2 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Xolair*) leczenie preparatem Xolair powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy. Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone, dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania przez personel medyczny. Leczenie ciężkiej astmy preparatem Xolair odbywać się będzie w ramach programu lekowego wg ściśle określonych zasad opisanych w projekcie programu, gwarantując spełnienie powyższych warunków stosowania leku.

Leczenie omalizumabem nie wymaga ponadto dodatkowych nakładów, związanych z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

1.3 Aspekty etyczne i społeczne

Finansowanie preparatu Xolair w leczeniu ciężkiej przewlekłej alergicznej astmy IgE-zależnej, niekontrolowanej pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii konwencjonalnej z udziałem wysokich dawek ICS w skojarzeniu z LABA wygeneruje korzyści istotne zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i całego społeczeństwa, wyrażone zyskanymi latami życia w pełnej jakości oraz redukcją częstości zaostrzeń astmy. Terapia uzupełniająca omalizumabem jest obecnie jedyną skuteczniejszą alternatywą dla leczenia wyłącznie standardowego w wąskiej populacji wysokiego ryzyka zgonu, stanowiąc terapię potencjalnie ratującą życie.

Biorąc pod uwagę przewidywaną wielkość populacji docelowej chorych kwalifikujących się do objęcia leczeniem preparatem Xolair (około 1 102 osoby), w przypadku finansowania leczenia w ramach programu lekowego spodziewane jest uzyskanie dużej korzyści w wąskiej grupie chorych. W związku z niewielką liczebnością populacji docelowej oraz brakiem skutecznej terapii alternatywnej w rozważanym wskazaniu, nie przewiduje się żadnych negatywnych skutków społecznych w związku z realizacją programu finansowanego z budżetu płatnika publicznego.

Brak jest dowodów, by refundowanie preparatu Xolair mogło wpłynąć na koszty lub wyniki dotyczące innych osób i populacji. Dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie jej ze środków publicznych oraz jasno określone kryteria włączenia do programu lekowego.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Xolair ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii.

1.4 Wnioski końcowe

Realizacja programu lekowego leczenia ciężkiej, niekontrolowanej astmy z zastosowaniem preparatu Xolair spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w porównaniu do scenariusza braku leczenia omalizumabem w rozważanej populacji. Jednocześnie leczenie uzupełniające preparatem Xolair jest jedyną skuteczną alternatywą wobec leczenia wyłącznie standardowego w najcięższej postaci astmy, stanowiąc terapię poprawiającą jakość życia oraz niejednokrotnie ratującą życie chorego. Implementacja proponowanego instrumentu podziału ryzyka pozwoli na znaczne ograniczenie wydatków płatnika.

Wprowadzenie programu lekowego nie będzie miało istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych, nie spowoduje także problemów natury społecznej i etycznej.

2. Piśmiennictwo

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- AOTM 2010** Zarządzenie nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Ayres 2004** Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701–708.
- Barnes 1998** Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 1209-1218.
- BChSzp 2008** Tabele wynikowe Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej; <http://www.statystyka.medstat.waw.pl/wyniki/wyniki.htm> (dostęp dn. 01.02.2010 r).
- Bodzenta-Łukaszyk 2009** Bodzenta-Łukaszyk A, Skiepmo R, Lanczewska D, Ziętkowski Z. Astma ciężka/trudna do leczenia. *Post Dermatol Alergol* 2009; XXVI, 5: 329-330.
- 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.
- Buczyłko 1997** Buczyłko K, Florkiewicz E, Sankowski Z. Częstość wykrywania dodatnich testów skórnych u chorych na astmę po 30 roku życia. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 1997;65(1-2):61-64.
- 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 Oct;104(10):1410-6.
- ChPL Xolair** Charakterystyka produktu leczniczego Xolair (75 mg) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Xolair H-C-606-II-19 z dnia 25 stycznia 2010 r. 25/01/2010.
- 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.
- Chen 2007** Chen H, Gould MK, Blanc PD. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Aug;120(2):396-402.
- Doboszyńska 2008** Doboszyńska A, Świetlik E. Asthma management at primary care level: symptoms and treatment of 3305 patients with asthma diagnosed by a family physician. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2008; 59, Suppl 6:231-241.
- ENFUMOSA 2003** B. Abraham, J.M. Anto, E. Barreiro, E.H.D. Bel, G. Bonsignore, J. Bousquet, J. Castellsague, P. Chanez, F. Cibella, G. Cuttitta, B. Dahlen, S-E. Dahlen, N. Drews, R. Djukanovic, L.M. Fabbri, G. Folkerts, M. Gaga, C. Gratziau, G. Guerrero, S.T. Holgate,

- P.H. Howarth, S.L. Johnston, F. Kanness, J.C. Kips, H.A.M. Kerstjens, M. Kumlin, H. Magnussen, F.P. Nijkamp, N. Papageorgiou, A. Papi, D.S. Postma, R.A. Pauwels, K.F. Rabe, K. Richter, A.C. Roldaan, M. Romagnoli, A. Roquet, C. Sanjuas, N.M. Siafakas, W. Timens, N. Tzanakis, I. Vachier, A.M. Vignola, L. Watson and G. Yourgioti. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470-477.
- 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 2011** Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (aktualizacja 2011). Dostępne on-line pod adresem: www.ginasthma.org.
http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf
Data ostatniego dostępu: 18 czerwca 2012 r.
- GUS 2006** Ciecieląg P, Lednicki B, Moskalewicz J, Małgorzata Piekarczyńska M, Sierosławski J, Waligórska M, Zajenkowska-Kozłowska A. Stan zdrowia ludności Polski w 2004 r. GUS, Departament Statystyki Społecznej. Warszawa 2006.
- GUS 2009** Rocznik demograficzny 2009. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa, 2009.
- GUS 2009a** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 1950-2009. Dane Głównego Urzędu Statystycznego.
http://www.stat.gov.pl/gus/5840_1634_PLK_HTML.htm (dostęp dn. 01.02.2010 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.
- Haselkorn 2006** Haselkorn T, Borish L, Miller DP, Weiss ST, Wong DA. High Prevalence of Skin Test Positivity in Severe or Difficult-to-Treat Asthma. *Journal of Asthma* 2006;43:745-752.
- 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, Slavin R, He´bert J, Bousquet 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;60:309-16.
- Informator o Umowach NFZ** Informator o Umowach NFZ:
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>
- Jassem 2009** Jassem E. Ciężka postać astmy – rozpoznawanie i leczenie. *Przewodnik Lekarza* 2009; 6:16-19.
- Kokot 2004** Kokot M, Głogowski C, Szewczak A. Badania oceniające koszty zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce. *Alergia Astma Immunologia*, 2004; 9(2): 106-112.
- 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 Nov;103(11):1725-31.
- Kowal 2007** Kowal K, Bodzenta-Łukaszyk A. Postępowanie w zaostrzeniach choroby. *Alergia Astma Immunologia* 2007, 12(4); 171-176.
- Kowalski 2004** Kowalski ML, Jędrzejczak M, Cirlić M. Efektywność leczenia astmy oskrzelowej w Polsce w ocenie pacjentów - wyniki badania AIRCEE. *Alergia Astma Immunologia* 2004;9(4):187-195.
- Kupczyk 2004** Kupczyk M., Kupryś I., Górski P., Kuna P.: Aspirin intolerance and allergy to house dust mites: important factors associated with development of severe asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004, 92: 453-458.
- Kupryś 2001** Kupryś I, Elgalal A, Górski P i wsp. Kliniczna ocena stopnia ciężkości astmy oskrzelowej u chorych leczonych ambulatoryjnie w poradni specjalistycznej. *Pol Merk Lek.* 2001; 59: 329-333.
- Kupryś-Lipińska 2010** Kupryś-Lipińska I, Elgalal A, Kuna P. Niedodiagnozowanie i brak właściwej terapii astmy — badanie populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego (Polska). *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2010; 78, 1: 21-27.
- 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: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) Study. *Journal of Asthma*, 43:179–184, 2006.
- Liebhart 2007** Liebhart J, Małolepszy 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.
- Lis 2003** Lis G, Bręborowicz A, Cichocka-Jarosz E, Sobkowiak P, Głodzik I, Gazurek D, Światły A, Alkiewicz J. Wzrost zachorowań na choroby alergiczne w Polsce – wyniki badania ISAAC. *Alergia* 2003:16-17.
- Lis 2009** Lis G. Astma trudna u dzieci. *Post Dermatol Alergol* 2009; XXVI, 5: 361-363.
- 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
- 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.
- Małolepszy 2006** Małolepszy J, Dębowski T. Zaostrzenia astmy u dorosłych. *Alergia Astma Immunologia* 2006, 11(2); 67-75.
- Mazurek 2009** Mazurek J. Astma ciężka - terapia anty-IgE. *Terapia* 2009;10(231).
- MZ 01.07** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.
- NFZ 27/2012** Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
- NFZ 10/2012** Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne

- NFZ 96/2011** Zarządzenie Nr 96/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 grudnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 37/2012** Zarządzenie Nr 37/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 czerwca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- Niven 2008** Niven R, Chung K, Panahloo Z et al. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respiratory Medicine* 2008; 102(10):1371-8.
- Nowak 2008** Nowak A, Kosmęda A, Boznański A. Koszty leczenia szpitalnego zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci. *Pediatr Pol* 2008; 83(1):39-44.
- Plisko 2003** Plisko R, Wcislo J, Landa KM, Głogowski CA, Gierczyński JM. The average costs of the treatment of asthma exacerbations in inpatient care and hospital emergency room in Poland. *Value in Health* 2003; 6; 371.
- Rubin 2012** Rubin AS, Souza-Machado A, Andrade-Lima M, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *J Asthma*. 2012;49(3):288–293.
- Samoliński 2009** Samoliński B, Bodzenta-Łukaszyk A, Szpak A, Emeryk A, Komorowski A, Tomaszewska A, Lusawa A, Lipiec A. Epidemiologia astmy w Polsce według programu ECAP. *Terapia* 2009; 17, 3, 13-16
- Siergiejko 2011** Siergiejko Z, Świebocka 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.
- Sullivan 2007a** Sullivan SD, Wenzel SE, Bresnahan BW, Zheng B, Lee JH, Pritchard M, Kamath TV, Weiss S.T. The TENOR Study Group. Association of control and risk of severe asthma-related events in severe or difficult-to-treat asthma patients. *Allergy* 2007; 62: 655-660.

3. Załączniki

3.1 Wykaz skrótów

ACT	test kontroli astmy (z ang. <i>Asthma control test</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
BDP	dipropionian beklometazonu
BTS	<i>British Thoracic Society</i>
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	Białko C-reaktywne
DDD	<i>defined daily dose</i>
ECAP	<i>Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce</i>
FEV1	Natężona pierwszosekundowa pojemność wydechowa (z ang. <i>forced expiratory volume in one second</i>)
GETE	Całościowa ocena skuteczności leczenia (z ang. <i>Global evaluation of treatment effectiveness</i>)
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICS	glikokortykosteroidy wziewne (z ang. <i>inhaled corticosteroids</i>)
IgE	immunoglobulina typu E (przeciwciało)
JGP	jednorodne grupy pacjentów
LABA	długo działający beta2-agoniści (z ang. <i>Long acting beta-adrenoceptor agonists</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	<i>National Health Service</i>
OCS	glikokortykosteroidy doustne (z ang. <i>oral corticosteroids</i>)
PMSEAD	Polish Multicenter Study of Epidemiology of Allergic Diseases
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SABA	Krótko działający beta2-agoniści (z ang. <i>Short acting beta-adrenoceptor agonists</i>)

3.2 Zestawienie założeń i wartości wejściowych analizy

Tabela 51. Zestawienie założeń i wartości wejściowych analizy

Kategoria	Rozdział, w którym opisano założenia i oszacowano parametry wejściowe analizy
Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana	Rozdział 1.1.3.1.3
Liczebność populacji docelowej (wskazanej we wniosku)	Rozdział 1.1.3.1.2

Kategoria	Rozdział, w którym opisano założenia i oszacowano parametry wejściowe analizy
Liczebność populacji w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Rozdział 1.1.3.1.1
Liczebność populacji w scenariuszu prognozowanym	Rozdział 1.1.3.2
Liczebność populacji w scenariuszu aktualnym	Rozdział 1.1.3.2
Oszacowanie rocznych wydatków w scenariuszu aktualnym	Rozdział 1.1.4.2
Oszacowanie rocznych wydatków w scenariuszu prognozowanym	Rozdział 1.1.4.2
Oszacowanie dodatkowych wydatków płatnika (kosztów inkrementalnych)	Rozdział 1.1.4.2
Oszacowania dotyczące wariantu minimalnego analizy	Rozdział 1.1.4.4
Oszacowania dotyczące wariantu maksymalnego analizy	Rozdział 1.1.4.5
Założenia dotyczące kwalifikacji omalizumabu do odrębnej grupy limitowej	Rozdział 1.1.3.3.3

3.3 Zestawienie leków refundowanych oraz sprzedaży za 1 .kwartał 2012 roku

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	200 daw. (10 ml)	5909990376414	197.1	12,2	17,16	3,56	94 456	1 293 763 zł
BUVENTOL EASYHALER, proszek do inhalacji, 100 mcg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991106928	197.1	22,24	27,24	17,57	1 259	12 345 zł
BUVENTOL EASYHALER, proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+poj.ochron.)	5909991107826	197.1	37,3	45,32	24,91	443	9 119 zł
STERI-NEB SALAMOL, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990727414	197.1	22,66	25,03	25,03	8 941	5 582 zł
STERI-NEB SALAMOL, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990727513	197.1	33,49	37,4	35,45	1 726	5 348 zł
VELASPIR, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj.x200 daw.)	5909990917211	197.1	46,6	55,28	34,87	1 251	26 508 zł
VENTOLIN, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 poj.a 200 daw.	5909990442010	197.1	9,94	14,07	4,4	189 900	1 846 092 zł
VENTOLIN, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454013	197.1	14,04	15,8	15,8	12 428	2 187 zł
VENTOLIN, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	20 amp.a 2,5 ml	5909990454112	197.1	17,25	20,02	18,07	3 466	8 489 zł
VENTOLIN DYSK, Proszek do inhalacji, 200 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990911912	197.1	16,3	19,7	15,18	6 178	28 578 zł
Sabumalin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 mcg	1 poj. (200 dawek)	5909990764150	197.1	8,86	12,92	3,25	20	256 zł
SALBUTAMOL HASCO, syrop, 2 mg/5ml	100 ml	5909990317516	197.2	3	4,49	3,2	28 346	36 761 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
DIFFUMAX EASYHALER, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op.ochr.)	5909990337446	198.0	102,6	123,48	6,48	12 903	1 510 394 zł
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 mcg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445219	198.0	32,83	41,53	13,88	7 184	200 157 zł
Forastmin, proszek do inhalacji w kaps. twardech, 12 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400	198.0	48,6	61,7	3,2	19 037	1 114 141 zł
Atimos, aerozol wziewny, roztwór, 12 mcg	1 poj.a 120 daw.	5909990620777	198.0	101,65	122,47	6,4	10 917	1 267 709 zł
Foradil, proszek do inhalacji w kaps., 12 mcg	60 kaps.	5909990792924	198.0	58,21	71,98	13,48	78 616	4 624 593 zł
SEREVENT DYSK, Proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990437825	198.0	71,32	86,01	27,51	56 461	3 338 425 zł
Oxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 mcg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445318	198.0	41,9	54,53	3,2	32 645	1 677 252 zł
SEREVENT, Aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990623099	198.0	69,36	83,92	25,42	20 235	1 195 996 zł
Zafiron, Proszek w kaps., 12 mcg	60 kaps.	5909990975914	198.0	50,49	63,72	5,22	170 146	9 962 145 zł
Oxodil, proszek do inhalacji w kaps., 12 mcg	60 kaps. (6 blist.po 10 szt.)	5909991083625	198.0	48,6	61,7	3,2	198 284	11 604 542 zł
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109424	198.0	49,14	62,29	3,79	94 576	5 535 814 zł
Pulmoterol, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	5909991109431	198.0	75,6	93,19	5,44	6	358 zł
Foramed, proszek do inhalacji w kaps. twardech, 12 mcg	60 kaps. + inhalator	5909991109523	198.0	48,6	61,7	3,2	13	693 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Oxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 mcg	60 kaps. + inhalator	5909990849000	198.0	48,6	61,7	3,2	19	1 086 zł
SERETIDE DYSK 100, Proszek do inhalacji , 100+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832422	199.1	85,6	104,27	11,33	14 970	1 391 742 zł
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 mcg + mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909990882014 5909990872886	199.1	62,87	78,03	9,12	0	0 zł
SERETIDE 50, Aeroszol wziewny, zawiesina, 50+25 µg	1 poj.a 120 daw.	5909990906918	199.1	78	96,14	3,2	5 242	487 210 zł
Fostex, Aeroszol inhalacyjny, roztwór, (0,1 mg+6 mcg)/dawkę inhalacyjną mcg	180 daw. (1 poj.)	5909990054152	199.2	162	190,17	4,8	63 962	11 858 520 zł
SERETIDE DYSK 250, Proszek do inhalacji , 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832521	199.2	108,82	129,75	27,3	76 259	7 836 799 zł
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 mcg + mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909990882113, 5909990873029	199.2	73,8	89,25	29,06	0	0 zł
SERETIDE 125, Aeroszol wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907014	199.2	101,65	122,08	19,63	3 887	398 548 zł
SERETIDE DYSK 500, Proszek do inhalacji , 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832620	199.3	145,52	172	3,2	131 063	22 127 026 zł
SERETIDE 250, Aeroszol wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907113	199.3	155,15	182,29	13,49	3 948	666 913 zł
Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 mcg + mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 60 daw.	5909991079314, 5909990873241	199.3	147,59	174,2	5,4	0	0 zł
CORTARE, aeroszol inhalacyjny, roztwór, 250 mcg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061303	200.1	36,29	50,63	15,19	19 135	757 629 zł
CORTARE, aeroszol inhalacyjny, roztwór , 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061440	200.1	29,15	38,07	13,09	11 945	333 524 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym
niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 mcg	1 poj.a 120 daw.	5909990212057	200.1	118,8	138,63	59,37	651	51 836 zł
Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 mcg	1 poj.a 120 daw.	5909990212064	200.1	136,62	161,69	12,8	75 888	11 307 301 zł
Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 mcg	1 poj.a 60 daw.	5909990218523	200.1	59,4	71,32	31,69	1 508	60 428 zł
Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 mcg	1 poj.a 60 daw.	5909990218530	200.1	68,04	84,32	6,4	36 923	2 879 255 zł
Budair, Aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (z ustnikiem)	5909990335169	200.1	58,58	73,03	23,06	3 533	207 623 zł
Budair, Aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+kom.inh.)	5909990335176	200.1	60,48	75,06	25,09	5 390	315 948 zł
Ribuspir, Aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj. (z ustnik.) - 200 dawek	5909990335183	200.1	58,58	73,03	23,06	0	0 zł
Ribuspir, Aerozol wziewny, roztwór, 200 mcg	1 poj. (z komorą inhal.) - 200 dawek	5909990335190	200.1	60,48	75,06	25,09	0	0 zł
NEPLIT EASYHALER 400, proszek do inhalacji, 400 mcg	1 poj.a 100 daw. (zest. startowy)	5909990337286	200.1	51,84	65,81	19,74	7 912	462 596 zł
NEPLIT EASYHALER 200, proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337323	200.1	63,72	78,53	28,56	7 141	446 103 zł
NEPLIT EASYHALER 100, proszek do inhalacji, 100 mcg	1 poj.a 200 daw. (zest. startowy)	5909990337354	200.1	42,12	51,95	26,97	2 669	80 148 zł
FLIXOTIDE DYSK, Proszek do inhalacji, 50 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484522	200.1	21,6	25,36	21,42	6 090	24 576 zł
FLIXOTIDE DYSK, Proszek do inhalacji, 100 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484621	200.1	35,64	41,97	30,89	16 276	182 158 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym
niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
FLIXOTIDE DYSK, Proszek do inhalacji, 250 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484720	200.1	67	78,57	46,08	30 116	1 005 014 zł
FLIXOTIDE DYSK, Proszek do inhalacji, 500 µg	1 poj.a 60 daw.	5909990484829	200.1	111,2	129,33	63,28	19 904	1 349 260 zł
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 200 daw.	5909990677313	200.1	35,89	45,29	20,31	9 343	288 254 zł
Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 mcg/dawkę inhalacyjną	1 poj.a 100 daw.	5909990677412	200.1	32,25	41,39	16,41	33 302	1 039 943 zł
FLIXOTIDE, Aerosol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851317	200.1	34,14	40,36	29,28	21 925	243 743 zł
FLIXOTIDE, Aerosol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851416	200.1	35,56	42,47	27,82	12 994	190 794 zł
FLIXOTIDE, Aerosol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851423	200.1	76,68	88,93	56,44	8 230	268 543 zł
FLIXOTIDE, Aerosol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851515	200.1	61,82	73,03	40,54	7 152	239 260 zł
FLIXOTIDE, Aerosol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851522	200.1	113,92	132,23	66,18	3 387	228 741 zł
CORTARE, aerosol inhalacyjny, roztwór, 100 mcg/dawkę inhalacyjną	1 zest.a 400 daw. (2x200 daw.)	5909990908615	200.1	61,56	76,21	26,24	1 173	68 044 zł
CORTARE, aerosol inhalacyjny, roztwór, 250 mcg/dawkę inhalacyjną	1 zest.a 400 daw. (2x200 daw.)	5909990908714	200.1	75,28	96,35	28,91	2 704	230 399 zł
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 200 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926213	200.1	19,19	25,54	10,55	73 316	1 268 436 zł
Miflonide, proszek do inhalacji w kaps., 400 mcg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926312	200.1	32,78	42,83	12,85	133 520	5 102 301 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
TAFEN NOVOLIZER 200 (BUDELIN NOVOLIZER 200), proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw. (+inhal.Novolizer)	5909991033224	200.1	64,26	79,11	29,14	5 029	318 501 zł
TAFEN NOVOLIZER 200 (BUDELIN NOVOLIZER 200), proszek do inhalacji, 200 mcg	1 poj.a 200 daw.	5909991033248	200.1	61,02	75,63	25,66	4 634	296 083 zł
Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 poj.a 60 daw.	5909991106638	200.1	128,52	149,03	69,77	2	159 zł
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785858	200.1	51,62	62,11	29,62	1 766	57 898 zł
Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785889	200.1	84,56	100,83	34,78	3 275	217 523 zł
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445615	200.2	72,34	89,64	3,2	66 329	5 733 424 zł
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445714	200.3	72,9	90,3	3,2	107 740	9 385 429 zł
FLIXOTIDE, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2ml	10 poj.a 2 ml	5909990956517	200.3	30,24	40,71	3,2	8 366	314 194 zł
FLIXOTIDE, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2ml	10 poj. (5 blist. X2)	5909997012186	200.3	30,23	40,7	3,2	23	836 zł
Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 poj.a 2 ml	5909990445813	200.4	94,85	113,85	50,19	24 851	2 082 300 zł
FLIXOTIDE, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2ml	10 poj.a 2 ml	5909990956616	200.4	73,44	90,94	3,2	8 782	770 946 zł
Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml (but.)	5909990101917	201.1	15,66	20,29	10,59	100 586	987 417 zł
Atrovent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 mcg/ml	20 ml	5909990322114	201.1	8,99	13,15	3,45	34 486	337 304 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml	20 amp.a 1 ml	5909990977710	201.1	12,04	16,41	6,71	96	938 zł
Steri-Neb Ipratropium, roztwór do nebulizacji, 250 mcg/ml	20 amp.a 2 ml	5909990977727	201.1	24,06	31,28	9,04	13	289 zł
Atrovent N, aerozol wziewny, roztwór, 20 mcg	10 ml (200 daw.)	5909990999019	201.1	18,93	25,8	3,56	293 247	6 535 980 zł
Cromoxal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml	50 amp.a 2 ml	5909990375318	202.0	33,48	43,7	3,2	682	27 629 zł
THEOVENT 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990149926	203.0	8,51	12,26	4,3	85 256	684 848 zł
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.	5909990261215	203.0	8,23	11,96	4	94 211	757 669 zł
Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450114	203.0	7,02	8,92	7,34	82 417	144 854 zł
Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450213	203.0	9,18	11,9	7,92	95 532	396 016 zł
Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990665419	203.0	5,94	8,12	5,34	96 382	280 212 zł
Theospirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990803910	203.0	6,31	8,51	5,73	79 191	230 132 zł
Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662647	204.0	20,47	26,29	13,79	4 693	89 800 zł
Monkasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990662685	204.0	17,06	22,06	12,06	2 430	37 269 zł
Drimon, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990663095	204.0	27	32,7	22,7	7 277	111 302 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym
niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Drimon, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt. - 4 blist. po 7 szt.	5909990663149	204.0	27	33,28	20,78	11 851	226 548 zł
Drimon, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990663231	204.0	39,42	49,02	24,02	9 342	356 846 zł
ASTMIREX, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990667703	204.0	36	42,33	32,33	182	2 786 zł
ASTMIREX, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990667734	204.0	36	42,91	30,41	187	3 575 zł
ASTMIREX, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990667833	204.0	41,66	51,42	26,42	469	18 024 zł
Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990668120	204.0	20,52	26,35	13,85	9 069	173 443 zł
Milukante, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990668137	204.0	27	35,72	10,72	19 578	749 622 zł
Milukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990668144	204.0	17,11	22,12	12,12	5 914	90 522 zł
Asmenol, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990670604	204.0	34,56	40,79	30,79	2 752	42 231 zł
Asmenol, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990670666	204.0	37,8	44,84	32,34	4 566	87 337 zł
Asmenol, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990670758	204.0	45,36	55,37	30,37	20 031	768 312 zł
Montest , tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990671182	204.0	38,23	44,72	34,72	1 645	25 230 zł
Montest , tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990671205	204.0	38,23	45,3	32,8	2 971	56 918 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Montest , tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990671229	204.0	42,77	52,59	27,59	13 116	502 034 zł
Monkasta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990671243	204.0	36,72	46,12	21,12	24 381	826 554 zł
MONTELAK, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990690268	204.0	22,68	28,08	18,08	769	11 755 zł
MONTELAK, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990690282	204.0	23,65	29,71	17,21	1 327	25 254 zł
MONTELAK, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (2 blist.po 14 szt.)	5909990690305	204.0	42,12	51,9	26,9	6 232	238 122 zł
Montessan, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990690336	204.0	29,16	35,01	25,01	1 157	17 773 zł
Montessan, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990690343	204.0	33,53	40,27	27,77	1 395	26 657 zł
Montessan, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990690350	204.0	48,54	58,77	33,77	6 692	256 454 zł
Symlukast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697762	204.0	16,41	21,37	11,37	16	246 zł
Symlukast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697892	204.0	16,41	21,95	9,45	17	325 zł
Symlukast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990697939	204.0	21,5	29,85	8,96	136	5 199 zł
Montelukast STADA, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990702206	204.0	17,11	22,12	12,12	0	0 zł
Montelukast STADA, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990702220	204.0	20,52	26,35	13,85	0	0 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym
niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Montelukast STADA, tabl. do rozgryzania i żucia, 10 mg	28 tabl.	5909990702251	204.0	35,64	44,97	19,97	0	0 zł
Eonic, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990719709	204.0	27	32,7	22,7	1 401	21 417 zł
Eonic, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990719754	204.0	27	33,28	20,78	2 921	55 940 zł
Eonic, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990719778	204.0	27	35,72	10,72	11 566	307 436 zł
Montespir, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (pojem.HDPE)	5909990736683	204.0	27	33,28	20,78	6	114 zł
Montespir, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (pojem.HDPE)	5909990736690	204.0	24,84	30,39	20,39	1	15 zł
VIZENDO 10 mg, tabl. powl., 10 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990760398	204.0	36,72	46,12	21,12	16 670	565 057 zł
VIZENDO 4 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990765737	204.0	29,16	35,01	25,01	3 237	49 532 zł
VIZENDO 5 mg, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990765751	204.0	29,16	35,59	23,09	6 008	114 939 zł
Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990803743	204.0	17,11	22,12	12,12	3 591	54 406 zł
Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 szt.	5909990803767	204.0	21,38	27,28	14,78	6 620	125 305 zł
Montelukast Sandoz, tabl. powl., 10 mg	28 tabl.	5909990780266	204.0	39,42	49,02	24,02	58	2 108 zł
Montespir, tabl. powl., 10 mg	28 tabl., (poj. HDPE)	5909990787487	204.0	34,56	43,81	18,81	0	0 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990893188	204.0	14,69	19,54	9,54	0	0 zł
Orilukast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990893263	204.0	16,42	21,96	9,46	0	0 zł
Orilukast, tabl., 10 mg	28 tabl.	5909990893294	204.0	22,68	31,1	9,33	0	0 zł
Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blis.)	5909990671052	204.0	16,47	21,43	11,43	0	0 zł
Promonta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blis.)	5909990671076	204.0	16,47	22	9,5	2	71 zł
Promonta, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (blis.)	5909990671090	204.0	21,6	29,95	8,99	18	884 zł
CORTINEFF, tabl. , 100 µg [mikrogram]	20 tabl.	5909990170319	80.0	3,89	5,82	3,2	7 069	18 774 zł
Celestone, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml	1 amp.a 1 ml	5909990121410	81.1	4,05	5,78	4,53	2 415	3 223 zł
Diprophos, zawiesina do wstrzykiwań, 6,43+2,63 mg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990121625	81.1	29,62	38,94	9,33	21 835	650 674 zł
PABI-DEXAMETHASON, tabl. , 0,5 mg	20 tabl.	5909990170418	81.2	3,24	4,16	4,16	5 192	193 zł
PABI-DEXAMETHASON, tabl. , 1 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990170517	81.2	3,24	4,85	3,2	113 346	191 154 zł
Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990154814	82.2	5,51	8,17	4,09	179 303	744 296 zł
Depo-Medrol z Lidokainą, zawiesina do wstrzykiwań, 40+10 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990236312	82.2	5,56	8,22	4,14	25 151	104 643 zł

Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym
niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Numer grupy limitowej	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba sprzedanych opakowań	Wartość sprzedaży
Metypred, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990316519	82.3	6,46	9,38	4,41	219 217	1 101 132 zł
Metypred, tabl. , 16 mg	30 tabl.	5909990316618	82.3	24,51	32,67	6,83	40 769	1 057 301 zł
Medrol, tabl. , 4 mg	30 tabl. (blist.)	5909990683123	82.3	7,3	10,28	5,31	11 932	59 932 zł
Medrol, tabl. , 16 mg	50 tabl. (blist.)	5909990683215	82.3	51,68	64,17	21,1	1 063	45 996 zł
Meprelon, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990834501	82.3	5,51	8,36	3,39	38	192 zł
Meprelon, tabl., 16 mg	30 tabl.	5909990835539	82.3	22,03	30	6,83	6	139 zł
ENCORTOLON, tabl. , 5 mg	20 tabl.	5909990170715	82.4	3,93	5,9	3,2	7 926	21 633 zł
ENCORTON, tabl. , 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5	3,24	3,68	2,97	7 554	767 zł
ENCORTON, tabl. , 5 mg	20 tabl.	5909990297016	82.5	4,15	5,49	1,95	123 879	62 472 zł
ENCORTON, tabl. , 5 mg	100 tabl.	5909990297023	82.5	13,5	18,59	0,88	17 410	221 336 zł
ENCORTON, tabl. , 10 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405329	82.5	7,33	9,93	2,84	93 541	391 895 zł
ENCORTON, tabl. , 20 mg	20 tabl. (fiol.)	5909990405428	82.5	9,87	14,17	0	41 287	445 484 zł
POLCORTOLON, tabl. , 4 mg	20 tabl.	5909990171316	82.6	6,42	9,43	2,83	12 827	85 378 zł

3.4 Koszty jednostkowe badań diagnostycznych wybranych świadczeniodawców

Tabela 52. Średnia cena testów diagnostycznych – spirometria.

Nazwa ośrodka	Spirometria bez opisu	Spirometria z opisem	Spirometria z testem rozkurczowym
Spółdzielnia Pracy Lekarzy Specjalistów Medicus-Szczecin	44,0 zł	60,0 zł	100,0 zł
Samodzielny Publiczny Zespół Gruźlicy i Chorób Płuc-Olsztyn		30,0 zł	40,0 zł
PULSMED Szpital Prywatny-Łódź	23,0 zł	35,0 zł	
Nowomed -Kraków	29,0 zł		40,0 zł
Szpital -Suwałki	30,0 zł	50,0 zł	50,0 zł
Dolnośląskie centrum medyczne - DOLMED-Wrocław			
Specjalistyczny Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ośrodek Diagnostyki i Terapii Uczuleń-Poznań		35,0 zł	70,0 zł
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Brzesku-Brzesko	25,0 zł		30,0 zł
Unimed-Sosnowiec		50,0 zł	75,0 zł
Wrocławskie Centrum Zdrowia SP ZOZ-Wrocław		30,0 zł	
Spółdzielnia Pracy Lekarzy Specjalistów Medicus-Szczecin	14,0 zł		20,0 zł
Średnia	27,50 zł	41,43 zł	53,13 zł

Tabela 53. Średnia cena testów diagnostycznych – IgE całkowite.

Świadczeniodawca	Cena jednostkowa
Warszawskie Centrum Alergologii "ALERGO-MED"-Warszawa	50,0 zł
Medyczne Laboratorium Diagnostyczne z Pracownią Bakteriologiczną-Kraków	35,0 zł
Medicus-Bonus sp. z o.o.-Środa Wielkopolska	25,0 zł
UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY-Białystok	18,9 zł
Lecznica dla Ciebie-Warszawa	32,0 zł
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej - Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi-Łódź	30,0 zł

Świadczeniodawca	Cena jednostkowa
Instytut Matki i Dziecka-Warszawa	45,0 zł
Spółdzielnia Pracy Lekarzy Specjalistów Medicus-Szczecin	25,0 zł
Pracownia analiz lekarskich - mgr farmacji Maria Kotarba s.c.-Kraków	32,0 zł
NZOZ RIMED-Gdynia	32,0 zł
Niepubliczny zakład opieki zdrowotnej - laboratorium analityczne-Wrocław	20,0 zł
Nowomed - Kraków	35,0 zł
Szpital - Suwałki	13,5 zł
Dolnośląskie centrum medyczne - DOLMED-Wrocław	20,0 zł
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Brzesku-Brzesko	22,0 zł
Średnia cena	29,03 zł

Tabela 54. Średnia cena testów diagnostycznych –IgE swoiste .

Świadczeniodawca	Cena jednostkowa
Warszawskie Centrum Alergologii "ALERGO-MED"-Warszawa	60,0 zł
Medyczne Laboratorium Diagnostyczne z Pracownią Bakteriologiczną-Kraków	35,0 zł
Medicus-Bonus sp. z o.o.-Środa Wielkopolska	35,0 zł
Lecznica dla Ciebie-Warszawa	35,0 zł
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej - Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi-Łódź	35,0 zł
Instytut Matki i Dziecka-Warszawa	35,0 zł
Pracownia analiz lekarskich - mgr farmacji Maria Kotarba s.c.-Kraków	39,0 zł
Niepubliczny zakład opieki zdrowotnej - laboratorium analityczne-Wrocław	40,0 zł
Specjalistyczny Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ośrodek Diagnostyki i Terapii Uczuleń-Poznań	75,0 zł
Unimed-Sosnowiec	60,0 zł
Wrocławskie Centrum Zdrowia SP ZOZ-Wrocław	70,0 zł
Średnia cena	47,18 zł

Tabela 55. Średnia cena badań laboratoryjnych.

Świadczeniodawca	Cena jednostkowa						Łącznie
	Kreatynina	Mocznik	OB	CRP	AIAT	AspAT	
Warszawskie Centrum Alergologii "ALERGO-MED"-Warszawa	12,0 zł	12,0 zł	10,0 zł	20,0 zł	13,0 zł	13,0 zł	80,0 zł
Medyczne Laboratorium Diagnostyczne z Pracownią Bakteriologiczną-Kraków	7,0 zł	7,0 zł	5,0 zł	7,0 zł	7,0 zł	7,0 zł	40,0 zł
Medicus-Bonus sp. z o.o.-Środa Wielkopolska	6,0 zł	6,0 zł	4,0 zł	20,0 zł	6,0 zł	6,0 zł	48,0 zł
UNIWERSYTECKI SZPITAL KLINICZNY-Białystok	4,1 zł	3,8 zł	6,0 zł	5,8 zł	3,7 zł	3,7 zł	27,1 zł
Lecznica dla Ciebie-Warszawa	7,5 zł	7,5 zł	5,0 zł	35,0 zł	7,5 zł	7,5 zł	70,0 zł
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej - Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi-Łódź	7,0 zł	7,0 zł	4,0 zł	15,0 zł	7,0 zł	7,0 zł	47,0 zł
Instytut Matki i Dziecka-Warszawa	8,0 zł	8,0 zł	5,0 zł	20,0 zł	8,0 zł	8,0 zł	57,0 zł
Spółdzielnia Pracy Lekarzy Specjalistów Medicus-Szczecin	14,0 zł	12,0 zł	9,0 zł	-	12,0 zł	12,0 zł	59,0 zł
Pracownia analiz lekarskich - mgr farmacji Maria Kotarba s.c.-Kraków	12,0 zł	13,0 zł	5,0 zł	20,0 zł	12,0 zł	12,0 zł	74,0 zł
NZOZ RIMED-Gdynia		6,0 zł	5,0 zł	12,0 zł	6,0 zł	6,0 zł	35,0 zł
Niepubliczny zakład opieki zdrowotnej - laboratorium analityczne-Wrocław	6,0 zł	6,0 zł	5,0 zł	6,0 zł	6,0 zł	6,0 zł	35,0 zł
Samodzielny Publiczny Zespół Gruźlicy i Chorób Płuc-Olsztyn	4,0 zł	4,0 zł	3,0 zł	-	4,0 zł	4,0 zł	19,0 zł
PULSMED Szpital Prywatny-Łódź	10,0 zł	10,0 zł	6,0 zł	10,0 zł	10,0 zł	10,0 zł	56,0 zł
Szpital - Suwałki-Suwałki	2,0 zł	2,5 zł	3,0 zł	6,0 zł	2,5 zł	2,5 zł	18,5 zł
Szpital im Rydygiera-Kraków	4,0 zł	4,0 zł	4,0 zł	8,0 zł	4,0 zł	4,0 zł	28,0 zł
Dolnośląskie centrum medyczne - DOLMED-Wrocław	5,0 zł	5,0 zł	4,0 zł	15,0 zł			29,0 zł
Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej w Brzesku-Brzesko	7,0 zł	6,0 zł	5,0 zł	15,0 zł	6,0 zł	6,0 zł	45,0 zł
Średnia cena	7,23 zł	7,05 zł	5,18 zł	14,32 zł	7,17 zł	7,17 zł	40,40 zł

3.5 Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazach Medline oraz EmBase.	13
Tabela 2. Wyniki uzyskane w badaniu Matolepszy 2000 i Liebhart 2007.	14
Tabela 3. Aktualny rozkład zużycia ampułek Xolair (dane za luty 2012 r.).	17
Tabela 4. Cena jednostkowa za opakowanie preparatu Xolair®.	22
Tabela 5. Dawki preparatu Xolair (w miligramach/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym.	22
Tabela 6. Dawkowanie leku Xolair w badaniu INNOVATE.	23
Tabela 7. Kalkulacja średniego kosztu stosowania omalizumabu w przeliczeniu na 1 pacjenta.	24
Tabela 8. Dawkowanie leku Xolair – dane z ośrodka w Łodzi za 2009 rok.	24
Tabela 9. Odsetki stosowania leczenia standardowego na podstawie badania INNOVATE	26
Tabela 10. Przyjęte w obliczeniach dawki kortykosterydów wziewnych.	27
Tabela 11. Dzielne koszty leków stosowanych w terapii standardowej ciężkiej przewlekłej astmy. ...	28
Tabela 12. Kalkulacja kosztów miesięcznych farmakoterapii standardowej ciężkiej przewlekłej astmy.	28
Tabela 13. Średnia cena testów diagnostycznych.	33
Tabela 14. Odpowiedź na leczenie.	36
Tabela 15. Aktualne roczne wydatki związane z finansowaniem produktu Xolair®	38
Tabela 16. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant podstawowy, ██████████	40
Tabela 17. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant podstawowy, ██████████	40
Tabela 18. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant podstawowy, ██████████	41
Tabela 19. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant podstawowy, ██████████	41
Tabela 20. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym w rozważanej populacji – wariant podstawowy.	42
Tabela 21. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu aktualnym w rozważanej populacji – wariant podstawowy.	43
Tabela 22. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant podstawowy, ██████████	43
Tabela 23. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant podstawowy, ██████████	44
Tabela 24. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant podstawowy, ██████████	44
Tabela 25. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant podstawowy, ██████████	44
Tabela 26. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjentów* w podziale na rodzaje kosztów w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant podstawowy, ██████████	47
Tabela 27. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego / płatnika publicznego i pacjentów* w podziale na rodzaje kosztów w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant podstawowy, ██████████	47

Tabela 28. Zysk zdrowotny netto programu sumarycznie w dwóch pierwszych latach (wariant podstawowy).....	48
Tabela 29. Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantach analizy wrażliwości, [REDACTED].....	49
Tabela 30. Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika publicznego w wariantach analizy wrażliwości, [REDACTED].....	49
Tabela 31. Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w wariantach analizy wrażliwości, [REDACTED].....	49
Tabela 32. Całkowite i inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w wariantach analizy wrażliwości, [REDACTED].....	50
Tabela 33. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant minimalny, [REDACTED].....	51
Tabela 34. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant minimalny, [REDACTED].....	52
Tabela 35. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant minimalny, [REDACTED].....	52
Tabela 36. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant minimalny, [REDACTED].....	52
Tabela 37. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant minimalny, [REDACTED].....	53
Tabela 38. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant minimalny, [REDACTED].....	54
Tabela 39. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant minimalny, [REDACTED].....	54
Tabela 40. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant minimalny, [REDACTED].....	54
Tabela 41. Zysk zdrowotny netto programu sumarycznie w dwóch pierwszych latach (wariant minimalny).....	57
Tabela 42. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant maksymalny, [REDACTED].....	58
Tabela 43. Łączne wydatki płatnika publicznego w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant maksymalny, [REDACTED].....	59
Tabela 44. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant maksymalny, [REDACTED].....	59
Tabela 45. Łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszu nowym w dwóch pierwszych latach realizacji programu lekowego – wariant maksymalny, [REDACTED].....	60
Tabela 46. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant maksymalny, [REDACTED].....	61
Tabela 47. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant maksymalny, [REDACTED].....	61
Tabela 48. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant maksymalny, [REDACTED].....	61
Tabela 49. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego i pacjentów w przypadku realizacji scenariusza prognozowanego – wariant maksymalny, [REDACTED].....	61

<i>Tabela 50. Zysk zdrowotny netto programu sumarycznie w dwóch pierwszych latach (wariant maksymalny).</i>	64
<i>Tabela 51. Zestawienie założeń i wartości wejściowych analizy</i>	74
<i>Tabela 52. Średnia cena testów diagnostycznych – spirometria</i>	89
<i>Tabela 53. Średnia cena testów diagnostycznych – IgE całkowite</i>	89
<i>Tabela 54. Średnia cena testów diagnostycznych –IgE swoiste</i> .	90
<i>Tabela 55. Średnia cena badań laboratoryjnych</i>	91

3.6 Spis wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący kalkulację docelowej liczby leczonych lekiem Xolair.....	9
Wykres 2. Diagram opisujący kalkulację docelowej liczby leczonych lekiem Xolair.....	12
Wykres 3. Liczba pacjentów w horyzoncie pierwszych dwóch lat programu lekowego z udziałem omalizumabu (wariant podstawowy)	39
Wykres 4. Zestawienie wydatków płatnika publicznego w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant podstawowy) [REDACTED]	45
Wykres 5. Zestawienie wydatków płatnika publicznego w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant podstawowy) [REDACTED]	45
Wykres 6. Zestawienie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant podstawowy) [REDACTED]	46
Wykres 7. Zestawienie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant podstawowy) [REDACTED]	46
Wykres 8. Zysk zdrowotny netto dwóch pierwszych lat programu (wariant podstawowy).....	48
Wykres 9. Liczba pacjentów w horyzoncie pierwszych dwóch lat programu lekowego z udziałem omalizumabu (wariant minimalny).	51
Wykres 10. Zestawienie wydatków płatnika publicznego w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant minimalny), [REDACTED]	55
Wykres 11. Zestawienie wydatków płatnika publicznego w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant minimalny), [REDACTED]	55
Wykres 12. Zestawienie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant minimalny), [REDACTED]	56
Wykres 13. Zestawienie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant minimalny), [REDACTED]	56
Wykres 14. Liczba pacjentów w horyzoncie pierwszych dwóch lat programu lekowego z udziałem omalizumabu (wariant maksymalny).....	58
Wykres 15. Zestawienie wydatków płatnika publicznego w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant maksymalny), [REDACTED]	62
Wykres 16. Zestawienie wydatków płatnika publicznego w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant maksymalny), [REDACTED]	62
Wykres 17. Zestawienie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant maksymalny), [REDACTED]	63
Wykres 18. Zestawienie wydatków płatnika publicznego i pacjentów w scenariuszach: nowym i aktualnym oraz koszt inkrementalny programu (wariant maksymalny), [REDACTED]	63
Wykres 19. Koszty inkrementalne w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym*, [REDACTED]	64
Wykres 20. Koszty inkrementalne w wariantach: podstawowym, minimalnym i maksymalnym*, [REDACTED]	65

3.7 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategie wyszukiwania, projekt metodologiczny, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	metodyka i obliczenia w analizie ekonomicznej, analiza wpływu na system – obliczenia, ocena jakości raportu
[REDAKCYJA]	metodyka i obliczenia w analizie wpływu na system ochrony zdrowia, ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	opracowanie aktualizacji analizy
[REDAKCYJA]	opracowanie aktualizacji analizy

ANALIZA RACJONALIZACYJNA

XOLAIR® (OMALIZUMAB) W LECZENIU WSPOMAGAJĄCYM CIĘŻKIEJ PRZEWLEKŁEJ ASTMY ALERGICZNEJ

Wersja 2.00

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

██████████

[Redacted]

Projekt zakończono: lipiec 2012

Kierownik projektu: [Redacted]

Autorzy:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

[Redacted]
[Redacted]

SPIS TREŚCI

Streszczenie	4
1. Cel analizy	5
2. Uzasadnienie wniosku o utworzenie terapeutycznego programu lekowego.....	5
3. Wydatki płatnika związane z refundacją omalizumabu	8
4. Oszczędności płatnika pozwalające na pokrycie wydatków związanych z refundacją omalizumabu.....	10
[REDAKTED]	
[REDAKTED]	
[REDAKTED]	
5. Podsumowanie	13
6. Wnioski.....	14
7. Bibliografia.....	15
8. Spis tabel.....	17

STRESZCZENIE

Cel	Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją omalizumabu (Xolair®), a także uzasadnienie wniosku o utworzenie programu lekowego dla leczenia omalizumabem (Xolair®).
Proponowane źródła oszczędności płatnika publicznego	<p>Główne źródła oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z umieszczeniem omalizumabu (Xolair®) w programie lekowym stanowią będą:</p> <p>[REDAKTOWANE]</p> <ul style="list-style-type: none">[REDAKTOWANE]
Wyniki	<p>Łączne dodatkowe wydatki (wydatki inkrementalne) płatnika publicznego związane z utworzeniem programu lekowego dla preparatu Xolair® (bez uwzględnienia RSS) wyniosą [REDAKTOWANE] w pierwszym roku finansowania oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku. Oszczędności płatnika związane z wprowadzeniem [REDAKTOWANE] odpowiednio w pierwszym i drugim roku finansowania. Pozostałe wydatki związane z utworzeniem programu lekowego mogą zostać pokryte ze środków w wysokości ok [REDAKTOWANE] uwolnionych wskutek [REDAKTOWANE]</p>
Wnioski	<p>Utworzenie programu lekowego dla leczenia Xolair® (omalizumab) pozwoli pacjentom na dostęp do skutecznej terapii wspomagającej w ciężkiej przewlekłej astmie alergicznej. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynikające z finansowania omalizumabu w ramach programu lekowego pokryte mogą zostać [REDAKTOWANE]</p>

1. CEL ANALIZY

Celem analizy jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją omalizumabu (Xolair®), a także uzasadnienie wniosku o utworzenie programu lekowego dla leczenia omalizumabem (Xolair®).

2. UZASADNIENIE WNIOSKU O UTWORZENIE TERAPEUTYCZNEGO PROGRAMU LEKOWEGO

Xolair® jest nowym lekiem zawierającym substancję czynną: omalizumab. 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 zrębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (*complementary-determining regions* – CDR) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE. 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.

W przypadku dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia produkt leczniczy Xolair® (omalizumab) jest wskazany do poprawy kontroli astmy w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* 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. [1]

W przypadku dzieci w wieku od 6 do 12 lat produkt leczniczy Xolair® jest wskazany 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 *in vitro* 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. [1]

Kryteria włączenia do terapeutycznego programu lekowego [2] określające potencjalną populację pacjentów leczonych preparatem Xolair® to:

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 *in vitro* (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:
 - a. objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w teście kontroli astmy ACQ >1.5 pkt);
 - b. 3 lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekłe;
 - c. Hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy;
 - d. Incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości;
 - e. Utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa FEV1 <60% wartości należnej lub zmienność dzienna szczytowego przepływu wydechowego PEF>30%)
 - f. Pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ<5.0 punktów).
7. Masa ciała 20-150 kg;
8. Niepalenie tytoniu;
9. Wykluczenie innych mechanizmów (chorób współistniejących) powodujących ciężki przebieg astmy innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne.

Na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych dla preparatu Xolair® [3] oceniono, że omalizumab zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, spada również odsetek pacjentów, którzy musieli korzystać z leczenia systemowego kortykosteroidami i antybiotykami. Odnotowano również mniejszy odsetek pacjentów wymagający nieplanowanej wizyty lekarskiej czy też wizyty na oddziale pomocy doraźnej. Terapia omalizumabem w istotnie większym stopniu wpływa na poprawę jakości życia.

Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną w przypadku wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie ciężkich działań niepożądanych w porównaniu do leczenia standardowego jak również w zakresie przerwania

leczenia w ich wyniku. Nie wykazano różnic w ryzyku wystąpienia zapalenia zatok oraz częstości występowania: zapalenia oskrzeli, zakażenia górnych dróg oddechowych, występowania: bólu głowy, kaszlu, grypy, nudności, biegunki, pokrzywki. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych w postaci reakcji w miejscu wstrzyknięcia jest o 71% większe w grupie omalizumabu w porównaniu do grupy kontrolnej. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa: w dłuższym okresie obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między występowaniem działań niepożądanych w przypadku żadnego z analizowanych układów narządów (oddechowy, nerwowy, kostnoszkieletowy, trawienny, skórny, moczowy i rozrodczy, sercowo-naczyniowy) podczas terapii omalizumabem w porównaniu do terapii w grupie kontrolnej. Szczegółowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa znajduje się w analizie klinicznej. [3]

Tabela 1.
Cechy charakterystyczne omalizumabu

Obszar innowacyjności	Opis
Typ leku	humanizowane przeciwciało monoklonalne
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
Skuteczność	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy o 45%, • zmniejsza odsetek pacjentów, którzy musieli korzystać z leczenia systemowego kortykosteroidami, jak również odsetek pacjentów korzystających z antybiotyków (odpowiednio 60,0% vs 65,3% oraz 36,5% vs 44,9%) w stosunku do terapii standardowej • dwukrotnie zmniejsza częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy – 0,24 vs 0,48; • zmniejsza częstotliwość wizyt związanych z leczeniem astmy (częstość występowania 0,24 w porównaniu do 0,43 w grupie placebo) • w istotnie większym stopniu wpływa na poprawę jakości życia, • zwiększa odsetek dni bez objawów astmy (45,8% vs. 22,6%),
Profil bezpieczeństwa	<ul style="list-style-type: none"> • nie wykazuje statystycznie znaczącego pogorszenia bezpieczeństwa pacjentów stosujących omalizumab pod względem wystąpienia działań niepożądanych ogółem. • zwiększa ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem, • najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem omalizumabu są u dzieci w wieku ≥ 12 lat i dorosłych: odczyny w miejscu podania leku, w tym ból w miejscu podania, obrzęk, rumień i świąd oraz bóle głowy; natomiast u dzieci w wieku mniej niż 12 lat: bóle głowy, gorączka i ból w nadbrzuszu. Większość wymienionych działań niepożądanych miało charakter łagodny i umiarkowany.[1]

Jak pokazują odnalezione randomizowane próby kliniczne oraz badania obserwacyjne (Busse 2007 [4], Massanari 2008 [5], Molimard 2008 [6], , Molimard 2009 [7], Molimard 2010 [8],) u pacjentów leczonych omalizumabem zmniejszone zostaje zużycie kortykosteroidów wziewnych i doustnych (ICS, OCS) oraz antagonistów beta (LABA).

3. WYDATKI PŁATNIKA ZWIĄZANE Z REFUNDACJĄ OMALIZUMABU

Xolair® dostępny jest w opakowaniu jako proszek (150 mg lub 75 mg) i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Jedna fiolka zawiera 150 mg lub 75 mg omalizumabu. Substancje pomocnicze wchodzące w skład leku w postaci proszku to sacharoza, histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 20; a w postaci roztworu – woda do wstrzykiwań.

Cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE] za fiolkę 150 mg oraz [REDAKTOWANE] fiolkę 75 mg. W przypadku umieszczenia Xolair® w katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych, koszt ponoszony przez płatnika publicznego w przeliczeniu na jedno opakowanie wynosił będzie odpowiednio [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE]

Zgodnie z analizą wpływu na budżet płatnika [9] populacja leczonych Xolair® w przypadku umieszczenia w wykazie leków refundowanych szacowana jest na 1 102 pacjentów w pierwszym roku finansowania (przy czym założono, iż liczba ta zostanie osiągnięta w 12 tygodniu od rozpoczęcia finansowania leku) oraz 1 030 w drugim roku finansowania. Na podstawie powyższych założeń oszacowano koszty całkowite programu lekowego na poziomie [REDAKTOWANE] w pierwszym roku finansowania oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku. Koszty płatnika publicznego związane z nabyciem preparatu Xolair® (bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka) wyniosą [REDAKTOWANE] w pierwszym roku finansowania i [REDAKTOWANE] w drugim roku. Oszacowane w analizie wpływu na budżet płatnika [9] koszty leczenia rozważanej populacji w przypadku braku programu lekowego wyniosą [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku. Dodatkowe koszty (koszty inkrementalne) związane z utworzeniem programu lekowego ([REDAKTOWANE]) wyniosą zatem [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] odpowiednio w pierwszym i drugim roku finansowania. [9]. W analizie nie uwzględniono obniżenia marży hurtowej w drugim roku finansowania przyjmując podejście konserwatywne, zatem oszacowane koszty programu mogą być nieznacznie przeszacowane.

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją Xolair® bez uwzględnienia RSS

Rok	Pierwszy rok finansowania	Drugi rok finansowania
Szacowana populacja leczonych na koniec roku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt omalizumabu [mln zł]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Łączny koszt programu lekowego [mln zł]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Wydatki na leczenie w przypadku braku programu lekowego [mln zł]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Inkrementalne koszty programu lekowego [mln zł]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W przypadku uwzględnienia zaproponowanego przez Podmiot Odpowiedzialny instrumentu podziału ryzyka koszty inkrementalne programu lekowego wynosić będą [REDACTED] w pierwszym roku finansowania oraz [REDACTED] w drugim roku finansowania. Szczegółowe obliczenia dotyczące wydatków związanych z wprowadzeniem programu lekowego przedstawiono w analizie wpływu na budżet płatnika [9]. Zestawienie wydatków płatnika przedstawiono w Tabela 3.

Tabela 3.
Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją Xolair® [REDACTED]

Rok	Pierwszy rok finansowania	Drugi rok finansowania
Koszt omalizumabu [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Łączny koszt programu lekowego [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki na leczenie w przypadku braku programu lekowego [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalne koszty programu lekowego [mln zł]	[REDACTED]	[REDACTED]

4. OSZCZĘDNOŚCI PŁATNIKA POZWALAJĄCE NA POKRYCIE WYDATKÓW ZWIĄZANYCH Z REFUNDACJĄ OMALIZUMABU

Główne źródła oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków związanych z refundacją Xolair® stanowiąc będą:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Pozostałe koszty związane z utworzeniem programu lekowego mogą zostać sfinansowane z oszczędności uzyskanych w wyniku [Redacted]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Wydatki płatnika publicznego na leki przeciwdepresyjne

5. PODSUMOWANIE

Łączne dodatkowe wydatki (wydatki inkrementalne) płatnika publicznego związane z utworzeniem programu lekowego dla preparatu Xolair® wyniosą w pierwszym roku finansowania oraz w drugim roku. Oszczędności płatnika związane z wprowadzeniem wynosić będą oraz odpowiednio w pierwszym i drugim roku finansowania. Pozostałe wydatki związane z utworzeniem programu lekowego mogą zostać pokryte ze środków w wysokości ok. uwolnionych wskutek

Tabela 7.
Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	Pierwszy rok finansowania	Drugi rok finansowania

6. WNIOSKI

Utworzenie programu lekowego dla leczenia Xolair® (omalizumab) pozwoli pacjentom na dostęp do skutecznej terapii wspomagającej w ciężkiej przewlekłej astmie alergicznej. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynikające z finansowania omalizumabu w ramach programu lekowego pokryte mogą zostać częściowo w wyniku [REDACTED]

[REDACTED] Pozostałe wydatki pokryte mogą zostać [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

7. BIBLIOGRAFIA

1. Xolair - CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf.
2. Projekt programu - Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zalonej (ICD - 10: J45).
http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/projekt_polzdro_prozdro_07102011.pdf.
3. [REDACTED]
4. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, et al. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. *Current Medical Research and Opinion*. 2007; 23(10):2379–2386.
5. Massanari M. Addition of Omalizumab Improved Functional Health Status in Patients With Impaired Quality of Life Associated With Moderate-Severe Persistent Allergic Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 121(2):S154.
6. Molimard M, de Blay F, Didier A, et al. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respiratory Medicine*. 2008; 102(1):71–76.
7. Molimard M, Niven R, Buhl R, et al. European Real-Life Experience Of Omalizumab (Xolair) And Maintenance Oral Corticosteroid Use In Patients With Severe Persistent Allergic Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009; 123(2):S156–S156.
8. Molimard M, Buhl R, Niven R, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respiratory Medicine*. 2010; 104(9):1381–1385.
9. [REDACTED]
10. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.
<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=020309>
(28.6.2012).
11. [REDACTED]
21. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Strona główna.
<http://www.urpl.gov.pl/> (27.6.2012).

22. Komunikat DGL - Komunikaty NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4977> (28.6.2012).
23. Komunikat DGL - Poprawiona wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do marca 2012 r.
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=4977> (29.6.2012).

8. SPIS TABEL

Tabela 1.	Cechy charakterystyczne omalizumabu	7
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją Xolair® [REDACTED]	8
Tabela 3.	Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją Xolair® [REDACTED]	9
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Tabela 7.	Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej.....	13