

**Xolair® (omalizumab) w leczeniu  
ciężkiej astmy alergicznej  
IgE zależnej w ramach programu  
lekowego**

Analiza kliniczna

---



Warszawa 2015



**Autorzy raportu:**

[REDAKTOR] - HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

**Wkład pracy:**

- [REDAKTOR]: wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOR]: koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, kontrola ekstrakcji danych, kontrola syntezy jakościowej i ilościowej, formułowanie wniosków;
- [REDAKTOR]: koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

**Adres do korespondencji:**

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Polska  
www.novartis.com

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Marynarska 15

02-674 Warszawa  
Polska

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

## SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>5</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>11</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>13</b>
<b>1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO</b> .....	<b>24</b>
<b>2 CEL ANALIZY</b> .....	<b>25</b>
<b>3 METODYKA</b> .....	<b>26</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	26
3.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	27
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	28
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	28
3.5 Metody syntezy danych.....	29
<b>4 WYNIKI</b> .....	<b>31</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	31
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	38
4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego .....	40
4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	46
4.2.3 Opis populacji.....	49
4.2.4 Opis punktów końcowych.....	60
4.2.5 Skuteczność.....	67
4.2.5.1 Klinicznie istotne zaostrenie astmy.....	67
4.2.5.2 Zaostrenie astmy .....	69
4.2.5.3 Ciężkie zaostrenie astmy .....	71
4.2.5.4 Czas do pierwszego zaostrenia astmy .....	73
4.2.5.5 Zaostrenie astmy związane z infekcją wirusową.....	74
4.2.5.6 Zaostrenie astmy w zależności od wystąpienia zaostrenia w fazie wstępnej badania .....	74
4.2.5.7 Zaostrenie astmy w zależności od charakterystyki pacjentów.....	75
4.2.5.8 Jakość życia związana ze zdrowiem .....	76

4.2.5.B.1	Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia (poprawa AQLQ $\geq$ 0,5 punktu) .....	79
4.2.5.B.2	Odsetek chorych z poprawą AQLQ $\geq$ 1 punkt .....	80
4.2.5.B.3	Odsetek chorych z poprawą AQLQ $\geq$ 1,5 punktu .....	81
4.2.5.9	Odpowiedź na leczenie wg GETE .....	82
4.2.5.10	Ocena stopnia skuteczności leczenia wg GETE .....	85
4.2.5.11	Trwała odpowiedź na leczenie wg GETE .....	90
4.2.5.12	Zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (ADRI) .....	91
4.2.5.13	Wizyty związane z astmą .....	93
4.2.5.14	Objawy choroby .....	96
4.2.5.14.1	Poprawa objawów choroby .....	96
4.2.5.14.2	Dni z/bez objawów astmy .....	97
4.2.5.14.3	Nieobecność w szkole lub pracy .....	99
4.2.5.14.4	Upośledzenie codziennej aktywności .....	100
4.2.5.14.5	Wybudzenia nocne .....	100
4.2.5.15	Kontrola astmy .....	101
4.2.5.16	Pomiary czynnościowe układu oddechowego .....	103
4.2.5.16.1	Bezwzględna zmiana FEV <sub>1</sub> .....	103
4.2.5.16.2	Odsetek należyj FEV <sub>1</sub> .....	104
4.2.5.16.3	Poranne PEF .....	105
4.2.5.16.4	Współczynnik FEV <sub>1</sub> /FVC .....	105
4.2.5.17	Zużycie leków ratunkowych .....	106
4.2.5.18	Zmiana dawki ICS .....	107
4.2.5.19	Zmiany w dawkowaniu doustnych kortykosteroidów (OCS) .....	107
4.2.5.20	Redukcja stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO) .....	110
4.2.6	Bezpieczeństwo .....	111
4.2.6.1	Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane .....	111
4.2.6.2	Poważne zdarzenia niepożądane .....	112
4.2.6.3	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	114
4.2.6.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia .....	114
4.2.6.5	Poważne zdarzenia niepożądane niezwiązane z astmą prowadzące do rezygnacji z leczenia .....	116
4.2.6.6	Rezygnacja z leczenia z powodu zaostrzenia astmy .....	116

---

4.2.6.7	Poważne zaostrzenie astmy.....	117
4.2.6.8	Zgon.....	118
4.2.6.8.1	Zgon związany z leczeniem.....	118
4.2.6.9	Zdarzenia niepożądane według klasyfikacji układów narządów.....	119
4.2.6.10	Zapalenie nosogardła.....	125
4.2.6.11	Zapalenie zatok.....	126
4.2.6.12	Zapalenie oskrzeli.....	127
4.2.6.13	Zapalenie gardła.....	128
4.2.6.13.1	Paciorkowcowe zapalenie gardła.....	128
4.2.6.14	Zakażenie dróg oddechowych.....	129
4.2.6.15	Zakażenie dolnych dróg oddechowych.....	129
4.2.6.16	Zakażenie górnych dróg oddechowych.....	130
4.2.6.16.1	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.....	131
4.2.6.16.2	Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych.....	132
4.2.6.17	Ból głowy.....	132
4.2.6.18	Kaszel.....	133
4.2.6.19	Wymioty.....	134
4.2.6.20	Grypa.....	135
4.2.6.21	Gorączka.....	136
4.2.6.22	Ból pleców.....	137
4.2.6.23	Ból stawów.....	137
4.2.6.24	Ból w nadbrzuszu.....	138
4.2.6.25	Pokrzywka.....	139
4.2.6.26	Reakcja w miejscu podania.....	139
4.2.6.27	Refluks żołądkowo-przetykowy.....	140
4.2.6.28	Rak.....	140
4.2.6.29	Reakcja anafilaktyczna.....	141
4.2.6.30	Parametry życiowe oraz badania laboratoryjne.....	141
4.2.6.31	Inne zdarzenia niepożądane.....	141
<b>5</b>	<b>OGRANICZENIA ANALIZY.....</b>	<b>144</b>
<b>6</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>147</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody.....	147

---

---

6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	148
6.3	Wyniki innych analiz.....	155
6.3.1	Przeglądy systematyczne i metaanalizy.....	155
6.3.2	Informacje na temat bezpieczeństwa omalizumabu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA .....	156
<b>7</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>159</b>
<b>8</b>	<b>ANEKS .....</b>	<b>160</b>
8.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności omalizumabu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 14.08.2015.....	160
8.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności omalizumabu w bazie EMBASE na dzień 14.08.2015.....	161
8.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności omalizumabu w bazie Cochrane na dzień 14.08.2015.....	162
8.4	Strategia wyszukiwania uzupełniającego publikacji dotyczących skuteczności omalizumabu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 24.11.2015.....	163
8.5	Strategia wyszukiwania uzupełniającego publikacji dotyczących skuteczności omalizumabu w bazie EMBASE na dzień 24.11.2015 .....	164
8.6	Strategia wyszukiwania uzupełniającego publikacji dotyczących skuteczności omalizumabu w bazie Cochrane na dzień 24.11.2015.....	165
8.7	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp .....	166
8.8	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel), 167	
8.9	Zestawienie badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej dotyczących omalizumabu.....	171
8.10	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia 172	
8.11	Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej dotyczących omalizumabu.....	174
8.12	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia 176	
8.13	Wykresy metaanaliz charakteryzujących się bardzo dużą heterogenicznością (>75%).....	182

---



8.14.4. Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.) .....	184
<b>SPIS TABEL.....</b>	<b>185</b>
<b>SPIS RYCIN .....</b>	<b>189</b>
<b>PIŚMIENNICTWO.....</b>	<b>192</b>



## SKRÓTY I AKRONIMY

ACQ	kwestionariusz kontroli astmy (ang. <i>Asthma Control Questionnaire</i> )
ACT	kwestionariusz oceny kontroli astmy (ang. <i>Asthma Control Test</i> )
ADRI	zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (ang. <i>Asthma Deterioration-Related Incidents</i> )
ANAES	kryteria kontroli astmy wg <i>French National Agency for Accreditation and Evaluation in Healthcare</i> )
AQLQ	kwestionariusz jakości życia związanej z astmą (ang. <i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i> )
BDP	dipropionian beklometazonu
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
BSC	najlepsza terapia standardowa (ang. <i>best standard care</i> )
CACT	kwestionariusz oceny kontroli astmy (ang. <i>Childhood Asthma Control Test</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
DDD	zdefiniowana dawki dobowe (ang. <i>defined daily dose</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FeNO	tlenek azotu w wydychanym powietrzu
FEV <sub>1</sub>	natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i> )
FVC	pojemność życiowa płuc (ang. <i>forced vital capacity</i> )
GCP	dobra praktyka kliniczna (ang. <i>good clinical practice</i> )
GETE	skala oceny skuteczności leczenia (ang. <i>Global Evaluation of Treatment Effectiveness</i> )
HRQL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )

ICS	wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroid</i> )
IRR	wskaźnik częstości występowania zdarzenia (ang. <i>incidence rate ratio</i> )
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
LABA	długodziałający agonista receptorów $\beta_2$ (ang. <i>long acting beta agonist</i> )
LOCF	analiza kowariancji z imputacją danych ostatnią obserwacją (ang. <i>last observation carried forward</i> )
LTRA	leki modyfikujące leukotrieny (ang. <i>leukotriene receptor antagonist</i> )
mAbs	przeciwciała monoklonalne (ang. <i>monoclonal antibodies</i> )
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MEM	model efektów mieszanych (ang. <i>mixed effect model</i> )
mITT	zmodyfikowana analiza ITT (ang. <i>modified intention to treat</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i> )
OCS	doustne kortykosteroidy (ang. <i>oral corticosteroid</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i> )
PITT	ang. <i>primary intention to treat</i>
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RR	ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i> )
SABA	krótko działający agonista receptorów $\beta_2$ (ang. <i>short acting beta agonist</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
TASS	skala oceny objawów astmy (ang. <i>Total Asthma Symptom Severity Score</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

## STRESZCZENIE

### Tło kliniczne

Astma to heterogenna choroba układu oddechowego, charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem i zmiennymi w czasie i nasileniu objawami ze strony układu oddechowego, takimi jak: świszczący oddech, duszności, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej i kaszel, a także zmienną obturacją płuc. U podłoża astmy alergicznej leżą mechanizmy IgE zależne.

Astma ciężka stwierdzana jest u pacjentów z potwierdzoną diagnozą astmy, u których objawy oraz zaostrzenia choroby pozostają niekontrolowane pomimo stosowania wysokich dawek ICS (wziewne kortykosteroidy) i drugiego leku kontrolującego takiego jak LABA (długodziałający agonista receptorów  $\beta_2$ ) i/lub systemowych kortykosteroidów oraz leczenia chorób współistniejących. U osób z ciężką astmą mogą występować częste lub utrzymujące się objawy astmy, częste zaostrzenia, trwała utrata funkcji płuc, znaczne pogorszenie jakości życia i choroby współistniejące takie jak stany lękowe i depresja.

Omalizumab jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z innymi lekami kontrolującymi astmę.

### Cel opracowania

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z optymalną terapią standardową w leczeniu ciężkiej, niekontrolowanej astmy alergicznej IgE zależnej u chorych w wieku powyżej 6 lat.

### Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytocznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych* oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

## Wyniki przeglądu badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych do dnia 24.11.2015 r. zidentyfikowano i włączono do analizy 9 randomizowanych badań klinicznych:

- Chanez 2010,
- Hoshino 2012,
- Lanier 2009/Kulus 2010,
- ETOPA: Ayres 2004, Niven 2008,
- EXALT: Bousquet 2011, Siergiejkó 2011,
- EXTRA: Hanania 2011,
- INNOVATE: Humbert 2005, Humbert 2008,
- PROSE: Teach 2015,
- QUALITX: Rubin 2012.

Pięć z odnalezionych badań zostało przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby - Chanez 2010, Lanier 2009/Kulus 2010, EXTRA, INNOVATE, PROSE, a cztery metodą próby otwartej - Hoshino 2012, ETOPA, EXALT, QUALITX. Jakość badań klinicznych oceniano za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Cztery badania uzyskały maksymalną ocenę w skali Jadad (Chanez 2010, Lanier 2009/Kulus 2010, EXTRA, INNOVATE). Badanie PROSE uzyskało 4 pkt, a obniżenie oceny wynikało z wątpliwości co do poprawności metody zaślepienia w badaniu. Badanie EXALT otrzymało 3 punkty, a niższa nota wynikała z braku zaślepienia. Badania Hoshino 2012 i QUALITX uzyskały po 2 punkty w skali Jadad, a niższa ocena wynikała z braku zaślepienia oraz braku opisu metody randomizacji. Najniższą ocenę (1 punkt) otrzymało badanie ETOPA, co wynikało z braku zaślepienia, braku opisu metody randomizacji oraz braku opisu pacjentów wykluczonych z badania.

W badaniach omalizumabu zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniano takie punkty końcowe jak:

- częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy,
- częstość ciężkich zaostrzeń astmy,
- kontrola objawów choroby,
- jakość życia,
- odpowiedź na leczenie,
- częstość nieplanowanych hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym,
- zużycie leków ratunkowych,
- zmiana parametrów czynnościowych płuc,
- zdarzenia niepożądane.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy jako interwencję pacjentom podawano omalizumab (dawki uzależnione od poziomu IgE oraz masy ciała) oraz optymalną terapię standardową, natomiast kontrolę stanowiło BSC z lub bez placebo.

W zakwalifikowanych badaniach omalizumabu wszyscy pacjenci przyjmowali wziewne kortykosteroidy oraz LABA. Dodatkowo pacjenci mogli przyjmować także inne leki kontrolujące astmę oraz leki działające doraźnie, w tym LTRA (leki modyfikujące leukotrieny), teofilinę, systemowe kortykosteroidy, OCS (doustne kortykosteroidy), SABA (krótko działający agonści receptorów  $\beta_2$  adrenergicznych). Wszystkie dodatkowe leki stosowane przez pacjentów w badaniach traktowane były jako optymalna terapia standardowa.

Badania włączone do analizy różniły się wiekiem zakwalifikowanych pacjentów, a także czasem trwania leczenia. Do 5 badań kwalifikowano pacjentów w wieku 12-75 lat (ETOPA, EXALT, EXTRA, INNOVATE, QUALITX), do badania Hoshino 2012 włączono pacjentów w wieku 20-75 lat, a do badania Chaney 2010 pacjentów powyżej 18 roku życia. Do badań Lanier 2009/Kulus 2010 oraz PROSE kwalifikowano dzieci, odpowiednio w wieku 6-12 lat oraz 6-17 lat. Łączna analiza danych ze wszystkich badań pozwoliła na uzyskanie wyników dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. Czas trwania leczenia w badaniach był zróżnicowany i wynosił od 16 do 52 tygodni:

- 16 tygodni: Chaney 2010, Hoshino 2012, PROSE,
- 20 tygodni: QUALITX,
- 28 tygodni: INNOVATE,
- 32 tygodnie: EXALT,
- 48 tygodni: EXTRA,
- 52 tygodnie: ETOPA, Lanier 2009/Kulus 2010.

Pomimo różnic w czasie trwania badania oraz w charakterystyce populacji wyniki z badań analizowano łącznie. W sytuacji, gdy dany punkt końcowy występował w więcej niż jednym badaniu przeprowadzano metaanalizę skuteczności. Dodatkowo oddzielnie przedstawiano wyniki do tyczące populacji dzieci.

#### *Skuteczność omalizumabu vs BSC*

Częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w czasie trwania terapii raportowano w badaniach ETOPA, EXALT, EXTRA, INNOVATE i Kulus 2010. Metaanaliza danych z badań wykazała istotnie mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi jedynie BSC (IRR=0,59; 95% CI: 0,47; 0,74;  $p<0,0001$ ). Podobną zależność stwierdzono w populacji dzieci w wieku 6-12 lat. Po 52 tyg. leczenia częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy była prawie dwukrotnie mniejsza wśród dzieci przyjmujących omalizumab w porównaniu z grupą BSC (0,73 vs 1,44; IRR=0,504; 0,350; 0,725;  $p<0,001$ ). W badaniu ETOPA oceniano także częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń wśród pacjentów odpowiadających na leczenie - w tej populacji częstość występowania analizowanego punktu końcowego w grupie omalizumabu była o ok. 64% mniejsza niż w grupie BSC

(IRR=0,365; 95% CI: 0,244; 0,546;  $p<0,001$ ). Podobną populację wydzielono także w badaniu EXALT, jednak nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem częstości klinicznie istotnych zaostrzeń.

Na podstawie danych z badań Chaney 2010, EXALT i QUALITX wykazano także istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy ogółem (RR=0,85; 95% CI: 0,73; 0,99;  $p=0,04$ ), a na podstawie badań EXALT i INNOVATE istotnie mniejszą częstość ciężkich zaostrzeń astmy (IRR=0,53; 95% CI: 0,38; 0,73;  $p=0,0001$ ) oraz mniejsze ryzyko ich wystąpienia wśród pacjentów, którym podawano omalizumab w porównaniu z BSC. Omalizumab wydłużał także czas do pierwszego zaostrzenia astmy w porównaniu z BSC (HR=0,74; 95% CI: 0,60; 0,93;  $p=0,008$ ).

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano w badaniach Hoshino 2012, ETOPA, EXTRA, INNOVATE i QUALITX przy użyciu kwestionariusza AQLQ, Mini-AQLQ lub AQLQ(S) - wszystkie wersje kwestionariusza są ze sobą zgodne, co umożliwia łączne porównanie wyników z wymienionych badań. Ogólny wynik oceny jakości życia uległ większej poprawie w grupie omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich badaniach. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła od 0,23 do 1,40 punktów i w każdym z badań była istotna statystycznie. Również oceny objawów, aktywności, wpływu środowiska oraz stanu emocjonalnego wskazywały na istotnie większą poprawę jakości życia u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Ze względu na niedostateczną ilość danych nie udało się przeprowadzić metaanalizy dla wszystkich badań raportujących średnie różnice zmian. W badaniu ETOPA przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczące jakości życia dla grupy pacjentów odpowiadających na leczenie. Analiza wykazała większą poprawę oceny jakości życia u pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich kategoriach kwestionariusza oraz w ocenie ogólnej. Ze względu na brak wystarczającej ilości danych nie udało się określić istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Przeprowadzono także analizę odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia (poprawa wyniku AQLQ  $\geq 0,5$  pkt). Zaobserwowano istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wśród pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z BSC (RR=1,29; 95% CI: 1,04; 1,60;  $p=0,02$ ). Metaanaliza danych wykazała także ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia klinicznie istotnej poprawy jakości życia w populacji pacjentów z grupy omalizumabu odpowiadających na leczenie w porównaniu z kontrolą (RR=2,26; 95% CI: 1,52; 3,36;  $p=0,0001$ ).

Odpowiedź na leczenie wg GETE definiowaną jako bardzo dobra lub dobra skuteczność terapii oceniano w badaniach Chaney 2010, EXALT, INNOVATE, Kulus 2010 i QUALITX. W ocenie badaczy, pacjenci otrzymujący omalizumab częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż pacjenci z grupy kontrolnej - w większości badań prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było wyższe w grupie pacjentów leczonych omalizumabem. W populacji dzieci w wieku 6-12 lat wskaźnik RR wynosił 1,34 (95% CI: 1,08; 1,68);  $p=0,0093$



Metaanaliza danych ze wszystkich badań wykazała ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z BSC (RR=2,01; 95% CI: 1,28; 3,13; p=0,002). Również w ocenie pacjenta odpowiedź na leczenie częściej stwierdzano w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej (RR=1,91; 95% CI: 1,24; 2,94; p=0,004).

Trwałość odpowiedzi na leczenie wg GETE oceniano jedynie w badaniu EXALT w 16 i 32 tygodniu badania. Analiza wyników badania wykazała, iż u istotnie większego odsetka pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono trwałość odpowiedzi na leczenie (91,4% vs 64,3%). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi było znamienne większe w grupie omalizumabu (RR=1,42; 95% CI: 1,08; 1,88; p=0,0135).

Roczną częstość występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy (ADRI) analizowano tylko w badaniu ETOPA. ADRI to złożony punkt końcowy, który zdefiniowano jako wystąpienie  $\geq 1$  raz następujących zdarzeń: przyjmowanie kortykosteroidów lub antybiotyków przez więcej niż 2 dni, nieplanowana wizyta u lekarza, hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym, nieobecność w pracy lub szkole trwająca więcej niż 2 dni lub istotnie zmniejszona aktywność u osób niepracujących (absenteizm). Roczna częstość występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy była istotnie mniejsza u pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną i wynosiła odpowiednio 5,6 i 9,40. Stwierdzono redukcję częstości występowania ADRI o ok. 40% w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC (IRR=0,597; 95% CI: 0,380; 0,938; p<0,05). Wśród pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie redukcja częstości wystąpienia ADRI wynosiła ok. 50% (IRR=0,505; 95% CI: 0,310; 0,821; p<0,01).

Na podstawie badań Chanaz 2010, EXALT i INNOVATE wykazano istotne zmniejszenie częstości wizyt z związanych z astmą ogółem oraz istotne zmniejszenie częstości hospitalizacji wśród pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z BSC (odpowiednio IRR=0,47; 95% CI: 0,32; 0,67; p<0,001 oraz IRR=0,45; 95% CI: 0,24; 0,84; p=0,01). Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy pacjentami z grupy omalizumabu a pacjentami z grupy BSC pod względem częstości występowania nieplanowanych wizyt lekarskich oraz wizyt na oddziale ratunkowym, jednak zgodnie z wynikami z badania INNOVATE ryzyko wystąpienia nieplanowanej wizyty lekarskiej było istotnie mniejsze wśród pacjentów leczonych omalizumabem (RR=0,52; 95% CI: 0,34; 0,79; p=0,002).

Poprawę objawów choroby oceniano w 3 badaniach za pomocą różnych kwestionariuszy. W badaniu ETOPA wykorzystano kwestionariusz Wasserfallen i wykazano większą poprawę objawów choroby w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC zarówno wśród wszystkich pacjentów, jak i pacjentów odpowiadających na leczenie (p<0,05). W badaniu EXTRA poprawę objawów astmy oceniano przy użyciu skali TASS i również stwierdzono istotną statystycznie poprawę choroby w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC

( $p < 0,05$ ). W badaniu INNOVATE oceniano poprawę objawów choroby przy użyciu dzienniczka pacjenta. Nie przedstawiono wyników oceny, stwierdzono jednak istotną poprawę objawów choroby w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą ( $p = 0,039$ ).

W analizie post hoc badania INNOVATE analizowano odsetek dni bez objawów astmy oraz dni z kontrolą objawów wśród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (dodatkowo wydzielono subgroupę pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem). Odsetek dni bez objawów choroby był najwyższy w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie (45,8%) i był statystycznie istotnie wyższy zarówno od wyniku dla ogólnej populacji (37,2%), jak i dla grupy kontrolnej (22,6%). Podobne zależności stwierdzono dla dni z kontrolą objawów astmy. W badaniu Chanaz 2010 analizowano liczbę dni z objawami astmy w ciągu tygodnia, ale nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem ocenianego punktu końcowego. Również w badaniu PROSE analizowano dni z objawami astmy. Analiza danych z badania wykazała występowanie mniejszej liczby dni z objawami choroby ogółem wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z BSC (1,4 vs 1,9). Wynik oscylował w granicach istotności statystycznej (MD = -0,50; 95% CI: -1,00; -0,05;  $p = 0,05$ ).

Kontrolę astmy oceniano w trzech badaniach: Chanaz 2010 (wg ANAES), EXALT (wg kwestionariusza ACQ) oraz PROSE (wg kwestionariuszy ACT i CACT). W badaniu Chanaz 2010 po 16 tygodniach terapii 25% pacjentów z grupy omalizumabu oraz 9,1% pacjentów z grupy kontrolnej osiągnęło akceptowalną/optymalną kontrolę astmy (różnica pomiędzy grupami nie była jednak istotna statystycznie,  $p = 0,383$ ). Prawdopodobieństwo uzyskania kontroli astmy nie różniło się istotnie pomiędzy badanymi grupami ( $p > 0,05$ ). W badaniu EXALT po 16 tyg. terapii zaobserwowano istotnie większy spadek całkowitego wyniku ACQ w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (MD = -0,67; 95% CI: -0,88; -0,46;  $p < 0,001$ ). Wynik ten utrzymał się po 32 tyg. terapii. Stwierdzono spadek całkowitego wyniku ACQ o średnio 0,87 punktu w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (MD = -0,87; 95% CI: -1,09; -0,65;  $p < 0,001$ ). W badaniu PROSE kontrolę choroby oceniano przy pomocy dwóch kwestionariuszy: ACT w grupie dzieci powyżej 12 r.ż. oraz CACT u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Wyniki z badania wskazują, iż dzieci w wieku powyżej 12 lat z grupy omalizumabu uzyskiwały wyższe wyniki kwestionariusza ACT niż dzieci z grupy kontrolnej (MD = 1,28; 95% CI: 0,08; 2,48). Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznej różnicy pomiędzy badanymi grupami w populacji dzieci poniżej 12 r.ż. pod względem kontroli astmy wg kwestionariusz CACT (MD = 0,68; 95% CI: -0,26; 1,62 Tab. 48).

Stosowanie omalizumabu przyczyniło się także do poprawy czynności płuc, w tym zmiany  $FEV_1$  oraz odsetka należnej  $FEV_1$ . Nie stwierdzono natomiast istotnej poprawy porannego PEF w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC.

W badaniach Chanaz 2010, EXTRA, INNOVATE i QUALITX analizowano zużycie leków ratunkowych. W większości badań nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami omalizumabu i BSC pod względem ocenianego punktu końcowego. Jedynie w badaniu EXTRA analiza MEM (model efektów mieszanych) wykazała istotnie większy średni spadek zużycia

albuterolu w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC, jednakże inna metoda statystyczna (analiza LOCF) nie potwierdziła tego wyniku.

Wśród pacjentów wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami (OCS), omalizumab istotnie zmniejszył zapotrzebowanie na OCS (redukcja dziennej dawki).

#### *Bezpieczeństwo omalizumabu vs BSC*

Omalizumab nie odbiegał profilem bezpieczeństwa od standardowej terapii medycznej. Stwierdzono brak znamiennej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem, a pacjentami otrzymującymi jedynie BSC pod względem wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych, w tym:

- co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z astmą oraz niezwiązanych z astmą,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- rezygnacji z leczenia z powodu zaostrzeń astmy oraz ciężkich zaostrzeń astmy,
- zgonu związanego z leczeniem.

Wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej:

- zaburzenia ucha i błędnika,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia,
- bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych.

Stwierdzono natomiast istotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia w populacji całkowitej (brak istotnej różnicy pod względem wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy badanymi grupami w populacji dzieci w wieku 6-12 lat), a także gorączki u pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z BSC.

Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej w całkowitej populacji włączonej do analizy oraz w populacji dzieci wieku 6-12 lat przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1 Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej w całkowitej populacji włączonej do analizy oraz w populacji dzieci w wieku 6-12 lat.

Punkt końcowy	Populacja całkowita	Dzieci (Kulus 2010, PROSE)
<b>Skuteczność</b>		
Częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy	Przewaga omalizumabu [RR=0,59 (95% CI: 0,47; 0,74) p<0,0001 I <sup>2</sup> =65% Liczba badań: 5	Przewaga omalizumabu [RR=0,504 (95% CI: 0,350; 0,725) p<0,001 Liczba badań: 1
Klinicznie istotne zaostrzenie astmy	b.d.	Przewaga omalizumabu RR=0,47 (95% CI: 0,26; 0,86) p=0,0091 Liczba badań: 1
Zaostrzenie astmy	Przewaga omalizumabu RR=0,85 (95% CI: 0,73; 0,99) p=0,04 Liczba badań: 3	b.d.
Częstość ciężkich zaostrzeń astmy	Przewaga omalizumabu [RR=0,53 (95% CI: 0,38; 0,73) p=0,0001 Liczba badań: 2	b.d.
Ciężkie zaostrzenia astmy	Przewaga omalizumabu RR=0,60 (95% CI: 0,43; 0,84) p=0,003 Liczba badań: 2	b.d.
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy	Przewaga omalizumabu HR=0,74 (95% CI: 0,60; 0,93) p=0,008 Liczba badań: 1	b.d.
Jakość życia związana ze zdrowiem wg AQLQ	Brak wystarczających danych do przeprowadzenia metaanalizy dla wszystkich badań. Ogólny wynik AQLQ uległ większej poprawie w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła od 0,23 do 1,40 punktów i w każdym z badań była istotna statystycznie. Liczba badań: 5	b.d.
Klinicznie istotna poprawa jakości życia (AQLQ ≥ 0,5 pkt)	Przewaga omalizumabu RR=1,29 (95% CI: 1,04; 1,60) p=0,02 I <sup>2</sup> =73% Liczba badań: 3	b.d.
Odpowiedź na leczenie wg GETE	Przewaga omalizumabu Ocena badacza: RR=2,01 (95% CI: 1,28; 3,13) p=0,002; I <sup>2</sup> =87% Liczba badań: 5 Ocena pacjenta: RR=1,91 (95% CI: 1,24; 2,94) p=0,004; I <sup>2</sup> =85% Liczba badań: 3	Przewaga omalizumabu Ocena badacza: RR=1,34 (95% CI: 1,08; 1,68) p=0,0093 Liczba badań: 1
Trwałość odpowiedzi na leczenie	Przewaga omalizumabu RR=1,42 (95% CI: 1,08; 1,88) p=0,0135	b.d.

Punkt końcowy	Populacja całkowita	Dzieci (Kulus 2010, PROSE)
	Liczba badań: 1	
Roczna częstość zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy (ADR)	Przewaga omalizumabu (RR=0,597 [95% CI: 0,380; 0,398] p<0,05 Liczba badań: 1	b.d.
Poprawa objawów choroby	Przewaga omalizumabu Ocenianie za pomocą skali Wass erfallen, skali TASS lub dzienniczka pacjenta Liczba badań: 3	b.d.
Kontrola astmy	Ocena wg skali ANAES - Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p=0,356) Liczba badań: 1 Ocena wg ACQ - Przewaga omalizumabu MD=-0,67 [95% CI: -0,88; -0,46] p<0,001 Liczba badań: 1	Ocena wg ACT i CACT Przewaga omalizumabu w grupie dzieci >12 lat MD=1,28 [95% CI: 0,08; 2,48] Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami dla dzieci w wieku <12 lat Liczba badań: 1
Wizyty związane z astmą	Wizyty związane z astmą ogółem – Przewaga omalizumabu (RR=0,47 [95% CI: 0,32; 0,67] p<0,0001 Liczba badań: 2 Nieplanowane wizyty lekarskie – Tendencja w kierunku przewagi omalizumabu (RR=0,546 [95% CI: 0,271; 1,100] p=0,09 Liczba badań: 1 Hospitalizacje – Przewaga omalizumabu (RR=0,45 [95% CI: 0,24; 0,84] p=0,01 Liczba badań: 2 Wizyty na oddziale ratunkowym – brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p=0,480) Liczba badań: 1	b.d.
Bezwzględna zmiana FEV <sub>1</sub>	Brak wystarczających danych do przeprowadzenia metaanalizy dla wszystkich badań. Średnia różnica zmian FEV <sub>1</sub> wskazywała na przewagę omalizumabu we wszystkich badaniach. Liczba badań: 5	b.d.
Odszetek należnej FEV <sub>1</sub>	Brak wystarczających danych do przeprowadzenia metaanalizy dla wszystkich badań. Średnia zmiana odsetka należnej FEV <sub>1</sub> wskazywała na przewagę omalizumabu w większości badań. Liczba badań: 4 Metaanaliza dla 3 badań: MD=2,29 [95% CI: -0,40; 4,98] p=0,10, I <sup>2</sup> =50%	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p>0,05) Liczba badań: 1
Poranne PEF	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p>0,05) Liczba badań: 2	b.d.

Punkt końcowy	Populacja całkowita	Dzieci (Kulus 2010, PROSE)
Zużycie leków ratunkowych	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 4	b.d.
Zmiana dawki ICS	b.d.	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 1
Zmiana dawki OCS	Przewaga omalizumabu MD=-63,3 (95% CI: -100,38; -26,22) $p=0,0012$ Liczba badań: 1	b.d.
Zmiana zużycia OCS	Zmniejszenie zużycia OCS/zakoficzenie przyjmowania OCS – brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Utrzymanie/zwiększenie zużycia OCS – przewaga omalizumabu RR=0,54 (95% CI: 0,35; 0,82) $p=0,0042$ Liczba badań: 1	b.d.
<b>Bezpieczeństwo</b>		
Co najmniej jedno z zdarzenia niepożądane	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 5	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 1
Poważne zdarzenia niepożądane	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 5	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 1
Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia	Przewaga BSC RR=2,22 (95% CI: 1,21; 4,06) $p=0,01$ Liczba badań: 4	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 1
Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 1	b.d.
Rezygnacja z leczenia z powodu zaostrzenia astmy	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 2	b.d.
Zgon ogółem	b.d.	Nie stwierdzono przypadku zgonu w żadnej z grup Liczba badań: 1
Zgon związany z leczeniem	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 2	b.d.
Zaburzenia ucha i błędnika	Przewaga omalizumabu RR=0,39 (95% CI: 0,19; 0,81) $p=0,011$ Liczba badań: 1	b.d.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przewaga omalizumabu RR=0,75 (0,59; 0,95) $p=0,0150$ Liczba badań: 1	b.d.

Punkt końcowy	Populacja całkowita	Dzieci (Kulus 2010, PROSE)
Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych	Przewaga omalizumabu RR=0,45 (95% CI: 0,22; 0,90) Liczba badań: 1	b.d.
Gorączka	Przewaga BSC RR=2,18 (95% CI: 1,09; 4,35) p=0,03 Liczba badań: 2	Tendencja w kierunku przewagi BSC RR=2,13 (95% CI: 0,98; 4,64) p=0,0554 Liczba badań: 1

### Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych, w tym 5 z metaanalizą, dotyczących omalizumabu w leczeniu astmy alergicznej: Castro-Rodriguez 2015, Lai 2015, McKeage 2013, Norman 2013, Normansell 2014, Rodrigo 2011 i Rodrigo 2015. W odnalezionych badaniach wtórnych porównywano skuteczność i bezpieczeństwo omalizumabu z optymalną terapią standardową i placebo.

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz wskazują na skuteczność omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej zarówno w populacji dorosłych, młodzieży (>12 lat), jak i dzieci w wieku 6-12 lat, a także na akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wykazano, iż omalizumab zmniejsza częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, ciężkich zaostrzeń astmy, ogranicza zużycie ICS, zmniejsza częstość hospitalizacji oraz zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie. Wyniki odnalezionych metaanaliz były zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej.

### Wnioski

Omalizumab stosowany jako terapia wspomagająca do optymalnej terapii standardowej w leczeniu pacjentów powyżej 6. roku życia z ciężką astmą alergiczną IgE zależną, pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów w połączeniu z innymi lekami kontrolującymi astmę charakteryzuje się istotnie wyższą skutecznością od samego BSC oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Wykazano, iż omalizumab istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, zaostrzeń astmy ogółem oraz ciężkich zaostrzeń astmy. Stwierdzono także znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, uzyskania odpowiedzi na leczenie, poprawy objawów choroby oraz poprawy parametru oddechowego FEV<sub>1</sub>. Zaobserwowano także zmniejszenie częstości występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy, wizyt związanych z astmą ogółem oraz hospitalizacji. Ponadto analiza bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie omalizumabu nie różniło się istotnie od BSC pod względem ryzyka wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych.

## 1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument - Analiza problemu decyzyjnego<sup>1</sup>



## 2 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w ciężkiej astmie alergicznej (IgE zależnej) w ramach programu lekowego. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO.

Tab. 2. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

<b>Pacjenci</b>	Pacjenci powyżej 6 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE
<b>Interwencja</b>	omalizumab + BSC
<b>Komparator</b>	BSC BSC + placebo
<b>Miary efektów</b>	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>• częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy,</li><li>• częstość ciężkich zaostrzeń astmy,</li><li>• ocena kontroli objawów choroby,</li><li>• jakość życia,</li><li>• zmiana parametrów czynnościowych płuc,</li><li>• odpowiedź na leczenie,</li><li>• częstość nieplanowych hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym,</li><li>• zużycie leków ratunkowych,</li><li>• inne odnalezione w badaniach klinicznych.</li></ul> Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach wszystkich zdarzeń niepożądanych.

### 3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych omalizumabu w terapii pacjentów z ciężką astmą alergiczną IgE zależną.

#### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergiczej:

- MEDLINE (PubMed); 1966 -14.08.2015
- EMBASE (Embase.com); 1980 - 14.08.2015,
- Cochrane Library; do 14.08.2015.

Dodatkowo w dniu 24.11.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie uzupełniające badań omalizumabu w wyżej wymienionych bazach danych.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeглядów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*],
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - o *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
  - o CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - o HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
  - o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień.

- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>).
- wyszukiwarek internetowych,

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1, 8.2, 8.3, wyszukiwanie uzupełniające aneks 8.4, 8.5, 8.6). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([REDACTED] i [REDACTED]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów w kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów [REDACTED].

### 3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 3).

Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	pacjenci powyżej 6 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową, pomimo stosowania wysokich dawek ICS (u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej >1000 µg, u dzieci powyżej 6 i <12 lat >400 µg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę	niespełnienie kryteriów włączenia
Intervencja	omalizumab podawany zgodnie z ChPL stosowany jako leczenie wspomagające standardową terapię medyczną	niespełnienie kryteriów włączenia
Komparatory	optymalna standardowa terapia medyczna (opisana szczegółowo w APD <sup>1</sup> )	niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"><li>• częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy,</li><li>• częstość ciężkich zaostrzeń astmy,</li><li>• ocena kontroli objawów choroby,</li><li>• jakość życia,</li><li>• zmiana parametrów czynnościowych płuc,</li><li>• odpowiedź na leczenie,</li></ul>	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• częstość nieplanowych hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym,</li> <li>• zużycie leków ratunkowych,</li> <li>• inne odnalezione w badaniach klinicznych</li> </ul>	
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe
Stan publikacji	badania opublikowane w formie pełnotekstowej,	badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2010 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) raporty badań klinicznych listy do redakcji
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza - (aneks 8.8) przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.4).<sup>37</sup> Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania,
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM z 2009 roku* (Tab. 4).

**Tab. 4. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudo-randomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych

w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwaomalizumabu zgodnie z zaleceniami QUOROM.<sup>2</sup> Wykorzystywano program RevMan wersja 5.0.21.<sup>3</sup>

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk, RR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference, RD*), a w odniesieniu do zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference, MD*).

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

#### *Zmienna o rozkładzie Poisson*

Dane dotyczące częstości występowania badanych punktów końcowych przedstawiono w postaci częstości względnej, zwaną również wskaźnikiem częstości (IRR, ang. *incidence rate ratio*). Wskaźnik ten stanowi iloraz częstości w grupie interwencji i w grupie komparatora wg wzoru:

$$Rate\ ratio = \frac{E_I/T_I}{E_C/T_C}$$

gdzie  $E_I$  – całkowita liczba zdarzeń w grupie interwencji,  $T_I$  – osobolata w grupie interwencji,  $E_C$  – całkowita liczba zdarzeń w grupie komparatora,  $T_C$  – osobolata w grupie komparatora.

Jeżeli dane dotyczące IRR pochodziły z co najmniej dwóch badań, przeprowadzono metaanalizę wyników za pomocą programu RevMan wersja 5.0.21 przy użyciu metody wariancji odwrotnej (ang. *generic inverse-variance*) zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration.<sup>4</sup>

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu StatsDirect ver. 2.7.7.

## 4 WYNIKI

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego przeglądu baz danych MEDLINE, EMBASE i Cochrane do dnia 14.08.2015 r. zidentyfikowano i włączono do analizy 7 opracowań wtórnych dotyczących omalizumabu w leczeniu astmy. Ponadto 24.11.2015 przeprowadzono wyszukiwanie uzupełniające badań omalizumabu, jednak nie odnaleziono dodatkowych publikacji wtórnych kwalifikujących się do analizy.

W Tab. 5 zestawiono charakterystykę oraz najważniejsze wyniki i wnioski z odnalezionych badań wtórnych. Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz wskazują na skuteczność omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej zarówno w populacji dorosłych, młodzieży (>12 lat), jak i dzieci w wieku 6-12 lat.

W aneksie 8.10 przedstawiono badania wtórne odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego, które nie zostały zakwalifikowane do analizy.

Tab. 5 Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu astmy – przeglądy systematyczne i metaanalizy

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Castro-Rodriguez 2015<sup>8</sup></p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Cel: podsumowanie danych odnośnie najskuteczniejszego schematu długoterminowego leczenia astmy u dzieci</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CINAHL, SCOPUS, Cochrane Database of Systematic Reviews (Juty 2014)</p>	<p>Populacja: dzieci ze świszczącym oddechem lub przewlekłą astmą</p> <p>Porównane interwencje: dostępne terapie przeciwastmatyczne</p> <p>Punkty końcowe: brak danych</p> <p>Metodyka badań: przegląd systematyczny badań RCT z lub bez metaanalizy</p>	<p>Włączone badania: 39 przeglądów systematycznych, w tym 9 dotyczących leczenia stopnia 3 i 4, oraz 4 dotyczące stopnia 5.</p> <p>Wyniki: U pacjentów stosujących omalizumab w połączeniu z ICS (stopień 5. leczenia) stwierdzono zmniejszenie ryzyka zaostrzeń astmy na końcu terapii ze stabilną dawką ICS (RR=0,57; 95% CI: 0,48; 0,66; p=0,0001; NNT=10; 95% CI: 7; 13) oraz ze zmianą dawką ICS (RR=0,55; 95% CI: 0,47; 0,64; p=0,0001; NNT=8; 95% CI: 6; 10). Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych omalizumabem.</p> <p>Wnioski: Dodanie omalizumabu do terapii ICS zmniejsza ryzyko zaostrzeń astmy. Ograniczona ilość danych wyklucza jednak przedstawienie silnych rekomendacji dot. stosowania omalizumabu.</p>



Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Lai 2015*</p> <p>Źródło finansowania: Chinese National Clinical Research Center for Respiratory Disease. rządowe programy dofinansowania (Chiny)</p>	<p>Cel: ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu u pacjentów z przewlekłą, niekontrolowaną umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną oraz ocena efektywności kosztowej</p> <p>Synteza wyników: jakościowa ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): MEDLINE, the Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, CENTRAL, NIH, baza FDA oraz rejestry badań klinicznych (marzec 2014)</p>	<p>Populacja: pacjenci z przewlekłą, niekontrolowaną (pomiń stosowania wysokich dawek ICS lub ICS i LABA), umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną</p> <p>Porównane interwencje: omalizumab, BSC</p> <p>Punkty końcowe: zaostrzenia astmy, zmniejszenie dawki ICS, zmiany w GETE, jakość życia wg AQLQ, zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka badań: RCT z czasem obserwacji <math>\geq 52</math> tyg.</p>	<p><b>Włączone badania:</b> Do metaanalizy włączono 6 badań RCT, w tym 3 dot. pacjentów z ciężką astmą (Finn 2003, Lanier 2003, Niven 2008) oraz 3 dot. pacjentów z astmą umiarkowaną do ciężkiej</p> <p><b>Wyniki:</b> Wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do placebo po terapii ze stabilną dawką ICS (RR=0,69; 95% CI: 0,53; 0,90) oraz zmniejszającą się dawką ICS (RR=0,63; 95% CI: 0,55; 0,71). Stwierdzono istotnie większą redukcję dawek ICS u pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu do gr. placebo (RR=1,86; 65% CI: 1,51; 2,29). Wykazano także przewagę omalizumabu pod względem dobrej i bardzo dobrej odpowiedzi na leczenie wg GETE oraz poprawy wyniku AQLQ <math>\geq 1,5</math> pkt (odpowiednio RR=1,54; 95% CI: 1,38; 1,72 oraz RR=2,08; 95% CI: 1,03; 4,20). Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych nie różniło się pomiędzy badanymi grupami, natomiast ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych było niższe w grupie omalizumabu (RR=0,55; 95% CI: 0,37; 0,82). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, ból głowy, reakcja w miejscu podania, ból w miejscu podania oraz ból stawów.</p> <p><b>Wnioski:</b> Omalizumab jest skuteczny w leczeniu ciężkiej astmy, a także posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Rodrigo 2015<sup>7</sup> Źródło finansowania: Novartis Uruguay</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu u dzieci i młodzieży z astmą umiarkowaną do ciężkiej, leczonych kortykosteroidami</p> <p>Synteza wyników: jakościowa ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CINAHL, SCOPUS, CENTRAL (styczeń 2015) oraz rejestry badań klinicznych</p>	<p>Populacja: dzieci i młodzież (6-18 lat) z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną leczoną kortykosteroidami</p> <p>Porównane interwencje: omalizumab, placebo</p> <p>Punkty końcowe: zaostrzenie astmy, zmiana dawki steroidów, zmiana funkcji płuc, zużycie leków ratunkowych, objawy astmy, jakość życia, zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka badań: RCT</p>	<p>Włączone badania: 3 badania RCT: Milgrom 2001, Lanier 2009 (dzieci w wieku 6-12 lat), Busse 2011 (pacjenci w wieku 6-20 lat)</p> <p>Wyniki: Wykazano istotną przewagę omalizumabu nad placebo pod względem zmniejszenia udziału pacjentów z ≥1 istotnym zaostrzeniem astmy (26,7% vs 40,6%, NNT=7, 95% CI: 5; 11), liczby pacjentów z ciężkim zaostrzeniem astmy wymagającym hospitalizacji (2,0% vs 4,7%, NNT=36; 95% CI: 21; 215), średniej częstości występowania zaostrzeń (MD=-0,35; 95% CI: -0,59; -0,12). Stwierdzono także istotną poprawę objawów astmy u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z placebo.</p> <p>Wnioski: Analiza wykazała skuteczność omalizumabu w leczeniu astmy alergicznej u dzieci i młodzieży, a także akceptowalny profil bezpieczeństwa leku.</p>
<p>Normansell 2014<sup>8</sup> Cochrane Review</p>	<p>Cel: ocena skuteczności omalizumabu w porównaniu z placebo lub BSC u dorosłych i dzieci z astmą</p> <p>Synteza wyników: jakościowa ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, PsycINFO, abstrakty konferencyjne (czerwiec 2013)</p>	<p>Populacja: dorośli i dzieci z przewlekłą astmą</p> <p>Porównane interwencje: omalizumab, placebo, BSC</p> <p>Punkty końcowe: zaostrzenia astmy, redukcja dawki steroidów, objawy astmy, HR QoL, zużycie leków ratunkowych, zmiana funkcji płuc, zdarzenia niepożądane</p> <p>Metodyka badań: RCT przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p>	<p>Włączone badania: 25 badań RCT, w tym 7 badań w populacji pacjentów z ciężką astmą (Bardelas 2012, Chanaz 2010, Garcia 2012, EXTRA, Holgate 2004, INNOVATE, NCT01007149).</p> <p>Wyniki: U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką astmą przyjmujących ICS stwierdzono przewagę omalizumabu nad placebo pod względem zmniejszenia częstości występowania zaostrzeń astmy (OR=0,55; 95% CI: 0,42; 0,60; 10 badań, 3261 pacjentów), zmniejszenia częstości hospitalizacji (OR=0,16; 95% CI: 0,06; 0,42; 4 badania, 1824 pacjentów), zaprzestania stosowania ICS (OR=2,50; 95% CI: 2,00; 3,13), zmniejszenia dawki stosowanych ICS (WMD=-11,8; 95% CI: -15,4; -8,4). Istotnie mniej pacjentów z gr. omalizumabu w porównaniu z placebo doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR=0,72; 95% CI: 0,57; 0,91; 15 badań; 5713 pacjentów), ale w tej grupie zaobserwowano więcej reakcji</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
			<p>w miejscu podania (5,6 % w gr. placebo, 9,1 % w gr. omalizumabu).</p> <p><b>Wnioski:</b> Wykazano skuteczność omalizumabu w leczeniu astmy w badanych populacjach.</p>
<p>McKeage 2013<sup>9</sup> Źródło finansowania: brak danych</p>	<p><b>Cel:</b> podsumowanie zastosowania omalizumabu u pacjentów z ciężką astmą alergiczną oraz jego właściwości farmakologicznych</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> MEDLINE, EMBASE, rejestry badań klinicznych (14 czerwca 2013)</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z przewlekłą, ciężką astmą alergiczną</p> <p><b>Porównane interwencje:</b> omalizumab, BSC, placebo</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> zaostrzenia astmy, kontrola objawów astmy, zużycie leków ratunkowych</p> <p><b>Metodyka badań:</b> w miarę dostępności duże, dobrze zaprojektowane badania porównawcze z opisaną metodologią analiz statystycznych</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 6 badań RCT, w tym 5 w populacji dorosłych i młodzieży i 1 w populacji dzieci w wieku 6-12 lat</p> <p><b>Wyniki i wnioski:</b> Omalizumab jako dodatkowa terapia w leczeniu ciężkiej alergicznej astmy niekontrolowanej pomimo stosowania wysokich dawek ICS i LABA jest skuteczny i dobrze tolerowany w populacji dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 6. roku życia.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Norman 2013<sup>10</sup></p> <p>Źródło finansowania: program HTA National Institute for Health Research.</p>	<p>Cel: ocena skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej omalizumabu w leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy alergicznej u dorosłych i dzieci w wieku <math>\geq 6</math> lat</p> <p>Synteza wyników: jakościowa ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy (limit czasowy): 11 baz danych, w tym MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (październik 2011)</p>	<p>Populacja: dorośli i dzieci <math>\geq 6</math> lat z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną</p> <p>Porównane interwencje: omalizumab, BSC, placebo</p> <p>Punkty końcowe: klinicznie istotne zaostrzenia, objawy astmy, śmiertelność, jakość życia, zużycie OCS, nieplanowe wizyty lekarskie</p> <p>Metodyka badań: RCT, badania obserwacyjne</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 11 badań RCT: Ayres 2004 (ETOPA), Bardellas 2012, Bousquet 2010 (EXALT), Humbert 2005 (INNOVATE), Hanania 2011, Vignola 2004 (SOLAR), Ohta 2009, Chanaz 2004, Busse 2011, Lanier 2009, Holgate 2004 oraz 15 badań obserwacyjnych</p> <p><b>Wyniki:</b></p> <p><i>Dorośli i młodzież <math>\geq 12</math> lat</i></p> <p>Omalizumab istotnie zmniejszył współczynnik klinicznie istotnych zaostrzeń, w tym ciężkich zaostrzeń, w porównaniu z kontrolą (INNOVATE RR=0,74; 95% CI: 0,55; 1,00 oraz RR=0,50; 95% CI: 0,32; 0,78). Omalizumab istotnie zmniejszył także liczbę nieplanowanych wizyt lekarskich i hospitalizacji, zmniejszył objawy astmy oraz poprawił jakość życia i pojemność płuc.</p> <p><i>Dzieci &lt; 12 lat</i></p> <p>Omalizumab istotnie zmniejszył współczynnik klinicznie istotnych zaostrzeń (RR=0,662; 95% CI: 0,441; 0,995). Wpływ omalizumabu na kontrolę objawów astmy oraz poprawę jakości życia nie był istotny statystycznie.</p> <p><b>Wnioski:</b> Analiza wykazała skuteczność omalizumabu w leczeniu astmy w krótkim horyzoncie czasowym. Brak jest danych do określenia skuteczności omalizumabu w długotrwałym leczeniu.</p>

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Wyniki i wnioski
<p>Rodrigo 2011<sup>14</sup></p> <p>Źródło finansowania: brak danych</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu podawanego w skojarzeniu z terapią steroidami u chorych z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną</p> <p>Synteza wyników: jakościowa ilościowa</p> <p>Przeszukane bazy danych (limit czasowy): MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (1980-kwiecień 2010)</p>	<p>Populacja: dorośli i dzieci (&gt;12 lat) z astmą alergiczną</p> <p>Porównane interwencje: omalizumab, aktualna terapia kortykosteroidami</p> <p>Punkty końcowe: główne: zmniejszenie częstości stosowania leków steroidowych, zaostrzenie astmy (hospitalizacja, przyjęcie na szpitalny oddział ratunkowy lub zwiększenie stosowania terapii ratunkowej, albo kortykosteroidów); dodatkowe: pomiar funkcji płuc, ocena częstości stosowania leczenia ratunkowego, objawów astmy, jakości życia związanej ze zdrowiem, ocena bezpieczeństwa</p> <p>Metodyka: RCT</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 8 badań RCT (INNOVATE, Busse 2001, Soler 2001, Lanier 2009, Ohta 2009, Milgrom 2001, Holgate 2004, Vingola 2004), w tym 2 badania dotyczące dzieci.</p> <p><b>Wyniki:</b> Ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy w grupie omalizumabu w porównaniu do grupy placebo było niższe o 43% (RR = 0,57; 95% CI: 0,48; 0,66; p &lt; 0,00001; NNT=10; 95% CI: 7; 13). Stwierdzono większe prawdopodobieństwo zaprzestania stosowania steroidów u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z placebo (RR=1,80; 95% CI: 1,42; 2,28; p=0,0001). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna w gr. omalizumabu (3,8%) i placebo (5,3%), ale reakcje w miejscu podania występowały częściej w gr. omalizumabu (19,9% vs 13,2%).</p> <p><b>Wnioski:</b> Wyniki analizy wskazują, iż omalizumab jest skuteczny w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej astmy alergicznej oraz ma akceptowalny profil bezpieczeństwa.</p>

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań pierwotnych o malizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (E.K., D.G.) W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (E.K., D.G.).

Do dnia 14.08.2015 zidentyfikowano i włączono do analizy 8 randomizowanych badań klinicznych (12 publikacji) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej:

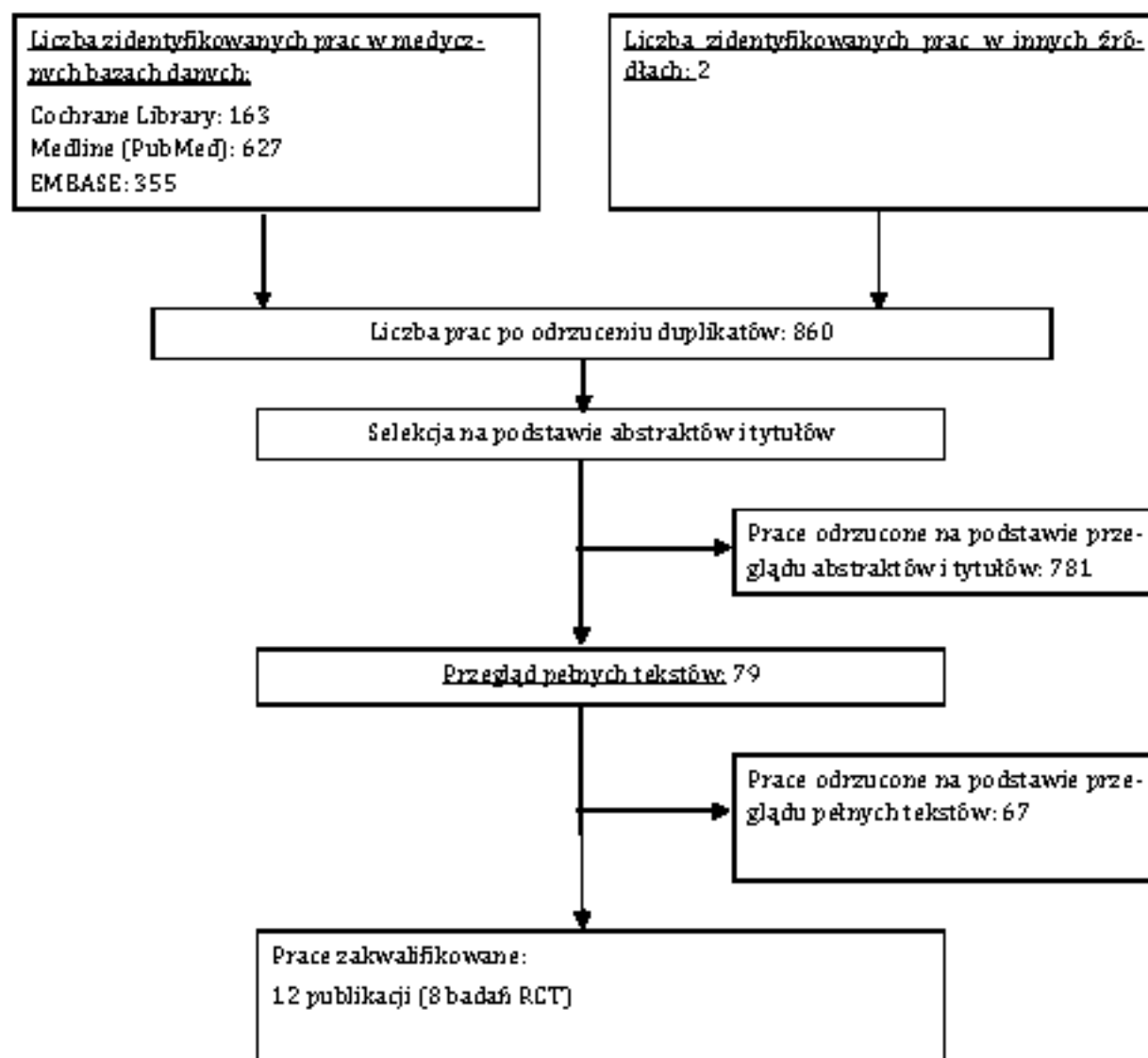
- Chanez 2010<sup>12</sup>,
- Hoschino 2012<sup>13</sup>,
- Lanier 2009<sup>14</sup> i Kulus 2010<sup>15</sup>,
- ETOPA: Ayres 2004<sup>16</sup>, Niven 2008<sup>17</sup>,
- EXALT: Bousquet 2011<sup>18</sup>, Siergiejko 2011<sup>19</sup>,
- EXTRA: Hanania 2011<sup>20</sup>,
- INNOVATE: Humbert 2005<sup>21</sup>, Humbert 2008<sup>22</sup>,
- QUALITX: Rubin 2012<sup>23</sup>.

Dodatkowo w dniu 24.11.2015 przeprowadzono wyszukiwanie uzupełniające, w wyniku którego zidentyfikowano jedno nowe badanie RCT: PROSE (Teach 2015<sup>24</sup>).

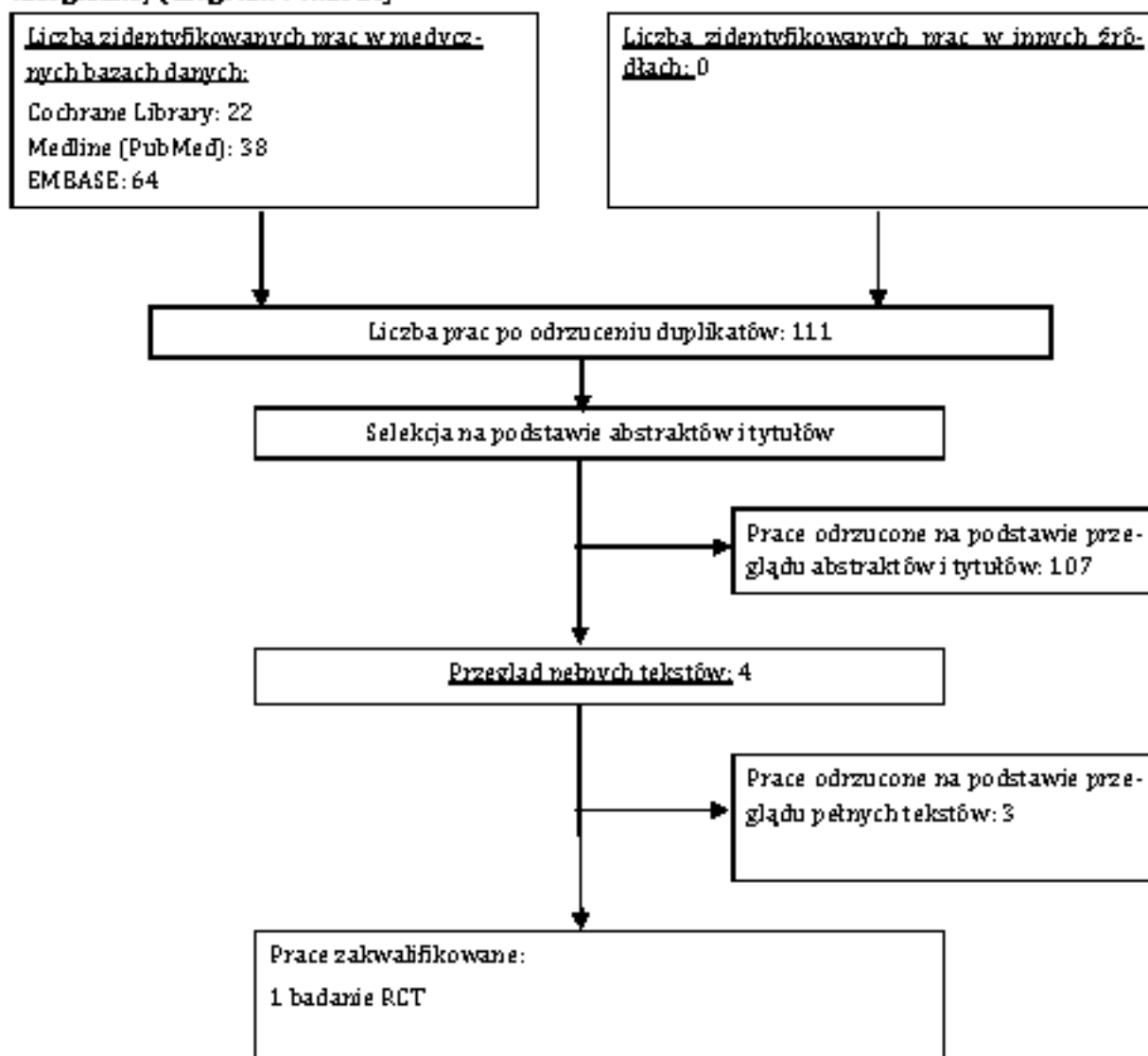
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań omalizumabu przedstawiono na Ryc. 1 oraz na Ryc. 2.

Badania pierwotne włączone do analizy zestawiono w aneksie 8.11, natomiast badania niezakwalifikowane wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.12.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa omalizumabu w ciężkiej astmie alergicznej (diagram PRISMA<sup>25</sup>).



Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania uzupełniającego i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa omalizumabu w ciężkiej astmie alergicznej (diagram PRISMA)



#### 4.2.1 Metodologia badań włączonych do przeglądu systematycznego

Do analizy klinicznej włączono 9 randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia zgodne z programem lekowym leczenia ciężkiej astmy alergicznej omalizumabem:

- Chanez 2010,
- Hoshino 2012 (ocena skuteczności terapii, brak oceny bezpieczeństwa),
- Lanier 2009/Kulus 2010 (publikacja główna to Lanier 2009, w której opisano metodykę badania oraz łączne wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dzieci z umiarkowaną i ciężką astmą; w publikacji Kulus 2010 przedstawiono analizę wyników jedynie dla subgrupy z ciężką astmą; do analizy klinicznej włączono



wyniki przedstawione w publikacji Kulus 2010, natomiast metodykę badania przedstawiono za Lanier 2009),

- ETOPA: Ayres 2004, Niven 2008 (w publikacji Ayres 2004 opisano metodykę badania oraz łączne wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa w populacji z umiarkowaną i ciężką astmą; w publikacji Niven 2008 przedstawiono analizę post hoc wyników jedynie dla subgrupy z ciężką astmą, brak jest wyników dot. bezpieczeństwa dla tej subgrupy; do analizy klinicznej włączono wyniki przedstawione w publikacji Niven 2008, natomiast metodykę badania przedstawiono za Ayres 2004),
- EXALT: Bousquet 2011, Siergiejko 2011,
- EXTRA: Hanania 2011,
- INNOVATE: Humbert 2005, Humbert 2008 (Humbert 2008 to analiza post hoc),
- PROSE: Teach 2015 (ocena skuteczności terapii, przedstawiono wyniki jedynie dla subgrupy pacjentów leczonych terapią 5. stopnia, która odpowiadała astmie ciężkiej, brak wyników dot. bezpieczeństwa dla populacji z ciężką astmą)
- QUALITX: Rubin 2012.

Pięć z odnalezionych badań zostało przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby - Chanez 2010, Lanier 2009/Kulus 2010, EXTRA, INNOVATE, PROSE, a cztery metodą próby otwartej - Hoshino 2012, ETOPA, EXALT, QUALITX. We wszystkich badaniach jako interwencję pacjenci otrzymywali omalizumab i optymalną terapię standardową (BSC), a jako komparator placebo/brak omalizumabu i BSC. Omalizumab podawany był w oparciu o poziom IgE oraz masę ciała pacjenta (dawkowanie szerzej opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego, zgodne z ChPL). W badaniu PROSE analizowano także skuteczność omalizumabu i BSC w porównaniu z dodatkową dawką wziewnych glikokortykosteroidów i BSC. Nie uwzględniono jednak tego porównania w niniejszej analizie klinicznej, gdyż pacjenci z grupy ICS nie spełniali kryteriów włączenia do analizy (opisane szerzej w rozdziale 4.2.3).

Charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej przedstawiono w Tab. 6

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, N (%)	Metoda badania
Chanet 2010	wieloośrodkowe (6), Francja	31	16 tyg.	pacjenci (≥ 18 lat) z przewlekłą, ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną	omalizumab (dawkiowanie zgodne z ChPL*) + BSC (20)	placebo + BSC (11)	3 z gr. omalizumabu (15%), w tym 1 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu naruszenia protokołu badania, 1 z powodu wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu  3 z gr. placebo (27,3%), w tym 2 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu naruszenia protokołu badania	RCT, DB
Hoshino 2012	jednoośrodkowe, Japonia	30	8 tyg. - faza wstępna 16 tyg. - faza randomizowana	pacjenci (20-75 lat) z przewlekłą, ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną	omalizumab 150-300 mg co 4 tyg. lub 225-375 mg co 2 tyg. (> 0,016 mg/kg/lgE)* + BSC (14)	BSC (16)	0	RCT, DL
Lamier 2009 Kulus 2010	wieloośrodkowe (90), międzynarodowe (Argentyna, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Polska, Afryka Płd., USA)	246 (subgrupa z ciężką astmą), przy czym w populacji mITT 235	8 tyg. - faza wstępna, 52 tyg. - faza randomizowana (24 tyg. faza stałej dawki ICS + 28 tyg. faza dopasowania dawki ICS)	dzieci (6-12 lat) z umiarkowaną do ciężkiej niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną  do analizy włączona jedynie wyniki subgrupy pacjentów z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną	omalizumab 75-375 mg co 2 lub 4 tyg.* + BSC (159)	placebo + BSC (76)	25 z gr. omalizumabu (15,7%), w tym 2 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu niesatysfakcjonujących wyników terapii, 5 z powodu naruszenia protokołu badania, 12 z powodu wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu, 4 z powodu przerwania obserwacji pacjenta, 1 z powodu problemów administracyjnych  12 z gr. placebo (15,8%), w tym 2 z powodu naruszenia protokołu badania, 4 z powodu wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu, 4 z po-	RCT, DB

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, N (%)	Metoda badania
							wodu przzerwania obserwacji 2 z powodu problemów administracyjnych	
ETDPA	wieloośrodkowe (49), międzynarodowe (Francja, Niemcy, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania)	164 (subgrupa z ciężką astmą)	4 tyg. - faza wstępna 52 tyg. - faza randomizowana	pacjenci (12-75 lat) z przewlekłą, umiarkowaną do ciężkiej, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną  do analizy włączono jedynie wyniki subgrupy pacjentów z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną, astmą alergiczną	omalizumab 150-375 mg co 2 lub 4 tyg.*+ BSC (115)	BSC (49)	brak danych	RCT, DL
EXALT	wieloośrodkowe (106), międzynarodowe (14)	404	32 tyg.	pacjenci (12-75 lat) z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną	omalizumab 75-300 mg co 4 tyg. lub 225-375 mg co 2 tyg.* + BSC (271)†	BSC (133)*	22 z gr. omalizumabu (8%), w tym 7 z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 z powodu wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu, 5 z powodu naruszenia protokołu badania, 2 z powodu problemów administracyjnych, 1 z powodu niesatysfakcjonujących wyników leczenia,  25 z gr. BSC (19,1%), w tym 2 z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 z powodu wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu, 3 z powodu naruszenia protokołu badania, 6 z powodu niesatysfakcjonujących wyników leczenia, 2 z powodu przzerwania obserwacji, 1 z powodu śmierci	RCT, DL

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, N (%)	Metoda badania
EXTRA	wieloośrodkowe (197), USA, Kanada	850	4 tyg. - faza wstępna, 48 tyg. - faza randomizowana	pacjenci (12-75 lat) z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną	omalizumab $>0,008$ mg/kg/ IgE co 2 tyg. lub $>0,016$ mg/kg/ IgE co 4 tyg.* + BSC (427)	placebo + BSC (421)	83 z gr. omalizumabu (19%), w tym 16 z powodu zdarzeń niepożądanych, 25 z powodu przerwania obserwacji, 22 z powodu wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu, 15 z powodu wycofania z badania przez lekarza, 4 z powodu ciąży, 1 z nieznanego powodu  94 z gr. placebo (22%), w tym 3 z powodu śmierci, 11 z powodu zdarzeń niepożądanych, 19 z powodu przerwania obserwacji, 33 z powodu wycofania zgody na uczestnictwo w badaniu, 22 z powodu wycofania z badania przez lekarza, 6 z powodu ciąży	RCT, DB
INNOVATE	wieloośrodkowe (108), międzynarodowe (14)	482	8 tyg. - faza wstępna, 28 tyg. - faza randomizowana, 16 tyg. - faza przedłużona	pacjenci (12-75 lat) z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną	omalizumab $>0,016$ mg/kg/ IgE* + BSC (209)	placebo + BSC (210)	30 z gr. omalizumabu (12,2%), w tym 11 z powodu zdarzeń niepożądanych  22 z gr. placebo (9,3%), w tym 4 z powodu zdarzeń niepożądanych	RCT, DB
PROSE	wieloośrodkowe, USA	513	16-36 tyg. - faza wstępna, 16 tyg. - faza randomizowana	pacjenci (6-17 lat) z astmą alergiczną  do analizy włączeni jedynie pacjenci z ciężką astmą leczeni terapią w stopniu 5 wg EPR-3†	omalizumab* + BSC (278)  do analizy włączano jedynie 145 pacjentów z grupy leczonych terapią w stopniu 5 wg EPR-3†	placebo + BSC (97),  ICS + BSC (138)  do analizy włączano jedynie 50 pacjentów z grupy placebo + BSC leczonych terapią w stopniu 5 wg EPR-3†	19 z gr. omalizumabu (6,8%), w tym 12 z powodu przerwania obserwacji, 4 z powodu przegapienia pierwszej dawki leku, 2 z powodu reakcji anafilaktycznej, 1 z powodu kryteriów wykluczenia  8 z gr. placebo (8,2%), w tym 4 z powodu przerwania obserwacji, 1 z powodu reakcji anafilaktycznej, 1 z powodu przegapienia pierwszej	RCT, DB

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, N (%)	Metoda badania
							<p>dawki, 1 z powodu wycofania zgody na uczestnictwa w badaniu, 1 z innego powodu</p> <p>8 z gr. ICS (5,8%), w tym 3 z powodu wycofania zgody na uczestnictwa w badaniu, 2 z powodu przerwania obserwacji, 1 z powodu reakcji anafilaktycznej, 1 z powodu przegapienia pierwszej dawki leku, 1 z innego powodu</p>	
QUALITY	wieloośrodkowe, Brazylia	116	20 tyg.	pacjenci (12-75 lat) z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną	omalizumab 150-375 mg co 2 lub 4 tyg.* + BSC (78)	BSC (38)	<p>8 z gr. omalizumabu (10,3%), w tym 2 z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 z powodu ciężki, 4 z powodu naruszenia protokołu badania, 1 z powodu problemów administracyjnych</p> <p>4 z gr. BSC (10,5%), w tym 1 z powodu naruszenia protokołu badania, 1 z powodu przerwania obserwacji, 2 z innych powodów</p>	RCT, DL

\* dawkiowanie na podstawie poziomu IgE oraz masy ciała pacjenta

† jeden pacjent przydzielony w wyniku randomizacji do grupy omalizumabu nie przyjął omalizumabu, 3 pacjentów przydzielonych do grupy BSC otrzymało omalizumab, dodatkowo 2 nierandomizowanych pacjentów leczonych było omalizumabem i zostali włączeni jako leczeni pacjenci, ale nie zostali uwzględnieni w analizie skuteczności; analiza skuteczności została przeprowadzona w oparciu o poprawiony przydział do grup (273 omalizumab, 131 BSC)

‡ zgodnie z wytycznymi ERP-3<sup>26</sup> 5. stopień leczenia stosowany jest w przypadku astmy ciężkiej i obejmuje wysokie dawki ICS + LABA/LTRA/teofilina, dodatkowo doraźnie stosowane są SABA

DE – metoda podwójnie ślepej próby (double blind)

DL – metoda próby otwartej (open label)

#### 4.2.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Wszystkie badania włączone do analizy były poprawnie zaprojektowanymi kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją, jednak jakość przeprowadzonych badań była zróżnicowana:

- 4 badania uzyskały maksymalną ocenę w skali Jadad (Chanez 2010, Lanier 2009/Kulus 2010, EXTRA, INNOVATE),
- badanie PROSE otrzymało 4 punkty, a obniżenie oceny wynikało z wątpliwości co do poprawności metody zaślepienia w badaniu (badanie opisano jako wykonane metodą podwójnie ślepej próby; jednak pielęgniarki podające omalizumab i placebo znęły przynależność pacjentów do poszczególnych grup; podkreślono, że nie odgrywały one dalszej roli w badaniu; ze względu na brak zaślepienia pielęgniarek obniżono punktację w skali Jadad o 1 pkt)
- badanie EXALT otrzymało 3 punkty, a niższa nota wynikała z braku zaślepienia,
- badania Hoshino 2012 i QUALITX uzyskały po 2 punkty, a niższa ocena wynikała z braku zaślepienia oraz braku opisu metody randomizacji,
- badanie ETOPA otrzymało tylko 1 punkt, co wynikało z braku zaślepienia, braku opisu metody randomizacji oraz braku opisu pacjentów wykluczonych z badania.

W większości badań wyniki analizowano w populacji ITT, jednak w badaniu Lanier 2009/Kulus 2010, EXALT oraz PROSE przedstawiano wyniki dla populacji mITT. W pierwszym z badań modyfikacja polegała na włączeniu chorych pochodzących z Unii Europejskiej, po wykluczeniu pacjentów z ośrodków, które nie spełniały zasad GCP. W badaniach EXALT i PROSE modyfikacja polegała na włączeniu wszystkich randomizowanych pacjentów, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik oceny skuteczności. W badaniu INNOVATE zastosowano analizę PITT - dla populacji chorych włączonych do badania po wprowadzeniu zmian do protokołu. Zmiana w protokole badania wynikała z różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zaostrzeń w roku poprzedzającym badanie. Ze względu na kliniczną istotność tego parametru zdecydowano się na przeprowadzenie korekty w analizie głównego punktu końcowego uwzględniając zidentyfikowane różnice.

Tab. 7. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej; według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
Chavez 2010	randomizacja centralna, stratyfikacja ze względu na ośrodek	2	2	1	5	brak informacji	IIA	superiority	ITT	Novartis Pharma SAS
Hashino 2012	brak informacji	1	0	1	2	tak	IIA	superiority	ITT	-
Lanier 2009 Kulus 2010	randomizacja za pomocą systemu kart randomizacji	2	2 (opis metody na stronie clinicaltrials.gov NCT00079937)	1	5	niewielka różnica w wieku pacjentów pomiędzy grupami ( $p=0,049$ )	IIA	superiority	niITT (pacjenci pochodzący z Unii Europejskiej po wykluczeniu pacjentów z ośrodków, które nie spełniały zasad GCP)	Novartis Pharma AG
ETDPA	brak informacji	1	0	0	1	tak	IIA	superiority	ITT	Novartis Pharma AG
EXALT	randomizacja w oparciu o system IVRS	2	0	1	3	tak	IIA	superiority	niITT (wszyscy randomizowani pacjenci, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik oceny skuteczności)	Novartis Pharma AG
EXTRA	hierarchiczna randomizacja w oparciu o system IVRS ze stratyfikacją	2	2	1	5	różnica w proporcjach płci pomiędzy badanymi grupami	IIA	superiority	ITT	Genentech, Novartis

Badanie	Metoda randomizacji	Skala Jadad				Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
		Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad					
	tyfikacją ze względu na wyjściową charakterystykę, schematy dawkowania badanego leku, wyjściową terapię przeciwartemialną, ośrodek									Pharmaceuticals
INNOVATE	randomizacja ze stratyfikacją ze względu na kraj oraz wyjściową terapię przeciwartemialną	2	2	1	5	różnice w historii występowania zaostrzeń astmy	IIA	superiority	PITT (po randomizacji wprowadzono zmiany do protokołu, które skutkowały usunięciem z badania 13% pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia)	Novartis Pharma AG
PRDSE	randomizacja centralna z wygenerowanym komputerowo schematem przydzielania pacjentów do grup	2	1*	1	4	tak	IIA	superiority	mITT (randomizowani pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie i dla których dostępny był co najmniej jeden wynik skuteczności)	National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Novartis, GlaxoSmithKline
QUALITY	brak informacji	1	0	1	2	tak	IIA	superiority	ITT	-

\*badanie opisano jako wykonane metodą podwójnie ślepej próby; jednak pielęgniarki podające omalizumab i placebo znały przynależność pacjentów do poszczególnych grup, podkreślono, że nie odgrywały one dalszej roli w badaniu; ze względu na brak zaślepienia pielęgniarek obniżono punktację w skali Jadad o 1 pkt



### 4.2.3 Opis populacji

Do większości badań omalizumabu włączonych do analizy kwalifikowano pacjentów z ciężką astmą alergiczną IgE zależną niekontrolowaną pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS) oraz długodziałających agonistów receptorów β<sub>2</sub> adrenergicznych (LABA) z/bez dodatkowych leków kontrolujących astmę. Do 5 badań kwalifikowano pacjentów w wieku 12-75 lat (ETOPA, EXALT, EXTRA, INNOVATE, QUALITX), do badania Hoshino 2012 włączono pacjentów w wieku 20-75 lat, a do badania Chanez 2010 pacjentów powyżej 18. roku życia. Do badania Lanier 2009/Kulus 2010 kwalifikowano dzieci w wieku 6-12 lat, natomiast do badania PROSE dzieci w wieku 6-17 lat.

Do badania PROSE kwalifikowano pacjentów z astmą alergiczną niezależnie od jej stopnia ciężkości. Do analizy klinicznej włączono jedynie pacjentów, którzy w fazie wstępnej badania, trwającej od 4 do 9 miesięcy, leczeni byli terapią w stopniu 5 wg wytycznych EPR-3 (*Expert Panel Report-3, 2007<sup>25</sup>*). Zgodnie z wytycznymi EPR-3 stopień 5. terapii stosowany jest u pacjentów z ciężką astmą i obejmuje przyjmowanie wysokich dawek ICS i LABA/LTRA/teofiliny oraz doraźnie SABA i OCS. W badaniu PROSE pacjentów przydzielano do 3 grup: omalizumabu, ICS i placebo (wszyscy chorzy o trzymywali także BSC). Chorzy leczeni terapią w stopniu 5. jako BSC przyjmowali 500 µg/BID flutykazonu oraz LABA. Ze względu na to, iż przyjmowanie >1000 µg/d flutykazonu wiąże się z podwyższonym ryzykiem działań niepożądanych oraz nie zwiększa skuteczności leczenia, pacjenci leczeni terapią w stopniu 5. nie byli randomizowani do grupy ICS, a jedynie do grupy omalizumabu i placebo (w stosunku 3:1). W związku z powyższym w analizie klinicznej uwzględniono jedynie pacjentów przyjmujących terapię 5. stopnia randomizowanych do grup omalizumabu i placebo, nie włączono pacjentów z terapią niższego stopnia (astma lekka - umiarkowana), w tym całej grupy ICS. W momencie randomizacji 38% pacjentów włączonych do badania stosowało terapię 5. stopnia.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji i wykluczenia w badaniach omalizumabu przedstawiono w Tab. 8. Charakterystykę pacjentów wraz ze wskaźnikami dotyczącymi kontroli objawów astmy zestawiono w Tab. 9. Dla badania Lanier 2009/Kulus 2010 przedstawiono jedynie charakterystykę subgrupy pacjentów z ciężką astmą z publikacji Kulus 2010, a dla badania ETOPA z publikacji Niven 2008). Dla badania PROSE przedstawiono charakterystykę pacjentów leczonych terapią w stopniach 2-5 (brak oddzielnych danych dla pacjentów z ciężką astmą).

W siedmiu z dziewięciu badań włączonych do analizy większość pacjentów stanowiły kobiety ok. 70%. Jedynie w badaniach Kulus 2010 i PROSE, do których kwalifikowano dzieci odpowiednio w wieku 6-12 lat i 6-17 lat większość stanowili chłopcy ok. 65-66%.

Dane dotyczące odsetka należnej wartości FEV<sub>1</sub> oraz całkowitego stężenia IgE w surowicy różniły się pomiędzy badaniami w populacji dorosłych i młodzieży a badaniami w populacji dzieci. Wśród dorosłych i młodzieży wartość należnej FEV<sub>1</sub> wynosiła średnio 61-

68%, natomiast wśród dzieci średnio 82-88%. Także całkowite stężenie IgE w surowicy było mniejsze u starszych pacjentów (175-250 IU/ml) niż u dzieci (ok. 430 IU/ml).

W zakwalifikowanych badaniach omalizumabu wszyscy pacjenci przyjmowali wziewne kortykosteroidy oraz LABA. Dodatkowo pacjenci mogli przyjmować także inne leki kontrolujące astmę oraz leki działające doraźnie, w tym LTRA (leki modyfikujące leukotrieny), teofilinę, systemowe kortykosteroidy, OCS (doustne kortykosteroidy), SABA (krótko działający agoniści receptorów  $\beta_2$  adrenergicznych). Wszystkie dodatkowe leki stosowane przez pacjentów w badaniach traktowane były jako optymalna terapia standardowa. Jedynie w badaniu PROSE brak jest informacji o innych lekach kontrolujących astmę, poza ICS i LABA, przyjmowanych przez pacjentów, jednak zgodnie z wytycznymi EPR-3, w terapii 5. stopnia można stosować LTRA, teofilinę oraz doraźnie SABA i OCS. Procentowy udział pacjentów w badaniach stosujących poszczególne leki przedstawiono w Tab. 10.

Tab. 8. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących omalizumabu

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Chanaz 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> lat,</li> <li>- ciężka, przewlekła, niekontrolowana astma alergiczna,</li> <li>- <math>FEV_1 &lt; 80\%</math> wartości należnej,</li> <li>- częste dzienne objawy (<math>\geq 4</math> dni w tygodniu) lub wybudzenia nocne (<math>\geq 1</math> tygodniowo),</li> <li>- wielokrotne ciężkie zaostrzenia astmy (<math>\geq 2</math>), ciężkie zaostrzenia astmy wymagające niezaplanowanych interwencji medycznych systemowymi kortykosteroidami lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym w poprzednim roku,</li> <li>- stosowanie wysokich dawek ICS (<math>&gt; 1000 \mu\text{g}</math> dipropionianu beklometazonu lub równoważnika) i LABA,</li> <li>- alergia na całoroczny alergen (dodatni test skórny punktowy lub reaktywność in vitro na alergen, test radioalergosorpcji),</li> <li>- całkowity poziom IgE w surowicy <math>\geq 30</math> i <math>\leq 700</math> IU/ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- historia palenia <math>&gt; 20</math> paczko-lat,</li> <li>- leczenie zaostrzeń astmy w czasie 4 tyg. przed randomizacją,</li> <li>- historia reakcji anafilaktycznych na jedzenie lub leki,</li> <li>- podwyższony poziom IgE w surowicy z przyczyn innych niż alergia,</li> <li>- wcześniejsze stosowanie omalizumabu,</li> <li>- niekontrolowana przewlekła choroba, w tym rak</li> </ul>
Hoshino 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 20-75 lat,</li> <li>- ciężka astma alergiczna z objawami, niekontrolowana pomimo stosowania wysokich dawek ICS + LABA,</li> <li>- <math>\geq 1</math> wybudzenie nocne w tygodniu oraz dzienne objawy wymagające zastosowania leków ratunkowych <math>\geq 2</math> razy w tygodniu,</li> <li>- dodatni wynik testu skórnego punktowego dla <math>\geq 1</math> całorocznego alergenu (alergeny sierści kota, psa, roztoczy kurzu),</li> <li>- całkowity poziom IgE w surowicy <math>\geq 30</math> i <math>\leq 700</math> IU/ml,</li> <li>- odwracalność <math>FEV_1 \geq 12\%</math> po inhalacji <math>200 \mu\text{g}</math> salbutamolu,</li> <li>- spadek o <math>20\%</math> <math>FEV_1</math> spowodowany metacholiną <math>&lt; 8 \text{ mg/ml}</math> (próba prowokacyjna z metacholiną),</li> <li>- stosowanie <math>\geq 400 \mu\text{g}</math> flutykazonu lub odpowiednika i LABA przez 8 tygodni,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przyjmowanie innych leków przeciwastmatycznych, w tym teofiliny, i leków przeciwnadciężennych w ciągu <math>&gt; 8</math> tyg. przed randomizacją, OCS dozwolone, pod warunkiem wystąpienia co najmniej 1 zaostrzenia w poprzednim roku,</li> <li>- wcześniejsze stosowanie omalizumabu,</li> <li>- leczenie zaostrzeń astmy w czasie 4 tyg. przed randomizacją</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Lanier 2009 Kulus 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 6-12 lat,</li> <li>- umiarkowana do ciężkiej astma alergiczna, niedostatecznie kontrolowana pomimo stosowania co najmniej średnich dawek ICS (<math>\geq 200 \mu\text{g}</math> propionianu flutykazonu lub odpowiednika), do analizy włączono jedynie subgroupę z ciężką astmą nie dostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania wysokich dawek ICS (<math>\geq 500 \mu\text{g}</math> propionianu flutykazonu lub odpowiednika),</li> <li>- występowanie dziennych lub nocnych objawów astmy,</li> <li>- wzrost FEV<sub>1</sub> <math>\geq 12\%</math> po 4 wzięciach (<math>4 \times 100 \mu\text{g}</math>) lub nebulizacji do 5 mg albuterolu,</li> <li>- historia zaostrzeń (<math>\geq 2</math> w ciągu roku, <math>\geq 3</math> w ciągu 2 lat lub <math>\geq 1</math> ciężkie zaostrzenie wymagające hospitalizacji w roku poprzedzającym włączenie do badania),</li> <li>- waga 20-150 kg,</li> <li>- całkowity poziom IgE w surowicy 30-1300 IU/ml,</li> <li>- dodatni wynik testu skórno-punktowego dla co najmniej 1 całorocznego alergenu i/lub pozytywny test radioalergosorpcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie: systemowych kortykosteroidów z innych powodów niż astma, antagonistów receptorów <math>\beta</math>-adrenerygicznych, antycholinergików, immunosupresantów (które nie są wskazane w astmie),</li> <li>- przyjmowanie terapii odczulającej z okresem otrzymywania stabilnych dawek podtrzymujących <math>&lt; 3</math> miesiące przed pierwszą wizytą,</li> <li>- historia reakcji anafilaktycznych na jedzenie lub leki,</li> <li>- alergia na mAbs,</li> <li>- astma związana z aspiryną lub innymi NLPZ,</li> <li>- aktywna choroba płuc,</li> <li>- podwyższony poziom IgE z powodów innych niż astma alergiczna</li> </ul>
ETOPA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 12-75 lat,</li> <li>- przewlekła (<math>&gt; 2</math> lata), umiarkowana do ciężkiej alergiczna astma (wg wytycznych NHLBI), do analizy włączeni jedynie pacjenci z ciężką astmą,</li> <li>- astma niedostatecznie kontrolowana (<math>\geq 1</math> wizyta na oddziale ratunkowym/hospitalizacja i <math>\geq 1</math> przypadek użycia dodatkowych OCS z powodu astmy w ostatnim roku),</li> <li>- odwracalność FEV<sub>1</sub> <math>\geq 12\%</math> 30 minut po inhalacji 200 <math>\mu\text{g}</math> salbutamolu (dawka do 400 <math>\mu\text{g}</math> podawana za pomocą inhalatora lub do 5 mg podawana za pomocą nebulizatora),</li> <li>- przyjmowanie <math>\geq 400 \mu\text{g}/\text{d}</math> (wiek <math>&lt; 18</math> lat) lub <math>\geq 800 \mu\text{g}/\text{d}</math> (dorośli) dipropionianu beklometazonu lub odpowiednika, do analizy włączeni jedynie pacjenci przyjmujący <math>&gt; 1000 \mu\text{g}/\text{d}</math> BDP,</li> <li>- dodatni wynik testu skórno-punktowego dla co najmniej 2 klinicznie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- historia palenia <math>&gt; 10</math> paczko-lat,</li> <li>- aktywna choroba płuc inna niż alergiczna astma,</li> <li>- obniżona odporność,</li> <li>- podwyższony poziom IgE z powodów innych niż astma alergiczna,</li> <li>- przyjmowanie odczulającej immunoterapii</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	istotnych antygenów, - całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml	
EXALT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 12-75 lat,</li> <li>- przewlekła, ciężka astma alergiczna,</li> <li>- <math>\geq 2</math> ciężkie zaostrzenia astmy (wymagające leczenia systemowymi kortykosteroidami) pomimo stosowania <math>\geq 800</math> <math>\mu</math>g BDP lub odpowiednika i LABA w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania,</li> <li>- <math>\geq 1</math> ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu poprzedniego roku,</li> <li>- waga 20-150 kg,</li> <li>- całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml,</li> <li>- dodatni wynik testu skórno-punktowego lub testu radioalergosorbpcji dla co najmniej jednego całorocznego alergenu,</li> <li>- odwracalność FEV<sub>1</sub> <math>\geq 12\%</math> w ciągu 30 min. od zastosowania 2-4 x 100 <math>\mu</math>g salbutamolu,</li> <li>- FEV<sub>1</sub> 40-80% wartości należnej,</li> <li>- pacjenci mogli przyjmować leki przeciwastmatyczne (np. OCS, teofilinę, antyleukotrieny, kromony), jeżeli podawanie było stabilne &gt; 4 tyg. przed randomizacją, dozwolone także było stosowanie LABA jako leków ratunkowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie: systemowych kortykosteroidów z innych powodów niż astma, antagonistów receptorów <math>\beta</math>-adrenergicznych, antycholinergików, immunosupresantów, terapii odczulającej ze stabilną dawką leków podtrzymujących &gt; 3 miesiące przed pierwszą wizytą,</li> <li>- historia reakcji anafilaktycznej na jedzenie lub leki,</li> <li>- alergia na antybiotyki,</li> <li>- astma związana z aspiryną lub NLPZ,</li> <li>- historia palenia &gt; 10 paczko-lat,</li> <li>- aktywna choroba płuc inna niż astma alergiczna,</li> <li>- podwyższony poziom IgE z innych powodów niż alergia,</li> <li>- wcześniejsza terapia omalizumabem</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
EXTRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 12-75 lat,</li> <li>- przewlekła, ciężka astma (&gt; 1 rok),</li> <li>- astma niedostatecznie kontrolowana pomimo terapii wysokimi dawkami ICS i LABA (z/bez do dodatkowych leków kontrolujących astmę),</li> <li>- <math>\geq 1</math> nocne wybudzenie w tygodniu,</li> <li>- dzienne objawy wymagające zastosowania leków ratunkowych <math>\geq 2</math> dni w tygodniu w ciągu 4 tyg. poprzedzających włączenie do badania oraz 2 następujących po sobie tyg. w ciągu 4 tyg. przed randomizacją,</li> <li>- <math>\geq 1</math> zaostrzenie astmy w ciągu ostatniego roku (definiowane jako nasilenie objawów astmy wymagające podania systemowych kortykosteroidów),</li> <li>- stosowanie <math>\geq 500</math> <math>\mu\text{g}</math> flutykazonu (inhalator suchego proszku) 2 razy dziennie lub odpowiednika oraz LABA (salmeterol 50 <math>\mu\text{g}</math> BID lub formoterol 12 <math>\mu\text{g}</math> BID) przez <math>\geq 8</math> tyg. przed włączeniem do badania,</li> <li>- dodatni wynik testu skórnego punktowego lub testu radioalergosorbpcji dla istotnego aeroalergenu udokumentowany 12 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>- FEV<sub>1</sub> 40-80% wartości należnej,</li> <li>- całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml,</li> <li>- waga 30-150 kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zaostrzenie astmy wymagające intubacji w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania lub zaostrzenia wymagającego leczenia systemowymi kortykosteroidami (lub wzrostu wyjściowej dawki OCS) w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania,</li> <li>- aktywna choroba płuc inna niż astma,</li> <li>- leczenie omalizumabem w okresie 12 miesięcy przed włączeniem do badania,</li> <li>- podwyższony poziom IgE z innego powodu niż alergia,</li> <li>- historia palenia <math>\geq 10</math> paczko-lat</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
INNOVATE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 12-75 lat,</li> <li>- dodatni wynik testu skórniego punktowego na <math>\geq 1</math> aeroalergen,</li> <li>- całkowity poziom IgE w surowicy <math>\geq 30</math> i <math>\leq 700</math> IU/ml,</li> <li>- ciężka przewlekła astma wymagająca regularnego stosowania <math>\geq 1000</math> <math>\mu</math>g/d BDP lub odpowiednika oraz LABA,</li> <li>- FEV<sub>1</sub> <math>\geq 40\%</math> i <math>\leq 80\%</math> wartości należnej i obecne objawy astmy,</li> <li>- odwracalność FEV<sub>1</sub> <math>\geq 12\%</math> 30 minut po inhalacji do 400 <math>\mu</math>g salbutamolu lub nebulizacji do 5 mg salbutamolu,</li> <li>- <math>\geq 2</math> zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów lub 1 ostre zaostrzenie (definiowane jako spadek PEF/FEV<sub>1</sub> <math>&lt; 60\%</math> wartości należnej, wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów) prowadzące do hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym w ciągu ostatniego roku, po omówieniu ostosowania wysokich dawek ICS oraz LABA,</li> <li>- przyjmowanie dodatkowych leków, w tym teofiliny, antyleukotrienów, doustnych <math>\beta</math>-antagonistów, regularnie przez <math>&gt; 4</math> tyg. przed randomizacją było dozwolone,</li> <li>- podtrzymujące OCS (<math>\leq 20</math> mg/d) dozwolone, jeżeli w przebiegu ostatniego roku wystąpiło co najmniej 1 zaostrzenie astmy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- historia palenia <math>\geq 10</math> paczko-lat,</li> <li>- leczenie zaostrzenia astmy w ciągu 4 tyg. przed randomizacją (faza wstępna mogła być przedłużona, jeżeli było to konieczne),</li> <li>- stosowanie metotreksatu, soli złota, troleandomycyny lub cyklosporyn w trakcie 3 miesięcy od pierwszej wizyty,</li> <li>- wcześniejsze leczenie omalizumabem</li> </ul>
PROSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 6-17 lat,</li> <li>- astma alergiczna,</li> <li>- diagnoza astmy postawiona co najmniej rok przed włączeniem do badania; w przypadku pacjentów, u których astmę zdiagnozowano w przebiegu poprzedzającego roku, potwierdzone występowanie objawów astmy przez co najmniej rok przed włączeniem do badania,</li> <li>- waga oraz całkowity poziom IgE surowicy mieszczący się w zakresie tabeli dawkowania omalizumabu,</li> <li>- dodatni wynik testu skórniego punktowego na co najmniej 1 alergen całkowity,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- przyjmowanie mniej niż 100 mg flutykazonu (lub odpowiednika) dwa razy dziennie,</li> <li>- wcześniejsze leczenie omalizumabem,</li> <li>- wystąpienie zaostrzenia astmy zagrażającego życiu w ciągu ostatnich 2 lat, wymagającego intubacji, mechanicznej wentylacji lub prowadzącego do niedotlenienia</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 1</math> zaostrzenie astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacja w ciągu ostatniego roku,</li> <li>- uczęszczanie do szkoły,</li> <li>- ubezpieczenie obejmujące standardowe leki,</li> <li>- zamieszkanie w wyznaczonych obszarach miejskich o niskich dochodach na mieszkańca</li> </ul>	
QUALITYX	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ciężka, przewlekła, niedostatecznie kontrolowana astma pomimo stosowania wysokiej dawki ICS (<math>\geq 500 \mu\text{g/d}</math> flutykazonu lub odpowiednika) i LABA,</li> <li>- wiek 12-75 lat,</li> <li>- waga 20-150 kg,</li> <li>- całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml,</li> <li>- dodatni wynik testu skórnego punktowego na <math>\geq 1</math> aeroalergen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- historia reakcji anafilaktycznej na jedzenie lub leki,</li> <li>- stosowanie systemowych kortykosteroidów z innych powodów niż astma,</li> <li>- stosowanie metotreksatu, soli złota, cyklosporyny lub innych immunosupresantów lub <math>\beta 2</math>-antagonistów w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed włączeniem do badania</li> </ul>

Tab. 9. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania (OMA – omalizumab, K – kontrola).

Parametr	Chavez 2010		Hoshino 2012		Kulus 2010		ETOPA		EXALT		EXTRA		INNOVATE		PROSE†		QUALITYX	
	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K
Płeć, mężczyźni (%)	6 (30)	6 (54,5)	3 (21)	4 (25)	102 (64,2)	52 (68,4)	29 (25,2)	15 (30,6)	39 (32,7)	52 (40,6)	165 (38,6)	126 (29,9)	68 (32,5)	72 (34,3)	174 (67,2)	99 (66,3)	18 (23,1)	9 (23,7)
Wiek, lata	45,7 (13,30)	50,6 (16,31)	59,2 (11,4)	51,2 (18,7)	9,1 (1,71)	8,6 (1,74)	38,7 (15,52)	39,3 (13,39)	45,6 (13,04)	45,7 (12,57)	43,7 (14,3)	45,3 (13,90)	43,4 (13,29)	43,3 (13,49)	10,3 (2,99)	10,1 (3,06)	43,8 (13,1)	45,2 (12,28)
Waga, kg	74,2 (16,74)	74,5 (15,35)	-	-	-	-	-	-	-	-	87,9 (21,2)	86,2 (21,1)	81,2 (19,75)	79,2 (17,48)	-	-	-	-
Czas trwania astmy, lata	31,2 (18,69)	31,8 (19,17)	16,3 (11,5)	10,9 (7,2)	-	-	-	-	-	-	22,8 (15,4)	24,7 (15,8)	23,3 (15,23)	22,7 (14,72)	7,72 (3,56)	7,24 (3,56)	31,7 (16,3)	33,1 (16,9)
FEV <sub>1</sub> , % wartości normalnej	61,3 (14,83)	66,6 (11,38)	65,3 (13,9)	63,4 (12,2)	81,8 (17,49)	82,6 (19,49)	65,6 (20,45)	64,1 (19,17)	63,0 (12,41)	61,1 (13,37)	65,4 (15,2)	64,4 (13,9)	61,0 (14,42)	61,6 (13,83)	88,7 (15,4)	89,3 (21,2)	-	-
Odwrotność FEV <sub>1</sub> , %	-	-	-	-	-	-	-	-	24,7 (13,75)	21,3 (12,44)	-	-	28,9 (23,27)	24,5 (23,27)	-	-	-	-



Parametr	Chanex 2010		Hoshino 2012		Kulus 2010		ETOPA		EXALT		EXTRA		DNOVATE		PROSE†		QUALITIX	
	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K
Całkowite Ig E, IU/ml	202,0 (129,12)	253,3 (189,03)	248,0 (170,3)	282,0 (192,5)	452,4 (328,30)	414,0 (305,63)	-	-	233,3 (153,43)	231,4 (149,86)	178,7 (134,5)	175,1 (133,7)	197,6 (145,2)	189,6 (153,1)	-	-	218,8 (165)	249,2 (197)
Porazne PEF, l/min	-	-	223,6 (116,9)	239,6 (57,3)	-	-	-	-	-	-	-	-	299 (102,3)	311 (102,4)	-	-	-	-
Dawka ICS, µg/d	3712 (1042,7)*	3272 (1348,4)*	791,4 (246,4)#	862,5 (305,2)#	744,0 (262,73)#	2803,0 (1436,16)*	2969,4 (1433,99)*	2049 (1005,9)*	1894 (953,0)*	-	-	2359 (1210)*	2301 (978)*	-	-	-	-	3712 (1042,7)*
Ocena objawów wg Wasserfallen	-	-	-	-	-	-	19,1 (10,2)	17,5 (9,44)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Całkowity wynik AQLQ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,0 (1,1)	3,9 (1,1)	3,9 (1,05)	3,9 (1,12)	-	-	3,1 (1,0)	3,1 (1,1)
Całkowita ocena nasilenia objawów	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,9 (1,8)	3,9 (1,8)	3,2 (2,12)	3,3 (2,04)	-	-	-	-
<b>Kontrola objawów astmy</b>																		
Wynik C-ACT (wiek <11 lat)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21,3 (3,70)	21,3 (3,52)	-	-
Wynik ACT (wiek >12 lat)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21,4 (3,05)	21,2 (3,87)	-	-
Liczba hospitalizacji w ciągu roku	0,9 (2,03)	0,3 (0,65)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Liczba nocy spędzonych w szpitalu w ciągu roku	15,7 (31,54)	14,0 (9,90)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hospitalizacje BIDM, n (%)	2 (10)	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22 (10,5)	19 (9,0)	-	-	-	-
≥ 1 hospitalizacja w ciągu roku, n (%)	-	-	-	-	-	-	54 (47,0)	23 (46,9)	98 (24,4)	-	-	-	83 (39,7)	79 (37,6)	-	-	-	-

Parametr	Chavez 2010		Hoshino 2012		Kulus 2010		ETOPA		EXALT		EXTRA		DNOVATE		PROSE†		QUALITY	
	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K
Liczba wizyt na oddziale ratunkowym w ciągu roku	0,9 (1,42)	0,3 (0,65)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,68 (2,61)	1,48 (2,47)	-	-	-	-
≥ 1 wizyta na oddziale ratunkowym w ciągu roku, n (%)	-	-	-	-	-	-	105 (91,3)	46 (93,9)	119 (29,8)	-	-	-	118 (56,5)	116 (55,2)	-	-	-	-
Liczba wizyt POZ w ciągu roku	3,9 (2,94)	2,7 (1,42)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4,9 (5,66)	4,9 (6,11)	-	-	-	-
≥ 1 nieplanowana wizyta u lekarza w ciągu roku	-	-	-	-	-	-	-	-	324 (81)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Absenteizm w szkole/pracy w ciągu roku, dni	49,4 (119,40)	0,6 (1,77)	-	-	-	-	47,0 (76,62)	57,0 (94,79)	-	-	-	-	27,7 (48,59)	34,0 (58,53)	-	-	-	-
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4,7 (3,33)	4,0 (2,90)	-	-	2,8	-	-	-	2,1 (1,26)	-	2,0 (2,2)	1,9 (1,5)	2,64 (1,56)	2,41 (1,09)	-	-	-	-
Liczba podań leków ratunkowych dziennie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4 (2,9)	4,1 (3,2)	6,6 (7,24)	5,5 (5,86)	-	-	-	-
Przyjmowanie DCS w ciągu roku, n (%)	-	-	-	-	-	-	115 (100)	48 (98)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Liczba przyjęć DCS w ciągu roku	-	-	-	-	-	-	4,1 (3,49)	4,0 (4,06)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wspomagana wentylacja, n (%)	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29 (13,9)	13 (6,2)	-	-	-	-

\*dipropionian beklometazonu lub odpowiednik

# propionian flutyzonanu lub odpowiednik

†przedstawiona charakterystyka populacji dotyczy pacjentów leczonych terapią w stopniach 2-5, do analizy klinicznej włączono jedynie pacjentów z terapią w stopniu 5. (138 pacjentów leczonych analizowanym, 46 pacjentów z grupy placebo)

Tab. 10 Procentowy udział chorych na astmę przyjmujących poszczególne grupy leków w badaniach omalizumabu („.” oznacza brak dostępnych danych, OMA – omalizumab, K - kontrola)

Grupa leków	Chanaz 2010		Hoshino 2012		Kulus 2010		ETOPA		EXALT		EXTRA		INNOVATE		PROSE**		QUALITIX	
	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K	OMA	K
ICS	20 (100)	11 (100)	14 (100)	16 (100)	159 (100)	76 (100)	115 (100)	49 (100)	271 (99,6)	128 (100)	427 (100)	421 (100)	209 (100)	210 (100)	138 (100)	46 (100)	78 (100)	38 (100)
LABA	20 (100)	11 (100)	14 (100)	16 (100)	159 (100)	76 (100)	112 (97,4)	49 (100)	271 (99,6)	128 (100)	427 (100)	421 (100)	209 (100)	210 (100)	138 (100)	46 (100)	78 (100)	38 (100)
SABA	-	-	-	-	-	-	113 (98,7)	46 (93,9)	254 (93,4)	117 (91,4)	-	-	-	-	-	-	-	-
OCS/systemowe kortykosteroidy	3 (15)	4 (36,4)	4 (29)	5 (31)	6 (2,6)		-	-	61 (22,4)	27 (21,1)	73 (17,1)	71 (16,9)	49 (23,4)	42 (20,0)	-	-	-	-
Ksantyny, w tym teofilina	1 (5)	1 (9,1)	6 (43)	7 (44)	1 (0,4)		33 (28,7)	11 (22,4)	-	-	13 (3,0)*	15 (3,6)*	64 (30,6)	51 (24,3)	-	-	-	-
LTRA	8 (40)	4 (36,4)	10 (71)	12 (75)	135 (57,4)		40 (34,8)	20 (40,8)	-	-	176 (41,2)*	164 (39,0)*	74 (35,4)	72 (34,3)	-	-	-	-
Leki antycholi- nergiczne	6 (30)	6 (54,5)	-	-	-	-	14 (12,2)	10 (20,4)	-	-	18 (4,2)*	23 (5,5)*	-	-	-	-	-	-
Leki przeciwhi- staminowe	-	-	-	-	-	-	4 (3,5)	3 (6,1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Doustni agonści receptorów β2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,5)	3 (1,4)	-	-	-	-
Kromony	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0,2)*	5 (1,2)*	-	-	-	-	-	-

\*obliczenia własne na podstawie danych dotyczących leków stosowanych w grupie M2 (pacjenci, którzy otrzymywali ICS i LABA oraz dołączowe terapie kontrolujące)

\*\*dotyczy pacjentów leczonych terapią w stopniu 5.

#### 4.2.4 Opis punktów końcowych

W badaniach omalizumabu zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniano takie punkty końcowe jak:

- częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy,
- częstość ciężkich zaostrzeń astmy,
- kontrola objawów choroby,
- jakość życia,
- zmiana parametrów czynnościowych płuc,
- odpowiedź na leczenie,
- częstość nieplanowanych hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym,
- zużycie leków ratunkowych,
- zdarzenia niepożądane.

W Tab 12 zestawiono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach omalizumabu, a w Tab 11 opis metod ich pomiaru. W analizie klinicznej nie uwzględniono punktów końcowych związanych z mechanizmem choroby oraz mechanizmem działania omalizumabu.

Tab. 11 Opis metod pomiaru punktów końcowych w badaniach omalizumabu

Metoda pomiaru	Rozwinięcie skrótu	Definicja
ADRI <sup>16</sup>	<i>Asthma Deterioration-Related Incidents</i>	Zdarzenia związane z pogorszeniem astmy - wystąpienie $\geq 1$ raz następujących zdarzeń: przyjmowanie kortykosteroidów lub antybiotyków przez więcej niż 2 dni, nieobecność w pracy lub szkole trwająca więcej niż 2 dni lub istotnie zmniejszona aktywność u osób niepracujących, nieplanowana wizyta u lekarza, hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym
Dni bez objawów choroby <sup>22</sup>	-	Oceniane w badaniu INNOVATE, zdefiniowane jako: 0 punktów w całkowitej ocenie objawów choroby w ciągu dnia, w którym dokonywano pomiaru. Pomiar całkowitej oceny objawów choroby obejmował ocenę nocnych objawów (punktacja od 0 do 4), porannych objawów (tak/nie), dziennych objawów (punktacja od 0 do 4). Wynik całkowity mieści się w zakresie od 0 do 9.
Dni z kontrolą choroby <sup>22</sup>	-	Oceniane w badaniu INNOVATE, zdefiniowane jako: małe objawy ( $\leq 1$ punkt w całkowitej ocenie objawów) lub dzień, w którym poranny PEF wynosił $\geq 90\%$ wartości początkowej, wynik oceny dziennych objawów wynosił $\leq 1$ punkt, a nocnych objawów 0.
Kontrola astmy wg ANAES <sup>12</sup>	<i>French National Agency for Accreditation and Evaluation in Healthcare</i>	Kryteria kontroli astmy: objawy dzienne $< 4$ dni/tydz., nocne przebudzenia $< 1$ dzień/tydz., normalna aktywność fizyczna, łagodne i rzadkie zaostrzenia (bez stosowania OCS), brak nieobecności w pracy/szkole, SABA $< 4$ dawki/tydz.
Kwestionariusz ACQ <sup>21</sup>	<i>Asthma Control Questionnaire</i>	Kwestionariusz składa się z 7 pytań, z których 5 dotyczy objawów choroby, jedno odsetka należyj wartości FEV <sub>1</sub> , i jedno zużycia leków ratunkowych. Chorzy oceniają objawy oraz dzienne

Metoda pomiaru	Rozwinięcie skrótu	Definicja
		zużycie leków ratunkowych w ciągu minionego tygodnia za pomocą 7-stopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak, a 6 – maksymalne natężenie objawów/zużycie leków. Odsetek należnej wartości FEV <sub>1</sub> oceniany jest przez lekarza prowadzącego również w skali od 0 do 6. Całkowity wynik kwestionariusza jest średnią ze zdobytych punktów, gdzie 0 oznacza najlepszą, a 6 najgorszą kontrolę choroby.
Kwestionariusz ACT <sup>29</sup>	<i>Asthma Control Test</i>	Stosowany u chorych >12 r.ż. pacjent sam odpowiada na pytania. Kwestionariusz składa się z 5 pytań oceniających objawy astmy, stosowanie leków ratunkowych oraz kontrolę astmy. Za odpowiedź na pytanie można otrzymać maksymalnie 5 punktów. Wynik całkowity ACT stanowi sumę punktów ze wszystkich pytań kwestionariusza, przy czym 25 pkt to astma w pełni kontrolowana, 20-24 pkt to astma dobrze kontrolowana, a wynik <20 pkt to wynik niezadowolający i astma nieodpowiednio kontrolowana.
Kwestionariusz AQLQ <sup>27</sup>	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>	Kwestionariusz służący do oceny jakości życia w astmie. Składa się z 32 pytań pogrupowanych w 4 kategorie: objawy, aktywność, środowisko i emocje. Pacjenci wybierają spośród 7 odpowiedzi odzwierciedlających stopień natężenia analizowanego aspektu astmy. Każdej z odpowiedzi przypisana jest wartość punktowa od 1 do 7, przy czym 1 to największe zaburzenie, a 7 to brak zaburzeń. Ogólny wynik kwestionariusza jest średnią punktacją ze wszystkich pytań. Za istotną klinicznie uznawana jest zmiana >0,5 punktu.
Kwestionariusz AQLQ(S) <sup>29</sup>	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire (Standardized)</i>	Standaryzowany kwestionariusz AQLQ
Kwestionariusz CACT <sup>28</sup>	<i>Childhood Asthma Control Test</i>	Kwestionariusz oceniający kontrolę astmy stosowany u dzieci 4-11 lat. Kwestionariusz składa się z 7 pytań dotyczących objawów astmy, przy czym dziecko odpowiada na 4 pierwsze pytania, a rodzic/opiekun na 3 kolejne. Za pierwsze 4 pytania można otrzymać maksymalnie po 3 pkt, a za 3 kolejne maksymalnie po 5 pkt. Wynik stanowi sumaryczna punktacja ze wszystkich pytań, przy czym wynik >20 pkt oznacza astmę dobrze kontrolowaną, a <19 pkt astmę źle kontrolowaną.
Kwestionariusz Mini-AQLQ <sup>30</sup>	<i>Mini - Asthma Quality of Life Questionnaire</i>	Skrócona wersja kwestionariusza AQLQ, obejmuje 15 pytań
Ocena objawów astmy wg Wasserfallen <sup>31</sup>	-	Kwestionariusz składa się z 21 pytań oceniających najczęściej występujące objawy astmy. 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.

Metoda pomiaru	Rozwinięcie skrótu	Definicja
Skala GETE	<i>Global Evaluation of Treatment Effectiveness</i>	Ocena przez lekarza lub pacjenta poprawy kontroli astmy w 5-stopniowej skali: bardzo dobra (całkowita kontrola astmy), dobra (znacząca poprawa astmy), umiarkowana (dostrzegalna, ale niewielka poprawa astmy), słaba (brak znaczącej poprawy), pogorszenie (pogorszenie kontroli astmy).
Skala TASS <sup>SM</sup>	<i>Total Asthma Symptom Severity Score</i>	Skala służąca do oceny natężenia objawów astmy. Obejmuje ocenę nocnych objawów (punktacja od 0 do 4), porannych objawów (tak/nie), dziennych objawów (punktacja od 0 do 4). Wynik całkowity mieści się w zakresie od 0 do 9, przy czym wyższy wynik TASS wskazuje na większe natężenie objawów astmy.

Tab. 12. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Punkty pierwszorzędowe	Punkty drugorzędowe
Chanaz 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana ekspresji FCεRI na komórkach bazofilii oraz pDC2 obecnych we krwi po 16 tyg. terapii <i>(nie uwzględniono w analizie)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kinetyka zmiany ekspresji FCεRI na komórkach bazofilii oraz pDC2 obecnych we krwi po 4, 8, 12 i 16 tyg. terapii <i>(nie uwzględniono w analizie)</i>,</li> <li>- ocena objawów astmy przy pomocy dzienniczka pacjenta,</li> <li>- kontrola astmy wg kryteriów ANAES,</li> <li>- zaostrzenia astmy,</li> <li>- całkowita ocena skuteczności leczenia przez lekarza w 16 tyg. badania,</li> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul>
Hoshino 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana grubości ścian dróg oddechowych w obrazie CT <i>(nie uwzględniono w analizie)</i>,</li> <li>- obecność eozynofili w indukowanej płwocinie <i>(nie uwzględniono w analizie)</i>,</li> <li>- zmiana parametrów czynnościowych płuc: FEV<sub>1</sub>, odsetek należnej FEV<sub>1</sub>, poranne PEF,</li> <li>- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza AQLQ</li> </ul>	
Kulus 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>- częstość istotnych klinicznie zaostrzeń astmy (zdefiniowane jako pogorszenie objawów astmy wymagające podwojenia wyjściowej dawki ICS i/lub terapia systemowa kortykosteroidami przez co najmniej 3 dni) w okresie 24 tyg. fazy stałej dawki ICS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy po 52 tyg. terapii.</li> </ul> <p>Punkty końcowe eksploracyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- procentowa zmiana dawki ICS po 28 tyg. fazy dopasowania dawki ICS,</li> <li>- częstość klinicznie istotnych zaostrzeń w okresie 28 tyg. fazy dopasowania dawki ICS,</li> <li>- częstość klinicznie istotnych zaostrzeń po 52 tyg. terapii u pacjentów z wyjściowym FEV<sub>1</sub> &lt; 80% i ≥ 80% wartości należnej,</li> <li>- ocena skuteczności leczenia GETE po 52 tyg. terapii,</li> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul>

Badanie	Punkty pierwszorzędowe	Punkty drugorzędowe
ETOPA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczna częstość występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy (ADRI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- roczna częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (pogorszenie objawów astmy wymagające zastosowania terapii systemowej kortykosteroidami).</li> <li>- parametry czynnościowe płuc: odsetek należnej FEV<sub>1</sub>, roczna bezwzględna zmiana FEV<sub>1</sub>,</li> <li>- ocena objawów astmy wg Wasserfallen,</li> <li>- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza Mini-AQLQ</li> </ul>
EXALT	<ul style="list-style-type: none"> <li>- trwałość odpowiedzi na leczenie w 16 i 32 tyg. terapii (odpowiedź na leczenie definiowana wg GETE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- trwałość braku odpowiedzi na leczenie w 16 i 32 tyg. terapii,</li> <li>- ocena skuteczności leczenia przez pacjenta wg GETE w 16 i 32 tyg. leczenia,</li> <li>- zmiana odsetka należnej FEV<sub>1</sub>, bezwzględna zmiana FEV<sub>1</sub> w 16 i 32 tyg. leczenia,</li> <li>- klinicznie istotne zaostrzenie astmy (definiowane jako pogorszenie objawów wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów) w ciągu 32 tyg. terapii,</li> <li>- ciężkie zaostrzenia astmy w ciągu 32 tyg. terapii (zdefiniowane jako klinicznie istotne zaostrzenia z jednym ze zdarzeń: hospitalizacją i/lub intubacją, wizytą na oddziale ratunkowym, duszności w spoczynku lub PEF lub FEV<sub>1</sub> &lt; 60% wartości należnej, lub &gt; 30% spadku PEF w 2 kolejnych dniach),</li> <li>- hospitalizacje i wizyty ratunkowe (hospitalizacje + wizyty na oddziale ratunkowym + nieplanowe wizyty u lekarza z powodu zaostrzenia astmy w ciągu 32 tyg. leczenia),</li> <li>- kontrola astmy wg ACQ w 16 i 32 tyg. terapii,</li> <li>- wybudzenia nocne w ciągu ostatnich 2 tyg. wymagające podania leków ratunkowych w 32 tyg. terapii,</li> <li>- zmiany w użyciu OCS w czasie 32 tyg. terapii,</li> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul>



Badanie	Punkty pierwszorzędowe	Punkty drugorzędowe
EXTRA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- częstość zaostrzeń astmy w ciągu 48 tyg. terapii (definiowane jako pogorszenie objawów wymagające leczenia systemowymi kortykosteroidami przez <math>\geq 3</math> dni, dla pacjentów otrzymujących OCS zaostrzenie definiowane jako wzrost średniej dawki dziennej prednizolonu lub odpowiednika o <math>\geq 20</math> mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ocena objawów astmy przy pomocy skali TASS,</li> <li>- zmiany częstości podawania albuterolu,</li> <li>- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza AQLQ(S),</li> <li>- zmiana stężenia FeNO w 16, 32 i 48 tyg. (tylko u pacjentów z USA, punkt końcowy eksploracyjny),</li> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul>
INNOVATE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- częstość klinicznie istotnych zaostrzeń w ciągu 28 tyg. terapii (definiowane jako pogorszenie astmy wymagające leczenia systemowymi kortykosteroidami)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym, nieplanowych wizyt z powodu zaostrzeń choroby,</li> <li>- ocena objawów astmy, PEF i zużycia leków ratunkowych przy pomocy dzienniczka pacjenta,</li> <li>- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza AQLQ,</li> <li>- ocena skuteczności leczenia wg GETE przez pacjenta oraz lekarza,</li> <li>- zdarzenia niepożądane,</li> <li>- dodatkowo z analizy post hoc dni bez objawów choroby oraz z kontrolą choroby</li> </ul>
PROSE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zaostrzenie astmy (definiowane jako pogorszenie kontroli astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacji) w ciągu 90 dni terapii</li> </ul>	<p>Punkty drugorzędowe oceniane na koniec fazy randomizowanej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaostrzenie astmy indukowane infekcją wirusową (wirusy wykrywane w próbkach śluzu z nosa),</li> <li>- natężenie objawów astmy związanych z infekcją wirusową (definiowane jako najwyższa wartość spośród 3: liczba dni ze świszczącym oddechem, uciskiem w klatce piersiowej lub kaszlem; liczba dni z zaburzeniami snu z powodu astmy; liczba dni z obniżoną aktywnością fizyczną w okresie 2 tygodni),</li> <li>- liczba zaostrzeń oceniana co miesiąc z/b ez infekcji wirusowej,</li> <li>- złożony współczynnik ciężkości astmy,</li> <li>- spirometria,</li> <li>- ocena kontroli astmy przy pomocy kwestionariusza ACT lub CACT,</li> <li>- wyniki ekonomiczne,</li> <li>- nieobecności w szkole,</li> <li>- ocena przestrzegania zaleceń lekarza,</li> </ul>

Badanie	Punkty pierwszorzędowe	Punkty drugorzędowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- zdarzenia niepożądane,</li> <li>- poziom alergenów domowych</li> </ul>
QUALITY	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza AQLQ po 20 tyg. terapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- częstość zaostrzeń astmy,</li> <li>- ocena skuteczności leczenia za pomocą dzienniczka pacjenta,</li> <li>- zużycie leków ratunkowych,</li> <li>- ocena czynności płuc,</li> <li>- ocena skuteczności leczenia wg GETE,</li> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul>

#### 4.2.5 Skuteczność

Do analizy skuteczności włączono 9 randomizowanych badań klinicznych omalizumabu: Chanaz 2010, ETOPA, EXALT, EXTRA, Hoshino 2012, INNOVATE, Kulus 2010 PROSE i QUALITX.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy jako interwencję pacjentom podawano omalizumab (dawkowanie uzależnione od poziomu IgE oraz masy ciała) oraz optymalną terapię standardową, natomiast kontrolę stanowiło BSC z lub bez placebo. Badania różniły się między sobą czasem trwania terapii:

- 16 tygodni: Chanaz 2010, Hoshino 2012, PROSE,
- 20 tygodni: QUALITX,
- 28 tygodni: INNOVATE,
- 32 tygodnie: EXALT,
- 48 tygodni: EXTRA,
- 52 tygodnie: ETOPA, Kulus 2010

Do 5 badań omalizumabu kwalifikowano pacjentów w wieku 12-75 lat (ETOPA, EXALT, EXTRA, INNOVATE, QUALITX), do badania Hoshino 2012 włączono pacjentów w wieku 20-75 lat, a do badania Chanaz 2010 pacjentów powyżej 18. roku życia. Do badania Kulus 2010 kwalifikowano dzieci w wieku 6-12 lat, a do badania PROSE dzieci w wieku 6-17 lat.

Pomimo różnic w czasie trwania badania oraz w charakterystyce populacji wyniki z badań analizowano łącznie. W sytuacji, gdy dany punkt końcowy występował w więcej niż jednym badaniu przeprowadzano metaanalizę skuteczności. Dodatkowo oddzielnie przedstawiano wyniki do tyżące populacji dzieci.

##### 4.2.5.1 Klinicznie istotne zaostrzenie astmy

Częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy analizowano w badaniach ETOPA, EXALT, INNOVATE oraz Kulus 2010. W tych badaniach klinicznie istotne zaostrzenie zdefiniowane było jak pogorszenie objawów astmy wymagające zastosowania terapii systemowymi kortykosteroidami. Dodatkowo w badaniu EXTRA raportowano częstość zaostrzeń astmy - nie użyto sformułowania „klinicznie istotnie”, jednak definicja punktu końcowego była zgodna z definicją klinicznie istotnych zaostrzeń (pogorszenie objawów wymagające leczenia systemowymi kortykosteroidami przez  $\geq 3$  dni; dla pacjentów otrzymujących OCS definiowane jako wzrost średniej dawki dziennej prednizolonu lub odpowiednika o  $\geq 20$  mg), dlatego dane z tego badania również włączono do analizy. Również w badaniu PROSE definicja zaostrzenia była zgodna z definicją klinicznie istotnego zaostrzenia (zaostrzenie wymagające leczenia systemowymi kortykosteroidami lub hospitalizacji) i włączono je do analizy klinicznie istotnych zaostrzeń. Częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń określano w okresie czasu zgodnym z czasem trwania badania. W badaniu PROSE występowania zaostrzeń oceniano po 90 dniach terapii (czas trwania badania 4 miesiące).

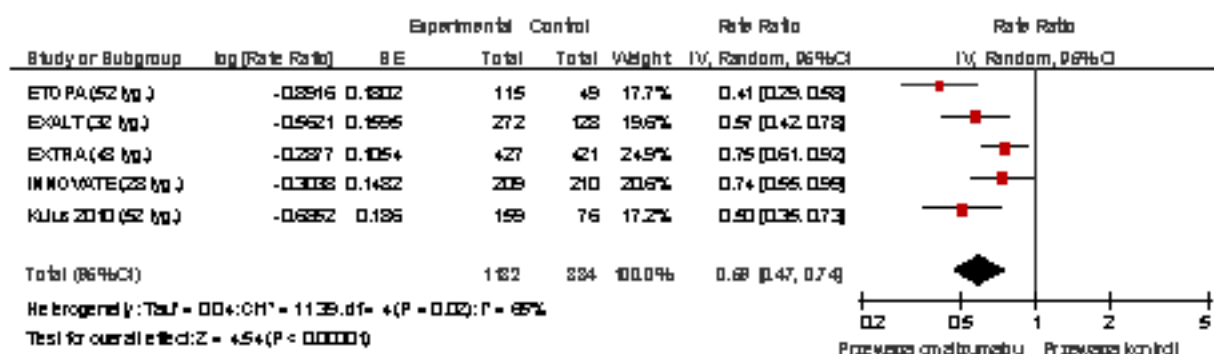
Wyniki ze wszystkich badań wskazują na znamienne mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń astmy wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (Tab. 13).

Metaanaliza danych ze wszystkich badań potwierdziła istotnie mniejszą częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (IRR=0,59; 95% CI: 0,47; 0,74;  $p < 0,0001$ ; Tab. 13; Ryc. 3), pomimo iż dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością ( $I^2 = 65\%$ ).

**Tab. 13 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: częstość klinicznie istotnych zaostrzeń**

Badanie	Omalizumab			Kontrola			IRR (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
ETOPA (52 tyg.)	1,26	b.d.	115	3,06	b.d.	49	0,410 (0,288; 0,583) $p < 0,001$
EXALT (32 tyg.)	0,55	b.d.	272	0,98	b.d.	128	0,57 (0,417; 0,778) $p < 0,001$
EXTRA (48 tyg.)	0,66	b.d.	427	0,88	b.d.	421	0,75 (0,61; 0,92) $p = 0,006$
INNOVATE (28 tyg.)	0,68	1,4	209	0,91	1,7	210	0,738 (0,552; 0,998) $p = 0,042$
Kulus 2010 (52 tyg.)	0,73	b.d.	159	1,44	b.d.	76	0,504 (0,350; 0,725) $p < 0,001$
							0,59 (0,47; 0,74) $p < 0,0001$ $I^2 = 65\%$

**Ryc. 3 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: częstość klinicznie istotnych zaostrzeń**



W populacji dzieci (Kulus 2010) częstość występowania zaostrzeń oceniano dwukrotnie: po 24 tyg. (po fazie stałej dawki steroidów) oraz po 52 tyg. (po zakończeniu fazy dopasowywania dawki steroidów). Po 24 tyg. częstość występowania klinicznych zaostrzeń wynosiła 0,42 w grupie omalizumabu i 0,63 w grupie BSC (IRR=0,662; 95% CI: 0,441; 0,995;

$p=0,047$ ), a po 52 tyg. odpowiednio 0,73 i 1,44 (IRR=0,504; 95% CI: 0,350; 0,725;  $p<0,001$ ). W okresie od 25 do 52 tyg. badania częstość klinicznie istotnych zaostrzeń wyniosła 0,29 u pacjentów leczonych omalizumabem i 0,77 u pacjentów z grupy kontrolnej (IRR=0,372; 95% CI: 0,243; 0,568;  $p<0,001$ ). W ciągu 52 tygodni 92% klinicznie istotnych zaostrzeń astmy leczonych było OCS.

Dodatkowo w badaniu Kulus 2010 oceniano także częstość klinicznie istotnych zaostrzeń w zależności od początkowego odsetka należnej FEV<sub>1</sub>. U pacjentów z odsetkiem należnej FEV<sub>1</sub><80% IRR wynosiło 0,512 (95% CI: 0,315; 0,833;  $p=0,007$ ), a w przypadku pacjentów z odsetkiem FEV<sub>1</sub>≥80% IRR było równe 0,488 (95% CI: 0,279; 0,854;  $p=0,012$ ).

W badaniu ETOPA raportowano częstość klinicznie istotnych zaostrzeń wśród pacjentów odpowiadających na terapię zgodnie z Mini-AQLQ (poprawa wyniku kwestionariusza o ≥0,5 pkt). Analiza wykazała, iż częstość ta była istotnie mniejsza w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC (1,12 vs 3,06; IRR=0,365; 95% CI: 0,244; 0,546;  $p<0,001$ ). Także w badaniu EXALT wydzielono podobną populację pacjentów, jednak nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem a pacjentami z grupy kontrolnej pod względem omawianego punktu końcowego.

W badaniu PROSE, w populacji dzieci w wieku 6-17 lat, oceniano występowanie zaostrzeń zdefiniowanych jako pogorszenie kontroli astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacji w ciągu 90 dni terapii. Analiza danych wykazała istotne mniejsze ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do grupy BSC (RR=0,47; 95% CI: 0,26; 0,86;  $p=0,0091$ ; Tab. 14).

**Tab. 14 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: klinicznie istotne zaostrzenie astmy**

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR	RD
	n	N	%	n	N	%		[95%CI] p	[95%CI] p
PROSE (16 tyg.)	21	138	15,1	15	46	32,8	0,017	0,47 [0,26; 0,86] $p=0,0091$	-0,17 [-0,35; -0,03] $p=0,02$

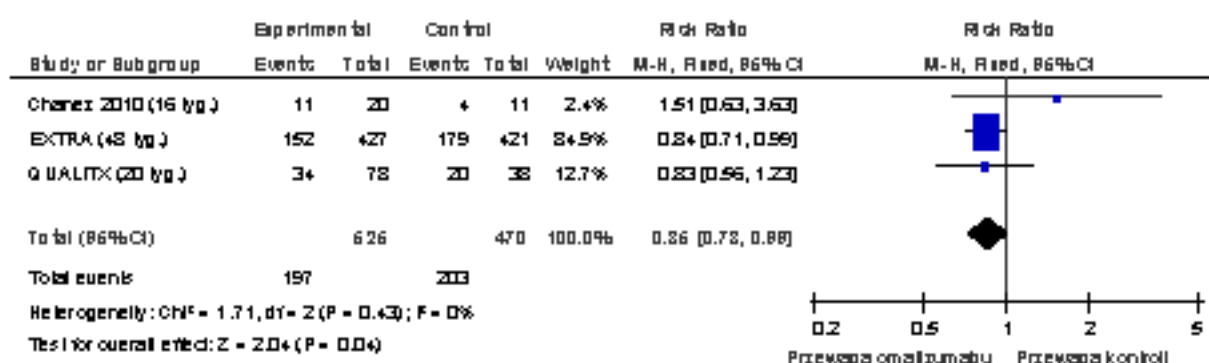
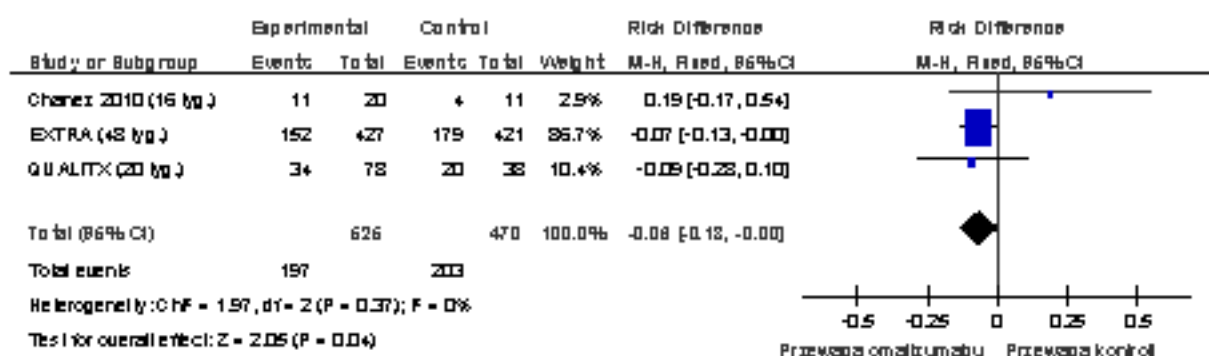
#### 4.2.5.2 Zaostrzenie astmy

Zaostrzenie astmy ogółem raportowano w badaniu QUALITY. Na podstawie danych z badań Chanaz 2010 i EXTRA dotyczących odsetka osób, u których nie zdiagnozowano zaostrzenia, obliczono liczbę pacjentów, u których stwierdzono zaostrzenie astmy.

Metaanaliza danych z trzech badań wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy u pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (RR=0,85; 95% CI: 0,73; 0,99;  $p=0,04$ ; Tab. 15; Ryc. 4).

**Tab. 15 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; zaostrzenie astmy**

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanex 2010 (16 tyg.)	11	20	55	4	11	36,4	0,458		
EXTRA (48 tyg.)	152	427	35,6	179	421	42,5	0,063	0,85 (0,73; 0,99) p=0,04	-0,06 (-0,13; -0,00) p=0,04
QUALITY (20 tyg.)	34	78	43,6	20	38	52,6	0,429		

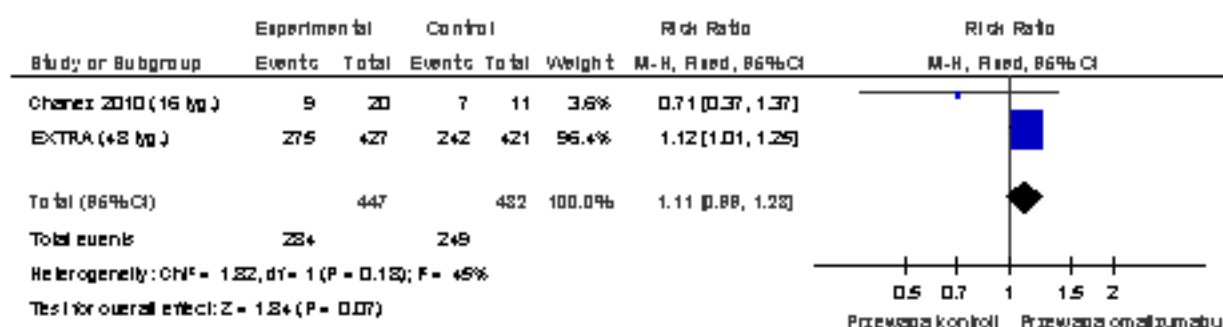
**Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą; zaostrzenie astmy (miara RR)**

**Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą; zaostrzenie astmy (miara RD)**


W badaniach Chanex 2010 i EXTRA przedstawiono odsetki chorych z brakiem zaostrzeń, a w badaniu EXTRA także z określoną liczbą zaostrzeń. Analiza danych wykazała tendencję w kierunku większego prawdopodobieństwa braku zaostrzeń astmy u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,1; 95% CI: 0,99; 1,23; p=0,07; Tab. 16; Ryc. 6). Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy pod względem wystąpienia 1, 2, 3 i ≥4 zaostrzeń astmy pomiędzy pacjentami z badanych grup (Tab. 16).

Tab. 16 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; liczba zaostrzeń astmy

Liczba zaostrzeń	Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
0	Chanaz 2010 (16 tyg.)	9	20	45	7	11	63,6	0,458	1,11 (0,99; 1,23) p=0,07	-
	EXTRA (48 tyg.)	275	427	64,4	242	421	57,5	0,039		
1	EXTRA (48 tyg.)	94	427	22	107	421	25,4	0,244	0,87 (0,68; 1,10) p=0,2449	-
2	EXTRA (48 tyg.)	31	427	7,3	34	421	8,1	0,7	0,90 (0,56; 1,44) p=0,6553	-
3	EXTRA (48 tyg.)	16	427	3,7	23	421	5,5	0,254	0,69 (0,37; 1,28) p=0,2361	-
≥4	EXTRA (48 tyg.)	11	427	2,6	15	421	3,6	0,432	0,72 (0,34; 1,56) p=0,4068	-

Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą; brak zaostrzeń astmy (liczba zaostrzeń=0)



#### 4.2.5.3 Ciężkie zaostrzenie astmy

Ciężkie zaostrzenia astmy raportowano w badaniach EXALT i INNOVATE. W badaniu EXALT ciężkie zaostrzenia zdefiniowano jako klinicznie istotne zaostrzenie z jednym ze zdarzeń: hospitalizacją i/lub intubacją, wizytą na oddziale ratunkowym, dusznościami w spoczynku lub PEF/FEV<sub>1</sub> < 60% wartości należnej, lub > 30% spadku PEF w 2 kolejnych dniach. W badaniu INNOVATE ciężkie zaostrzenia zdefiniowano jako zaostrzenie z PEF/FEV<sub>1</sub> < 60% wartości należnej wymagające podania systemowych kortykosteroidów.

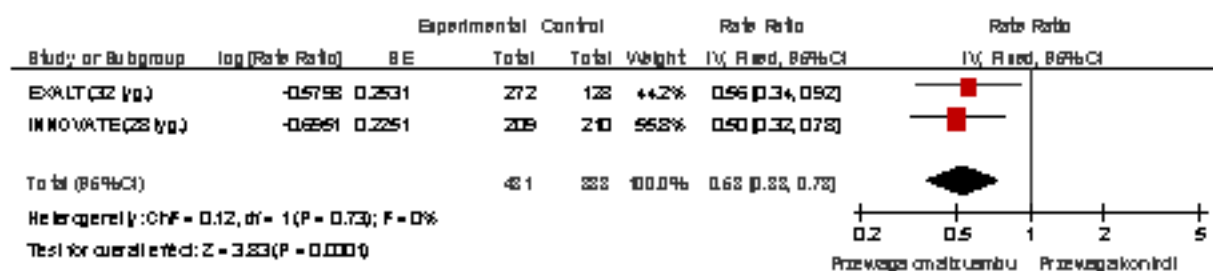
Częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy była podobna w badaniach EXALT i INNOVATE i była dwukrotnie mniejsza w grupie omalizumabu niż w grupie BSC (wynosiła

odpowiedni 0,24 i 0,24 w grupie omalizumabu oraz 0,42 i 0,48 w grupie kontrolnej}. Metaanaliza danych z badań wskazała na istotnie mniejszą częstość występowania zaostrzeń astmy w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC (IRR=0,53; 95% CI: 0,38; 0,73; p=0,0001; Tab 17; Ryc. 7).

**Tab. 17 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; częstość ciężkich zaostrzeń astmy**

Badanie	Omalizumab			Kontrola			IRR (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
EXALT (32 tyg.)	0,24	b.d.	272	0,42	b.d.	128	0,56 (0,341; 0,924) p=0,023
INNOVATE (28 tyg.)	0,24	0,81	209	0,48	1,18	210	0,499 (0,321; 0,777) p=0,002
							0,53 (0,38; 0,73) p=0,0001

**Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą; częstość ciężkich zaostrzeń astmy**



Dodatkowo w badaniu INNOVATE raportowano liczbę osób, u której stwierdzono ciężkie zaostrzenie astmy. W badaniu EXALT odsetek chorych z poważnymi zaostrzeniami przedstawiono w analizie bezpieczeństwa. Poważne zdarzenia niepożądane wymagają hospitalizacji, dlatego uznano, iż liczba chorych z poważnymi zaostrzeniami astmy odpowiada liczbie chorych, u których raportowano ciężkie zaostrzenie astmy, co umożliwiło przeprowadzenie metaanalizy danych z badań EXALT i INNOVATE dot. ryzyka wystąpienia ciężkiego zaostrzenia astmy.

Metaanaliza danych wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkiego zaostrzenia astmy u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do pacjentów z grupy placebo (RR=0,60; 95% CI: 0,43; 0,84; p=0,003; Tab 18; Ryc. 8, Ryc. 9).

**Tab. 18 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; ciężkie zaostrzenie astmy**

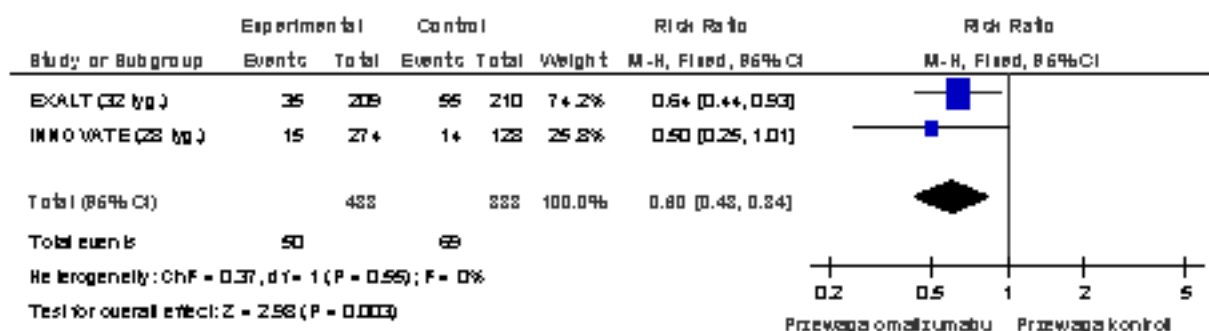
Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INNOVATE (28 tyg.)	35	209	16,8	55	210	26,2	0,024		



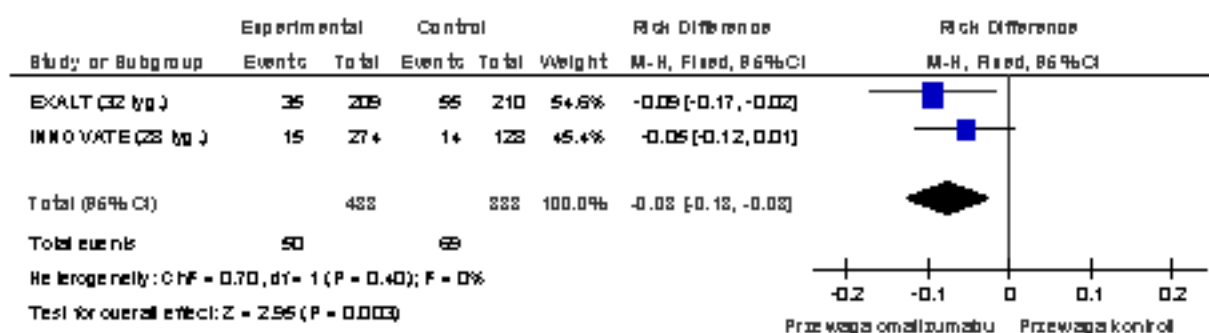
EXALT (32 tyg.)	15	274	5,5	14*	128	10,9	0,062	0,60 (0,43; 0,84) p=0,003	-0,06 (-0,13; -0,03) p=0,003
--------------------	----	-----	-----	-----	-----	------	-------	---------------------------------	------------------------------------

\*jeden pacjent miał zaostrzenie astmy sklasyfikowane jako poważne, jednak nie spełniało ono kryteriów poważnego zaostrzenia (hospitalizacja <24 godziny)

Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: ciężkie zaostrzenia astmy (miara RR)



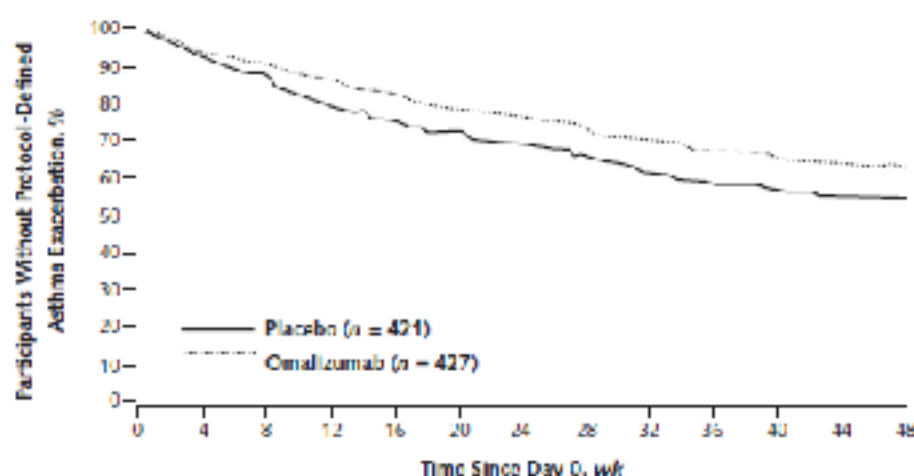
Ryc. 9 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: ciężkie zaostrzenia astmy (miara RD)



#### 4.2.5.4 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy

W badaniu EXTRA analizowano czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia astmy (zdefiniowanego jako pogorszenie objawów wymagające leczenia systemowymi kortykosteroidami przez  $\geq 3$  dni; dla pacjentów otrzymujących OCS definiowanego jako wzrost średniej dawki dziennej prednizolonu lub odpowiednika o  $\geq 20$  mg). Stwierdzono, iż omalizumab znacząco wydłuża czas do pierwszego zaostrzenia astmy w porównaniu do optymalnej terapii standardowej (HR=0,74; 95% CI: 0,60; 0,93; p=0,008; Ryc. 10).

Ryc. 10 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy w badaniu EXTRA



Participants at risk, n

Placebo	421	386	354	310	288	269	255	233	215	203	189	183	162
Omalizumab	427	394	372	349	325	303	291	278	264	246	238	227	198

#### 4.2.5.5 Zaostrzenie astmy związane z infekcją wirusową

W badaniu PROSE analizowano występowanie co najmniej jednego zaostrzenia astmy związanego z infekcją wirusową w populacji dzieci w wieku 6-17 lat. Analiza danych z badania wskazała na istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia związanego z infekcją wirusową wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą BSC (RR=0,40; 95% CI: 0,19; 0,83; p=0,01; Tab. 19).

Tab. 19 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; co najmniej jedno zaostrzenie związane z infekcją wirusową (PROSE)

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
PROSE (16 tyg.)	13	133	10	11	45	24	0,021	0,40 (0,19;0,83) p=0,01	-0,15 (-0,28; -0,01) p=0,03

#### 4.2.5.6 Zaostrzenie astmy w zależności od wystąpienia zaostrzenia w fazie wstępnej badania

W badaniu PROSE analizowano występowanie zaostrzeń astmy w zależności od wystąpienia zaostrzenia w fazie wstępnej badania. Zaostrzenie astmy w fazie wstępnej badania stwierdzono u 60% pacjentów randomizowanych do grupy omalizumabu oraz u 52% z gr. BSC.

Wyniki analizy wskazują, iż ryzyko wystąpienia zaostrzenia w grupie pacjentów, u których zdiagnozowano zaostrzenie w fazie wstępnej badania było istotnie mniejsze wśród

pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=0,35; 95% CI: 0,19; 0,62; p=0,0004; Tab. 20). Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia zaostrzenia pomiędzy grupami omalizumabu i BSC wśród pacjentów, u których nie zdiagnozowano zaostrzenia w fazie wstępnej badania (RR=0,89; 95% CI: 0,25; 3,12; p=0,85).

Tab. 20 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; zaostrzenie astmy w zależności od wystąpienia zaostrzenia w fazie wstępnej badania (PROSE)

Zaostrzenie astmy w fazie wstępnej	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Tak	15	80	18,9	13	24	53	0,001	0,35 (0,19; 0,62) p=0,0004	-0,35 (-0,57; -0,14) p=0,001
Nie	7	58	12,7	3	22	14,3	1	0,89 (0,25; 3,12) p=0,85	-

#### 4.2.5.7 Zaostrzenie astmy w zależności od charakterystyki pacjentów

W badaniu PROSE analizowano ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy w zależności od charakterystyki pacjentów. Wyniki analiz w subgrupach z badania przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; zaostrzenie astmy w zależności od charakterystyki pacjentów (PROSE)

Charakterystyka pacjentów		Omalizumab vs Kontrola OR (95% CI)	Istotność statystyczna, p
Zaostrzenie w fazie wstępnej badania	Nie	0,87 (0,21, 3,64)	0,111
	Tak	0,21 (0,07, 0,58)	
Liczba eozynofili $\geq 320$ komórek/ $\mu$ l	Nie	0,88 (0,20, 3,83)	0,137
	Tak	0,22 (0,08, 0,62)	
Stężenie IgE $\geq 255$ IU/ml	Nie	0,57 (0,15, 2,14)	0,440
	Tak	0,29 (0,10, 0,84)	
Wiek $\geq 10$ lat	Nie	0,21 (0,07, 0,61)	0,124
	Tak	0,82 (0,21, 3,14)	
FeNO $\geq 23,5$ ppb	Nie	0,84 (0,21, 3,37)	0,133
	Tak	0,22 (0,08, 0,63)	
% wartości należnej FEV <sub>1</sub> $\geq 90,8\%$	Nie	0,44 (0,16, 1,17)	0,348
	Tak	0,19 (0,05, 0,80)	
percentyl BMI $\geq 85\%$	Nie	0,53 (0,17, 1,72)	0,387

Charakterystyka pacjentów		Omalizumab vs Kontrola OR (95% CI)	Istotność statystyczna, p
	Tak	0,26 (0,09, 0,79)	
Rasa hiszpańska	Nie	0,31 (0,12, 0,82)	0,524
	Tak	0,54 (0,13, 2,19)	
Afroamerykanie	Nie	0,53 (0,14, 1,96)	0,486
	Tak	0,29 (0,11, 0,80)	
Płeć żeńska	Nie	0,31 (0,12, 0,85)	0,590
	Tak	0,50 (0,13, 1,87)	

#### 4.2.5.8 Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano w badaniach Hoshino 2012, ETOPA, EXTRA, INNOVATE i QUALITX. W badaniach Hoshino 2012, INNOVATE i QUALITX ocenę jakości życia przeprowadzono przy użyciu kwestionariusza AQLQ, w badaniu ETOPA - Mini-AQLQ, a w badaniu EXTRA standaryzowanego kwestionariusza AQLQ. Wszystkie wersje kwestionariusza są ze sobą zgodne, co umożliwia łączne porównanie wyników z wymienionych badań.<sup>27, 29</sup> Wszystkie wymienione kwestionariusze składają się z 4 kategorii pytań dotyczących różnych aspektów astmy: objawy, aktywność, środowisko, emocje. Pacjenci wybierają spośród 7 odpowiedzi odzwierciedlających stopień natężenia danego aspektu astmy. Każdej z odpowiedzi przypisana jest wartość punktowa od 1 do 7, przy czym 1 to największe zaburzenie, a 7 to brak zaburzeń. Ogólny wynik kwestionariusza jest średnią punktacją ze wszystkich pytań. Za istotną klinicznie uznawana jest zmiana >0,5 punktu.

W badaniach ETOPA, Hoshino 2012, INNOVATE i QUALITX podano wyniki dla wszystkich kategorii kwestionariusza oraz wynik ogólny, natomiast w badaniu EXTRA jedynie wynik ogólny. W badaniach ETOPA, INNOVATE, QUALITX i EXTRA wyniki raportowano jako średnie zmiany oceny jakości życia, natomiast w badaniu Hoshino 2012 jako mediany zmiany.

Ogólny wynik oceny jakości życia uległ większej poprawie w grupie omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich badaniach. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła od 0,23 do 1,40 punktów i w każdym z badań była istotna statystycznie. Ze względu na niedostateczną ilość danych nie udało się przeprowadzić metaanalizy dla wszystkich badań raportujących średnie różnice zmian. Metaanaliza z badań EXTRA i QUALITX charakteryzowała się bardzo dużą heterogenicznością ( $I^2=98\%$ ), a jej wyniki przedstawiono jedynie w celach poglądowych w aneksie 8.13 na Ryc. 61. Oceny objawów, aktywności, wpływu środowiska oraz stanu emocjonalnego wskazywały na istotnie większą poprawę jakości życia u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej.

W badaniu EXTRA wykonano dwie analizy całkowitego wyniku kwestionariusza z zastosowaniem dwóch metod statystycznych: modelu efektów w mieszanych oraz analizy kowariancji z imputowaniem danych ostatnią dostępną wartością (LOCF). Obie analizy dały zgodny wynik: odpowiednio MD=0,29 (95% CI: 0,15; 0,43) oraz MD=0,23 (95% CI: 0,07; 0,39).

W badaniu Hoshino 2012, w którym wyniki raportowano jako mediany, nie udało się określić istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami, różnica median wynosiła 1,19 i wskazywała na przewagę omalizumabu. Podobne wyniki uzyskano w przypadku analizy każdej z kategorii kwestionariusza.

Wyniki dotyczące jakości życia przedstawiono w Tab. 22

Tab. 22 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; jakość życia wg kwestionariusza AQLQ

Badanie	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p	
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
<b>Ogólny wynik</b>								
ETOPA (52 tyg.)	1,32	b.d.	99	0,17	b.d.	37	1,15 p<0,001	-
INNOVATE (28 tyg.)	0,91	b.d.	204	0,46	b.d.	205	0,45 p<0,001	-
EXTRA (48 tyg.)	1,15	1,19	427	0,92	1,19	421	0,23 (0,07; 0,39) p=0,005	0,81 (-0,34; 1,96) p=0,17
QUALITX (20 tyg.)	1,3	0,88	78	-0,1	0,62	38	1,40 (1,12; 1,68) p<0,001	R=98%
Hoshino 2012 (16 tyg.)	1,47*	b.d.	14	0,28*	b.d.	16	1,19*	-
<b>Objawy</b>								
ETOPA (52 tyg.)	1,31	b.d.	99	0,19	b.d.	37	1,12 p<0,001	-
INNOVATE (28 tyg.)	0,9	b.d.	204	0,4	b.d.	205	0,50 p<0,001	-
QUALITX (20 tyg.)	1,2	1,75	77	-0,2	1,2	36	1,40 (0,85; 1,95) p<0,001	-
Hoshino 2012 (16 tyg.)	1,35*	b.d.	14	0,38*	b.d.	16	0,97*	-
<b>Aktywność</b>								
ETOPA (52 tyg.)	1,38	b.d.	99	0,29	b.d.	37	1,09 p<0,001	-

Badanie	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p	
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
INNOVATE (28 tyg.)	0,91	b.d.	204	0,46	b.d.	205	0,45 p<0,001	-
QUALITX (20 tyg.)	1,3	0,88	77	-0,2	0,6	36	1,50 (1,22; 1,78) p<0,001	-
Hoshino 2012 (16 tyg.)	1,56*	b.d.	14	0,12*	b.d.	16	1,44*	-
<b>Środowisko</b>								
ETOPA (52 tyg.)	1,19	b.d.	99	-0,03	b.d.	37	1,22 p<0,001	-
INNOVATE (28 tyg.)	0,89	b.d.	203	0,44	b.d.	205	0,45 p<0,001	-
QUALITX (20 tyg.)	1,2	1,75	77	0	1,2	36	1,20 (0,65; 1,75) p<0,001	-
Hoshino 2012 (16 tyg.)	1,46*	b.d.	14	0,37*	b.d.	16	1,09*	-
<b>Emocje</b>								
ETOPA (52 tyg.)	1,37	b.d.	99	0,09	b.d.	37	1,28 p<0,001	-
INNOVATE (28 tyg.)	0,95	b.d.	204	0,57	b.d.	205	0,38 p=0,002	-
QUALITX (20 tyg.)	1,3	1,75	77	0	0,6	36	1,30 (0,86; 1,74) p<0,001	-
Hoshino 2012 (16 tyg.)	1,52*	b.d.	14	0,23*	b.d.	16	1,29*	-

\*mediana

W badaniu ETOPA przedstawiono dodatkowo wyniki dotyczące jakości życia dla grupy pacjentów odpowiadających na leczenie wg Mini-AQLQ. Analiza wykazała większą poprawę oceny jakości życia u pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich kategoriach kwestionariusza oraz w ocenie ogólnej (Tab. 23). Ze względu na brak wystarczającej ilości danych nie udało się określić istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Tab. 23 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; jakość życia wg kwestionariusza Mini – AQLQ w populacji pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem (ETOPA)

Kategoria	Omalizumab (chorzy odpowiadający na leczenie)			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Wynik ogólny	1,81	b.d.	68	0,17	b.d.	36	1,64
Objawy	1,73	b.d.	68	0,19	b.d.	36	1,54
Aktywność	1,84	b.d.	68	0,29	b.d.	36	1,55
Środowisko	1,65	b.d.	68	-0,03	b.d.	36	1,68
Emocje	1,99	b.d.	68	0,09	b.d.	36	1,90

#### 4.2.5.8.1 Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia (poprawa AQLQ $\geq$ 0,5 punktu)

Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia definiowaną jako poprawa wyniku kwestionariusza AQLQ (lub Mini-AQLQ, AQLQ(S)) o co najmniej 0,5 punktu raportowano w badaniach ETOPA, EXTRA i INNOVATE.

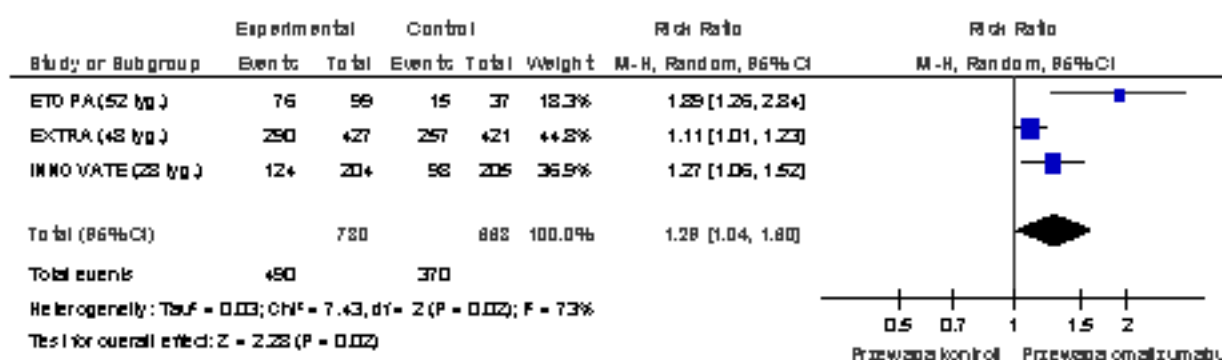
We wszystkich badaniach zaobserwowano istotnie większy odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w populacji chorych leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną. Pomimo dużej heterogeniczności danych ( $I^2=73\%$ ), metaanaliza wskazała na istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wśród pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z BSC (RR=1,29; 95% CI: 1,04; 1,60; p=0,02; Tab. 24; Ryc. 11).

W badaniu QUALITX raportowano odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w odniesieniu jedynie do aktywności pacjenta ocenianej w kwestionariuszu AQLQ. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą aktywności po 12 i po 20 tyg. badania był większy w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (odpowiednio 56,3% vs 25,7%; RR= 2,28; 95% CI: ,25; 4,15; p=0,0072 oraz 70,3% vs 22,2%; RR=3,19; 95% CI: 1,70; 5,98; p=0,0003).

Tab. 24 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia (poprawa AQLQ  $\geq$  0,5 punktu)

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
ETOPA (52 tyg.)	76	99	76,5	15	37	41,7	<0,001	1,29 (1,04; 1,60) p=0,02 $I^2=73\%$	0,016 (0,03; 0,29) p=0,01 $I^2=79\%$
EXTRA (48 tyg.)	290	427	67,8	257	421	61	0,042		
INNOVATE (28 tyg.)	124	204	60,8	98	205	47,8	0,008		

**Ryc. 11** Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia (poprawa AQLQ  $\geq 0,5$  punktu) (miara RR)



W badaniu ETOPA dodatkowo analizowano odsetek pacjentów osiągających omawiany punkt końcowy wśród pacjentów odpowiadających na leczenie zgodnie z Mini-AQLQ. Poprawę wyniku AQLQ o  $\geq 0,5$  punktu zaobserwowano u 91,2% pacjentów w grupy omalizumabu odpowiadających na leczenie. Prawdopodobieństwo poprawy było istotnie większe wśród tych pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną (RR=2,26; 95% CI: 1,52; 3,36; p=0,0001).

#### 4.2.5.8.2 Odsetek chorych z poprawą AQLQ $\geq 1$ punkt

W badaniach ETOPA I INNOVATE przedstawiono odsetek osób osiągających poprawę jakości życia wg kwestionariusza AQLQ o co najmniej 1 punkt. Metaanaliza danych wykazała niemal dwukrotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego wśród pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,91; 95% CI: 1,48; 2,47; p<0,0001; Tab 25, Ryc. 12, Ryc. 13).

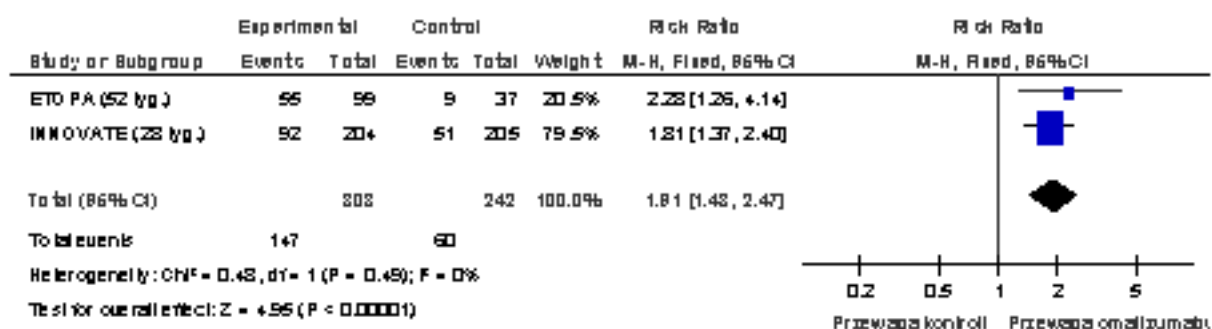
W badaniu ETOPA dodatkowo analizowano odsetek pacjentów osiągających omawiany punkt końcowy wśród pacjentów odpowiadających na leczenie zgodnie z Mini-AQLQ. Poprawę wyniku AQLQ o co najmniej 1 punkt zaobserwowano u 73,5% pacjentów w grupy omalizumabu odpowiadających na leczenie. Prawdopodobieństwo poprawy było istotnie większe wśród tych pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną (RR=3,01; 95% CI: 1,68; 5,41; p=0,0002).

**Tab. 25** Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odsetek pacjentów z poprawą AQLQ  $\geq 1$  punkt

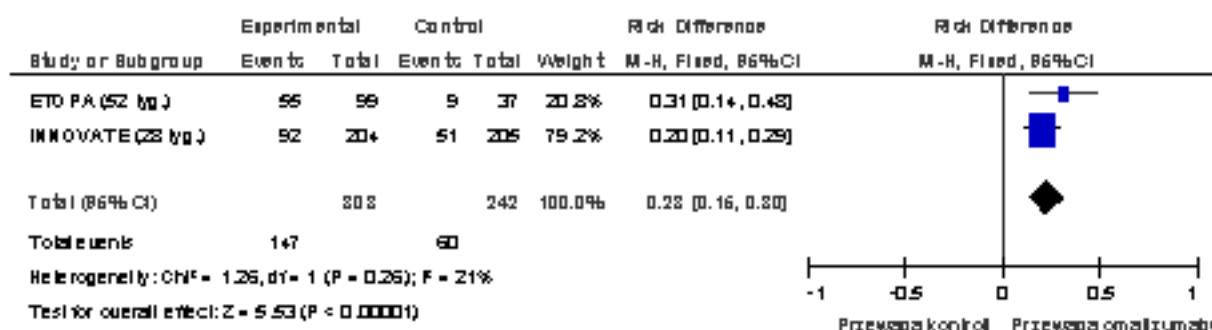
Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
ETOPA (52 tyg.)	55	99	55,1	9	37	25	0,003	1,91 (1,48; 2,47)	0,23 (0,15; 0,30)
INNOVATE (28 tyg.)	92	204	45,1	51	205	24,9	<0,001	p<0,0001	p<0,0001



Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odsetek pacjentów z poprawą AQLQ  $\geq 1$  punkt (miara RR)



Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odsetek pacjentów z poprawą AQLQ  $\geq 1$  punkt (miara RD)



#### 4.2.5.8.3 Odsetek chorych z poprawą AQLQ $\geq 1,5$ punktu

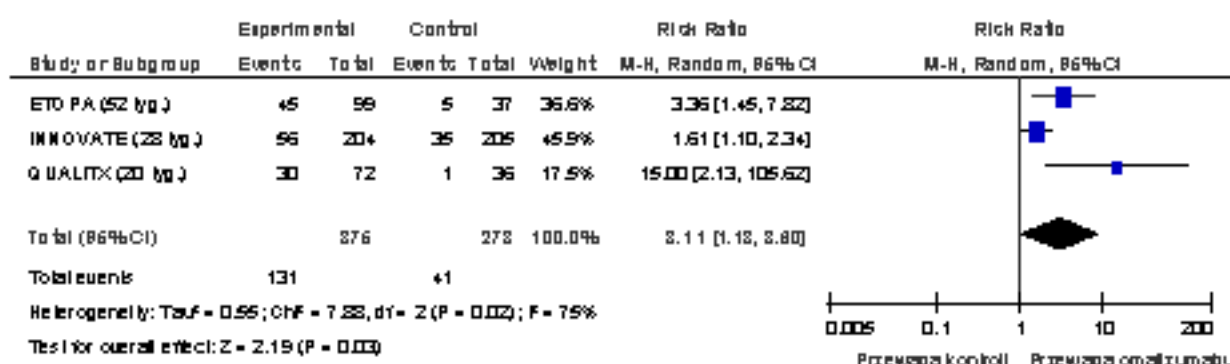
Odsetek osób osiągających poprawę jakości życia wg kwestionariusza AQLQ o co najmniej 1,5 punktu raportowano w badaniach ETOPA, INNOVATE i QUALITX. We wszystkich badaniach istotnie większy odsetek pacjentów z grupy omalizumabu osiągnął ten punkt końcowy w porównaniu z grupą BSC. Metaanaliza danych wykazała większe prawdopodobieństwo poprawy wyniku AQLQ  $\geq 1,5$  punktu wśród pacjentów leczonych omalizumabem (RR=3,11; 95% CI: 1,13; 8,60;  $p=0,03$ ; Tab. 26; Ryc. 14). Dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością ( $I^2=75\%$ ) i należy je ostrożnie interpretować.

W badaniu ETOPA dodatkowo analizowano odsetek pacjentów osiągających omawiany punkt końcowy wśród pacjentów odpowiadających na leczenie zgodnie z Mini-AQLQ. Poprawę wyniku AQLQ o  $\geq 1,5$  punktu zaobserwowano u 60,3% pacjentów w grupie omalizumabu odpowiadających na leczenie. Prawdopodobieństwo poprawy było istotnie większe wśród tych pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną (RR=4,48; 95% CI: 1,94; 10,34;  $p=0,0004$ ).

Tab. 26 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; odsetek pacjentów z poprawą AQLQ  $\geq 1,5$  punktu

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
ETOPA (52 tyg.)	45	99	45,9	5	37	13,9	<0,001	3,11 (1,13; 8,60) p=0,03 I <sup>2</sup> =75%	0,27 (0,07; 0,46) p=0,008 I <sup>2</sup> =88%
INNOVATE (28 tyg.)	56	204	27,5	35	205	17,1	0,011		
QUALITYX (20 tyg.)	30	72	41,9	1	36	2,8	<0,001		

Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą; odsetek pacjentów z poprawą AQLQ  $\geq 1,5$  punktu (miara RR)



#### 4.2.5.9 Odpowiedź na leczenie wg GETE

Odpowiedź na leczenie wg GETE definiowaną jako bardzo dobra lub dobra skuteczność terapii oceniano w badaniach Chanaz 2010, EXALT, INNOVATE, Kulus 2010 i QUALITYX. Ocenę odpowiedzi na leczenie prowadzono z dwóch perspektyw: badacza oraz pacjenta. W badaniach Chanaz 2010 i Kulus 2010 przedstawiono jedynie ocenę z perspektywy badacza.

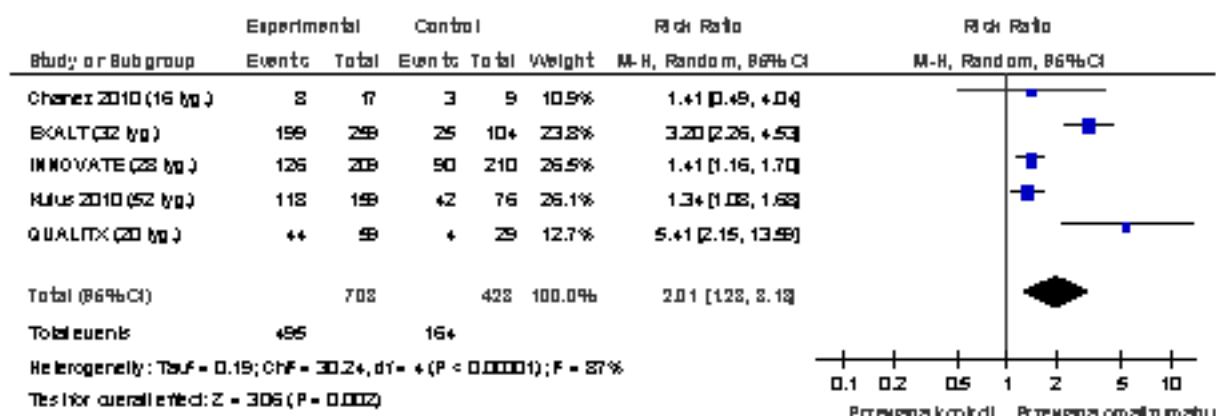
W ocenie badacza, pacjenci otrzymujący omalizumab częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż pacjenci z grupy kontrolnej - w większości badań, także w populacji dzieci w wieku 6-12 lat, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było wyższe w tej grupie pacjentów (jedynie w badaniu Chanaz 2010 nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy badanymi grupami). Pomimo bardzo dużej heterogeniczności danych (I<sup>2</sup>=87%), która mogła wynikać z różnic w charakterystykach populacji, metaanaliza danych ze wszystkich badań potwierdziła ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=2,01; 95% CI: 1,28; 3,13; p=0,002; Tab. 27, Ryc. 15). W populacji dzieci wskaźnik RR wyniósł 1,34 (95% CI: 1,08; 1,68); p=0,0093.

Również w ocenie pacjenta odpowiedź na leczenie częściej stwierdzano w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej. We wszystkich badaniach prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było znamienne większe w grupie omalizumabu. Wyniki te potwierdziła metaanaliza danych, pomimo bardzo dużej heterogeniczności danych ( $I^2=85\%$ ). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjenta było prawie dwukrotnie większe wśród pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z pacjentami przyjmującymi BSC (RR=1,91; 95% CI: 1,24; 2,94;  $p=0,004$ ; Tab. 27, Ryc. 17).

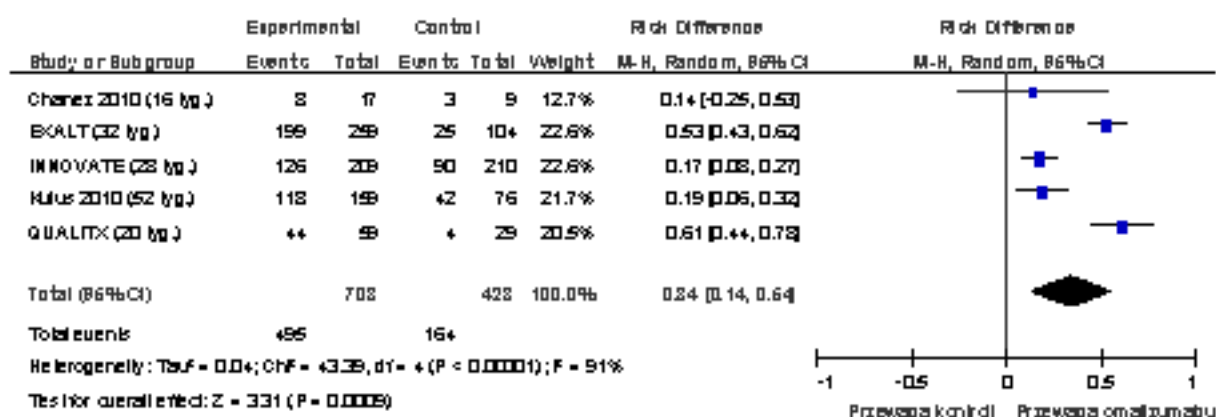
Tab. 27 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odpowiedź na leczenie wg GETE

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Ocena badacza									
Chanaz 2010 (16 tyg.)	8	17	47	3	9	33,3	0,683		
EXALT (32 tyg.)	199	259	76,8	25	104	24,0	<0,001		
INNOVATE (28 tyg.)	126	209	60,5	90	210	42,8	<0,001	2,01 (1,28; 3,13) $p=0,002$ $I^2=87\%$	0,34 (0,14; 0,54) $p<0,0001$ $I^2=91\%$
Kulus 2010 (52 tyg.)	118	159	74,2	42	76	55,3	<0,001		
QUALITX (20 tyg.)	44	59	74,6	4	29	13,8	<0,001		
Ocena pacjenta									
EXALT (32 tyg.)	207	259	35,1	29	103	28,2	<0,001		
INNOVATE (28 tyg.)	134	209	64,3	91	210	43,3	<0,001	1,91 (1,24; 2,94) $p=0,004$ $I^2=85\%$	0,35 (0,13; 0,58) $p=0,002$ $I^2=90\%$
QUALITX (20 tyg.)	48	59	81,4	14	29	48,2	<0,001		

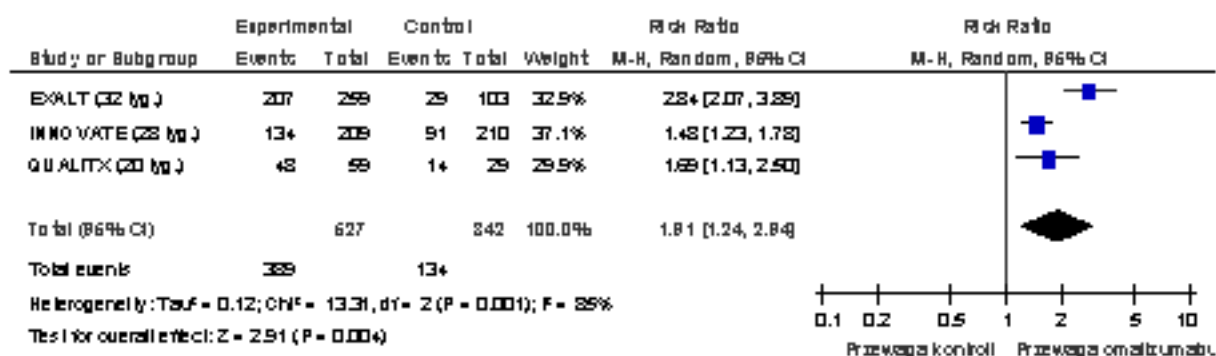
**Ryc. 15** Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą; odpowiedź na leczenie wg GETE – ocena badacza (miara RR)



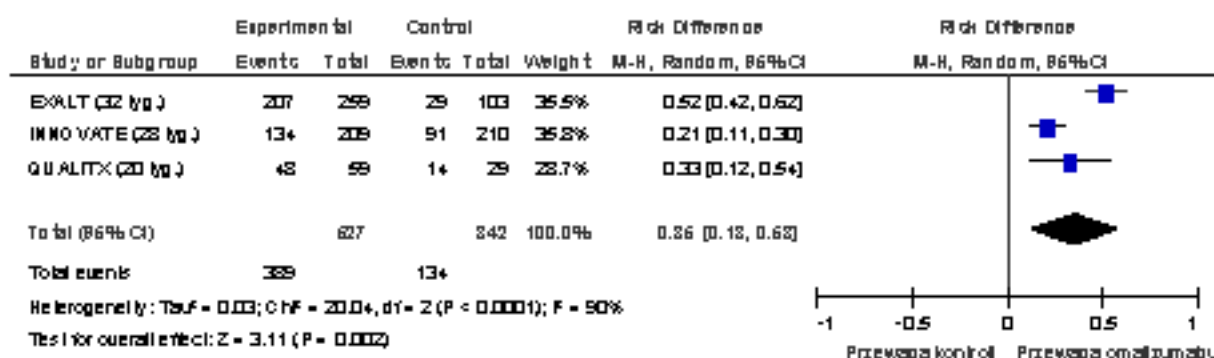
**Ryc. 16** Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą; odpowiedź na leczenie wg GETE – ocena badacza (miara RD)



**Ryc. 17** Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą; odpowiedź na leczenie wg GETE – ocena pacjenta (miara RR)



Ryc. 1B Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odpowiedź na leczenie wg GETE – ocena pacjenta (miara RD)



Dodatkowo w badaniu EXALT oceniano odpowiedź na leczenie w 16 tygodniu oraz zarówno w 16 jak i 32 tygodniu badania. W ocenie badacza prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w 16 tygodniu oraz w 16 i 32 tygodniu badania było istotnie większe wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio RR=3,08; 95% CI: 2,22; 4,29; p<0,0001 oraz RR=4,47; 95% CI: 2,89; 6,93; p<0,0001; Tab. 28). W ocenie pacjenta również wykazano istotną przewagę omalizumabu pod względem odpowiedzi na leczenie w 16 tyg. badania (Tab. 28).

Tab. 28 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odpowiedź na leczenie wg GETE w 16 tygodniu oraz 16 i 32 tygodniu badania (EXALT)

Horyzont czasowy	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Ocena badacza									
16 tyg.	190	272	69,6	29	128	22,7	<0,001	3,08 (2,22; 4,29) p<0,0001	47,20 (38,12; 56,27) p<0,0001
16 i 32 tyg.	171	272	62,9	18	128	14,1	<0,001	4,47 (2,89; 6,93) p<0,0001	48,81 (40,48; 57,13) p<0,0001
Ocena pacjenta									
16 tyg.	193	262	73,7	33	94	35,1	<0,001	2,10 (1,58; 2,79) p<0,0001	38,56 (27,53; 49,58) p<0,0001

#### 4.2.5.10 Ocena stopnia skuteczności leczenia wg GETE

Ocenę stopnia skuteczności leczenia wg GETE przedstawiono w badaniach INNOVATE i QUALITX. Dane przedstawiano jako odsetek chorych uzyskujących bardzo dobrą, dobrą, umiarkowaną, niską skuteczność oraz pogorszenie astmy. W tabeli poniżej zestawiono dane z badań z pominięciem bardzo dobrej lub dobrej skuteczności, gdyż dane te przedstawiono jako odpowiedź na leczenie w rozdziale 4.2.5.9.

W ocenie badaczy wykazano istotną przewagę omalizumabu nad kontrolą (BSC) pod względem mniejszego ryzyka niskiej skuteczności leczenia lub pogorszenia astmy (RR=0,29; 95% CI: 0,14; 0,59; p=0,0007; I<sup>2</sup>=54%, Tab. 29, Ryc. 19). Nie stwierdzono istotnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia umiarkowanej skuteczności leczenia pomiędzy badanymi grupami.

W ocenie pacjenta nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem i pacjentami z grupy kontrolnej pod względem prawdopodobieństwa umiarkowanej skuteczności oraz niskiej skuteczności lub pogorszenia astmy (p<0,05; Tab. 29).

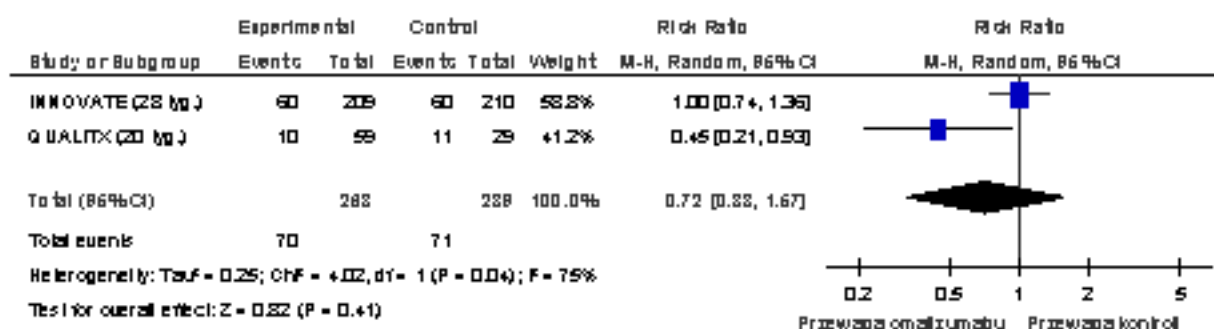
Tab. 29 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; ocena stopnia skuteczności leczenia wg GETE

Skuteczność	Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Ocena badacza										
umiarkowana	INNOVATE (28 tyg.)	60	209	28,7	60	210	28,4	1	0,72 (0,33; 1,57) p=0,41 I <sup>2</sup> =75%	-
	QUALITX (20 tyg.)	10	59	16,9	11	29	37,9	<0,001		
niska/pogorszenie	INNOVATE (28 tyg.)	23	209	10,8	61	210	28,9	<0,001	0,29 (0,14; 0,59) p=0,0007 I <sup>2</sup> =54%	-0,27 (-0,48; -0,06) p=0,01 I <sup>2</sup> =76%
	QUALITX (20 tyg.)	5	59	8,5	14	29	48,3	<0,001		
niska	QUALITX (20 tyg.)	5	59	8,5	13	29	44,8	<0,001	0,19 (0,07; 0,48) p=0,0005	-0,36 (-0,56; -0,17) p=0,0002
pogorszenie	QUALITX (20 tyg.)	0	59	0	1	29	3,4	<0,001	0,17 (0,01; 3,97) p=0,2680	-
Ocena pacjenta										
umiarkowana	INNOVATE (28 tyg.)	51	209	24,5	65	210	30,8	0,156	0,78 (0,58; 1,04) p=0,09	-
	QUALITX (20 tyg.)	10	59	16,9	7	29	24,1	<0,001		
niska/pogorszenie	INNOVATE (28 tyg.)	23	209	11,2	54	210	25,9	<0,001	0,21 (0,03; 1,34) p=0,10 I <sup>2</sup> =71%	-
	QUALITX (20 tyg.)	1	59	1,7	8	29	27,6	<0,001		

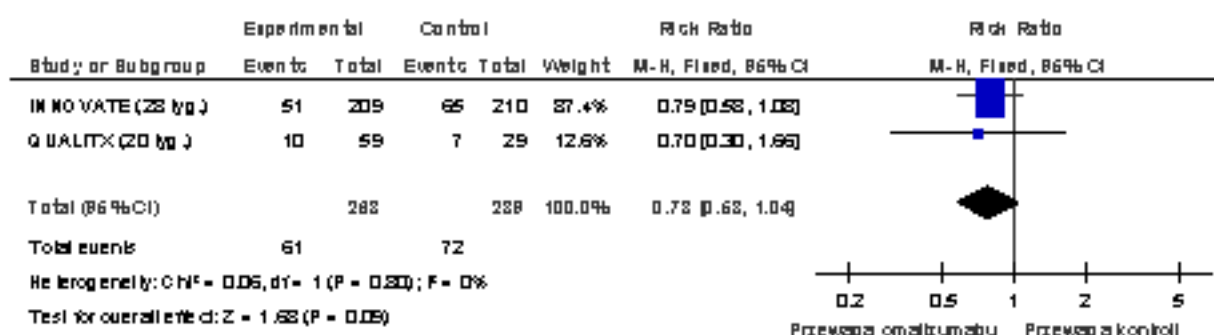
Skuteczność	Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
niska	QUALITY [20tyg.]	1	59	1,7	7	29	24,1	<0,001	0,07 (0,01; 0,54) p=0,0110	-0,22 [-0,38; -0,07] p=0,006
pogorszenie	QUALITY [20tyg.]	0	59	0	1	29	3,4	<0,001	0,17 (0,01; 3,97) p=0,2680	-



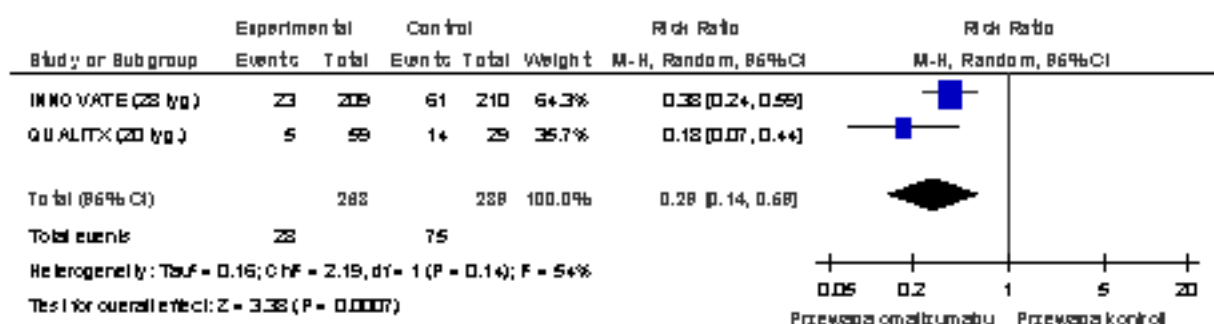
Ryc. 19 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą; umiarkowana skuteczność leczenia wg GETE (ocena badacza)



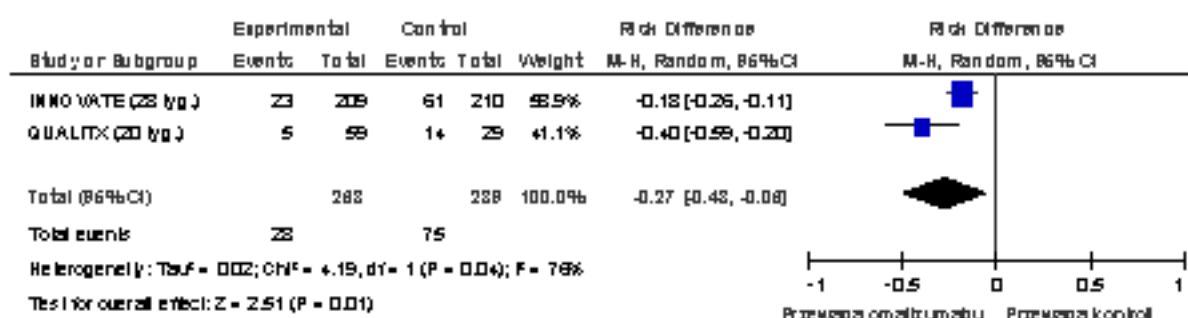
Ryc. 20 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą; umiarkowana skuteczność leczenia wg GETE (ocena pacjenta)



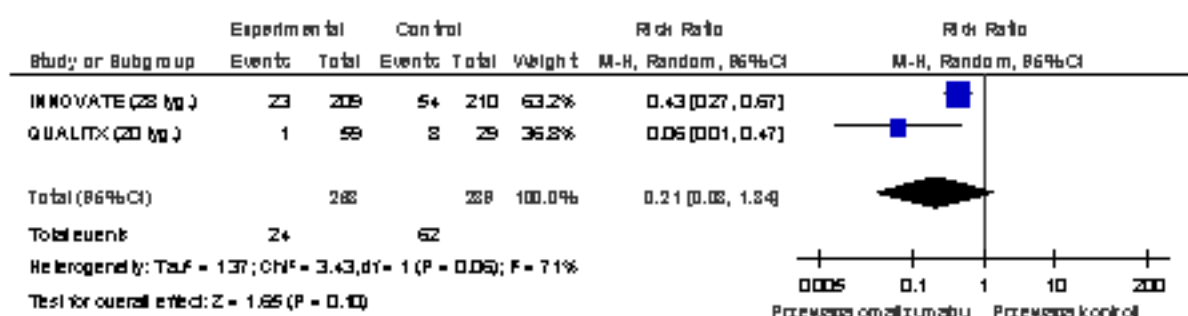
Ryc. 21 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą; niska skuteczność leczenia/pogorszenie astmy wg GETE (ocena badacza) (miara RR)



**Ryc. 22** Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: niska skuteczność leczenia/pogorszenie astmy wg GETE (ocena badacza) (miara RD)



**Ryc. 23** Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: niska skuteczność leczenia/pogorszenie astmy wg GETE (ocena pacjenta)



#### 4.2.5.11 Trwała odpowiedź na leczenie wg GETE

Trwałość odpowiedzi na leczenie wg GETE oceniano jedynie w badaniu EXALT w 16 i 32 tygodniu badania. Obliczano ją ze wzoru:  $100 \times (\text{liczba pacjentów odpowiadających na leczenie w 16 i 32 tyg. badania}) / (\text{liczba pacjentów odpowiadających na leczenie, dla których dostępne były wyniki dalszej oceny odpowiedzi})$ . Analogicznie oceniano trwałość braku odpowiedzi na leczenie w 16 i 32 tygodniu badania.

Analiza wyników badania wykazała, iż u istotnie większego odsetka pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z BSC stwierdzono trwałość odpowiedzi na leczenie (91,4% vs 64,3%). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi było z namiennie większe w grupie omalizumabu (RR=1,42; 95% CI: 1,08; 1,88; p=0,0135; Tab. 30).

Trwałość braku odpowiedzi stwierdzono u istotnie mniejszego odsetka pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z kontrolą (62,0% vs 90,5%; RR=0,68; 95% CI: 0,56; 0,84; p=0,0002; Tab. 30).

Tab. 30 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: trwałość odpowiedzi na leczenie lub braku odpowiedzi na leczenie wg GETE w 16 i 32 tygodniu badania (EXALT)

Ocena od- powie- dzi	Omalizumab			Kontrola			p	RR	RD
	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		(95%CI) p	(95%CI) p
Trwałość odpowie- dzi	171	187	91,4 (87,4; 95,5)	18	28	64,3 (46,5; 82,0)	0,001	1,42 (1,08; 1,88) p=0,0135	0,27 (0,09; 0,45) p=0,003
Trwałość braku od- powie- dzi	44	71	62,0 (50,7; 73,3)	57	63	90,5 (83,2; 97,7)	<0,001	0,68 (0,56; 0,84) p=0,0002	-0,29 (-0,42; -0,15) p<0,0001

#### 4.2.5.12 Zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (ADRI)

Roczną częstość występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy (ADRI) analizowano tylko w badaniu ETOPA. ADRI to złożony punkt końcowy, który zdefiniowano jako wystąpienie  $\geq 1$  raz następujących zdarzeń: przyjmowanie kortykosteroidów lub antybiotyków przez więcej niż 2 dni, nieplanowana wizyta u lekarza, hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym, nieobecność w pracy lub szkole trwająca więcej niż 2 dni lub istotnie zmniejszona aktywność u osób niepracujących (absenteizm).

Roczna częstość występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy była istotnie mniejsza u pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną i wynosiła odpowiednio 5,61 i 9,40. Stwierdzono redukcję częstości występowania ADRI o ok. 40% w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC (IRR=0,597; 95% CI: 0,380; 0,938;  $p<0,05$ ).

Występowanie poszczególnych składowych części ADRI przedstawiono w Tab. 31. W grupie omalizumabu stwierdzono mniejszą częstość występowania analizowanych zdarzeń oraz krótsze mediany ich trwania. Jednakże badanie nie miało wystarczającej mocy, aby można było zaobserwować różnice pomiędzy grupami. Analiza danych nie wykazała istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia poszczególnych części ADRI pomiędzy pacjentami przyjmującymi omalizumab a pacjentami z grupy kontrolnej ( $p>0,05$ ).

Dodatkowo analizowano roczną częstość występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy wśród pacjentów odpowiadających na leczenie zgodnie z kwestionariuszem Mini-AQLQ. Roczna częstość występowania ADRI w grupie pacjentów przyjmujących omalizumab i odpowiadających na leczenie wynosiła 4,71. Stwierdzono redukcję częstości wystąpienia ADRI o ok. 50% (IRR=0,505; 95% CI: 0,310; 0,821;  $p<0,01$ ). Występowanie w tej populacji poszczególnych składowych ADRI przedstawiono w Tab. 32. Wyniki populacji pacjentów reagujących na leczenie były zgodne z wynikami całej grupy omalizumabu.

**Tab. 31 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; składowe części ADRI**

Punktkoń- cowy	Omalizumab				Kontrola				p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%*	Mediana (zakres)	n	N	%*	Mediana (zakres)			
Użycie syste- mowych kor- tykosteroi- dów	69	115	60	34,0 (1; 365)	32	49	65,3	43,0 (1; 370)	0,6	0,92(0,71; 1,18) p=0,5112	-
Użycie anty- biotyków	42	115	36,5	12,5 (2; 108)	22	49	44,9	15,0 (3; 56)	0,382	0,81 (0,55; 1,20) p=0,3028	-
Nieplano- wane wizyty u lekarza	43	115	37,4	2,0 (1; 12)	21	49	42,9	3,0 (1; 19)	0,6	0,87 (0,58; 1,30) p=0,5044	-
Wizyta na od- dziale ratun- kowym	18	115	15,7	1,0 (1; 46)	10	49	20,4	1,5 (1; 11)	0,499	0,77 (0,38; 1,54) p=0,4556	-
Hospitalizacje	12	115	10,4	8,0 (1; 53)	5	49	10,2	11,0 (2; 21)	1	1,02 (0,38; 2,75) p=0,9646	-
Absentizm	56	115	48,7	15,5 (1; 365)	27	49	55,1	46,0 (3; 186)	0,497	0,88 (0,65; 1,21) p=0,4415	-

\*obliczenia własne z uwzględnieniem populacji ITT, gdyż odsetki zamieszczone w publikacji nie były zgodne z podaną liczebnością grup

**Tab. 32 Porównanie skuteczności omalizumabu w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie z kontrolą; składowe części ADRI**

Punktkoń- cowy	Omalizumab (chorzy odpo- wiadający na leczenie)				Kontrola				p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%*	Mediana (zakres)	n	N	%*	Mediana (zakres)			
Użycie syste- mowych kor- tykosteroi- dów	45	71	63,4	36,0 (1; 364)	32	49	65,3	43,0 (1; 370)	0,849	0,97 (0,74; 1,27) p=0,8280	-
Użycie anty- biotyków	28	71	39,4	14,0 (3; 93)	22	49	44,9	15,0 (3; 56)	0,577	0,88 (0,58; 1,34) p=0,5483	-
Nieplano- wane wizyty u lekarza	28	71	39,4	2,0 (1; 12)	21	49	42,9	3,0 (1; 19)	0,711	0,92 (0,60; 1,42) p=0,7066	-
Wizyta na od- dziale ratun- kowym	9	71	12,7	1,0 (1; 4)	10	49	20,4	1,5 (1; 11)	0,312	0,62 (0,27; 1,42) p=0,2571	-
Hospitalizacje	6	71	8,5	13,0 (1; 45)	5	49	10,2	11,0 (2; 21)	0,757	0,83 (0,27; 2,56) p=0,7436	-
Absentizm	40	71	56,3	15,5 (1; 257)	27	49	55,1	46,0 (3; 186)	1	1,02 (0,74; 1,42) p=0,8937	-

\*obliczenia własne z uwzględnieniem populacji ITT, gdyż odsetki zamieszczone w publikacji nie były zgodne z podaną liczebnością grup

#### 4.2.5.13 Wizyty związane z astmą

W badaniach Chanaz 2010, EXALT, ETOPA i INNOVATE analizowano występowanie wizyt związanych z astmą, do których należały wizyty związane z astmą ogółem, nieplanowane wizyty lekarskie, hospitalizacje i wizyty na oddziale ratunkowym.

W badaniu ETOPA wizyty te oceniano w ramach złożonego punktu końcowego: zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (ADRI), który został opisany w rozdziale 4.2.5.12. W badaniu nie podano częstości ani liczby poszczególnych zdarzeń, a jedynie liczbę pacjentów, u których wystąpiły (przedstawione we wspomnianym rozdziale).

W badaniach EXALT i INNOVATE wyniki dotyczące wizyt związanych z astmą przedstawiano jako częstości wystąpienia zdarzeń w czasie trwania badania (Tab. 33).

Metaanaliza danych z badań EXALT i INNOVATE dotycząca wizyt związanych z astmą ogółem wykazała istotnie mniejszą częstość występowania tego zdarzenia w grupie pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi optymalną terapię standardową (IRR=0,47; 95% CI: 0,32; 0,67;  $p<0,0001$ ; Tab. 33; Ryc. 24). W badaniu EXALT oceniano ten punkt końcowy także wśród pacjentów odpowiadających na leczenie po 16 tygodniach leczenia. W grupie omalizumabu częstość wizyt związanych z astmą ogółem wynosiła 0,22, a w grupie kontrolnej 0,48 (IRR=0,454; 95% CI: 0,227; 0,908;  $p=0,026$ ).

W badaniu INNOVATE oceniano częstość występowania nieplanowanych wizyt lekarskich. Stwierdzono tendencję w kierunku mniejszej częstości występowania tego zdarzenia wśród pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z kontrolą (IRR=0,546; 95% CI: 0,71; 1,10;  $p=0,090$ ).

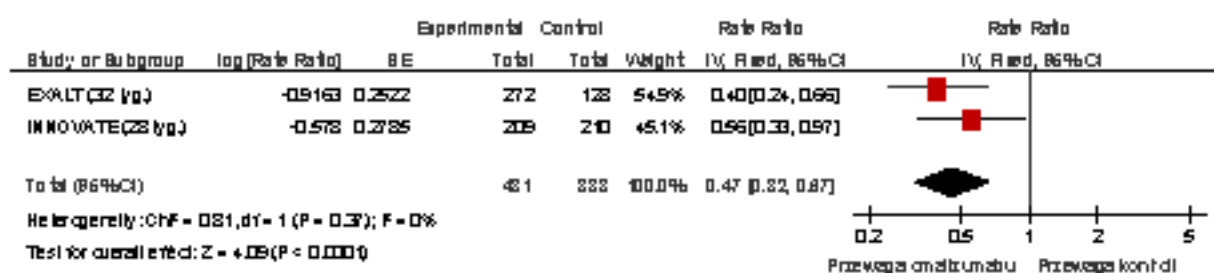
Metaanaliza danych z badań EXALT i INNOVATE wskazała na mniejszą częstość występowania hospitalizacji wśród pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z BSC (IRR=0,45; 95% CI: 0,24; 0,84;  $p=0,01$ ; Tab. 33; Ryc. 25). W badaniu EXALT oceniano ten punkt końcowy także wśród pacjentów odpowiadających na leczenie po 16 tygodniach leczenia. W grupie omalizumabu częstość hospitalizacji wynosiła 0,02, a w grupie kontrolnej 0,17 (IRR=0,118; 95% CI: 0,029; 0,475;  $p=0,003$ ).

W badaniu INNOVATE oceniano także częstość wizyt na oddziale ratunkowym. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem częstości występowania tego zdarzenia (IRR=0,659; 95% CI: 0,208; 2,094;  $p=0,480$ ).

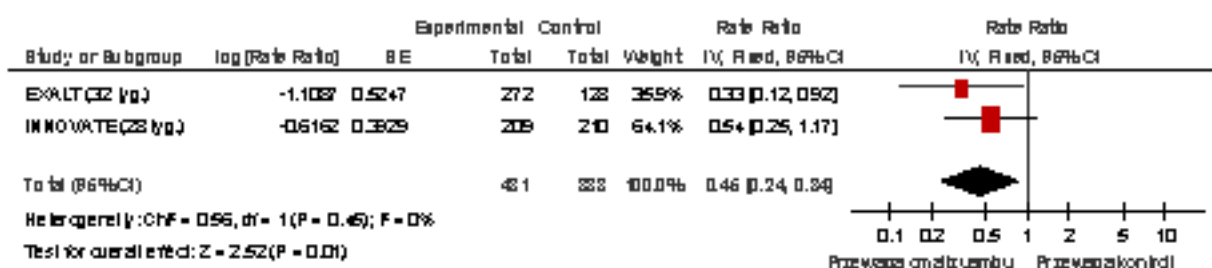
Tab. 33 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; częstość wizyt związanych z astmą

Badanie	Omalizumab			Kontrola			IRR (95%CI) p	
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Wizyty związane z astmą ogółem								
EXALT (32 tyg.)	0,35	b.d.	272	0,83	b.d.	128	0,40 [0,244; 0,654] p<0,001	0,47 [0,32; 0,67] p<0,0001
[INNOVATE (28 tyg.)	0,24	b.d.	209	0,43	b.d.	210	0,561 [0,325; 0,968] p=0,038	
Nieplanowane wizyty lekarskie								
[INNOVATE (28 tyg.)	0,13	b.d.	209	0,24	b.d.	210	0,546 [0,271; 1,100] p=0,090	-
Hospitalizacje								
EXALT (32 tyg.)	0,05	b.d.	272	0,14	b.d.	128	0,33 [0,118; 0,937] p=0,037	0,45 [0,24; 0,84] p=0,01
[INNOVATE (28 tyg.)	0,06	b.d.	209	0,12	b.d.	210	0,540 [0,250; 1,166] p=0,117	
Wizyty na oddziale ratunkowym								
[INNOVATE (28 tyg.)	0,04	b.d.	209	0,06	b.d.	210	0,659 [0,208; 2,094] p=0,480	-

Ryc. 24 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą; wizyty związane z astmą ogółem



Ryc. 25 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: hospitalizacje



Dodatkowo w badaniu INNOVATE raportowano także liczbę pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia (Tab. 34). Ryzyko wystąpienia wizyty związanej z astmą ogółem, hospitalizacji i nieplanowanej wizyty lekarskiej było istotnie mniejsze wśród pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio RR=0,54; 95% CI: 0,41; 0,72; p<0,0001; RR=0,52; 95% CI: 0,27; 0,99; p=0,0476 oraz RR=0,52; 95% CI: 0,34; 0,79; p=0,002). Wizyty na oddziale ratunkowym odnotowano w przypadku 9 osób z grupy omalizumabu (4,3%) i 14 osób z grupy kontrolnej (6,7%), jednak nie stwierdzono różnic pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy grupami (p=0,2933).

Tab. 34 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: wizyty związane z astmą (INNOVATE)

Punkt końcowy	Omalizumab			Kontrola			p	RR	RD
	n	N	%	n	N	%		(95%CI) p	(95%CI) p
Wizyty związane z astmą ogółem	50	209	23,9	93	210	44,3	<0,001	0,54 (0,41; 0,72) p<0,0001	-0,20 (-0,29; -0,11) p<0,0001
Hospitalizacje	13	209	6,2	25	210	11,9	0,06	0,52 (0,27; 0,99) p=0,0476	-0,06 (-0,11; -0,00) p=0,04
Nieplanowane wizyty lekarskie	28	209	13,4	54	210	25,7	0,002	0,52 (0,34; 0,79) p=0,0020	-0,12 (-0,20; -0,05) p=0,001
Wizyty na oddziale ratunkowym	9	209	4,3	14	210	6,7	0,391	0,65 (0,29; 1,46) p=0,2933	-

W badaniu Chanaz 2010 analizowano liczbę dni z hospitalizacją, jednak nie odnotowano tego zdarzenia w żadnej z grup zarówno wyjściowo, jak i na końcu badania. Analizowano także liczbę niezaplanowanych wizyt lekarskich w okresie badania, a wyniki przedstawiano jako mediany (Tab. 35). Wyjściowo liczba niezaplanowanych wizyt w obu grupach była niewielka - w przypadku omalizumabu mediana wynosiła 0,0 (zakres 0; 2), a w przypadku kontroli 0,0 (zakres 0; 1). Mediana zmiany liczby niezaplanowanych wizyt lekarskich w obu grupach również wynosiła 0,0 i nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami.

Tab. 35 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; zmiana liczby niezaplanowanych wizyt lekarskich (Chanaz 2010)

Omalizumab			Kontrola			istotność statystyczna
wartość wyjściowa, mediana (zakres)	zmiana, mediana (zakres)	N	wartość wyjściowa, mediana (zakres)	zmiana, mediana (zakres)	N	
0,0 (0; 2)	0,0 (-2; 1)	20	0,0 (0; 1)	0,0 (-1; 1)	11	p=0,402

#### 4.2.5.14 Objawy choroby

##### 4.2.5.14.1 Poprawa objawów choroby

Poprawę objawów choroby analizowano w trzech badaniach: ETOPA, EXTRA i INNOVATE przy pomocy różnych skali kwestionariuszy.

W badaniu ETOPA poprawę objawów choroby oceniano za pomocą kwestionariusza Wasserfallen, który składa się z 21 pytań oceniających najczęściej występujące objawy astmy, których nasilenie określa się przy pomocy 6-stopniowej skali, przy czym niższe wyniki oznaczają mniejsze nasilenie objawów. Zarówno wśród wszystkich pacjentów, jak i pacjentów odpowiadających na leczenie wg Mini-AQLQ zaobserwowano większy spadek wyniku kwestionariusza Wasserfallen w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (odpowiednio -7,1 vs -0,4 oraz -8,1 vs -0,4). Wykazano, iż różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ).

Tab. 36 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; poprawa objawów choroby wg kwestionariusza Wasserfallen (ETOPA)

Populacja	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Wszyscy pacjenci	-7,1	b.d.	115	-0,4	b.d.	49	6,6 (b.d.) p<0,05
Pacjenci odpowiadający na leczenie wg Mini-AQLQ	-8,1	b.d.	70	-0,4	b.d.	49	7,7 (b.d.) p<0,05

W badaniu EXTRA poprawę objawów astmy oceniano przy użyciu skali TASS, która obejmuje ocenę dziennych, porannych i nocnych objawów. Wynik całkowity mieści się w zakresie od 0 do 9, przy czym wyższy wynik TASS wskazuje na większe natężenie objawów astmy. Autorzy badania analizowali wyniki przy użyciu dwóch metod statystycznych: MEM - model efektów mieszanych oraz LOCF - analiza kowariancji z imputacją danych ostatnią obserwacją. Obie analizy wykazały istotnie większy spadek punktacji w skali TASS wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z kontrolą (Tab. 37).



Tab. 37 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: poprawa objawów choroby wg skali TASS (EXTRA)

Omalizumab			Kontrola			Metoda statystyczna	MD (95%CI) p
śr.	SD	N	śr.	SD	N		
-1,56	b.d.	427	-1,3	b.d.	421	Analiza MEM	-0,26 [-0,42; -0,1]
						Analiza LOCF	-0,26 [-0,49; -0,01] p=0,038

W badaniu INNOVATE oceniano poprawę objawów choroby przy użyciu dzienniczka pacjenta. Nie przedstawiono jednak wyników oceny, stwierdzono natomiast istotną poprawę objawów choroby w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (p=0,039).

#### 4.2.5.14.2 Dni z/bez objawów astmy

W analizie post hoc badania INNOVATE (Humbert 2008) analizowano odsetek dni bez objawów astmy oraz dni z kontrolą objawów wśród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, a także w subgrupie pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem wg GETE. Dni bez objawów choroby definiowano jako 0 punktów w całkowitej ocenie objawów choroby w ciągu dnia, w którym dokonywano pomiaru. Całkowita ocena objawów obejmowała ocenę nocnych objawów (punktacja od 0 do 4), porannych objawów (tak/nie), dziennych objawów (punktacja od 0 do 4). Wynik całkowity mieścił się w zakresie od 0 do 9, przy czym wyższy wynik wskazywał na większe natężenie objawów astmy. Dni z kontrolą objawów zdefiniowane zostały jako:

- definicja 1: małe objawy ( $\leq 1$  pkt w całkowitej ocenie objawów) lub
- definicja 2: dzień, w którym poranny PEF wynosił  $\geq 90\%$  wartości początkowej, wynik oceny dziennych objawów wynosił  $\leq 1$  punkt, a nocnych objawów 0.

Pomiar odsetka dni bez objawów choroby oraz dni z kontrolą objawów astmy odbywał się w dwutygodniowych przedziałach czasowych od początku badania z ostatnim pomiarem w tyg. 26-28.

Odsetek dni bez objawów choroby był najwyższy w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie (45,8%) i był statystycznie istotnie wyższy zarówno od wyniku dla ogólnej populacji (37,2%), jak i dla grupy kontrolnej (22,6%). Podobne zależności stwierdzono dla dni z kontrolą objawów astmy (wg obu definicji). Wyniki przedstawiono w Tab. 38

**Tab. 38 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; dni bez objawów/z kontrolą objawów astmy (INNOVATE)**

Punkt końcowy	Omalizumab		Omalizumab (pacjenci odpowiadający na leczenie)		Kontrola		Istotność statystyczna
	śr.	N	śr.	N	śr.	N	
Dni bez objawów astmy	37,2%	209	45,8%	118	22,6%	210	p<0,001 dla obu porównań
Dni z kontrolą objawów astmy – def. 1*	47,9%	209	56,1%	118	35,3%	210	p<0,001 dla obu porównań
Dni z kontrolą objawów astmy – def. 2*	43,9%	209	50,8%	118	28%	210	p<0,001 dla obu porównań

\*definicja 1: małe objawy (≤ 1 pkt w całkowitej ocenie objawów)

\*definicja 2: dzień, w którym poranny PEF wynosił ≥ 90% wartości początkowej, wynik oceny dziennych objawów wynosił ≤ 1 pkt, a nocnych objawów 0 pkt

W badaniu Chanaz 2010 analizowano natomiast liczbę dni z objawami astmy w ciągu tygodnia. Wyniki raportowano jako mediany zmiany liczby dni z objawami choroby. W grupie omalizumabu mediana zmiany liczby dni z objawami choroby wynosiła 1,4 dnia (zakres -7; 3), a w grupie kontrolnej 0 dni (zakres -4; 2). Nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (p=0,14; Tab. 39).

**Tab. 39 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; dni z objawami astmy w ciągu tygodnia (Chanaz 2010)**

Omalizumab			Kontrola			istotność statystyczna
wartość wyjściowa, mediana (zakres)	zmiana, mediana (zakres)	N	wartość wyjściowa, mediana (zakres)	zmiana, mediana (zakres)	N	
7 (2; 7)	-1,4 (-7; 3)	20	4,5 (1; 7)	0,0 (-4; 2)	11	p=0,14

W badaniu PROSE raportowano dni z objawami astmy wśród dzieci w wieku 6-17 lat w ciągu ostatnich dwóch tygodni. Zdefiniowano je jako najwyższa liczba dni spośród 3 kategorii:

- liczba dni, w których stwierdzono występowanie świszczącego oddechu, ucisku w klatce piersiowej lub kaszlu,
- liczba nocy z zaburzeniami snu,
- liczba dni z ograniczoną aktywnością.

Analiza danych z badania wykazała występowanie mniejszej liczby dni z objawami choroby ogółem wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z BSC (1,4 vs 1,9). Wynik oscylował w granicach istotności statystycznej (MD=-0,50; 95% CI: -1,00; -0,05; p=0,05; Tab. 40). Stwierdzono istotnie mniejszą liczbę dni ze świszczącym oddechem oraz zaburzeniami snu wśród pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio MD=-0,50; 95% CI: -0,96; -0,04; p=0,03 oraz MD=-0,30; 95% CI: -0,53;

-0,07; p=0,01; Tab. 40}. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem występowania dni z zaburzeniami aktywności (p=0,28).

**Tab. 40 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: dni z objawami astmy w ciągu dwóch tygo dni (PROSE)**

Punkt końcowy	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Ogółem	1,4	1,53	138	1,9	1,49	46	-0,50 [-1,00; -0,05] p=0,05
Świszczący oddech	1,2	1,41	138	1,7	1,36	46	-0,50 [-0,96; -0,04] p=0,03
Zaburzenia aktyw- ności	0,8	1,06	138	1	1,09	46	-0,20 [-0,56; 0,16] p=0,28
Zaburzenia snu	0,4	0,7	138	0,7	0,68	46	-0,30 [-0,53; -0,07] p=0,01

#### 4.2.5.14.3 Nieobecność w szkole lub pracy

Liczbę dni z nieobecnością w pracy lub w szkole w okresie badania analizowano w badaniu Chanaz 2010 i raportowano jako mediana zmiany od wartości wyjściowej. W grupie omalizumabu mediana zmiany liczby dni wynosiła 0,0 (zakres -10; 0), a w grupie kontrolnej 0,0 (zakres 0; 1). Stwierdzono tendencję w kierunku przewagi omalizumabu nad kontrolą pod względem zmiany liczby dni z nieobecnością w szkole lub pracy (p=0,083; Tab. 41).

Odsetek dni z nieobecnością w szkole analizowano w badaniu PROSE w populacji dzieci w wieku 6-17 lat. Wyniki z badania wskazują na tendencję do mniejszego odsetka dni z nieobecnością w szkole wśród dzieci leczonych omalizumabem w porównaniu z kontrolą (MD=-1,80; 95% CI: -3,83; 0,23; p=0,08; Tab. 42).

**Tab. 41 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: nieobecność w szkole i pracy (Chanaz 2010)**

Omalizumab			Kontrola			istotność staty- styczna
wartość wyj- ściowa, me- diana (zakres)	zmiana, me- diana (zakres)	N	wartość wyj- ściowa, me- diana (zakres)	zmiana, me- diana (zakres)	N	
0,0 (0; 28)	0,0 (-10; 0)	20	0,0 (0; 28)	0,0 (0; 1)	11	p=0,083

Tab. 42 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; nieobecność w szkole (PROSE)

Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
śr.	SD	N	śr.	SD	N	
1,4	3,64	138	3,2	6,71	46	-1,80 [-3,83; 0,23] p=0,08

#### 4.2.5.14.4 Upośledzenie codziennej aktywności

W badaniu Chanez 2010 raportowano liczbę dni z upośledzeniem codziennej aktywności/tydzień, jako mediany wartości wyjściowej oraz mediany zmiany. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy pacjentami z grupy omalizumabu a pacjentami z grupy kontrolnej pod względem mediany zmiany liczby dni z upośledzeniem codziennej aktywności (p=0,74; Tab. 43).

Tab. 43 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; upośledzenie codziennej aktywności (Chanez 2010)

Omalizumab			Kontrola			istotność staty- styczna
wartość wyj- ściowa, me- diana (zakres)	zmiana, me- diana (zakres)	N	wartość wyj- ściowa, me- diana (zakres)	zmiana, me- diana (zakres)	N	
5,7 (0; 7)	-0,4 [-7; 2]	20	4,0 (1; 7)	-0,3 [-7; 2]	11	p=0,74

#### 4.2.5.14.5 Wybudzenia nocne

Zmiany w liczbie wybudzeń nocnych analizowano w badaniach Chanez 2010 i EXALT.

W badaniu Chanez 2010 wyniki raportowano jako mediany liczby nocy z wybudzeniami w ciągu tygodnia (na podstawie pomiaru z ostatnich 2 tygodni). Nie odnotowano istotnej różnicy w medianie zmiany wybudzeń nocnych pomiędzy pacjentami z grupy omalizumabu i BSC (p=0,405; Tab. 44).

W badaniu EXALT analizowano średnią zmianę liczby wybudzeń nocnych w czasie trwania badania. Po 32 tygodniach leczenia liczba wybudzeń w grupie omalizumabu spadła średnio o 4,05, a w grupie kontrolnej o 2,72. Stwierdzono iż różnica zmian pomiędzy badanymi grupami była istotna statystycznie (MD=-1,33; 95% CI: -2,46; -0,20; p=0,0222; Tab. 45).

Tab. 44 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; wybudzenia nocne (Chanez 2010)

Omalizumab			Kontrola			istotność staty- styczna
wartość wyj- ściowa, me- diana (zakres)	zmiana, me- diana (zakres)	N	wartość wyj- ściowa, me- diana (zakres)	zmiana, me- diana (zakres)	N	
2,1 (0; 7)	-0,6 [-6; 1]	20	1,0 (0; 7)	-0,3 [-4; 2]	11	p=0,405

Tab. 45 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: wybudzenia nocne (EXALT)

Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
śr.	SD	N	śr.	SD	N	
-4,05	5,45	272	-2,72	5,38	128	-1,33 [-2,46; -0,20] p=0,0222

#### 4.2.5.15 Kontrola astmy

Kontrolę astmy oceniano w trzech badaniach: Chanaz 2010, EXALT i PROSE.

W badaniu Chanaz 2010 kontrolę astmy oceniano zgodnie z ANAES (*French National Agency for Accreditation and Evaluation in Healthcare*), a punktem końcowym była akceptowalna/optymalna kontrola choroby. Kryteria kontroli astmy wg ANAES obejmują: objawy dzienne < 4 dni/tyg., nocne przebudzenia <1 dzień/tyg., normalna aktywność fizyczna, łagodne i rzadkie zaostrzenia (bez stosowania OCS), brak nieobecności w pracy/szkole, SABA <4 dawki/tyg. Autorzy badania zaznaczyli, iż wyjściowo żaden z pacjentów nie spełniał kryteriów akceptowalnej/optymalnej kontroli astmy.

Po 16 tygodniach badania 25% pacjentów z grupy omalizumabu oraz 9,1% pacjentów z grupy kontrolnej osiągnęło akceptowalną/optymalną kontrolę astmy (różnica pomiędzy grupami nie była jednak istotna statystycznie, p=0,383). Prawdopodobieństwo uzyskania kontroli astmy nie różniło się istotnie pomiędzy badanymi grupami (RR=2,75; 95% CI: 0,37; 20,67; p=0,3256; Tab. 46).

Tab. 46 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: akceptowalna/optymalna kontrola astmy wg ANAES (Chanaz 2010)

Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
n	N	%	n	N	%			
5	20	25	1	11	9,1	0,383	2,75 (0,37; 20,67) p=0,3256	-

W badaniu EXALT kontrolę astmy oceniano wg kwestionariusza ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) w 16 i 32 tygodniu terapii zarówno w całkowitej populacji, jak i w populacji pacjentów odpowiadających na leczenie wg GETE. Kwestionariusz ACQ składa się z 7 pytań, z których 5 dotyczy objawów choroby, jedno odsetka należytnej wartości FEV<sub>1</sub> i jedno zużycia leków ratunkowych. Chorzy oceniają objawy oraz dzienne zużycie leków ratunkowych w ciągu minionego tygodnia za pomocą 7-stopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak, a 6 - maksymalne natężenie objawów/zużycie leków. Odsetek należytnej wartości FEV<sub>1</sub> oceniany jest przez lekarza prowadzącego również w skali od 0 do 6. Całkowity wynik kwestionariusza jest średnią ze zdobytych punktów, gdzie 0 oznacza najlepszą, a 6 najgorszą kontrolę choroby.

Po 16 tyg. terapii zaobserwowano istotnie większy spadek całkowitego wyniku ACQ w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (MD=-0,67; 95% CI: -0,88; -0,46; p<0,001;

Tab. 47). Wynik ten utrzymał się po 32 tyg. terapii. Stwierdzono spadek całkowitego wyniku ACQ o średnio 0,87 punktu w grupie omalizumabu w porównaniu pacjentami przyjmującymi BSC (MD=-0,87; 95% CI: -1,09; -0,65;  $p<0,001$ ; Tab. 47).

W grupie pacjentów odpowiadających na leczenie zaobserwowano wyższy spadek całkowitej punktacji ACQ w grupie omalizumabu (MD=-1,03; 95% CI: -1,18; -0,88 po 16 tyg. oraz -1,13 95% CI: -1,30; -0,95 po 32 tyg. terapii) w porównaniu z kontrolą (MD=-0,42; 95% CI: -0,75; -0,09 po 16 tyg. oraz MD=-0,45; 95% CI: -0,83; -0,07 po 32 tyg. terapii). W obu przypadkach różnice wobec grupy kontrolnej były istotne statystycznie ( $p<0,001$ ).

**Tab. 47 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; kontrola astmy wg kwestionariusza ACQ (EXALT)**

Horyzont czasowy	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
16 tyg.	-0,78	1,17	249	-0,11	1,06	104	-0,67 (-0,88; -0,46) $p<0,001$
32 tyg.	-0,91	1,25	238	-0,04	1,12	104	-0,87 (-1,09; -0,65) $p<0,001$

W badaniu PROSE kontrolę choroby oceniano przy pomocy dwóch kwestionariuszy: ACT (*Asthma Control Test*) w grupie dzieci powyżej 12 r.ż. oraz CACT (*Childhood Asthma Control Test*) u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Kwestionariusz ACT składa się z 5 pytań oceniających objawy astmy, stosowanie leków ratunkowych oraz kontrolę astmy. Za odpowiedź na pytanie można otrzymać maksymalnie 5 punktów. Wynik całkowity ACT stanowi sumę punktów ze wszystkich pytań kwestionariusza, przy czym 25 pkt to astma w pełni kontrolowana, 20-24 pkt to astma dobrze kontrolowana, a wynik <20 pkt to wynik niezadowolający i astma nieodpowiednio kontrolowana. Najmniejsza istotna zmiana wynosi 3 punkty.

Kwestionariusz CACT składa się z 7 pytań dotyczących objawów astmy, przy czym dziecko odpowiada na 4 pierwsze pytania, a rodzic/opiekun na 3 kolejne. Za pierwsze 4 pytania można otrzymać maksymalnie po 3 pkt, a za 3 kolejne maksymalnie po 5 pkt. Wynik stanowi sumaryczna punktacja ze wszystkich pytań, przy czym wynik >20 pkt oznacza astmę dobrze kontrolowaną, a <20 pkt astmę źle kontrolowaną. Istotną klinicznie poprawę kontroli astmy stanowi wzrost sumarycznego wyniku CACT o 3 pkt, natomiast istotne klinicznie pogorszenie to spadek o 2 pkt.

Wyniki z badania wskazują, iż dzieci w wieku powyżej 12 lat z grupy omalizumabu uzyskiwały wyższe wyniki kwestionariusza ACT niż dzieci z grupy kontrolnej (MD=1,28; 95% CI: 0,08; 2,48; Tab. 48). Nie stwierdzona natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w populacji dzieci poniżej 12 r.ż. pod względem kontroli astmy wg kwestionariusz CACT (MD=0,68; 95% CI: -0,26; 1,62; Tab. 48).

Tab. 48 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; kontrola astmy wg ACT i CACT (PROSE)

Kwestionariusz	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SE	N	śr.	SE	N	
ACT	22,8	0,29	b.d.	21,6	0,54	b.d.	1,28 (0,08; 2,48)
CACT	22,7	0,25	b.d.	22	0,42	b.d.	0,68 (-0,26; 1,62)

#### 4.2.5.16 Pomiary czynnościowe układu oddechowego

##### 4.2.5.16.1 Bezwzględna zmiana FEV<sub>1</sub>

Bezwzględną zmianę natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>) oceniano w badaniach ETOPA, EXALT, Hoshino 2012, INNOVATE i QUALITX. Ze względu na niewystarczającą ilość danych nie udało się przeprowadzić metaanalizy wyników ze wszystkich badań. Dostępne dane przedstawiono w Tab. 49.

We wszystkich badaniach w grupie omalizumabu zaobserwowano wzrost wartości FEV<sub>1</sub> (od 0,13 do 0,21 l), natomiast w grupie kontrolnej spadek lub niewielki wzrost (od -0,15 do 0,096 l). Średnia różnica zmian FEV<sub>1</sub> wskazywała na przewagę omalizumabu we wszystkich badaniach. Istotność statystyczną wyniku stwierdzono jedynie w badaniu EXALT, w badaniu QUALITX wykazano tendencję w kierunku przewagi omalizumabu. W pozostałych badaniach nie podano informacji dot. istotności statystycznej wyniku, jednocześnie brakowało danych do jej określenia.

Tab. 49 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; bezwzględna zmiana FEV<sub>1</sub> (l)

Badanie	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
ETOPA (52 tyg.)	0,16*	b.d.	115	-0,15*	b.d.	49	0,31 (b.d.)
EXALT (32 tyg.)	b.d.	b.d.	266	b.d.	b.d.	121	0,13 (0,03; 0,23) p=0,011
Hoshino 2012 (16 tyg.)	0,21*	b.d.	14	0,02*	b.d.	16	0,19 (b.d.)
INNOVATE (28 tyg.)	0,19	b.d.	209	0,096	b.d.	210	0,094 (b.d.)
QUALITX (20 tyg.)	0,13	0,35	76	-0,003	0,36	37	0,13 (-0,01; 0,27) p=0,0656

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu EXALT i QUALITX oceniano zmiany FEV<sub>1</sub> także w krótszych okresach czasu niż czas trwania badania. W badaniu EXALT po 16 tyg. badania stwierdzono istotnie większy wzrost FEV<sub>1</sub> w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC (MD=0,11; 95% CI: 0,01; 0,21; p=0,036), natomiast w badaniu QUALITX po 12 tyg. badania nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem omawianego punktu końcowego.

Zmianę FEV<sub>1</sub> w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie wg Mini-AQLQ analizowano w badaniu ETOPA. W grupie omalizumabu zaobserwowano wzrost FEV<sub>1</sub> o 0,19 l, a w grupie kontrolnej spadek FEV<sub>1</sub> o 0,15 l. Nie podano informacji istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

W badaniu Chanaz 2010 oceniano natomiast procentową zmianę FEV<sub>1</sub> na końcu badania, a wyniki raportowano jako mediany. W grupie omalizumabu mediana zmiany FEV<sub>1</sub> wynosiła 2,6% (-10; 60), a w grupie kontrolnej 1,7% (-19; 7), jednak różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie (p=0,312).

#### 4.2.5.16.2 Odsetek należnej FEV<sub>1</sub>

Odsetek należnej FEV<sub>1</sub> na końcu badania oceniano w badaniach ETOPA, EXALT, Hoshino 2012, INNOVATE i PROSE. W badaniach ETOPA, EXALT i INNOVATE zaobserwowano istotnie wyższy odsetek należnej FEV<sub>1</sub> wśród pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną, średnia różnica pomiędzy grupami wynosiła od 2,8% do 10,4%. W badaniach Hoshino 2012 i PROSE nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem odsetka należnej FEV<sub>1</sub> (p>0,05).

Ze względu na niewystarczającą ilość danych nie udało się przeprowadzić metaanalizy dla wszystkich badań, w których raportowano omawiany punkt końcowy (dostępne dane przedstawiono w Tab. 50). Wykonano metaanalizę jedynie dla badań EXALT, Hoshino 2012 i PROSE. Wyniki wskazują na brak istotnej różnicy pod względem odsetka należnej FEV<sub>1</sub> wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami z grupy BSC (MD=2,29; 95% CI: -0,40; 4,98; p=0,10; Ryc. 26). Należy jednak zwrócić uwagę, iż dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością (I<sup>2</sup>=50%), co mogło wynikać z różnic w populacjach pomiędzy badanymi.

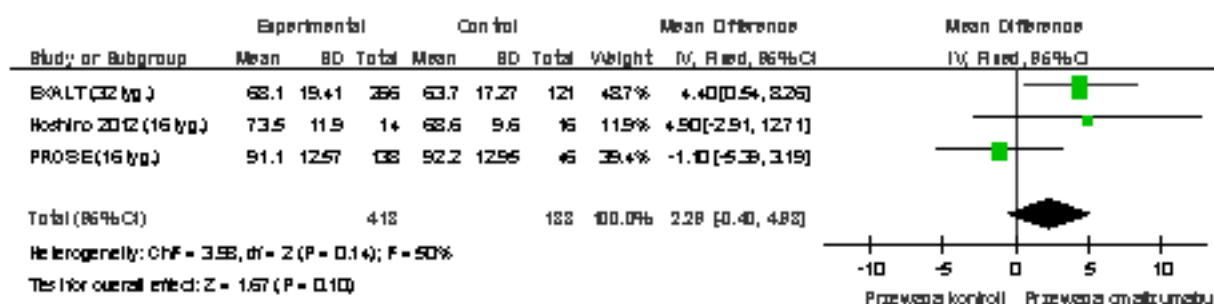
Tab. 50 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; odsetek należnej FEV<sub>1</sub>

Badanie	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
ETOPA (52 tyg.)	71,2*	b.d.	115	60,8*	b.d.	49	10,4 (b.d.) p<0,05
EXALT (32 tyg.)	68,1	19,41	266	63,7	17,27	121	4,4 (1,2; 7,6) p=0,007
Hoshino 2012 (16 tyg.)	73,5	11,9	14	68,6	9,6	16	4,9 (-2,91; 12,71) p=0,22
PROSE (16 tyg.)	91,1	12,57	138	92,2	12,95	46	-1,1 (-5,39; 3,19) p=0,62
INNOVATE (28 tyg.)	b.d.	b.d.	209	b.d.	b.d.	210	2,8 (b.d.) p=0,043

\*wartości odczytane z wykresu



**Ryc. 26 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odsetek należnej FEV<sub>1</sub>**



#### 4.2.5.16.3 Poranne PEF

W badaniach Chanez 2010, Hoshino 2012 i INNOVATE mierzono poranny szczytowy przepływ wydechowy (PEF). W badaniu Chanez 2010 wyniki raportowano jako mediana zmiany PEF, natomiast w badaniu Hoshino 2012 jako średnia wartość PEF na końcu badania. W badaniu INNOVATE stwierdzono przewagę omalizumabu nad kontrolą pod względem zmiany wartości PEF na końcu badania (p=0,042), jednak nie podano konkretnych parametrów.

Wyniki z badań Chanez 2010 i Hoshino 2012 wskazały na brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami z grupy omalizumabu a pacjentami z grupy BSC pod względem wyniku PEF (odpowiednio p=0,654 oraz p=0,728; Tab. 51).

**Tab. 51 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: poranne PEF**

Populacja	Omalizumab			Kontrola			różnica pomiędzy grupami (95%CI) p
	zmiana/wartość końcowa	SD	N	zmiana/wartość końcowa	SD	N	
Chanez 2010 (16 tyg.)	-0,3 [-7,9; 1,66]*	b.d.	20	14,2 [-51; 55]*	b.d.	11	14,5 (b.d.) p=0,654
Hoshino 2012 (16 tyg.)	260,3**	109,3	14	248,8**	59,1	16	11,50 [-52,66; 75,66] p=0,728

\*mediana zmiany (zakres)

\*\*Średnia wartość końcowa

#### 4.2.5.16.4 Współczynnik FEV<sub>1</sub>/FVC

W badaniu PROSE oceniano wartość współczynnika FEV<sub>1</sub>/FVC\*100. Analiza danych z badania nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem a pacjentami z grup kontrolnej pod względem współczynnika FEV<sub>1</sub>/FVC\*100 (Tab. 52).

**Tab. 52 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; FEV<sub>1</sub>/FVC\*100**

Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
śr.	SD	N	śr.	SD	N	
78,2	7,05	138	79,5	7,32	46	-1,30 [-3,72; 1,12] p=0,29

#### 4.2.5.17 Zużycie leków ratunkowych

Zużycie leków w ratunkowych oceniano w badaniach Chanez 2010, EXTRA, INNOVATE i QUALITY.

W badaniu EXTRA raportowano dzienną zmianę zużycia albuterolu (liczba wziewnych podań leku), a analizę przeprowadzono dwoma metodami statystycznymi: MEM - model efektów mieszanych oraz LOCF - analiza kowariancji z imputacją danych ostatnią obserwacją.

Wyniki badania wskazują, iż średni spadek zużycia albuterolu był większy wśród pacjentów przyjmujących omalizumab niż u pacjentów z grupy kontrolnej (-1,58 vs -1,31). Analizy MEM i LOCF dały odmienne wyniki odnośnie istotności statystycznej różnicy średniego zużycia pomiędzy grupami - zgodnie z analizą MEM różnica była istotna statystycznie (MD=-0,27; 95% CI: -0,49; -0,04), a w analizie LOCF nie wykazano istotności statystycznej wyniku (MD=-0,28; 95% CI: -0,60; 0,04; p=0,09; Tab. 53).

**Tab. 53 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; dzienna zmiana zużycia albuterolu (EXTRA)**

Omalizumab			Kontrola			Metoda statystyczna	MD (95%CI) p
śr.	SD	N	śr.	SD	N		
-1,58	b.d.	427	-1,31	b.d.	421	Analiza MEM	-0,27 [-0,49; -0,04]
						Analiza LOCF	-0,28 [-0,60; 0,04] p=0,09

W badaniu Chanez 2010 analizowano liczbę ratunkowych podań SABA w ciągu tygodnia, dane raportowano jako zmiana mediany podań. Wśród pacjentów z grupy omalizumabu odnotowano wzrost mediany podań SABA o 1,0 (zakres -45; 17). W grupie BSC zmiana mediany wynosiła 0,0 (zakres -22; 4). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem zmiany liczby ratunkowych podań SABA (p=0,477; Tab. 54).

Tab. 54 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: liczba ratunkowych podań SABA/tydzień (Chanaz 2010)

Omalizumab			Kontrola			istotność statystyczna
wartość wyjściowa, mediana (zakres)	zmiana, mediana (zakres)	N	wartość wyjściowa, mediana (zakres)	zmiana, mediana (zakres)	N	
6,5 [0; 87]	1,0 [-45; 17]	20	3,8 [0; 45]	0,0 [-22; 4]	11	p=0,477

W badaniu INNOVATE umieszczono jedynie informację, iż pacjenci z grupy omalizumabu przyjmowali o ok. 0,5 wziewnych podań leków ratunkowych dziennie mniej niż pacjenci z grupy kontrolnej, ale różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Również w badaniu QUALITX umieszczono bardzo ograniczone informacje dotyczące zużycia leków ratunkowych. Podano jedynie, iż nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami pod względem zużycia leków w ratunkowych ( $p > 0,05$ ).

#### 4.2.5.18 Zmiana dawki ICS

W badaniu Kulus 2010 raportowano zmianę dawki ICS po 28 tygodniach fazy dopasowania dawki ICS. Wśród pacjentów w leczonych omalizumabem stwierdzono redukcję dawki ICS o 2,5%, a w grupie kontrolnej redukcję o 2%. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

#### 4.2.5.19 Zmiany w dawkowaniu doustnych kortykosteroidów (OCS)

W publikacji Siergiejkó 2011 do badania EXALT przedstawiono analizę zmian użycia doustnych kortykosteroidów w ciągu 32 tygodni terapii w subpopulacji pacjentów, którzy wymagali podawania OCS w okresie wstępnym badania. Głównym celem analizy była ocena zmian zużycia OCS, jednak autorzy przedstawili także wyniki dla innych punktów końcowych badania EXALT z podziałem na pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie lub zakończenie przyjmowania OCS oraz pacjentów, u których stwierdzono utrzymanie lub zwiększenie dawki OCS.

Po 32 tygodniach terapii odnotowano w grupie omalizumabu zmniejszenie dawki OCS o 45% (SD 50,22), a w grupie BSC zwiększenie dawki OCS o 18,3% (SD 85,13). Wykazano istotną przewagę omalizumabu nad kontrolą pod względem redukcji dawki OCS (MD=-63,3; 95% CI: -100,38; -26,22;  $p=0,0012$ ; Tab. 55).

Zmniejszenie zużycia OCS odnotowano u 30,5% pacjentów z grupy omalizumabu oraz u 17,4% pacjentów z grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo zmniejszenia zużycia OCS nie różniło się istotnie pomiędzy grupami (RR=1,75; 95% CI: 0,66; 4,63;  $p=0,2563$ ). Zakończenie przyjmowania OCS w czasie trwania badania stwierdzono u 32,2% chorych leczonych omalizumabem oraz u 13% chorych z grupy kontrolnej, ale prawdopodobieństwo zakończenia przyjmowania OCS nie różniło się istotnie pomiędzy badanymi grupami (RR=2,74; 95% CI: 0,81; 7,55;  $p=0,1132$ ). U istotnie mniejszego odsetka pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z BSC zaobserwowano utrzymanie lub zwiększenie

zużycia OCS (37,3% vs 69,6%). Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było znacznie mniejsze wśród pacjentów przyjmujących badany lek (RR=0,54; 95% CI: 0,35; 0,82; p=0,0042). Szczegółowe dane dotyczące zmian zużycia doustnych kortykosteroidów przedstawiono w Tab. 56.

W obu grupach pacjentów zaobserwowano, iż pacjenci, którzy zaprzestali stosowania doustnych kortykosteroidów do 16 tyg. terapii, po 32 tyg. terapii wciąż nie przyjmowali OCS.

**Tab. 55 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; zmiana dawkowania doustnych kortykosteroidów po 32 tygodniach terapii (Siergiejko 2011)**

Omalizumab				Kontrola				MD (95% CI) p
śr. wyj- ściowa dawka OCS, mg/d (SD)	śr. dawka OCS po 32 tyg. tera- pii, mg/d (SD)	zmiana, % (SD)	N	śr. wyj- ściowa dawka OCS, mg/d (SD)	śr. dawka OCS po 32 tyg. tera- pii, mg/d (SD)	zmiana, % (SD)	N	
13,1 (9,20)	8,4 (12,08)	-45,0 (50,22)	59	12,8 (10,71)	15,1 (13,26)	18,3 (85,13)	23	-63,3 (-100,38; -26,22) p=0,0012

**Tab. 56 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą; zmiana zużycia doustnych kortykosteroidów w ciągu 32 tygodni terapii (Siergiejko 2011)**

Punkt końcowy	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95% CI) p	RD (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%			
zmniejszenie zużycia OCS	18	59	30,5	4	23	17,4	0,278	1,75 (0,66; 4,63) p=0,2563	-
zakończenie przyjmowania OCS	19	59	32,2	3	23	13	0,1	2,47 (0,81; 7,55) p=0,1132	-
utrzyma- nie/zwiększe- nie zużycia OCS	22	59	37,3	16	23	69,6	0,013	0,54 (0,35; 0,82) p=0,0042	-0,32 (-0,55; -0,1) p=0,005

W analizie post hoc autorzy badania przedstawili wyniki dla punktów końcowych badania EXALT w populacjach pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie/zakończenie przyjmowania OCS oraz utrzymanie/zwiększenie przyjmowania OCS w czasie trwania badania. Wyniki te zaprezentowano w Tab. 57.

Częstość występowania trwałej odpowiedzi na leczenie w grupie ze zmniejszonym lub zakończonym przyjmowaniem OCS wynosiła 95,7% (95% CI: 87,3; 100) chorych, a w grupie z utrzymanym/zwiększonym zużyciem OCS 87,5% (95% CI: 64,6; 100). 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%).

Tab. 57 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: ocena punktów końcowych badania EXALT w populacji pacjentów wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami

Punkt końcowy	Zmniejszenie/zakończenie przyjmowania OCS						MD (95% CI) p	Utrzymanie/zwiększenie przyjmowania OCS						MD (95% CI) p
	Omalizumab			Kontrola				Omalizumab			Kontrola			
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	
zmiana odsetka należnej FEV1	6,8	17,24	37	-3,8	14,84	7	10,60 [-1,72; 22,92] p=0,0991	2	20,44	22	2,1	16,95	16	-0,10 [-12,01; 11,81] p=0,9870
klinicznie istotne zaostrzenie astmy	1,04	b.d.	37	1,52	b.d.	7	-0,48 (b.d.)	0,85	b.d.	22	2,08	b.d.	16	-1,23 (b.d.)
wizyty związane z astmą ogółem	0,64	b.d.	37	1,06	b.d.	7	-0,42 (b.d.)	0,85	b.d.	22	1,48	b.d.	16	-0,63 (b.d.)
całkowity wynik ACQ	-0,96	1,11	37	0,54	0,59	7	-1,50 [-2,06; -0,94] p<0,001	-0,65	1,24	22	0,16	0,95	16	-0,81 [-1,51; -0,11] p=0,0287
wybudzenia nocne w ciągu 2 tyg. poprzedzających ocenę	-4,28	6,01	37	-0,25	11,44	7	-4,03 [-12,72; 4,66] p=0,3687	-4,79	6,6	22	-3,38	6,83	16	-1,41 [-5,75; 2,93] p=0,5280

#### **4.2.5.20 Redukcja stężenia tlenku azotu w wydychanym powietrzu (FeNO)**

W badaniu EXALT oceniano redukcję stężenie tlenku azotu w wydychanym powietrzu. Obniżenie stężenia FeNO jest wskaźnikiem zmniejszenia intensywności procesu zapalnego. Do analizy włączono łącznie 394 pacjentów, dla których wyjściowy poziom FeNO przekraczał granicę wykrywalności ( $\geq 5$  ppb). Stwierdzono, iż w ciągu 48 tygodni badania redukcja FeNO była większa średnio o 4,24 ppb (95% CI: -7,29; -1,19) wśród pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z kontrolą.

#### 4.2.6 Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa włączono 6 randomizowanych badań klinicznych omalizumabu: Chaney 2010, EXALT, EXTRA, INNOVATE, Kulus 2010 i QUALITX. W badaniu Hoskino 2010 nie analizowano bezpieczeństwa omalizumabu, a w badaniu ETOPA nie raportowano wyników dot. bezpieczeństwa w grupie pacjentów z ciężką astmą alergiczną.

Dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w badaniu QUALITX przedstawiono jedynie w formie opisowej ze względu na formę w jakiej były raportowane - częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych podawano jako odsetek wszystkich działań niepożądanych odnotowanych w danej grupie.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy występował w więcej niż jednym badaniu przeprowadzono metaanalizę bezpieczeństwa. Dodatkowo oddzielnie przedstawiano wyniki z badania Kulus 2010 dotyczące populacji dzieci w wieku 6-12 lat.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa jako interwencję pacjentom podawano omalizumab (dawkowanie uzależnione od poziomu IgE oraz masy ciała) oraz optymalną terapię standardową, natomiast kontrolę stanowiło BSC z lub bez placebo. Badania różniły się między sobą czasem trwania terapii:

- 16 tygodni: Chaney 2010,
- 20 tygodni: QUALITX,
- 28 tygodni: INNOVATE,
- 32 tygodnie: EXALT,
- 48 tygodni: EXTRA,
- 52 tygodnie: Kulus 2010.

##### 4.2.6.1 Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane

Dane dotyczące występowania co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego raportowano we wszystkich badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa.

Metaanaliza dostępnych danych wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem, a pacjentami przyjmującymi tylko BSC pod względem ryzyka wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (RR=1,02; 95% CI: 0,97; 1,07; p=0,39; Tab. 58; Ryc. 27).

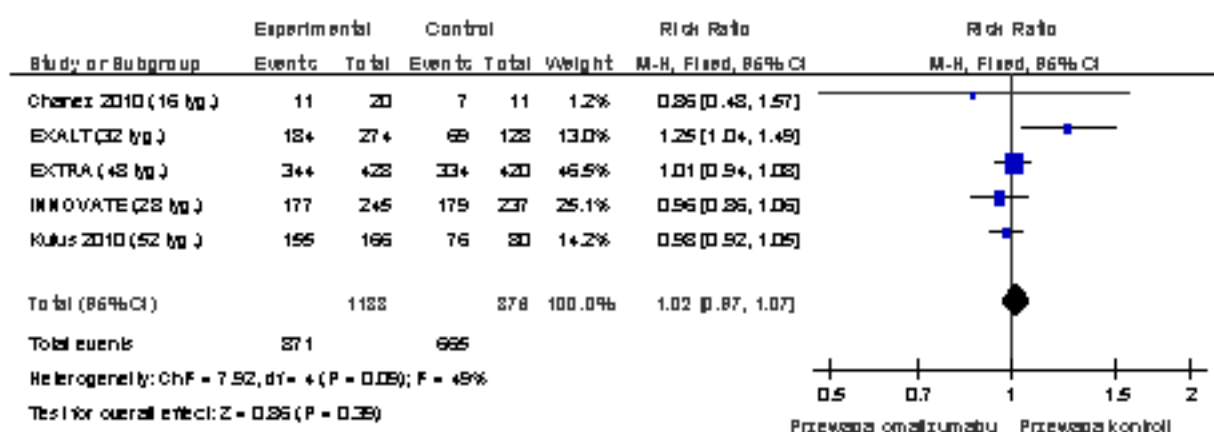
W badaniu QUALITX również zaobserwowano brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego pomiędzy badanymi grupami (p=0,134).

Nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego pomiędzy badanymi grupami w populacji dzieci w wieku 6-12 lat (RR=0,98; 95% CI: 0,92; 1,05; p=0,6002).

Tab. 58. Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: co najmniej jedno z zdarzeń niepożądanych

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanex 2010 (16 tyg.)	11	20	55	7	11	63,6	0,718		
EXALT (32 tyg.)	184	274	67,2	69	128	53,9	0,01		
EXTRA (48 tyg.)	344	428	80,4	334	420	79,5	0,757	1,02 (0,97; 1,07) p=0,39	-
INNOVATE (28 tyg.)	177	245	72,2	179	237	75,5	0,412		
Kulus 2010 (52 tyg.)	155	166	93,4	76	80	95	0,779		

Ryc. 27 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane



#### 4.2.6.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane raportowano we wszystkich badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa. Metaanaliza danych z badań wykazała brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy pacjentami leczonym omalizumabem a pacjentami z grupy kontrolnej (RR=0,80; 95% CI: 0,61; 1,04; p=0,1; Tab. 59; Ryc. 28). W badaniu QUALITX podano jedynie, że w grupie omalizumabu odnotowano 3 przypadki wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych, brak jest informacji o częstotliwości tych zdarzeń w grupie kontrolnej.

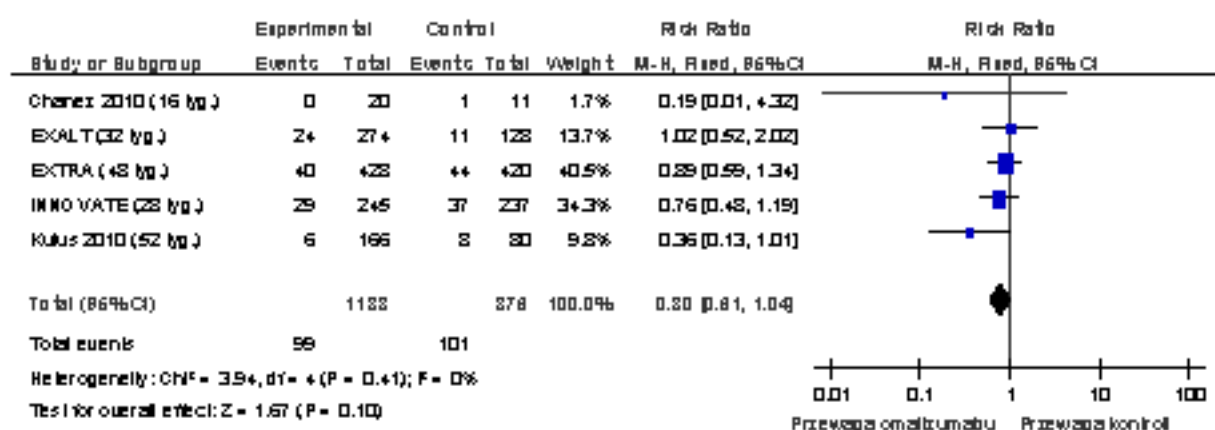
Wyniki z badania Kulus 2010 w populacji dzieci w wieku 6-12 lat wykazały tendencję w kierunku mniejszego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych u dzieci leczonych omalizumabem w porównaniu z BSC (RR=0,36; 95% CI: 0,13; 1,01; p=0,0515).



Tab. 59 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: poważne zdarzenia niepożądane

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanex 2010 (16 tyg.)	0	20	0	1	11	9,1	0,355		
EXALT (32 tyg.)	24	274	8,8	11	128	8,6	1		
EXTRA (48 tyg.)	40	428	9,3	44	420	10,5	0,646	0,80 (0,61; 1,04) p=0,1	-
INNOVATE (28 tyg.)	29	245	11,8	37	237	15,6	0,236		
Kulus 2010 (52 tyg.)	6	166	3,6	8	80	10	0,073		

Ryc. 2B Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: poważne zdarzenia niepożądane



Dodatkowo w badaniu Chanex 2010 raportowano poważne zdarzenia niepożądane związane z zaostrzeniem astmy. Analiza wykazała brak znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zaostrzeniem astmy (RR=0,19; 95% CI: 0,01; 4,32; p=0,2977; Tab. 60).

W badaniu EXALT analizowano natomiast częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z astmą. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem a pacjentami z grupy kontrolnej (RR=1,20; 95% CI: 0,51; 2,80; p=0,6715; Tab. 61).

Tab. 60 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; poważne zdarzenia niepożądane związane z zaostrzeniem astmy

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanaz 2010 (16 tyg.)	0	20	0	1	11	9,1	0,355	0,19 (0,01; 4,32) p=0,2977	-

Tab. 61 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; poważne zdarzenia niepożądane niezwiązane z astmą

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	18	274	6,6	7	128	5,5	0,825	1,20 (0,51; 2,80) p=0,6715	-

#### 4.2.6.3 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem analizowano w dwóch badaniach: EXALT i INNOVATE.

W badaniu EXALT wystąpienie tego punktu końcowego stwierdzono u 12,4% pacjentów (brak podziału na pacjentów z grupy omalizumabu i z grupy kontrolnej). Najczęściej raportowano ból głowy (1,8%), ból stawów (1,2%), ból w miejscu podania, reakcję w miejscu podania, złe samopoczucie, zawroty głowy, spazmy mięśni, bóle mięśni, świąd, pokrzywkę i ból kończyn (po 0,7%).

Wyniki z badania INNOVATE wskazują na brak istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem pomiędzy pacjentami z grupy omalizumabu a pacjentami z grupy kontrolnej (RR=1,28; 0,75; 2,15; p=0,3638; Tab. 62).

Tab. 62 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; zdarzenie niepożądane związane z leczeniem

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INNOVATE (28 tyg.)	29	245	11,8	22	237	9,3	0,378	1,28 (0,75; 2,15) p=0,3638	-

#### 4.2.6.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia

Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia analizowano w badaniach EXALT, EXTRA, INNOVATE, Kulus 2010 oraz QUALITX. Definicje tego punktu końcowego różniły się jednak pomiędzy poszczególnymi badaniami. W badaniach EXTRA i QUALITX

były to zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, w badaniu EXALT zdarzenia niepożądane niezwiązane z astmą, a w badaniach INNOVATE i Kulus 2010 zdarzenia niepożądane ogółem prowadzące do rezygnacji z leczenia.

W badaniu QUALITX brak jest informacji o odsetkach osób rezygnujących z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Przedstawiono jedynie informację, iż najczęstszymi powodami rezygnacji były: ból głowy, bezsenność, odma płucna i ciąża.

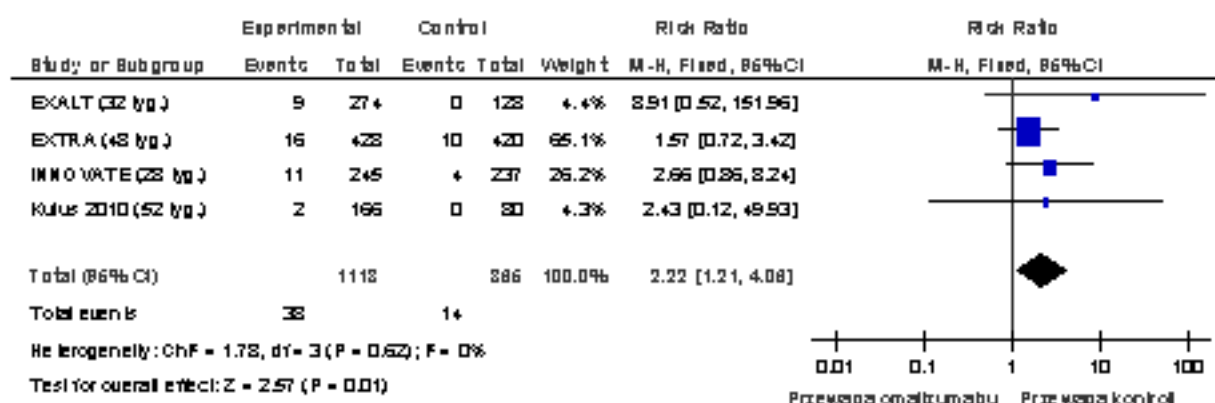
Metaanaliza danych z badań wykazała istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do rezygnacji z leczenia wśród pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z BSC (RR=2,22; 95% CI: 1,21; 4,06; p=0,01; Tab. 63, Ryc. 29, Ryc. 30).

Analiza danych z badania Kulus 2010 w populacji dzieci w wieku 6-12 lat wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do rezygnacji z leczenia (RR=2,43; 95% CI: 0,12; 49,93; p=0,5659).

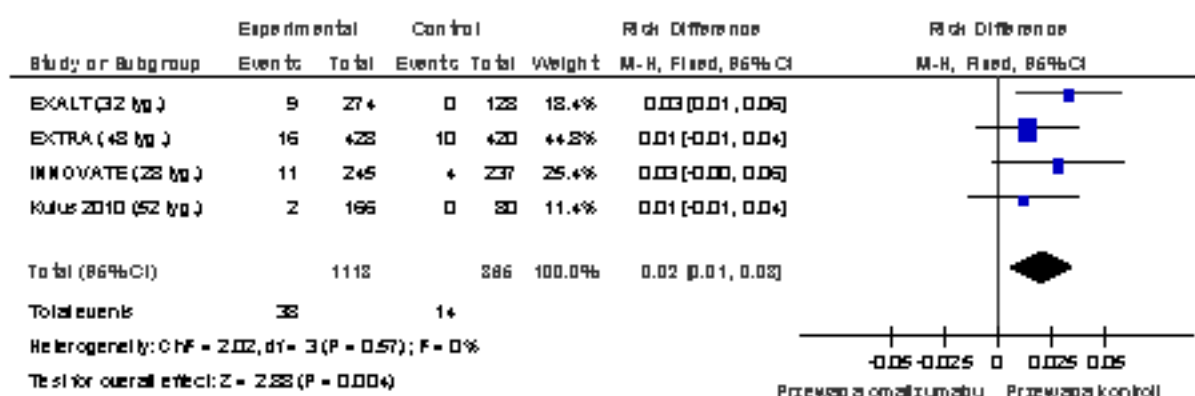
Tab. 63 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	9*	274	3,3	0	128	0	0,063		
EXTRA (48 tyg.)	16	428	3,7	10	420	2,4	0,32	2,22 (1,21; 4,06) p=0,01	0,02 (0,01; 0,03) p=0,004
INNOVATE (28 tyg.)	11	245	4,5	4	237	1,7	0,114		
Kulus 2010 (52 tyg.)	2	166	1,2	0	80	0	1		

Ryc. 29 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia (miara RR)



**Ryc. 30** Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia (miara RD)



#### 4.2.6.5 Poważne zdarzenia niepożądane nie związane z astmą prowadzące do rezygnacji z leczenia

W badaniu EXALT raportowano także poważne zdarzenia niepożądane niezwiązane z astmą prowadzące do rezygnacji z leczenia. Ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu poważnych zdarzeń niepożądanych nie było istotnie różne pomiędzy pacjentami z grupy omalizumabu a pacjentami z grupy kontrolnej (RR=2,35; 95% CI: 0,11; 48,51; p=0,5812; Tab. 64).

**Tab. 64** Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; poważne zdarzenie niepożądane niezwiązane z astmą prowadzące do rezygnacji z leczenia

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	2	274	0,7	0	128	0	1	2,35 (0,11; 48,51) p=0,5812	-

#### 4.2.6.6 Rezygnacja z leczenia z powodu zaostrzenia astmy

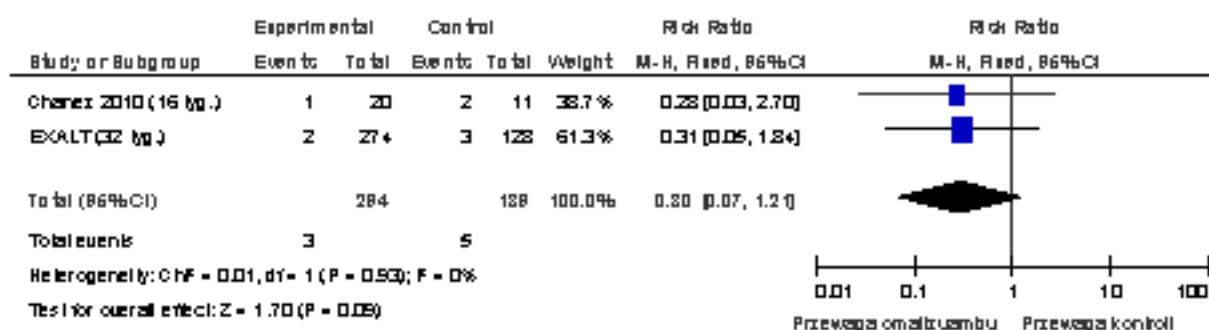
W badaniach Chanaz 2010 i EXALT analizowano częstość rezygnacji z leczenia z powodu zaostrzenia astmy. Metaanaliza danych z badań wykazała brak znamiennej różnicy w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących omalizumab a grupą kontrolną (RR=0,30; 95% CI: 0,07; 1,21; p=0,09; Tab. 65; Ryc. 31).

W badaniu EXALT dodatkowo analizowano także ryzyko rezygnacji z leczenia z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy. Wyniki wskazują na brak istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy (RR=0,16; 95% CI: 0,01; 3,81; p=0,2845; Tab. 66).

Tab. 65 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; rezygnacja z leczenia z powodu zaostrzenia astmy

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanaz 2010 (16 tyg.)	1	20	5	2	11	18,2	0,281	0,30 (0,07; 1,21) p=0,09	-
EXALT (32 tyg.)	2	274	0,7	3	128	2,3	0,332		

Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; rezygnacja z leczenia z powodu zaostrzenia astmy



Tab. 66 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; rezygnacja z leczenia z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	0	274	0	1	128	0,8	0,318	0,16 (0,01; 3,81) p=0,2548	-

#### 4.2.6.7 Poważne zaostrzenie astmy

Na podstawie danych badania EXALT stwierdzono tendencję w kierunku mniejszego ryzyka wystąpienia poważnego zaostrzenia astmy u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (RR=0,50; 95% CI: 0,25; 1,01; p=0,0518; Tab. 67).

Tab. 67 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; poważne zaostrzenie astmy

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	15	274	5,5	14*	128	10,9	0,062	0,50 (0,25; 1,01) p=0,0518	-

\*jeden pacjent miał zaostrzenie astmy sklasyfikowane jako poważne, jednak nie spełniało ono kryteriów poważnego zaostrzenia (hospitalizacja <24 godziny)

#### 4.2.6.8 Zgon

Zgon ogółem raportowano w badaniu Kulus 2010 w populacji dzieci w wieku 6-12 lat. Nie stwierdzono przypadku zgonu w żadnej z badanych grup

##### 4.2.6.8.1 Zgon związany z leczeniem

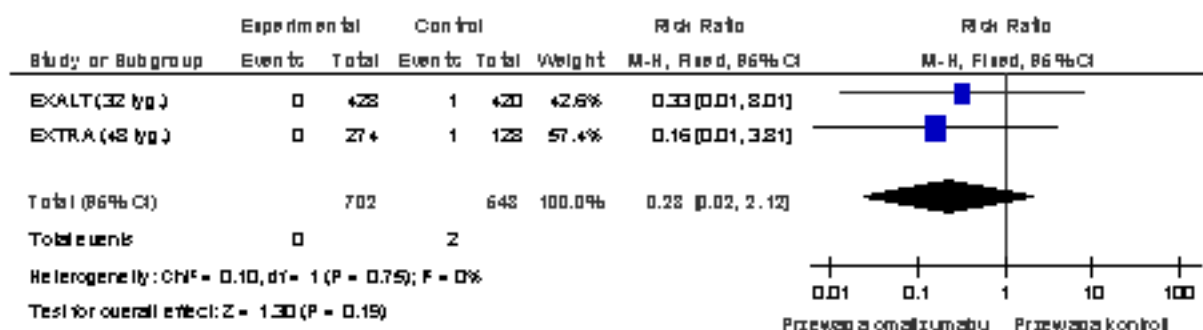
W badaniach EXALT i EXTRA raportowano przypadki zgonu związanego z leczeniem. Zgon związany z leczeniem stwierdzono u jednego pacjenta z grupy kontrolnej zarówno w badaniu EXALT, jak i EXTRA. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia (RR=0,23; 95% CI: 0,02; 2,12; p=0,19; Tab. 68; Ryc. 32).

Tab. 68 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; zgon związany z leczeniem

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	0	428	0	1	420	0,2	0,495	0,23 (0,02; 2,12)	-
EXTRA (48 tyg.)	0	274	0	1*	128	0,8	0,318	p=0,19	-

\*odnotowano jeszcze 2 zgony, jednak wystąpiły one 6 tygodni po zakończeniu leczenia

Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; zgon związany z leczeniem



#### **4.2.6.9 Zdarzenia niepożądane według klasyfikacji układów narządów**

Zdarzenia niepożądane według klasyfikacji układów narządów raportowano w badaniach Chanaz 2010, EXTRA oraz INNOVATE (w badaniu INNOVATE ocena tylko jednego punktu końcowego - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania).

Istotne statystycznie różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzeń niepożądanych stwierdzono jedynie w przypadku zaburzeń ucha i błędnika oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów otrzymujących omalizumab w porównaniu do pacjentów z grupy BSC, odpowiednio RR=0,39 (95% CI: 0,19; 0,81; p=0,0110) oraz RR=0,75 (0,59; 0,95; p=0,0150). Dostępne dane wraz z wynikami analiz przedstawiono w Tab. 69 oraz na Ryc. 33 - Ryc. 39.

**Tab. 6.9 Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów narządów**

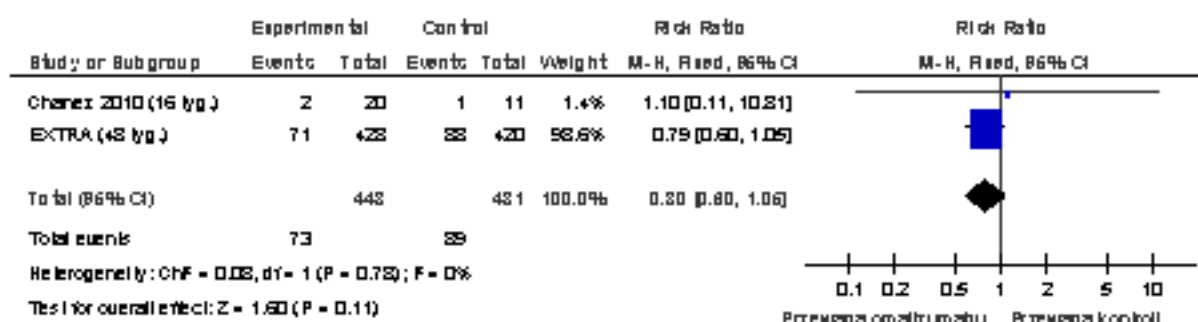
Zdarzenie niepożądane	Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Badania diagnostyczne	EXTRA (48 tyg.)	31	428	7,2	23	420	5,5	0,326	1,32 (0,78; 2,23) p=0,2941	-
Ciąża i poród	EXTRA (48 tyg.)	0	428	0	1	420	0,2	0,495	0,33 (0,01; 8,01) p=0,4934	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i pęcherzyki)	EXTRA (48 tyg.)	6	428	1,4	7	420	1,7	0,787	0,84 (0,29; 2,48) p=0,7540	-
Urazy, zatrucia i powikłania pozabiegach	EXTRA (48 tyg.)	53	428	12,4	50	420	11,9	0,834	1,04 (0,72; 1,49) p=0,8312	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	EXTRA (48 tyg.)	2	428	0,5	0	420	0	0,499	4,91 (0,24; 101,91) p=0,3041	-
Zaburzenia endokrynologiczne	EXTRA (48 tyg.)	2	428	0,5	4	420	1	0,447	0,49 (0,09; 2,66) p=0,4095	-
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	EXTRA (48 tyg.)	7	428	1,6	12	420	2,9	0,254	0,57 (0,23; 1,44) p=0,2359	-
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	EXTRA (48 tyg.)	22	428	5,1	19	420	4,5	0,75	1,14 (0,62; 2,07) p=0,6759	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Chanex 2010 (16 tyg.)	2	20	10	1	11	9,1	1	0,80 (0,60; 1,05) p=0,11	-
	EXTRA (48 tyg.)	71	428	16,6	88	420	21	0,104		



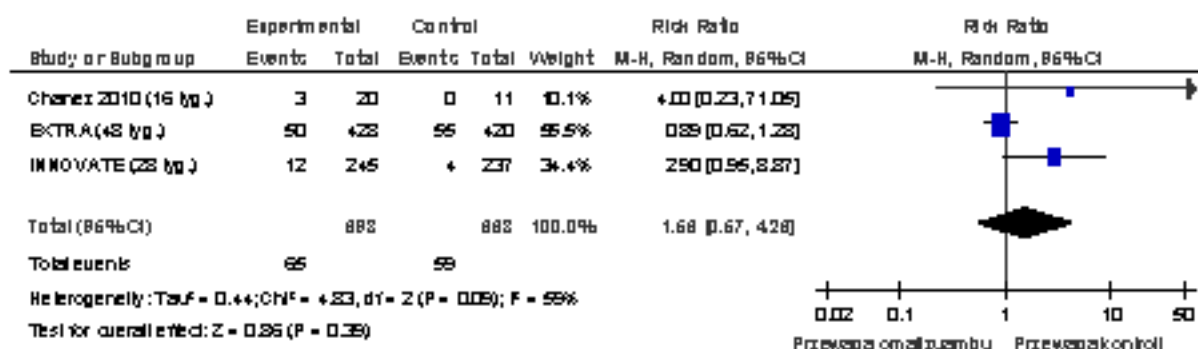
Zdarzenie niepożądane	Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Zaburzenia naczyniowe	EXTRA (48 tyg.)	23	428	5,4	15	420	3,6	0,246	1,50 (0,80; 2,84) p=0,2083	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	EXTRA (48 tyg.)	8	428	1,9	8	420	1,9	1	0,98 (0,37; 2,59) p=0,9696	-
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	Chanez 2010 (16 tyg.)	3	20	15	0	11	0	0,535	1,56 (0,57; 4,26) p=0,39 I <sup>2</sup> =59%	-
	EXTRA (48 tyg.)	50	428	11,7	55	420	13,1	0,602		
	INNOVATE (28 tyg.)	12	245	4,9	4	237	1,7	0,073		
Zaburzenia oka	Chanez 2010 (16 tyg.)	1	20	5	1	11	9,1	1	0,77 (0,41; 1,44) p=0,41	-
	EXTRA (48 tyg.)	16	428	3,7	20	420	4,8	0,499		
Zaburzenia psychiczne	EXTRA (48 tyg.)	34	428	7,9	21	420	5	0,094	1,59 (0,94; 2,69) p=0,0851	-
Zaburzenia serca	EXTRA (48 tyg.)	5	428	1,2	10	420	2,4	0,202	0,49 (0,17; 1,42) p=0,1901	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Chanez 2010 (16 tyg.)	0	20	0	1	11	9,1	0,355	0,99 (0,69; 1,43) p=0,96	-
	EXTRA (48 tyg.)	50	428	11,7	48	420	11,4	0,915		
Zaburzenia ucha i błędnika	EXTRA (48 tyg.)	10	428	2,3	25	420	6	0,009	0,39 (0,19; 0,81) p=0,0110	-3,62 (-6,29; -0,94) p=0,0081

Zdarzenie niepożądane	Leczenie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Zaburzenia układu nerwowego	Chanez 2010 (16 tyg.)	3	20	15	1	11	9,1	1	1,31 (0,96; 1,79) p=0,09	-
	EXTRA (48 tyg.)	77	428	18	58	420	13,8	0,096		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	EXTRA (48 tyg.)	93	428	21,7	122	420	29	0,014	0,75 (0,59; 0,95) p=0,0150	-7,32 (-13,16; -1,48) p=0,0141
Zaburzenia układu odpornościowego	EXTRA (48 tyg.)	9	428	2,1	16	420	3,8	0,159	0,55 (0,25; 1,24) p=0,1482	-
Zaburzenia układu pokarmowego	Chanez 2010 (16 tyg.)	5	20	25	1	11	9,1	0,383	1,18 (0,89; 1,57) p=0,26	-
	EXTRA (48 tyg.)	82	428	19,2	70	420	16,7	0,344		
Zaburzenia układu rozrodowego i piersi	EXTRA (48 tyg.)	13	428	3	10	420	2,4	0,674	1,28 (0,57; 2,88) p=0,5574	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	EXTRA (48 tyg.)	3	428	0,7	1	420	0,2	0,624	2,94 (0,31; 28,19) p=0,3489	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Chanez 2010 (16 tyg.)	8	20	40	4	11	36,4	1	1,04 (0,94; 1,15) p=0,46	-
	EXTRA (48 tyg.)	276	428	64,5	261	420	62,1	0,479		

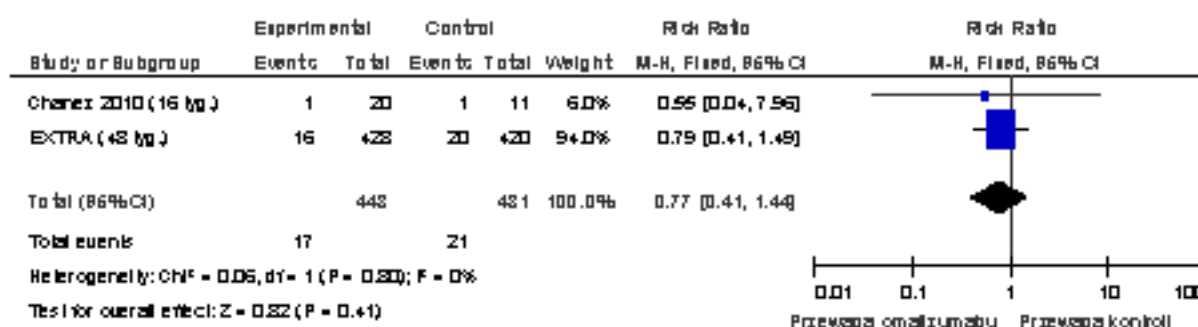
Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej



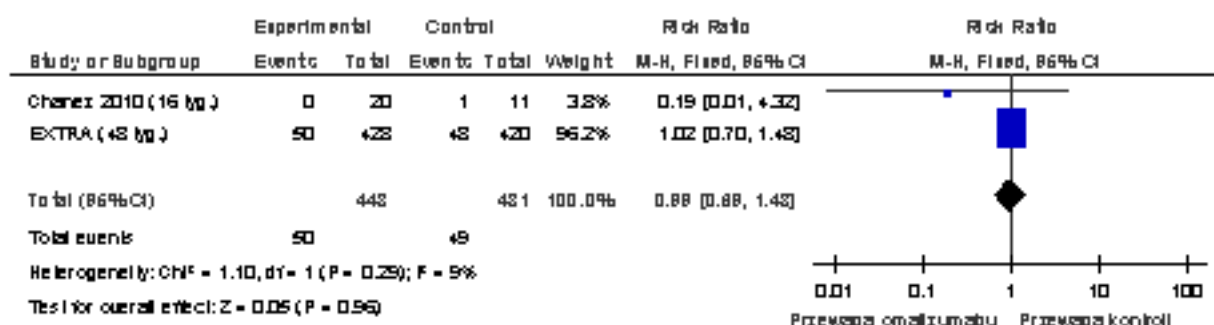
Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania



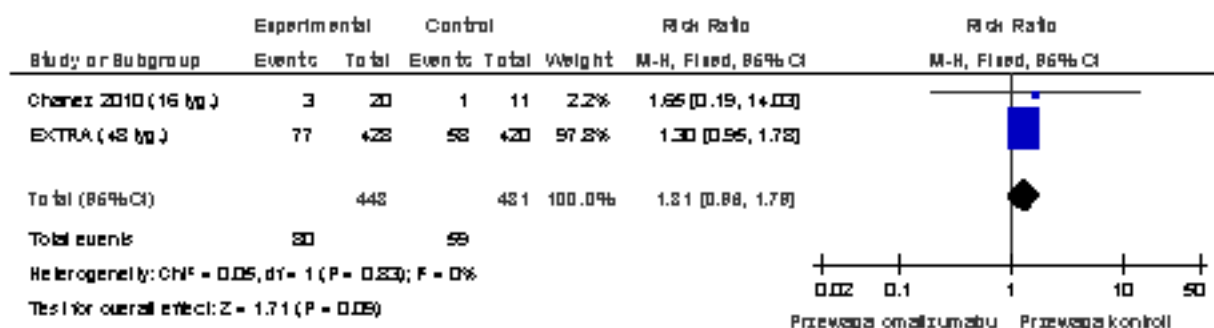
Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zaburzenia oka



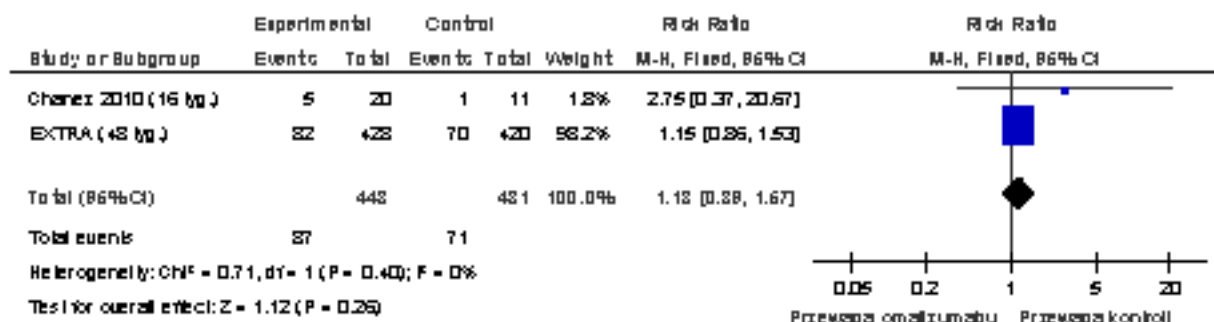
**Ryc. 36** Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zaburzenia skóry i tkanki podskórnej



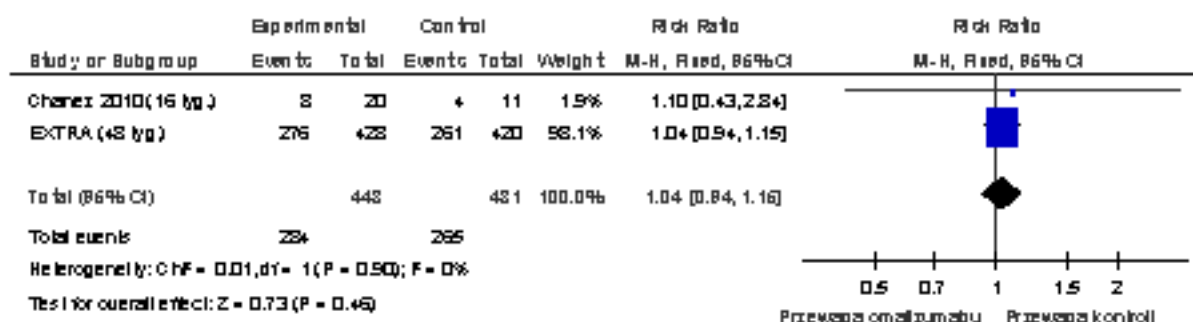
**Ryc. 37** Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zaburzenia układu nerwowego



**Ryc. 38** Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zaburzenia układu pokarmowego



**Ryc. 39** Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zakażenia i zarażenia pasożytnicze



#### 4.2.6.10 Zapalenie nosogardła

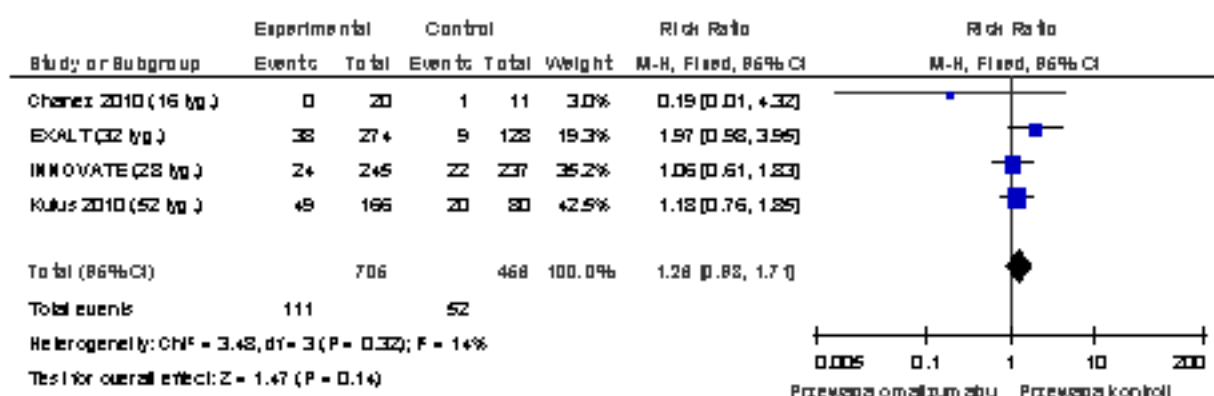
Występowanie zapalenia nosogardła raportowano w badaniach Chanez 2010, EXALT, INNOVATE i Kulus 2010. Metaanaliza danych z 4 badań wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami z grupy omalizumabu a pacjentami z grupy kontrolnej pod względem ryzyka wystąpienia zapalenia nosogardła (RR=1,26; 95% CI: 0,93; 1,71; p=0,14; Tab. 70; Ryc. 40).

Analiza wyników jedynie w populacji dzieci w wieku 6-12 lat (Kulus 2010) również wskazała na brak znaczącej różnicy w ryzyku wystąpienia zapalenia nosogardła pomiędzy badanymi grupami (RR=1,18; 95% CI: 0,76; 1,85; p=0,4658).

**Tab. 70** Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zapalenie nosogardła

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanez 2010 (16 tyg.)	0	20	0	1	11	9,1	0,355		
EXALT (32 tyg.)	38	274	13,9	9	128	7	0,047	1,26 (0,93; 1,71) p=0,14	-
INNOVATE (28 tyg.)	24	245	9,8	22	237	9,3	0,878		
Kulus 2010 (52 tyg.)	49	166	29,5	20	80	25	0,545		

**Ryc. 40** Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; zapalenie nosogardła



#### 4.2.6.11 Zapalenie zatok

Dane odnośnie częstości występowania zapalenia zatok przedstawiono w badaniach Chanex 2010, EXALT, INNOVATE, Kulus 2010 oraz QUALITX (Tab. 71). W badaniu QUALITX podano jedynie, iż zapalenie zatok było jednym z najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych: 5,3% zdarzeń w grupie omalizumabu oraz 2,9% zdarzeń niepożądanych w grupie BSC.

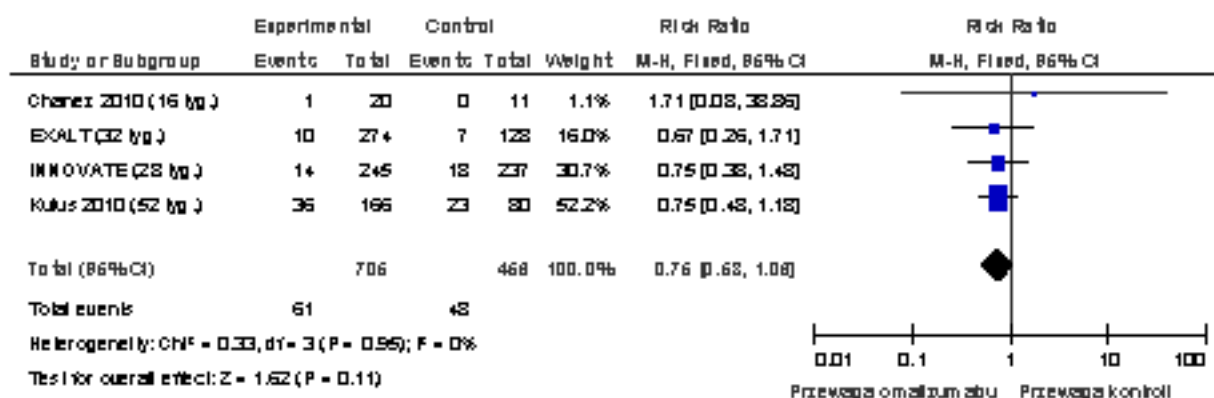
Metaanaliza danych z pozostałych badań wskazała na brak znamiennej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia zapalenia zatok pomiędzy pacjentami z grupy omalizumabu i z grupy kontrolnej (RR=0,75; 95% CI: 0,53; 1,06; p=0,11; Tab. 71; Ryc. 41).

Wyniki w populacji dzieci są zgodne z wynikami w całkowitej populacji - nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia zapalenia zatok (RR=0,75; 95% CI: 0,48; 1,18; p=0,2195).

**Tab. 71** Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; zapalenie zatok

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanex 2010 (16 tyg.)	1	20	5	0	11	0	1		
EXALT (32 tyg.)	10	274	3,6	7	128	5,5	0,429	0,75 (0,53; 1,06) p=0,11	-
INNOVATE (28 tyg.)	14	245	5,7	18	237	7,6	0,466		
Kulus 2010 (52 tyg.)	36	166	21,7	23	80	28,8	0,265		

Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zapalenie zatok



W badaniu Chanex 2010 analizowano także występowanie ostrych zapaleń zatok. Ostre zapalenie zatok stwierdzono tylko u jednego pacjenta w grupie omalizumabu. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zdarzenia nie różniło się istotnie pomiędzy badanymi grupami (RR=1,71; 95% CI: 0,08; 38,86; p=0,7350; Tab. 72).

Tab. 72 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: ostre zapalenie zatok

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanex 2010 (16 tyg.)	1	20	5	0	11	0	1	1,71 (0,08; 38,86) p=0,7350	-

#### 4.2.6.12 Zapalenie oskrzeli

Dane dotyczące zapalenia oskrzeli raportowano w trzech badaniach: Chanex 2010, EXALT oraz Kulus 2010. Metaanaliza danych z badań nie wykazała istotniejszej różnicy w ryzyku wystąpienia zapalenia oskrzeli pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem a chorymi z grupy kontrolnej (RR=0,72; 95% CI: 0,43; 1,20; Tab. 73; Ryc. 42).

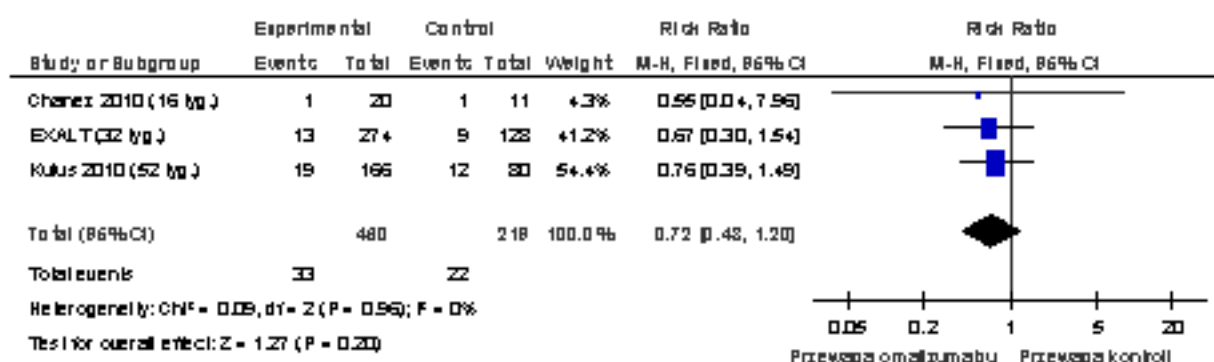
Analiza danych dostępnych dla populacji dzieci w wieku 6-12 lat również wykazała brak znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia omawianego punktu końcowego (RR=0,76; 95% CI: 0,39; 1,49; p=0,430).

Tab. 73 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zapalenie oskrzeli

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanex 2010 (16 tyg.)	1	20	5	1	11	9,1	1	0,72 (0,43; 1,20) p=0,20	-
EXALT (32 tyg.)	13	274	4,7	9	128	7	0,354		

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Kulus 2010 (52 tyg.)	19	166	11,4	12	80	15	0,421		

Ryc. 42 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; zapalenie oskrzeli



#### 4.2.6.13 Zapalenie gardła

Występowania zapalenia gardła raportowano w badaniu EXALT. Prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia gardła nie różniło się istotnie pomiędzy badanymi grupami (RR=0,93; 95% CI: 0,29; 3,05; p=0,9103; Tab 74).

Tab. 74 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; zapalenie gardła

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	8	274	2,9	4	128	3,1	1	0,93 (0,29; 3,05) p=0,9103	-

##### 4.2.6.13.1 Paciorkowcове zapalenie gardła

W badaniu Kulus 2010 w populacji dzieci w wieku 6-12 lat raportowano przypadki wystąpienia paciorkowcowego zapalenia gardła. Analiza danych wskazała na tendencję w kierunku mniejszego ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego wśród pacjentów w leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=0,48; 95% CI: 0,22; 1,06; p=0,0709; Tab 75).



Tab. 75 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; paciorkowcowe zapalenie gardła

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Kuhls 2010 (52 tyg.)	11	166	6,6	11	80	13,8	0,093	0,48 (0,22; 1,06) p=0,0709	-

#### 4.2.6.14 Zakażenie dróg oddechowych

Dane dotyczące zakażenia dróg oddechowych raportowano w badaniu EXALT. Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego nie różniło się istotnie pomiędzy pacjentami przyjmującymi omalizumab a pacjentami z grupy kontrolnej (RR=0,65; 95% CI: 0,21; 2,02; p=0,4607; Tab. 76).

Tab. 76 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; zakażenie dróg oddechowych

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	7	274	2,6	5	128	3,9	0,532	0,65 (0,21; 2,02) p=0,4607	-

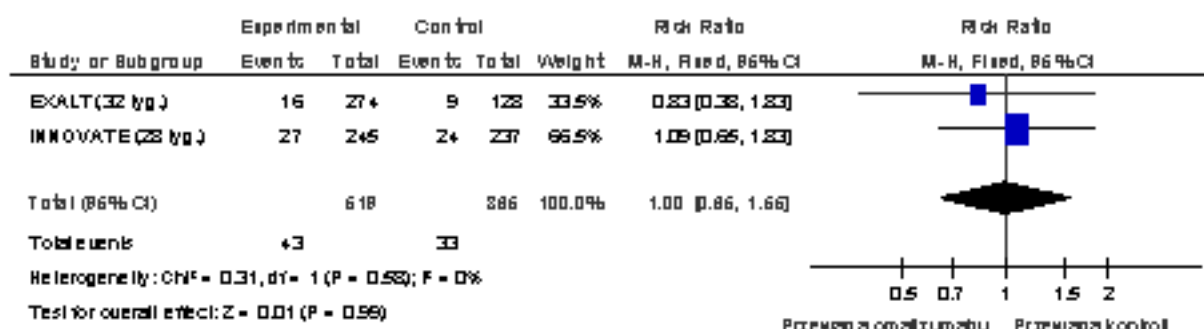
#### 4.2.6.15 Zakażenie dolnych dróg oddechowych

W badaniach EXALT oraz INNOVATE analizowano występowanie zakażenia dolnych dróg oddechowych wśród leczonych pacjentów. Analiza danych z dwóch badań wskazała na brak istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem, a grupą BSC (RR=1,00; 95% CI: 0,65; 1,55; p=0,99; Tab. 77; Ryc. 43).

Tab. 77 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; zakażenie dolnych dróg oddechowych

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	16	274	5,8	9	128	7	0,661	1,00 (0,65; 1,55) p=0,99	-
INNOVATE (28 tyg.)	27	245	11	24	237	10,1			

**Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; zakażenie dolnych dróg oddechowych**



#### 4.2.6.16 Zakażenie górnych dróg oddechowych

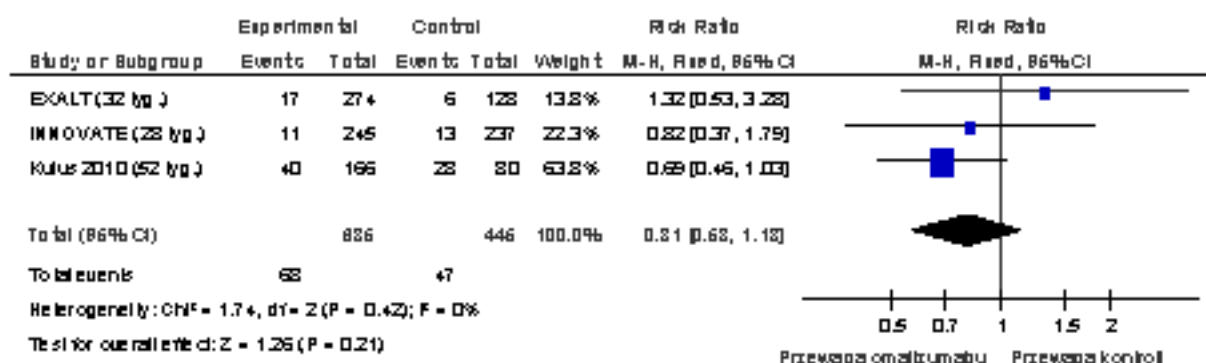
Dane dotyczące zakażenia górnych dróg oddechowych raportowano w badaniach EXALT, INNOVATE i Kulus 2010. Metaanaliza danych z badań wykazała brak znamiennej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem a grupą kontrolną pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia zakażenia górnych dróg oddechowych (RR=0,81; 95% CI: 0,58; 1,13; p=0,21; Tab. 78; Ryc. 44).

Wyniki w populacji dzieci w wieku 6-12 lat (Kulus 2010) wskazują na tendencję w kierunku przewagi omalizumabu nad BSC pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych (RR=0,69; 95% CI: 0,46; 1,03; p=0,0692).

**Tab. 78 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; zakażenie górnych dróg oddechowych**

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	17	274	6,2	6	128	4,7	0,649	0,81 (0,58; 1,13) p=0,21	-
INNOVATE (28 tyg.)	11	245	4,5	13	237	5,5	0,678		
Kulus 2010 (52 tyg.)	40	166	24,1	28	80	35	0,094		

Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; zakażenie górnych dróg oddechowych



#### 4.2.6.16.1 Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych

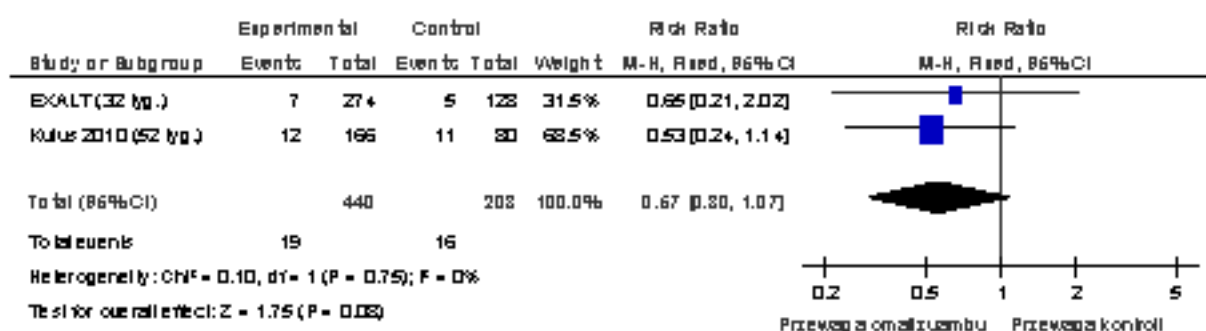
W badaniach EXALT i Kulus 2010 analizowano także występowanie wirusowego zakażenia górnych dróg oddechowych. Metaanaliza danych wykazała tendencję w kierunku mniejszego ryzyka wystąpienia tego zdarzenia u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (RR=0,57; 95% CI: 0,30; 1,07; p=0,08; Tab. 79; Ryc. 45).

Analiza jedynie w populacji dzieci w wieku 6-12 lat wskazała na brak istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia wirusowego zakażenia górnych dróg oddechowych (RR=0,53; 95% CI: 0,24; 1,14; p=0,1032).

Tab. 79 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32tyg.)	7	274	2,6	5	128	3,9	0,532	0,57 (0,30; 1,07) p=0,08	-
Kulus 2010 (52tyg.)	12	166	7,2	11	80	13,8	0,107		

Ryc. 45 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych



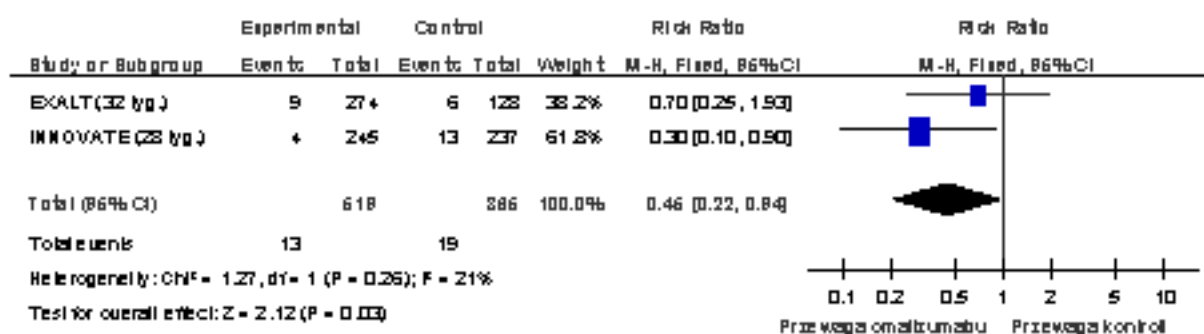
#### 4.2.6.16.2 Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych

Bakteryjne zakażenie dróg oddechowych raportowano w badaniach EXALT i INNOVATE. Metaanaliza danych wskazała na mniejsze ryzyko wystąpienia tego zdarzenia u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (RR=0,45; 95% CI: 0,22; 0,90; p=0,03; Tab. 80; Ryc. 46; Ryc. 47).

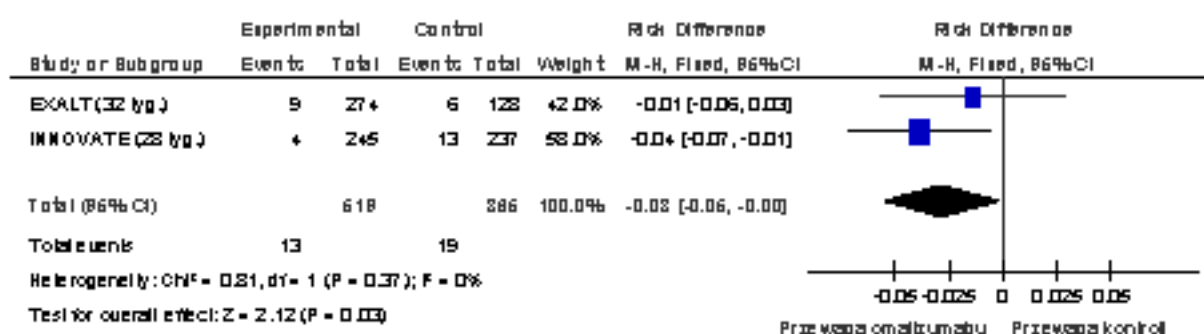
Tab. 80 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	9	274	3,3	6	128	4,7	0,573	0,45 (0,22; 0,90) p=0,03	-0,03 (-0,05; -0,00) p=0,03
INNOVATE (28 tyg.)	4	245	1,6	13	237	5,5	0,026		

Ryc. 46 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych (miara – RR)



Ryc. 47 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych (miara – RD)



#### 4.2.6.17 Ból głowy

Występowanie bólu głowy raportowano w badaniach Chanaz 2010, EXALT, INNOVATE, Kulus 2010 oraz QUALITX.

W badaniu QUALITX ból głowy był najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym. W grupie omalizumabu stanowił 18,8% wszystkich zdarzeń niepożądanych, a w grupie kontrolnej 14,3%.

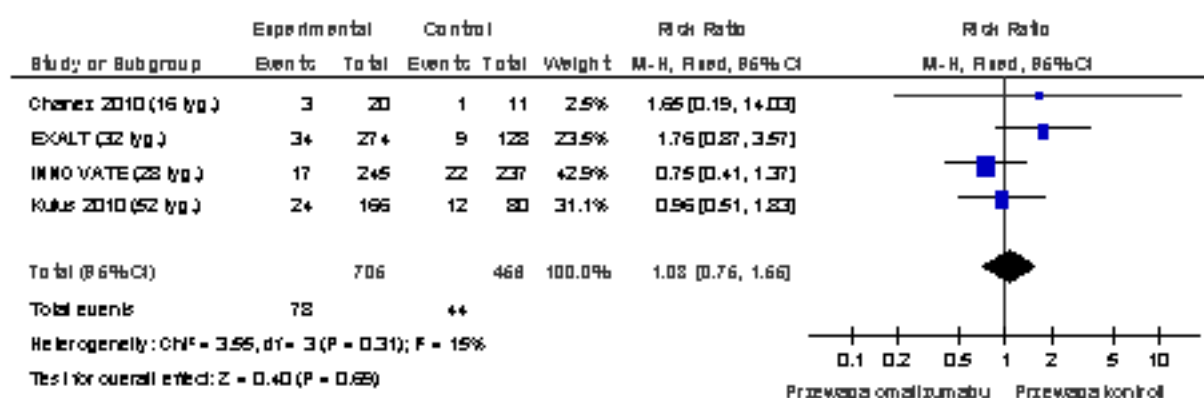
Metaanaliza danych z pozostałych badań wykazała brak istotnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia bólu głowy pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem a pacjentami z grupy kontrolnej (RR=1,08; 95% CI: 0,75; 1,55; p=0,69; Tab. 81; Ryc. 48).

Analiza częstości występowania bólu głowy jedynie w populacji dzieci w wieku 6-12 lat (Kulus 2010) była zgodna z wynikami dla całej populacji. Stwierdzono brak znamiennej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia bólu głowy (RR=0,96; 95% CI: 0,51; 1,83; p=0,9102).

Tab. 81 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: ból głowy

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanez 2010 (16 tyg.)	3	20	15	1	11	9,1	1	1,08 (0,75; 1,55) p=0,69	-
EXALT (32 tyg.)	34	274	12,4	9	128	7	0,12		
INNOVATE (28 tyg.)	17	245	6,9	22	237	9,3	0,405		
Kulus 2010 (52 tyg.)	24	166	14,5	12	80	15	1		

Ryc. 48 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: ból głowy



#### 4.2.6.18 Kaszel

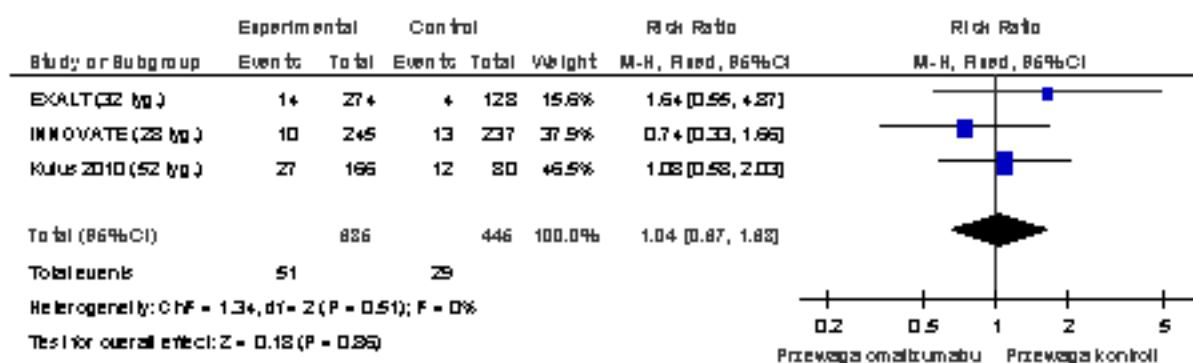
Występowanie kaszlu oceniano w badaniach EXALT, INNOVATE i Kulus 2010. Analiza danych ze wszystkich badań nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy grupą pacjentów leczonych omalizumabem a grupą kontrolną pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego (RR=1,04; 95% CI: 0,67; 1,63; p=0,86; Tab. 82; Ryc. 49).

Analiza występowania kaszlu jedynie w populacji dzieci w wieku 6-12 lat również potwierdziła brak znamiennej różnicy pomiędzy grupami pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia (RR=1,08; 95% CI: 0,58; 2,03; p=0,7997).

Tab. B2 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: kaszel

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	14	274	5,1	4	128	3,1	0,447	1,04 (0,67; 1,63) p=0,86	-
INNOVATE (28 tyg.)	10	245	4,1	13	237	5,5	0,526		
Kulus 2010 (52 tyg.)	27	166	16,3	12	80	15	0,854		

Ryc. 49 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: kaszel



#### 4.2.6.19 Wymioty

W badaniach Chanez 2010, EXALT i Kulus 2010 raportowano występowanie wymiotów. Metaanaliza danych wskazała na brak istotnej różnicy pomiędzy grupą pacjentów leczonych omalizumabem a grupą kontrolną pod względem ryzyka wystąpienia wymiotów (RR=1,36; 95% CI: 0,70; 2,63; p=0,36; Tab. 83; Ryc. 50).

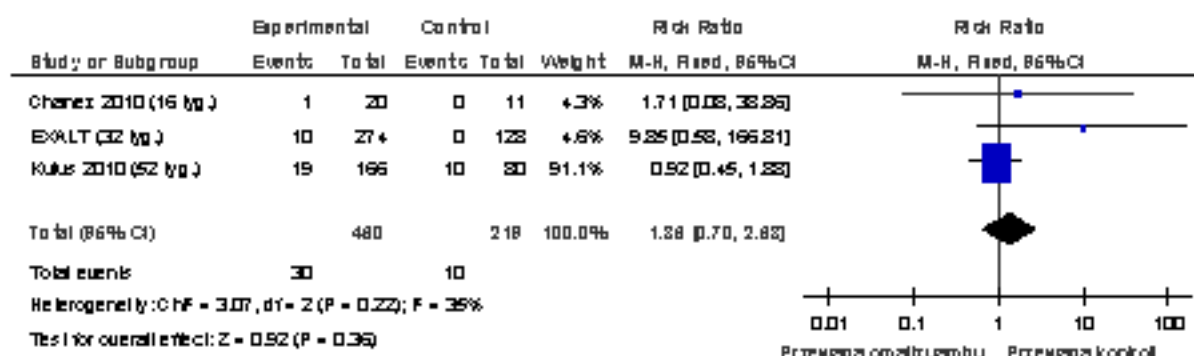
Również w populacji dzieci nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia wymiotów (RR=0,92; 95% CI: 0,45; 1,88; p=0,8099).

Tab. B3 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: wymioty

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanez 2010 (16 tyg.)	1	20	5	0	11	0	1	-	-

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	10	274	3,6	0	128	0	0,035	1,36 (0,70; 2,63) p=0,36	
Kulus 2010 (52 tyg.)	19	166	11,4	10	80	12,5	0,834		

Ryc. 50 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: wymioty

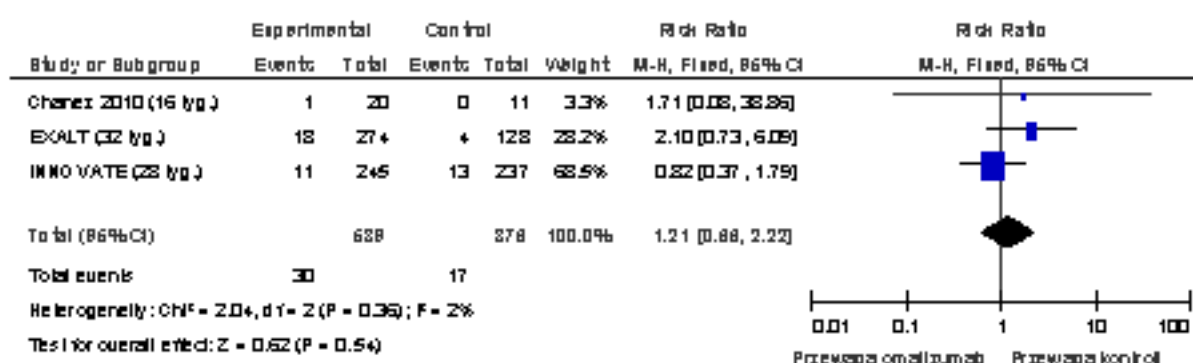


#### 4.2.6.20 Grypa

Częstość występowania grypy raportowano w badaniach Chanez 2010, EXALT oraz INNOVATE. Metaanaliza danych nie wykazała istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia grypy pomiędzy badanymi grupami pacjentów (RR=1,21; 95% CI: 0,66; 2,22; p=0,54; Tab. 84; Ryc. 51).

Tab. 84 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: grypa

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanez 2010 (16 tyg.)	1	20	5	0	11	0	1	1,21 (0,66; 2,22) p=0,54	-
EXALT (32 tyg.)	18	274	6,6	4	128	3,1	0,238		
INNOVATE (28 tyg.)	11	245	4,5	13	237	5,5	0,678		

**Ryc. 51 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: grypa**


#### 4.2.6.21 Gorączka

W badaniach EXALT i Kulus 2010 raportowano częstość występowanie gorączki. Metaanaliza danych wykazała, iż ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia było statystycznie większe w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej (RR=2,18; 95% CI: 1,09; 4,35;  $p=0,03$ ; Tab. 85; Ryc. 52). Analiza bezwzględnej różnicy ryzyka wskazała jednak na brak istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami, jednak dane charakteryzowały się bardzo dużą heterogenicznością (RD=0,05; 95% CI: -0,05; 0,15;  $p=0,29$ ;  $I^2=79\%$ ; Tab. 85; Ryc. 58). Duża heterogeniczność mogła wynikać z różnic w wyjściowym ryzyku pomiędzy badanymi grupami. Ze względu na bardzo dużą heterogeniczność wyniki analizy należy interpretować z odpowiednią ostrożnością. Wykres metaanalizy przedstawiono poglądowo w aneksie 8.13 na Ryc. 58.

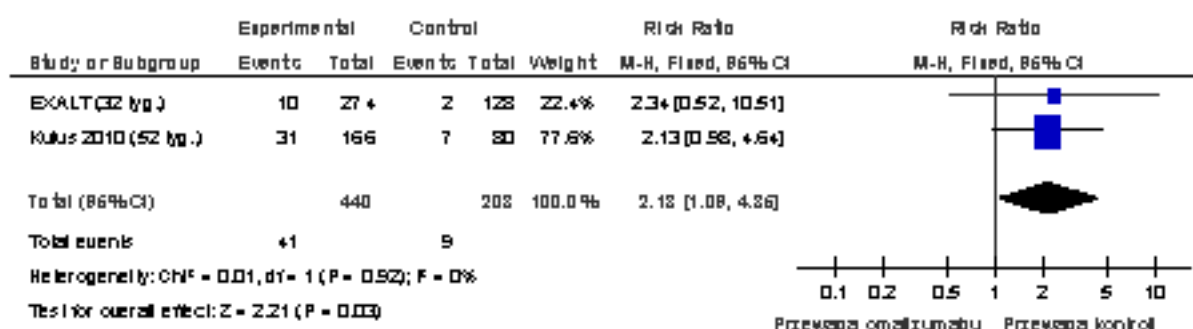
Analiza wyników jedynie w populacji dzieci w wieku 6-12 lat wskazała na tendencję w kierunku większego ryzyka wystąpienia gorączki u pacjentów w leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=2,13; 95% CI: 0,98; 4,64;  $p=0,0554$ ).

**Tab. 85 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: gorączka**

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	10	274	3,6	2	128	1,6	0,353	2,18 (1,09; 4,35) $p=0,03$	0,05 (-0,05; 0,15) $p=0,29$ $I^2=79\%$
Kulus 2010 (52 tyg.)	31	166	18,7	7	80	8,8	0,059		



Ryc. 52 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: gorączka (miara RR)



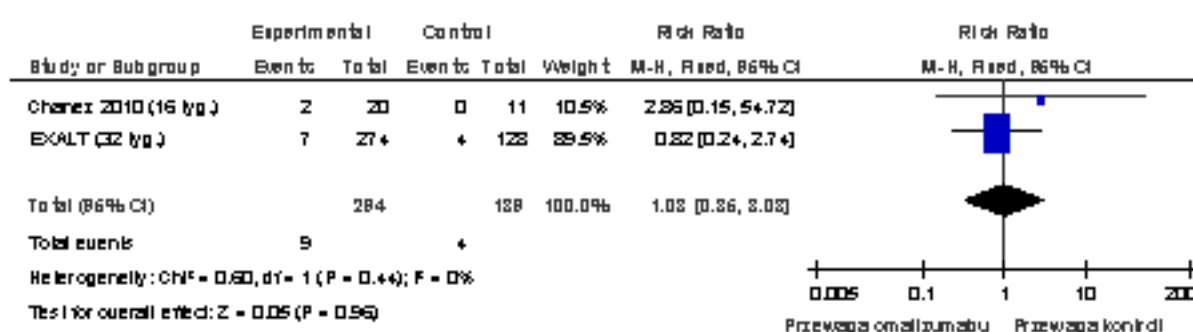
#### 4.2.6.22 Ból pleców

Na podstawie danych z badań Chanaz 2010 i EXALT przeprowadzono metaanalizę dotyczącą ryzyka wystąpienia bólu pleców u pacjentów leczonych omalizumabem i pacjentów z grupy kontrolnej. Stwierdzono brak istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia (RR=1,03; 95% CI: 0,35; 3,08; p=0,96; Tab. 86; Ryc. 53).

Tab. 86 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: ból pleców

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanaz 2010 (16 tyg.)	2	20	10	0	11	0	0,527	1,03 (0,35; 3,08) p=0,96	-
EXALT (32 tyg.)	7	274	2,6	4	128	3,1	0,749		

Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: ból pleców



#### 4.2.6.23 Ból stawów

W badaniach Chanaz 2010 i EXALT raportowano występowanie bólu stawów. Metaanaliza wyników wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy grupą omalizumabu a grupą BSC pod względem ryzyka wystąpienia bólu stawów, jednak dane charakteryzowały się bar-

dzo dużą heterogenicznością ( $I^2=78\%$ , Tab. 87), co mogło wynikać z różnic w charakterystyce populacji, czy różnic w czasie trwania badania. Wyniki metaanalizy przedstawiono w celach poglądowych w aneksie 8.13 na Ryc. 59.

Tab. 87 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: ból stawów

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanex 2010 (16 tyg.)	0	20	0	1	11	9,1	0,355	1,75 (0,02; 147,06) p=0,80 I <sup>2</sup> =78%	-
EXALT (32 tyg.)	15	274	5,5	0	128	0	0,004		

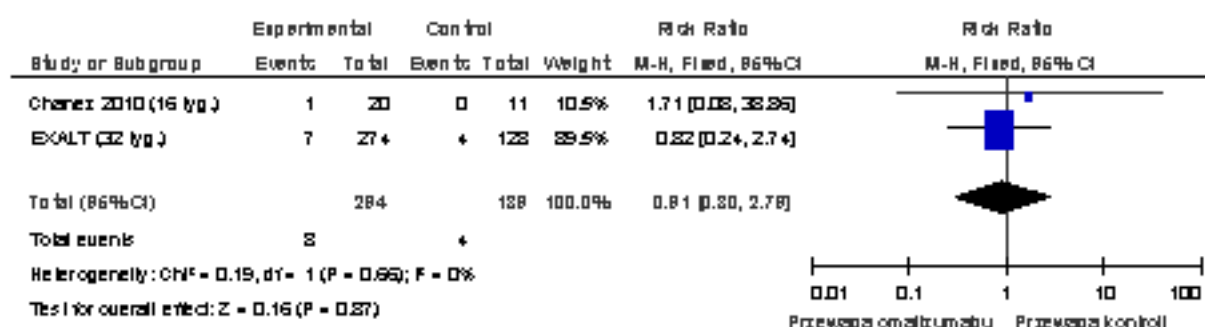
#### 4.2.6.24 Ból w na dbrzuchu

Występowanie bólu w nadbrzuchu raportowano w badaniach Chanex 2010 i EXALT. Metaanaliza danych nie wykazała znamienych różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem prawdopodobieństwa wystąpienia omawianego zdarzenia niepożądanego (RR=0,91; 95% CI: 0,30; 2,79; p=0,87; Tab. 88; Ryc. 54).

Tab. 88 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: ból w nadbrzuchu

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanex 2010 (16 tyg.)	1	20	5	0	11	0	1	0,91 (0,30; 2,79) p=0,87	-
EXALT (32 tyg.)	7	274	2,6	4	128	3,1	0,749		

Ryc. 54 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: ból w nadbrzuchu



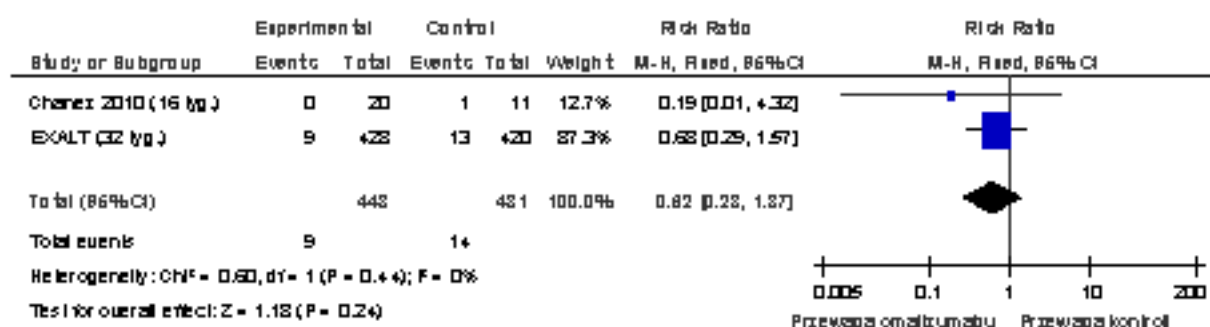
#### 4.2.6.25 Pokrzywka

Pokrzywkę raportowano w badaniach Chanaz 2010 i EXALT. Nie stwierdzono istotnej różnicy pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego pomiędzy pacjentami przyjmującymi omalizumab a pacjentami z grupy kontrolnej (RR=0,62; 95% CI: 0,28; 1,37; p=0,24; Tab. 89; Ryc. 55).

Tab. 89 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: pokrzywka

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanaz 2010 (16 tyg.)	0	20	0	1	11	9,1	0,355	0,62 (0,28; 1,37) p=0,24	-
EXALT (32 tyg.)	9	428	2,1	13	420	3,1	0,395		

Ryc. 55 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: pokrzywka



#### 4.2.6.26 Reakcja w miejscu podania

Reakcję w miejscu podania oceniano w badaniach EXTRA i INNOVATE. Wyniki z badań wskazują na brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem a pacjentami z grupy kontrolnej pod względem ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania (Tab. 90). Metaanaliza danych z badań charakteryzowała się jednak bardzo dużą heterogenicznością (I<sup>2</sup>=88%), dlatego jej wykres przedstawiono w celach poglądowych w aneksie 8.13 na Ryc. 60, a wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.

Tab. 90 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: reakcja w miejscu podania

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXTRA (48 tyg.)	5	428	1,2	13	420	3,1	0,059	1,22 (0,11; 13,05) p=0,87 I <sup>2</sup> =88%	-
INNOVATE (28 tyg.)	13	245	5,3	3	237	1,3	0,019		

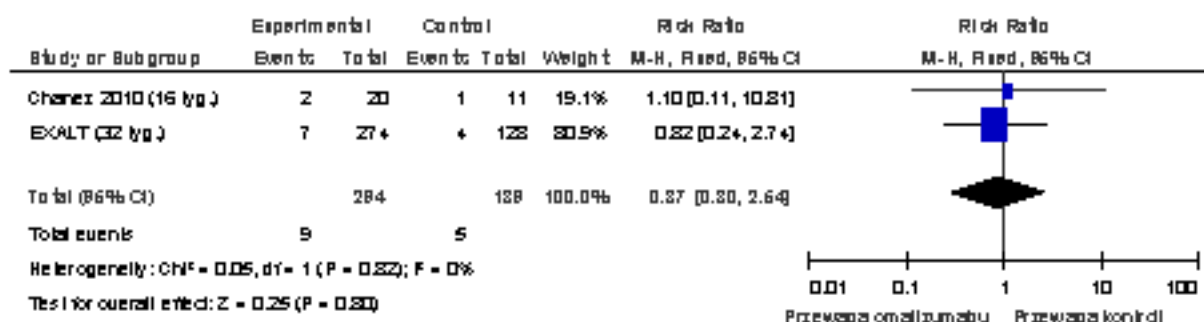
#### 4.2.6.27 Refluks żołądkowo-przełykowy

Na podstawie danych z badań Chanaz 2010 i EXALT analizowano ryzyko wystąpienia refluksu żołądkowo-przełykowego. Stwierdzono brak znamienych różnic pomiędzy pacjentami przyjmującymi omalizumab a pacjentami z grupy BSC pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia (RR=0,87; 95% CI: 0,30; 2,54; p=0,80; Tab 91; Ryc. 56).

Tab. 91 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: refluks żołądkowo-przełykowy

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanaz 2010 (16 tyg.)	2	20	10	1	11	9,1	1	0,87 (0,30; 2,54)	-
EXALT (32 tyg.)	7	274	2,6	4	128	3,1	0,749	p=0,80	

Ryc. 56 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: refluks żołądkowo-przełykowy



#### 4.2.6.28 Rak

Występowania raka analizowano w badaniach EXTRA i Kulus 2010. W badaniu Kulus 2010 nie stwierdzono żadnego przypadku raka wśród pacjentów włączonych do badania. W badaniu EXTRA raka zdiagnozowano u jednego pacjenta z grupy omalizumabu oraz u 3 pacjentów leczonych BSC. Ryzyko wystąpienia tego zdarzenia nie różniło się jednak istotnie pomiędzy analizowanymi grupami (RR=0,33; 95% CI: 0,03; 3,13; p=0,3323).

Tab. 92 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: rak

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXTRA (48 tyg.)	1	428	0,23	3	420	0,71	0,369	0,33 (0,03; 3,13) p=0,3323	-

Kulus 2010 (52 tyg.)	0	166	0	0	80	0	-	-	-
-------------------------	---	-----	---	---	----	---	---	---	---

#### 4.2.6.29 Reakcja anafilaktyczna

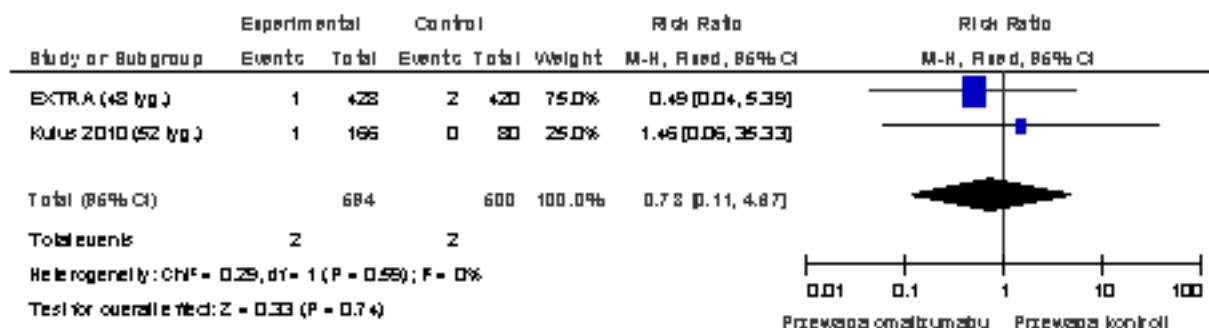
Występowania reakcji anafilaktycznej raportowano w badaniach EXTRA i Kulus 2010. W badaniu Kulus 2010 reakcja ta wystąpiła tylko u jednego pacjenta z grupy omalizumabu i związana była z podaniem meperydyny. Metaanaliza danych z obu badań wykazała brak istotnej różnicy pomiędzy pacjentami przyjmującymi omalizumab a pacjentami z grupy BSC pod względem ryzyka wystąpienia reakcji anafilaktycznej (RR=0,73; 95% CI: 0,11; 4,67; p=0,74; Tab. 93; Ryc. 57).

Tab. 93 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: reakcja anafilaktyczna

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXTRA (48 tyg.)	1	428	0,23	2	420	0,48	0,621	0,73 (0,11; 4,67) p=0,74	-
Kulus 2010 (52 tyg.)	1*	166	0	0	80	0	1		

\*reakcja anafilaktyczna związana była z podaniem meperydyny

Ryc. 57 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: reakcja anafilaktyczna



#### 4.2.6.30 Parametry życiowe oraz badania laboratoryjne

W badaniach EXALT i INNOVATE nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian w ocenie wyników testów laboratoryjnych oraz parametrów życiowych.

#### 4.2.6.31 Inne zdarzenia niepożądane

W Tab. 94 zestawiono inne zdarzenia niepożądane raportowane tylko w jednym badaniu. W przypadku żadnego ze zdarzeń nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupą omalizumabu a grupą kontrolną pod względem ryzyka wystąpienia zdarzenia.

**Tab. 94 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą; inne zdarzenia niepożądane raportowane tylko w jednym badaniu**

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Ból gardła	EXALT (32 tyg.)	14	274	5,1	1	128	0,8	0,044	6,54 [0,87; 49,20] p=0,0681	-
Ból gardła i krtani	Kulus 2010 (52 tyg.)	21	166	12,7	10	80	12,5	1	1,01 [0,50; 2,05] p=0,9734	-
Ból mięśni	EXALT (32 tyg.)	1	20	5	0	11	0	1	1,71 [0,08; 38,86] p=0,7350	-
Dreszcze	Chanex 2010 (16 tyg.)	2	20	10	0	11	0	0,527	2,86 [0,15; 54,72] p=0,4858	-
Grzybicze zakażenie jamy ustnej	Chanex 2010 (16 tyg.)	0	20	0	1	11	9,1	0,355	0,19 [0,01; 4,32] p=0,2977	-
Infekcja wirusowa	Chanex 2010 (16 tyg.)	2	20	10	0	11	0	0,527	2,86 [0,15; 54,72] p=0,4858	-
Katar	Chanex 2010 (16 tyg.)	3	20	15	1	11	9,1	1	1,65 [0,19; 14,03] p=0,6465	-
Krwawienie	EXTRA (48 tyg.)	16	428	3,7	17	420	4	0,86	0,92 [0,47; 1,80] p=0,8159	-
Nadciśnienie	EXALT (32 tyg.)	10	274	3,6	2	128	1,6	0,353	2,34 [0,52; 10,51] p=0,2688	-
Nudności	Chanex 2010 (16 tyg.)	2	20	10	0	11	0	0,527	2,86 [0,15; 54,72] p=0,4858	-
Reakcja nadwrażliwości	EXTRA (48 tyg.)	7	428	1,6	12	420	2,9	0,254	0,57 [0,23; 1,44] p=0,2359	-
Trombocytopenia	EXTRA (48 tyg.)	2	428	0,47	2	420	0,48	1	0,98 [0,14; 6,93] p=0,9849	-

Zdarzenie niepo- żądane	Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Zapalenie migdał- ków	Chanex 2010 (16 tyg.)	1	20	5	0	11	0	1	1,71 (0,08; 38,86) p=0,7350	-
Zapalenie spojō- wek	Chanex 2010 (16 tyg.)	1	20	5	1	11	9,1	1	0,55 (0,04; 7,96) p=0,6611	-
Zawroty głowy	Chanex 2010 (16 tyg.)	0	20	0	1	11	9,1	0,355	0,19 (0,01; 4,32) p=0,2977	-
Zmęczenie	Chanex 2010 (16 tyg.)	2	20	10	0	11	0	0,527	2,86 (0,15; 54,72) p=0,4858	-

## 5 OGRANICZENIA ANALIZY

Do analizy klinicznej włączono 9 randomizowanych badań klinicznych (13 publikacji) spełniających kryteria włączenia zgodne z programem lekowym leczenia ciężkiej astmy alergicznej omalizumabem:

- Chanez 2010,
- Hoshino 2012,
- Lanier 2009/Kulus 2010,
- ETOPA: Ayres 2004, Niven 2008,
- EXALT: Bousquet 2011, Siergiejkó 2011,
- EXTRA: Hanania 2011,
- INNOVATE: Humbert 2005, Humbert 2008,
- PROSE: Teach 2015,
- QUALITX: Rubin 2012.

Wszystkie badania włączone do analizy były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją. Pięć z odnalezionych badań zostało przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby - Chanez 2010, Lanier 2009/Kulus 2010, EXTRA, INNOVATE, PROSE, a cztery metodą próby otwartej - Hoshino 2012, ETOPA, EXALT, QUALITX. Brak zaślepienia w badaniach mógł wpłynąć na uzyskane wyniki, szczególnie w odniesieniu do subiektywnych punktów końcowych.

We wszystkich badaniach jako interwencję pacjenci otrzymywali omalizumab i BSC a jako komparator placebo/brak omalizumabu i BSC. Dawka omalizumabu dostosowywana była w oparciu o poziom IgE oraz masę ciała pacjenta (dawkowanie szerzej opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego 4).

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, oceniono za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów. Cztery badania uzyskały maksymalną ocenę w skali Jadad (Chanez 2010, Lanier 2009/Kulus 2010, EXTRA, INNOVATE). Badanie PROSE otrzymało 4 punkty, a obniżona ocena wynikała z wątpliwości co do poprawności przeprowadzenia zaślepienia (badanie opisano jako wykonane metodą podwójnie ślepej próby, jednak pielęgniarki podające omalizumab i placebo znaty przynależność pacjentów do poszczególnych grup; podkreślono, że nie odgrywały one dalszej roli w badaniu). Badanie EXALT otrzymało 3 punkty, a niższa nota wynikała z braku zaślepienia. Badania Hoshino 2012 i QUALITX uzyskały po 2 punkty w skali Jadad, a niższa ocena wynikała z braku zaślepienia oraz braku opisu metody randomizacji. Najniższą ocenę (1 punkt) otrzymało badanie ETOPA, co wynikało z braku zaślepienia, braku opisu metody randomizacji oraz braku opisu pacjentów wykluczonych z badania.



W większości badań wyniki analizowano w populacji ITT, jednak w badaniu Lanier 2009/Kulus 2010, EXALT i PROSE przedstawiano wyniki dla populacji mITT. W pierwszym z badań modyfikacja polegała na włączeniu chorych pochodzący z Unii Europejskiej, po wykluczeniu pacjentów z ośrodków, które nie spełniały zasad GCP. W badaniach EXALT i PROSE modyfikacja polegała na włączeniu wszystkich randomizowanych pacjentów, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik oceny skuteczności. W badaniu INNOVATE zastosowano analizę PITT - dla populacji chorych włączonych do badania po wprowadzeniu zmian do protokołu.

Zmiana w protokole badania INNOVATE wynikała z różnic pomiędzy grupami w częstotliwości występowania zaostrzeń w roku poprzedzającym badanie. Ze względu na kliniczną istotność tego parametru zdecydowano się na przeprowadzenie korekty w analizie głównego punktu końcowego uwzględniając zidentyfikowane różnice.

Dla badania w populacji dzieci w wieku 6-12 lat dostępne były dwie publikacje: Lanier 2009 i Kulus 2010. Publikacja główna to Lanier 2009, w której opisano metodykę badania oraz łączne wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dzieci z umiarkowaną i ciężką astmą. W publikacji Kulus 2010 przedstawiono wcześniej zaplanowaną analizę wyników jedynie dla subgrupy z ciężką astmą. Do analizy klinicznej włączono jedynie wyniki przedstawione w publikacji Kulus 2010, natomiast metodykę badania przedstawiono za Lanier 2009.

Jednym z ograniczeń analizy jest zaczerpnięcie wszystkich wyników dla badania ETOPA z analizy post hoc dla subpopulacji pacjentów z ciężką astmą (Niven 2008). Wyniki z analizy post hoc charakteryzują się niższą wiarygodnością. Dla badania INNOVATE również przedstawiono wyniki z analizy post hoc (Humber 2008), ale dotyczące jedynie odsetka dni bez objawów astmy oraz dni z kontrolą objawów astmy. Także dla badania EXALT z analizy post hoc przedstawiono dodatkowo wyniki dla większości punktów końcowych w populacjach pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie/zakończenie przyjmowania OCS oraz utrzymanie/zwiększenie przyjmowania OCS w czasie trwania badania.

Ograniczeniem analizy jest różny czas trwania terapii w zakwalifikowanych badaniach:

- 16 tygodni: Chanez 2010, Hoshino 2012, PROSE,
- 20 tygodni: QUALITX,
- 28 tygodni: INNOVATE,
- 32 tygodnie: EXALT,
- 48 tygodni: EXTRA,
- 52 tygodnie: ETOPA, Lanier 2009/Kulus 2010.

Badania włączone do analizy różniły się także wiekiem zakwalifikowanych pacjentów. Do 5 badań kwalifikowano pacjentów w wieku 12-75 lat (ETOPA, EXALT, EXTRA, INNOVATE, QUALITX), do badania Hoshino 2012 włączono pacjentów w wieku 20-75 lat, a do badania Chanez 2010 pacjentów powyżej 18. roku życia. Do badań Lanier 2009/Kulus 2010 oraz PROSE kwalifikowano dzieci, odpowiednio w wieku 6-12 lat oraz 6-17 lat. Łączna analiza

danych ze wszystkich badań pozwoliła na uzyskanie wyników dla populacji zgodnej z kryteriami programu lekowego.

W badaniach Chanez 2010 i Hoshino 2012 główne punkty końcowe były związane z mechanizmem choroby oraz mechanizmem działania omalizumabu (zmiana oraz kinetyka zmiany ekspresji FCεRI na komórkach bazofilii oraz pDC2 obecnych we krwi, zmiana grubości ścian dróg oddechowych w obrazie CT, obecność eozynofików w indukowanej plwocinie) i nie uwzględniono ich w niniejszej analizie klinicznej, gdyż nie spełniały kryteriów włączenia. Należy także zwrócić uwagę na niewielką liczebność populacji w badaniach Chanez 2010 i Hoshino 2012 (odpowiednio 31 i 30 pacjentów).

## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej (IgE zależnej) w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych włączonych do przeglądu oceniano za pomocą skali Jadad.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami *Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)* Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano i włączono do analizy 9 randomizowanych badań klinicznych:

- Chanez 2010,
- Hoshino 2012,
- Lanier 2009/Kulus 2010,
- ETOPA: Ayres 2004, Niven 2008,
- EXALT: Bousquet 2011, Siergiejko 2011,
- EXTRA: Hanania 2011,
- INNOVATE: Humbert 2005, Humbert 2008,
- PROSE: Teach 2015,
- QUALITX: Rubin 2012.

Pięć z odnalezionych badań zostało przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby - Chanez 2010, Lanier 2009/Kulus 2010, EXTRA, INNOVATE, PROSE, a cztery metodą próby otwartej - Hoshino 2012, ETOPA, EXALT, QUALITX. We wszystkich badaniach jako interwencję pacjenci otrzymywali omalizumab i BSC a jako komparator placebo/brak omalizumabu i BSC. Dawka omalizumabu dostosowywana była w oparciu o poziom IgE oraz masę ciała pacjenta.

Jakość badań klinicznych oceniano za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.. Cztery badania uzyskały maksymalną ocenę w skali Jadad (Chanez 2010, Lanier 2009/Kulus 2010, EXTRA, INNOVATE). Badanie PROSE otrzymało 4 pkt w skali Jada, a obniżenie punktacji wynikało z wątpliwości co do poprawności przeprowadzenia zaślepienia w badaniu. Badanie EXALT otrzymało 3 punkty, a niższa nota wynikała z braku zaślepienia. Badania Hoshino 2012 i QUALITX uzyskały po 2 punkty w skali Jadad, a niższa ocena wynikała z braku zaślepienia oraz braku opisu metody randomizacji. Najniższą

ocenę (1 punkt) otrzymało badanie ETOPA, co wynikało z braku zaślepienia, braku opisu metody randomizacji oraz braku opisu pacjentów wykluczonych z badania.

W badaniach omalizumabu zakwalifikowanych do analizy klinicznej oceniano takie punkty końcowe jak:

- częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy,
- częstość ciężkich zaostrzeń astmy,
- kontrola objawów choroby,
- jakość życia,
- zmiana parametrów czynnościowych płuc,
- odpowiedź na leczenie,
- częstość nieplanowanych hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym,
- zużycie leków ratunkowych,
- zdarzenia niepożądane.

Dodatkowo zidentyfikowano 7 opracowań wtórnych (przeglądów systematycznych i metaanaliz): Castro-Rodriguez 2015, Lai 2015, McKeage 2013, Norman 2013, Normansell 2014, Rodrigo 2011 i Rodrigo 2015, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo omalizumabu w leczeniu astmy.

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

We wszystkich badaniach włączonych do analizy jako interwencję pacjentom podawano omalizumab (dawkowanie uzależnione od poziomu IgE oraz masy ciała) oraz optymalną terapię standardową, natomiast kontrolę stanowiło BSC z lub bez placebo.

W zakwalifikowanych badaniach omalizumabu wszyscy pacjenci przyjmowali wziewne kortykosteroidy oraz LABA. Dodatkowo pacjenci mogli przyjmować także inne leki kontrolujące astmę oraz leki działające doraźnie, w tym LTRA (leki modyfikujące leukotrieny), teofilinę, systemowe kortykosteroidy, OCS (doustne kortykosteroidy), SABA (krótko działający agonści receptorów  $\beta_2$  adrenergicznych). Wszystkie dodatkowe leki stosowane przez pacjentów w badaniach traktowane były jako optymalna terapia standardowa.

Badania włączone do analizy różniły się wiekiem zakwalifikowanych pacjentów, a także czasem trwania leczenia. Do 5 badań kwalifikowano pacjentów w wieku 12-75 lat (ETOPA, EXALT, EXTRA, INNOVATE, QUALITX), do badania Hoshino 2012 włączono pacjentów w wieku 20-75 lat, a do badania Chanez 2010 pacjentów powyżej 18 roku życia. Do badań Lanier 2009/Kulus 2010 i PROSE kwalifikowano dzieci, odpowiednio w wieku 6-12 lat oraz 6-17 lat. Łączna analiza danych ze wszystkich badań pozwoliła na uzyskanie wyników dla populacji zgodnej z kryteriami programu lekowego. Czas trwania leczenia w badaniach był zróżnicowany i wynosił od 16 do 52 tygodni:

- 16 tygodni: Chanez 2010, Hoshino 2012, PROSE,
- 20 tygodni: QUALITX,

- 28 tygodni: INNOVATE,
- 32 tygodnie: EXALT,
- 48 tygodni: EXTRA,
- 52 tygodnie: ETOPA, Lanier 2009/Kulus 2010.

Pomimo różnic w czasie trwania badania oraz w charakterystyce populacji wyniki z badań analizowano łącznie. W sytuacji, gdy dany punkt końcowy występował w więcej niż jednym badaniu przeprowadzono metaanalizę skuteczności. Dodatkowo oddzielnie przedstawiano wyniki dotyczące populacji dzieci.

W Tab. 95 przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej w populacji całkowitej włączonej do analizy oraz w populacji dzieci.

### **Skuteczność**

Częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy w czasie trwania terapii raportowano w badaniach ETOPA, EXALT, EXTRA, INNOVATE i Kulus 2010. Metaanaliza danych z badań wykazała istotnie mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi jedynie BSC (IRR=0,59; 95% CI: 0,47; 0,74;  $p<0,0001$ ). Podobną zależność stwierdzono w populacji dzieci w wieku 6-12 lat. Po 52 tyg. leczenie częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy była prawie dwukrotnie mniejsza wśród dzieci przyjmujących omalizumab w porównaniu z grupą BSC (0,73 vs 1,44; IRR=0,504; 0,350; 0,725;  $p<0,001$ ). Na podstawie danych z badań Chanaz 2010, EXALT i QUALITX wykazano także istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy ogółem, a na podstawie badań EXALT i INNOVATE istotnie mniejszą częstość ciężkich zaostrzeń astmy oraz mniejsze ryzyko ich wystąpienia wśród pacjentów, którym podawano omalizumab w porównaniu z BSC. Omalizumab wydłużał także czas do pierwszego zaostrzenia astmy w porównaniu z BSC (HR=0,74; 95% CI: 0,60; 0,93;  $p=0,008$ ).

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano w badaniach Hoshino 2012, ETOPA, EXTRA, INNOVATE i QUALITX przy użyciu kwestionariusza AQLQ, Mini-AQLQ lub AQLQ(S) - wszystkie wersje kwestionariusza są ze sobą zgodne, co umożliwia łącznie porównanie wyników z wymienionych badań. Ogólny wynik oceny jakości życia uległ większej poprawie w grupie omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich badaniach. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła od 0,23 do 1,40 punktów w każdym z badań była istotna statystycznie. Również oceny objawów, aktywności, wpływu środowiska oraz stanu emocjonalnego wskazywały na istotnie większą poprawę jakości życia u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej. Ze względu na niedostateczną ilość danych nie udało się przeprowadzić metaanalizy dla wszystkich badań raportujących średnie różnice zmian. Analiza odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia wskazała na istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wśród pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z kontrolą (RR=1,29; 95% CI: 1,04; 1,60;  $p=0,02$ ).

Odpowiedź na leczenie wg GETE definiowaną jako bardzo dobra lub dobra skuteczność terapii oceniano w badaniach Chanaz 2010, EXALT, INNOVATE, Kulus 2010 i QUALITY. W ocenie badaczy, pacjenci otrzymujący omalizumab częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż pacjenci z grupy kontrolnej. W większości badań, także w populacji dzieci w wieku 6-12 lat, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było wyższe w grupie pacjentów leczonych omalizumabem. Metaanaliza danych ze wszystkich badań potwierdziła ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z BSC (RR=2,01; 95% CI: 1,28; 3,13; p=0,002). Również w ocenie pacjenta odpowiedź na leczenie częściej stwierdzano w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej. We wszystkich badaniach prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było znacząco większe w grupie omalizumabu.

Trwałość odpowiedzi na leczenie wg GETE oceniano jedynie w badaniu EXALT w 16 i 32 tygodniu badania. Analiza wyników badania wykazała, iż u istotnie większego odsetka pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z BSC stwierdzono trwałość odpowiedzi na leczenie (91,4% vs 64,3%). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi również było znacząco większe w grupie omalizumabu (RR=1,42; 95% CI: 1,08; 1,88; p=0,0135).

Roczną częstość występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy (ADRI) analizowano tylko w badaniu ETOPA. ADRI to złożony punkt końcowy, który zdefiniowano jako wystąpienie  $\geq 1$  raz następujących zdarzeń: przyjmowanie kortykosteroidów lub antybiotyków przez więcej niż 2 dni, nieplanowana wizyta u lekarza, hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym, nieobecność w pracy lub szkole trwająca więcej niż 2 dni lub istotnie zmniejszona aktywność u osób niepracujących (absenteizm). Roczna częstość występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy była istotnie mniejsza u pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną i wynosiła odpowiednio 5,61 i 9,40. Stwierdzono redukcję częstości występowania ADRI o ok. 40% w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (IRR=0,597; 95% CI: 0,380; 0,938; p<0,05).

Wykazano także istotne zmniejszenie częstości wizyt związanych z astmą ogółem oraz istotne zmniejszenie częstości hospitalizacji wśród pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z BSC (odpowiednio IRR=0,47; 95% CI: 0,32; 0,67; p<0,001 oraz IRR=0,45; 95% CI: 0,24; 0,84; p=0,01).

Poprawę objawów choroby oceniano w 3 badaniach za pomocą różnych kwestionariuszy. W badaniu ETOPA wykorzystano kwestionariusz Wasserfallen, w badaniu EXTRA skalę TASS, a w badaniu INNOVATE oceniano poprawę objawów choroby przy użyciu dzienniczka pacjenta. Wyniki ze wszystkich badań wskazywały na istotną poprawę objawów choroby w grupie chorych leczonych omalizumabem w porównaniu z kontrolą.

W analizie post hoc badania INNOVATE analizowano odsetek dni bez objawów astmy oraz dni z kontrolą objawów wśród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (dodatkowo wydzielono subgroupę pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem). Odsetek dni bez objawów choroby był najwyższy w grupie pacjentów odpowiadających na

leczenie (45,8%) i był statystycznie istotnie wyższy zarówno od wyniku dla ogólnej populacji (37,2%), jak i dla grupy kontrolnej (22,6%). Podobne zależności stwierdzono dla dni z kontrolą objawów astmy. W badaniu Chanex 2010 analizowano liczbę dni z objawami astmy w ciągu tygodnia, ale nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem ocenianego punktu końcowego. Również w badaniu PROSE analizowano dni z objawami astmy. Analiza danych z badania wykazała występowanie mniejszej liczby dni z objawami choroby ogółem wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z BSC (1,4 vs 1,9). Wynik oscylował w granicach istotności statystycznej (MD=-0,50; 95% CI: -1,00; -0,05; p=0,05).

Kontrolę astmy oceniano w trzech badaniach: Chanex 2010 (wg ANAES), EXALT (wg kwestionariusza ACQ) oraz PROSE (wg kwestionariuszy ACT i CACT). W badaniu Chanex 2010 po 16 tygodniach terapii 25% pacjentów z grupy omalizumabu oraz 9,1% pacjentów z grupy BSC osiągnęło akceptowalną/optymalną kontrolę astmy (różnica pomiędzy grupami nie była jednak istotna statystycznie, p=0,383). Prawdopodobieństwo uzyskania kontroli astmy nie różniło się istotnie pomiędzy badanymi grupami (p>0,05). W badaniu EXALT po 16 tyg. terapii zaobserwowano istotnie większy spadek całkowitego wyniku ACQ w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (MD=-0,67; 95% CI: -0,88; -0,46; p<0,001). Wynik ten utrzymał się po 32 tyg. terapii. Stwierdzono spadek całkowitego wyniku ACQ o średnio 0,87 punktu w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (MD=-0,87; 95% CI: -1,09; -0,65; p<0,001). W badaniu PROSE kontrolę choroby oceniano przy pomocy dwóch kwestionariuszy: ACT w grupie dzieci powyżej 12 r.ż oraz CACT u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Wyniki z badania wskazują, iż dzieci w wieku powyżej 12 lat z grupy omalizumabu uzyskiwały wyższe wyniki kwestionariusza ACT niż dzieci z grupy kontrolnej (MD=1,28; 95% CI: 0,08; 2,48). Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznej różnicy pomiędzy badanymi grupami w populacji dzieci poniżej 12 r.ż pod względem kontroli astmy wg kwestionariusz CACT (MD=0,68; 95% CI: -0,26; 1,62 Tab 48).

Stosowanie omalizumabu przyczyniło się także do poprawy czynności płuc, w tym zmiany FEV<sub>1</sub> oraz odsetka należnej FEV<sub>1</sub>. Nie stwierdzono natomiast istotnej poprawy porannego PEF w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC.

W badaniach Chanex 2010, EXTRA, INNOVATE i QUALITX analizowano zużycie leków ratunkowych. W większości badań nie stwierdzono różnicy pomiędzy grupami omalizumabu i BSC pod względem ocenianego punktu końcowego. Jedynie w badaniu EXTRA analiza MEM wykazała istotnie większy średni spadek zużycia albuterolu w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC, jednakże inna metoda statystyczna (analiza LOCF) nie potwierdziła tego wyniku.

Wśród pacjentów wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami (OCS), omalizumab istotnie zmniejszył zapotrzebowanie na OCS (redukcja dziennej dawki).

### **Bezpieczeństwo**

Omalizumab nie odbiegał profilem bezpieczeństwa od standardowej terapii medycznej. Stwierdzono brak znamiennej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem, a

pacjentami otrzymującymi jedynie BSC pod względem wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych, w tym:

- co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z astmą oraz niezwiązanych z astmą,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- rezygnacji z leczenia z powodu zaostrzeń astmy oraz ciężkich zaostrzeń astmy,
- zgonu związanego z leczeniem.

Wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów w leczonych omalizumabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej:

- zaburzenia ucha i błędnika,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia,
- bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych.

Stwierdzono natomiast istotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia w populacji całkowitej (brak istotnej różnicy pod względem wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy badanymi grupami w populacji dzieci w wieku 6-12 lat), a także gorączki u pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z BSC

**Tab. 95 Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej w całkowitej populacji włączonej do analizy oraz w populacji dzieci w wieku 6-12 lat.**

Punkt końcowy	Populacja całkowita	Dzieci (Kulus 2010, PROSE)
<b>Skuteczność</b>		
Częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy	Przewaga omalizumabu [RR=0,59 (95% CI: 0,47; 0,74) p<0,0001 I <sup>2</sup> =65% Liczba badań: 5	Przewaga omalizumabu [RR=0,504 (95% CI: 0,350; 0,725) p<0,001 Liczba badań: 1
Klinicznie istotne zaostrzenie astmy	b.d.	Przewaga omalizumabu RR=0,47 (95% CI: 0,26; 0,86) p=0,0091 Liczba badań: 1
Zaostrzenie astmy	Przewaga omalizumabu RR=0,85 (95% CI: 0,73; 0,99) p=0,04 Liczba badań: 3	b.d.
Częstość ciężkich zaostrzeń astmy	Przewaga omalizumabu [RR=0,53 (95% CI: 0,38; 0,73) p=0,0001 Liczba badań: 2	b.d.
Ciężkie zaostrzenia astmy	Przewaga omalizumabu	b.d.



Punkt końcowy	Populacja całkowita	Dzieci (Kulus 2010, PROSE)
	RR=0,60 (95% CI: 0,43; 0,84) p=0,003 Liczba badań: 2	
Czas do pierwszego zaostrzenia astmy	Przewaga omalizumabu HR=0,74 (95% CI: 0,60; 0,93) p=0,008 Liczba badań: 1	b.d.
Jakość życia związana ze zdrowiem wg AQLQ	Brak wystarczających danych do przeprowadzenia metaanalizy dla wszystkich badań. Ogólny wynik AQLQ uległ większej poprawie w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła od 0,23 do 1,40 punktów i w każdym z badań była istotna statystycznie. Liczba badań: 5	b.d.
Klinicznie istotna poprawa jakości życia (AQLQ $\geq$ 0,5 pkt)	Przewaga omalizumabu RR=1,29 (95% CI: 1,04; 1,60) p=0,02 P=73% Liczba badań: 3	b.d.
Odpowiedź na leczenie wg GETE	Przewaga omalizumabu Ocena badacza: RR=2,01 (95% CI: 1,28; 3,13) p=0,002; P=87% Liczba badań: 5 Ocena pacjenta: RR=1,91 (95% CI: 1,24; 2,94) p=0,004; P=85% Liczba badań: 3	Przewaga omalizumabu Ocena badacza: RR=1,34 (95% CI: 1,08; 1,68) p=0,0093 Liczba badań: 1
Trwałość odpowiedzi na leczenie	Przewaga omalizumabu RR=1,42 (95% CI: 1,08; 1,88) p=0,0135 Liczba badań: 1	b.d.
Roczna częstość zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy (ADR)	Przewaga omalizumabu IRR=0,597 (95% CI: 0,380; 0,398) p<0,05 Liczba badań: 1	b.d.
Poprawa objawów choroby	Przewaga omalizumabu Ocenianie za pomocą skali Wass erfallen, skali TASS lub dzienniczka pacjenta Liczba badań: 3	b.d.
Kontrola astmy	Ocena wg skali ANAES - Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p=0,356) Liczba badań: 1 Ocena wg ACQ - Przewaga omalizumabu MD=-0,67 (95% CI: -0,88; -0,46) p<0,001 Liczba badań: 1	Ocena wg ACT i CACT Przewaga omalizumabu w grupie dzieci >12lat MD=1,28 (95% CI: 0,08; 2,48) Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami dla dzieci w wieku <12 lat Liczba badań: 1
Wizyty związane z astmą	Wizyty związane z astmą ogółem – Przewaga omalizumabu IRR=0,47 (95% CI: 0,32; 0,67) p<0,0001	b.d.

Punkt końcowy	Populacja całkowita	Dzieci (Kulus 2010, PROSE)
	<p>Liczba badań: 2</p> <p>Nieplanowane wizyty lekarskie – Tendencja w kierunku przewagi omalizumabu (RR=0,546 [95% CI: 0,271; 1,100] p=0,09)</p> <p>Liczba badań: 1</p> <p>Hospitalizacje – Przewaga omalizumabu (RR=0,45 [95% CI: 0,24; 0,84] p=0,01)</p> <p>Liczba badań: 2</p> <p>Wizyty na oddziale ratunkowym – brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p=0,480)</p> <p>Liczba badań: 1</p>	
Bezwzględna zmiana FEV <sub>1</sub>	<p>Brak wystarczających danych do przeprowadzenia metaanalizy dla wszystkich badań. Średnia różnica zmian FEV<sub>1</sub> wskazywała na przewagę omalizumabu we wszystkich badaniach.</p> <p>Liczba badań: 5</p>	b.d.
Odsetek należnej FEV <sub>1</sub>	<p>Brak wystarczających danych do przeprowadzenia metaanalizy dla wszystkich badań. Średnia zmiana odsetka należnej FEV<sub>1</sub> wskazywała na przewagę omalizumabu w większości badań.</p> <p>Liczba badań: 4</p> <p>Metaanaliza dla 3 badań: MD=2,29 [95% CI: -0,40; 4,98] p=0,10, I<sup>2</sup>=50%</p>	<p>Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p&gt;0,05)</p> <p>Liczba badań: 1</p>
Poranne PEF	<p>Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p&gt;0,05)</p> <p>Liczba badań: 2</p>	b.d.
Zużycie leków ratunkowych	<p>Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p&gt;0,05)</p> <p>Liczba badań: 4</p>	b.d.
Zmiana dawki ICS	b.d.	<p>Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p&gt;0,05)</p> <p>Liczba badań: 1</p>
Zmiana dawki OCS	<p>Przewaga omalizumabu</p> <p>MD=-63,3 [95% CI: -100,38; -26,22] p=0,0012</p> <p>Liczba badań: 1</p>	b.d.
Zmiana zużycia OCS	<p>Zmniejszenie zużycia OCS/zakończenie przyjmowania OCS – brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p&gt;0,05)</p> <p>Utrzymanie/zwiększenie zużycia OCS – przewaga omalizumabu RR=0,54 [95% CI: 0,35; 0,82] p=0,0042</p> <p>Liczba badań: 1</p>	b.d.
<b>Bezpieczeństwo</b>		
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	<p>Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p&gt;0,05)</p> <p>Liczba badań: 5</p>	<p>Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p&gt;0,05)</p> <p>Liczba badań: 1</p>

Punkt końcowy	Populacja całkowita	Dzieci (Kulus 2010, PROSE)
Poważne zdarzenia niepożądane	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 5	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 1
Zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia	Przewaga BSC RR=2,22 (95% CI: 1,21; 4,06) $p=0,01$ Liczba badań: 4	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 1
Poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 1	b.d.
Rezygnacja z leczenia z powodu zaostrzenia astmy	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 2	b.d.
Zgon ogółem	b.d.	Nie stwierdzono przypadku zgonu w żadnej z grup Liczba badań: 1
Zgon związany z leczeniem	Brak istotnej różnicy pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Liczba badań: 2	b.d.
Zaburzenia ucha i błędnika	Przewaga omalizumabu RR=0,39 (95% CI: 0,19; 0,81) $p=0,011$ Liczba badań: 1	b.d.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przewaga omalizumabu RR=0,75 (0,59; 0,95) $p=0,0150$ Liczba badań: 1	b.d.
Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych	Przewaga omalizumabu RR=0,45 (95% CI: 0,22; 0,90) Liczba badań: 1	b.d.
Gorączka	Przewaga BSC RR=2,18 (95% CI: 1,09; 4,35) $p=0,03$ Liczba badań: 2	Tendencja w kierunku przewagi BSC RR=2,13 (95% CI: 0,98; 4,64) $p=0,0554$ Liczba badań: 1

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Przeglądy systematyczne i metaanalizy

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących omalizumabu w leczeniu astmy alergicznej.

W odnalezionych publikacjach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo omalizumabu z BSC. Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz wskazują na skuteczność omalizumabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej astmy alergicznej

zarówno w populacji dorosłych, młodzieży (>12 lat), jak i dzieci w wieku 6-12 lat, a także na akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wykazano, iż omalizumab zmniejsza częstość występowania zaostrzeń astmy, ogranicza zużycie ICS, zmniejsza częstość hospitalizacji. Wyniki odnalezionych metaanaliz były zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszej analizie klinicznej.

### **6.3.2 Informacje na temat bezpieczeństwa omalizumabu pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA**

Do dnia 5.11.2015 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa omalizumabu.

Zgodnie z danymi przedstawionymi na stronie internetowej EMA, do najczęstszych zdarzeń niepożądanych (1-10/100 osób) występujących podczas stosowania omalizumabu u chorych na astmę w wieku  $\geq 12$  lat należą ból głowy i reakcja w miejscu podania (w tym obrzęk, zaczerwienienie, ból, swędzenie). U dzieci w wieku 6-12 lat najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi (>1/10 osób) są: ból głowy i gorączka.

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, w której publikowane są dane z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez Europejską Agencję Leków (EMA), odnaleziono informację o 8495 chorych z działaniami niepożądanymi zgłaszanych podczas terapii produktem leczniczym Xolair. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (41,6% chorych), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (33,1%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (19,4%) i zaburzenia układu nerwowego (18,4%).<sup>32</sup>

Na stronie internetowej FDA odnaleziono wstępny komunikat bezpieczeństwa z dnia 16.07.2009<sup>33</sup> oraz końcowy raport z dnia 26.09.2014<sup>34</sup> dotyczące ryzyka sercowo- i mózgowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem omalizumabu. Eksperti informują o nieznacznie zwiększonym ryzyku problemów sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych wśród pacjentów z astmą leczonych produktem leczniczym Xolair oraz o dodaniu tej informacji do ulotki leku. Na podstawie 5-letniego badania bezpieczeństwa EXCELS stwierdzono nieco wyższy wskaźnik występowania: przemijających ataków niedokrwiennej (TIA), ataków serca, nagłego i niespodziewanego bólu w klatce piersiowej, nadciśnienia płucnego, zakrzepów w płucach i w żyłach. Jednakże, z powodu niedociągnięć w sposobie zaprojektowania badania bezpieczeństwa eksperci nie byli w stanie ostatecznie potwierdzić i określić poziomu ryzyka związanego ze stosowaniem produktu Xolair. W związku z tym przeprowadzono analizę 25 randomizowanych badań klinicznych omalizumabu. Analiza nie wykazała zwiększonego ryzyka sercowo- oraz mózgowo-naczyniowego, ale ze względu na małą liczbę zdarzeń, młody wiek badanej populacji oraz krótki czas obserwacji eksperci nie wyciągnęli definitywnych i ostatecznych wniosków z

analizy. Biorąc pod uwagę 5-letnie badanie bezpieczeństwa oraz analizę badań RCT eksperci FDA postanowili o dodaniu informacji o podwyższonym ryzyku sercowo- i mózgowo-naczyniowym do ulotki leku Xolair.

Dodatkowo wspomniano, iż we wcześniejszych badaniach klinicznych zaobserwowano nieznacznie podwyższone częstości występowania różnego rodzaju nowotworów u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do pacjentów nie przyjmujących tego leku. Analiza 5-letniego badania bezpieczeństwa nie wykazała jednak różnicy w częstości występowania nowotworów pomiędzy tymi grupami. Ze względu na niedociągnięcia w sposobie zaprojektowania badania bezpieczeństwa eksperci nie mogli wykluczyć potencjalnie większego ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów przyjmujących omalizumab, dlatego dodano informację o tym ryzyku do ulotki produktu Xolair.<sup>35</sup>

Odnaleziono także informacje z lipca 2007 roku, w której FDA wskazuje na ryzyko anafilaksji, o objawiającej się skurczem oskrzeli, niedociśnieniem, omdleniem, pokrzywką i/lub obrzękiem gardła i języka po podaniu omalizumabu.<sup>36</sup> Reakcja anafilaktyczna może pojawić się przy pierwszym podaniu leku, ale także stwierdzono przypadki jej występowania nawet po roku regularnego stosowania omalizumabu. Ze względu na ryzyko anafilaksji omalizumab powinien być podawany jedynie w zakładach opieki zdrowotnej pod ścisłym nadzorem. Eksperci wskazują także na konieczność poinformowania pacjenta o możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznej na lek.

Po wprowadzeniu leku na rynek w okresie od czerwca 2003 do grudnia 2006 stwierdzono 124 przypadki anafilaksji przy ekspozycji ok. 57 300 pacjentów (ok. 0,2%). Ze względu na dobrowolne raportowanie zdarzeń niepożądanych, możliwe jest, iż odsetek ten nie odzwierciedla rzeczywistej częstości występowania reakcji anafilaktycznej. Ok. 15% odnotowanych przypadków wymagało hospitalizacji. Czas do wystąpienia reakcji anafilaktycznej był różny i wynosił (udział pacjentów):

- ≤ 30 minut (35%),
- 30 - 60 minut (16%),
- 60 - 90 minut (2%),
- 90 - 120 minut (6%),
- 2 - 6 godzin (5%),
- 6 - 12 godzin (14%),
- 12 - 24 godziny (8%),
- > 24 godziny, do 4 dni (5%),
- nieznaną czas (9%).

Z raportowanych przypadków anafilaksji 39% wystąpiło po pierwszej dawce omalizumabu, 19% po drugiej dawce, pozostałe przypadki reakcji stwierdzono po kolejnych dawkach leku. Jeden przypadek reakcji anafilaktycznej odnotowano po 39 dawkach leku po 3 - miesięcznej przerwie w regularnym stosowaniu omalizumabu (19 miesięcy). U 23 pacjentów, u których odnotowano reakcje anafilaktyczną wznowiono podawanie leku, przy czym wśród 18 z nich ponownie wystąpił podobne objawy. Dodatkowo w przypadku 4

pacjentów, u których stwierdzono jedynie pokrzywkę, po wznowieniu podawania leku wystąpiła reakcja anafilaktyczna.

## 7 WNIOSKI

Omalizumab stosowany jako terapia wspomagająca do optymalnej terapii standardowej w leczeniu pacjentów powyżej 6. roku życia z ciężką astmą alergiczną IgE zależną, pomimo stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów w połączeniu z innymi lekami kontrolującymi astmę charakteryzuje się istotnie wyższą skutecznością od samego BSC oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa.

Wykazano, iż omalizumab istotnie zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, zaostrzeń astmy ogółem oraz ciężkich zaostrzeń astmy. Stwierdzono także znamienne zwiększenie prawdopodobieństwa poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, uzyskania odpowiedzi na leczenie, poprawy objawów choroby oraz poprawy parametru oddechowego FEV<sub>1</sub>. Zaobserwowano także zmniejszenie częstości występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy, wizyt związanych z astmą ogółem oraz hospitalizacji. Ponadto analiza bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie omalizumabu nie różniło się istotnie od BSC pod względem ryzyka wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych, w tym poważnych zdarzeń niepożądanych.

## 8 ANEKS

### 8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności omalizumabu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 14.08.2015.

1.	omalizumab [Supplementary Concept]	883
2.	omalizumab [tiab]	1142
3.	xolair [tiab]	98
4.	#1 or #2 or #3	1299
5.	asthma [tiab]	118151
6.	"asthma"[Mesh]	108389
7.	#5 or #6	142798
8.	#4 and #7	829
9.	"randomized controlled trial" [pt]	393218
10.	"controlled clinical trial" [pt]	89207
11.	randomized [tiab]	352645
12.	placebo [tiab]	168572
13.	"drug therapy" [sh]	1771940
14.	randomly [tiab]	237604
15.	trial [tiab]	401779
16.	groups [tiab]	1516969
17.	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	3633981
18.	#8 and #17	627



## 8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności omalizumabu w bazie EMBASE na dzień 14.08.2015.

1.	omalizumab:ab,ti	2165
2.	xolair:ab,ti	200
3.	#1 OR #2	2187
4.	'asthma':ab,ti	159213
5.	#3 AND #4	1453
6.	'randomized controlled trial'/syn	467792
7.	'controlled clinical trial'/syn	506296
8.	randomized:ab,ti	742988
9.	placebo:ab,ti	221501
10.	randomly:ab,ti	297059
11.	trial:ab,ti	539482
12.	groups:ab,ti	1950937
13.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2904138
14.	#5 AND #13	399
15.	#5 AND #13 AND [embase]/lim	377
16.	#15 AND [humans]/lim	355

### 8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności omalizumabu w bazie Cochrane na dzień 14.08.2015

1.	omalizumab:ti,ab,kw	398
2.	xolair:ti,ab,kw	44
3.	#1 or #2	403
4.	asthma:ti,ab,kw	22391
5.	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9450
6.	#4 or #5	22398
7.	#3 and #6	307
8.	'randomized controlled trial':ti,ab,kw	269037
9.	'controlled clinical trial':ti,ab,kw	253575
10.	'randomized':ti,ab	302452
11.	placebo:ti,ab	155569
12.	'drug therapy':ti,ab	85919
13.	randomly:ti,ab	121281
14.	trial:ti,ab	262034
15.	groups:ti,ab	242943
16.	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	594628
17.	#7 and #16	163

#### 8.4 Strategia wyszukiwania uzupełniającego publikacji dotyczących skuteczności omalizumabu w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 24.11.2015

1.	omalizumab [Supplementary Concept]	911
2.	omalizumab [tiab]	1193
3.	xolair [tiab]	102
4.	#1 or #2 or #3	1354
5.	asthma [tiab]	119711
6.	"asthma"[Mesh]	109287
7.	#5 or #6	144450
8.	#4 and #7	861
9.	"randomized controlled trial" [pt]	399656
10.	"controlled clinical trial" [pt]	89650
11.	randomized [tiab]	360996
12.	placebo [tiab]	170994
13.	"drug therapy" [sh]	1794311
14.	randomly [tiab]	242819
15.	trial [tiab]	411246
16.	groups [tiab]	1544955
17.	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	3692054
18.	#8 and #17	647
19.	#18 Sort by: PublicationDate Filters: Publication date from 2015/01/01	38

## 8.5 Strategia wyszukiwania uzupełniającego publikacji dotyczących skuteczności omalizumabu w bazie EMBASE na dzień 24.11.2015

1.	omalizumab:ab,ti	2298
2.	xolair:ab,ti	209
3.	#1 OR #2	2320
4.	'asthma':ab,ti	165307
5.	#3 AND #4	1546
6.	'randomized controlled trial'/syn	482452
7.	'controlled clinical trial'/syn	515903
8.	randomized:ab,ti	487402
9.	placebo:ab,ti	226299
10.	randomly:ab,ti	305052
11.	trial:ab,ti	555587
12.	groups:ab,ti	1998091
13.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	2976645
14.	#5 AND #13	428
15.	#5 AND #13 AND [embase]/lim	406
16.	#15 AND [humans]/lim	383
17.	#16 AND [1-1-2015]/sd	64

## 8.6 Strategia wyszukiwania uzupełniającego publikacji dotyczących skuteczności omalizumabu w bazie Cochrane na dzień 24.11.2015

1.	omalizumab:ti,ab,kw	410
2.	xolair:ti,ab,kw	46
3.	#1 or #2	415
4.	asthma:ti,ab,kw	22674
5.	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	9470
6.	#4 or #5	22681
7.	#3 and #6	316
8.	'randomized controlled trial':ti,ab,kw	276712
9.	'controlled clinical trial':ti,ab,kw	260808
10.	'randomized':ti,ab	309203
11.	placebo:ti,ab	158068
12.	'drug therapy':ti,ab	87336
13.	randomly:ti,ab	123702
14.	trial:ti,ab	268402
15.	groups:ti,ab	247834
16.	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	606852
17.	#7 and #16	171
18.	#17 Publication Year from 2014, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials, Methods Studies, Technology Assessments, Economic Evaluations and Cochrane Groups	22

## 8.7 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma po średnich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie Jadad 1996.<sup>37</sup>

**8.8 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).**

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg Wytocznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Parametr	Badanie		Badanie	
	OMA	K	OMA	K
Płeć, mężczyźni n (%)				
Wiek, lata				
Waga, kg				
Czas trwania choroby, lata				
FEV1, % wartości należnej				
Odwrotność FEV1, %				
Całkowite IgE, IU/ml				
Poranne PEF, l/min				
Dawka ICS, µg/d				
Dozna objawów wg Wasserfallen				
AQLQ				
Całkowita ocena nasilenia objawów				
<b>Kontrola objawów astmy</b>				
liczba hospitalizacji w ciągu roku				
liczba nocyspędzonych w szpitalu w ciągu roku				
hospitalizacje D10M, n (%)				
≥ 1 hospitalizacja w ciągu roku, n (%)				
liczba wizyt na oddziale ratunkowym w ciągu roku				



Parametr	Badanie		Badanie	
	OMA	K	OMA	K
≥ 1 wizyta na oddziale ratunkowym w ciągu roku, n (%)				
liczba wizyt PIZ w ciągu roku				
≥ 1 nieplanowana wizyta u lekarza w ciągu roku				
absenteizm w szkole/pracy w ciągu roku, dni				
liczba zaostrzeń w ciągu roku				
liczba podań leków ratunkowych dziennie				
przyjście DCS w ciągu roku, n (%)				
liczba przyjęć DCS w ciągu roku				
wspomagana wentylacja, n (%)				

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Omalizumab			Kontrola			IRR (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			

Badanie	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	

## 8.9 Zestawienie badań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej dotyczących omalizumabu

Kod badania	Przypis
Castro-Rodriguez 2015	Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ, Rodriguez-Martinez CE. Principal findings of systematic reviews for chronic treatment in childhood asthma. <i>J Asthma</i> 2015;52:407-416.
Lai 2015	Lai T, Wang S, Xu Z et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. <i>Sci Rep</i> 2015;5:8191.
McKeage 2013	McKeage K. Omalizumab: A review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. <i>Drugs</i> 2013;73:1197-1212
Norman 2013	Norman G, Faria R, Paton F et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: A systematic review and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment</i> 2013;17
Normansell 2014	Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2014;1:CD003559
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. <i>Chest</i> 2011;139:28-35.
Rodrigo 2015	Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. <i>Pediatr Allergy (immunol)</i> 2015.

## 8.10 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przypis	Powód odrzucenia
Belliveau 2005	Belliveau PP. Omalizumab: a monoclonal anti-IgE antibody. <i>MedGenMed</i> 2005;7:27	abstrakt konferencyjny
Bergthath 2014	Bergthath E, Hwa OS, Bousquet J et al. Systematic review of observational studies and RCTS of omalizumab in severe persistent allergic asthma and meta-analysis feasibility assessment. <i>Value in health</i> 2014;17:A589	abstrakt konferencyjny
Caminati 2015	Caminati M, Senna G, Guerriero M et al. Omalizumab for severe allergic asthma in clinical trials and real-life studies: What we know and what we should address. <i>Publinary Pharmacology and Therapeutics</i> 2015;31:28-35	porównanie badań RCT i real-life pod względem populacji włączonych do badań, wyników badań; brak jednak analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii omalizumabem, publikacja skupia się na różnicach pomiędzy dwoma rodzajami badań
Chapman 2006	Chapman KR, Cartier A, Hebert J, McIvor RA, Schellenberg RR. The role of omalizumab in the treatment of severe allergic asthma. <i>Can Respir J</i> 2006;13 Suppl B:1B-9B.	brak cech przeglądu systematycznego, tylko 1 baza danych
di Domenico 2011	di DM, Bisogno A, Polverino M, de RC, Ricci V, Cappasso A. Xolair in asthma therapy: an overview. <i>Inflamun Allergy Drug Targets</i> 2011;10:2-12.	brak cech przeglądu systematycznego
Graham 2015	Graham LM, Eid N. The impact of asthma exacerbations and preventive strategies. <i>Curr Med Res Opin</i> 2015;31:825-835	brak cech przeglądu systematycznego
Hayden 2007	Hayden ML. Immunoglobulin E-mediated airway inflammation is active in most patients with asthma. <i>J Am Acad Nurse Pract</i> 2007;19:439-449.	brak cech przeglądu systematycznego
Hendeles 2007	Hendeles L, Sorkness CA. Anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma. <i>Ann Pharmacother</i> 2007;41:1397-1410	brak cech przeglądu systematycznego, tylko 1 baza danych
Mai 2013	Mai L, Sun R-F, Li W-M. Effectiveness and safety of omalizumab in treating allergy bronchial asthma: A systematic review. <i>Chinese Journal of Evidence-Based Medicine</i> 2013;13:709-716.	język chiński
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. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2006;96:316-326	data publikacji

Kod badania	Przypis	Powód odrzucenia
Romano 2015	Romano C. Omalizumab therapy for children and adolescents with severe allergic asthma. Expert Review of Clinical Immunology 2015;11:1309-1319.	brak cech przeglądu systematycznego
Tan 2011	Tan RA, Corren J. Safety of omalizumab in asthma. Expert Opin Drug Saf 2011;10:463-471.	brak cech przeglądu systematycznego
Walker 2003	Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003;CD003559	aktualizacja w Normansell 2014
Walker 2004	Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD003559	aktualizacja w Normansell 2014
Walker 2006	Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD003559.	aktualizacja w Normansell 2014

## 8.11 Zestawienie badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej dotyczących omalizumabu

Kod badania	Akronim	Publikacja	Podtyp badania*
Ayres 2004	ETOPA	Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. <i>Allergy</i> 2004;59:701-708.	IIA
Bousquet 2011	EXALT	Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E et al. Persistence of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. <i>Allergy</i> 2011;66:671-67	IIA
Chanez 2010	-	Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G et al. Omalizumab-induced decrease of Fc $\epsilon$ RI expression in patients with severe allergic asthma. <i>Respiratory medicine</i> 2010;104:1608-1617	IIA
Hanania 2011	EXTRA	Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. <i>Annals of internal medicine</i> 2011;154:573-582	IIA
Hoshino 2012	-	Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. <i>Respiration; international review of thoracic diseases</i> 2012;83:520-528	IIA
Humbert 2005	INNOVATE	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. <i>Allergy</i> 2005;60:309-316.	IIA
Humbert 2008	INNOVATE	Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. <i>Allergy</i> 2008;63:592-596	IIA
Kulus 2010	-	Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler TA, Fernandez VC, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. <i>Current medical research and opinion</i> 2010;26:1285-1293	IIA
Lanier 2009	-	Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane L, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. <i>Journal of allergy and clinical immunology</i> 2009;124:1210-1216.	IIA
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. <i>Respiratory medicine</i> 2008;102:1371-1378	IIA

Rubin 2012	QUALITY	Rubin AS, Souza MA, Andrade LM, Ferreira F, Honda A, Matoso TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study [QUALITY]. <i>Journal of asthma</i> 2012;49:288-293	IIA
Siergiejko 2011	EXALT	Siergiejko Z, wiebocka E, Smith N et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. <i>Current medical research and opinion</i> 2011;27:2223-2228.	IIA
Teach 2015	PROSE	Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorokness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, Wildfire JJ, Gergen PJ, Cohen RT, Pongracic JA, Kerchner CM, Khurana Hershey GK, Gruchalla RS, Liu AH, Zoratti EM, Kattan M, Grindle KA, Gern JE, Busse WW, Szefer SJ. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2015 Oct 23. pii:S0091-6749(15)01342-1	IIA
* wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych z 2009 r., Tab. 4			

## 8.12 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przypis	Powód odrzucenia
Antonova 2014	Antonova J, Trzaskoma B, Raimundo K, Solari P, Zazzali J. Longitudinal change in asthma symptom control in patients who continued vs. discontinued omalizumab: Results from the xport study. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2014;113:A37.	abstrakt konferencyjny
Bardelas 2012	Bardelas J, Figliomeni M, Kianifard F, Meng X. A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the effect of omalizumab on asthma control in patients with persistent allergic asthma. <i>Journal of asthma</i> 2012;49:144-152.	nieodpowiednia populacja, chorzy otrzymujący średnie dawki ICS + LABA, pacjenci z astmą umiarkowaną do ciężkiej, brak oddzielnych wyników dla pacjentów z ciężką astmą
Berger 2003	Berger W, Gupta N, McAlary M, Fowler TA. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology</i> 2003;91:182-188.	nieodpowiednia populacja, chorzy otrzymujący średnie dawki ICS + LABA, pacjenci z astmą umiarkowaną do ciężkiej, brak oddzielnych wyników dla pacjentów z ciężką astmą
Bousquet 2004	Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. <i>Chest</i> 2004;125:1378-1386.	wspólna analiza wyników z 2 badań (Busse 2001, Soler 2001)
Bousquet 2014	Bousquet J, Humbert M, Rao S, Pethe A, Manga V. Omalizumab reduces asthma exacerbations among responders at 28 weeks: The INNOVATE study. <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2014;69:519	abstrakt konferencyjny
Buhl 2002	Buhl R, Soler M, Matz J et al. Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. <i>The European respiratory journal</i> 2002;20:73-78.	faza przedłużona badania Soler 2001, nieodpowiednia populacja, chorzy otrzymujący średnie i wysokie dawki ICS, pacjenci z astmą umiarkowaną do ciężkiej, brak oddzielnych wyników dla pacjentów z ciężką astmą
Buhl 2002a	Buhl R, Hanf C, Soler M et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. <i>The European respiratory journal</i> 2002;20:1088-1094	wyniki dotyczące jakości życia pacjentów z badania Soler 2001
Busse 2001	Busse W, Corren J, Lanier BQ et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. <i>Journal of allergy and clinical immunology</i> 2001;108:184-190.	nieodpowiednia populacja, pacjenci z ciężką astmą, ale otrzymujący średnie dawki ICS
Busse 2011	Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. <i>The New England journal of medicine</i> 2011;364:1005-1015.	nieodpowiednia populacja, jedynie ok. połowa pacjentów z ciężką astmą, brak oddzielnych wyników dla tej populacji
Busse 2014	Busse W, Trzaskoma B, Omachi T et al. Evaluating omalizumab persistency of response after long-term therapy	abstrakt konferencyjny



Kod badania	Przypis	Powód odrzucenia
	(EXPORT). European Respiratory Journal 2014;44 SUPPL. 58. Date of Publication.	
Condemi 2010	Condemi JJ, Hamilos DL, Hanania NA et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with moderate-to-severe persistent asthma poorly controlled on high-dose inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists results of a phase IIIB randomized controlled trial. American journal of respiratory and critical care medicine 2010;181	abstrakt konferencyjny
Corren 2011	Corren J, Wood RA, Patel D et al. Effects of omalizumab on changes in pulmonary function induced by controlled cat room challenge. Journal of allergy and clinical immunology 2011;127:398-405	nieodpowiednia populacja, chorzy z umiarkowaną astmą z uczuleniem na kocią alergeny kocię
Cruz 2007	Cruz AA, Lima F, Sarinho E et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. Clinical and experimental allergy 2007;37:197-207	nieodpowiednia populacja: pacjenci z astmą równocześnie zarażeni chorobą pasożytniczą lub z wysokim ryzykiem zarażenia
Djukanovic 2013	Djukanovic R, Wilson SJ, Castro M et al. Omalizumab in allergic eosinophilic asthma and lung eosinophil numbers: A 78-week randomized controlled trial. European Respiratory Journal 2013;42 SUPPL. 57. Date of Publication	abstrakt konferencyjny
Finn 2003	Finn A, Gross G, Bavel J et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. Journal of allergy and clinical immunology 2003;111:278-284.	nieodpowiednia populacja, pacjenci z ciężką astmą, ale otrzymujący średnie dawki ICS
Garcia 2013	Garcia G, Magnan A, Chiron R et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. Chest 2013;144:411-419.	nieodpowiednia populacja, pacjenci z astmą nieatopową
Gauvreau 2014	Gauvreau GM, Boulet LP, Leigh R et al. Late-breaking abstract: Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting the allergen-induced early asthmatic response. European Respiratory Journal 2014;44.	abstrakt konferencyjny
Gauvreau 2015	Gauvreau GM, Boulet L-P, Leigh R et al. A predictive model for determining the efficacy of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting the allergen-induced early asthmatic response. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2015;191 Meeting Abstracts.	abstrakt konferencyjny
Gevaert 2013	Gevaert P, Cahus L, Zele T et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. Journal of allergy and clinical immunology 2013;131:110-116	nieodpowiednia populacja, pacjenci z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych i polipami nosa z towarzyszącą astmą (zarówno alergiczną, jak i niealergiczną), brak określenia stopynia

Kod badania	Przypis	Powód odrzucenia
		ciężkości astmy, brak oddzielnych wyników dla pacjentów z ciężką astmą
Hanania 2013	Hanania NA, Wenzel S, Rosén K et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 2013;187:804-811.	analiza biomarkerów u pacjentów z badania EXTRA
Hendales 2015	Hendales L, Khan YR, Shuster JJ, Chesrown SE, Abu-Hasan M. Omalizumab therapy for asthma patients with poor adherence to inhaled corticosteroid therapy. <i>Annals of Allergy, Asthma and Immunology</i> 2015;114:58-62.	nieodpowiednia populacja, brak informacji o stopniu ciężkości astmy, pacjenci wykazujący złą adhezencję (zrealizowane mniej niż 50% recept na ICS)
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. <i>Clinical and experimental allergy</i> 2004;34:632-638	nieodpowiednia populacja, pacjenci z ciężką astmą otrzymujący wysoką dawkę ICS, mniej niż połowa chorych przyjmowała LABA, brak możliwości oceny wyników dla grupy pacjentów z ciężką astmą przyjmujących leczenie stopnia 4.
Johansson 2009	Johansson SG, Nopp A, Oman H et al. The size of the disease relevant IgE antibody fraction in relation to 'total-IgE' predicts the efficacy of anti-IgE (Xolair) treatment. <i>Allergy</i> 2009;64:1472-1477.	nieodpowiednia populacja, pacjenci z alergicznym nieżytym nosa i spojówek lub astmą, brak oddzielnych wyników dla pacjentów z astmą, brak określenia stopnia ciężkości astmy
Karpel 2010	Karpel J, Massanari M, Geba GP, Kianifard F, Inhaber N, Zeldin RK. Effectiveness of omalizumab in reducing corticosteroid burden in patients with moderate to severe persistent allergic asthma. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology</i> 2010;105:465-470.	wspólna analiza wyników z 2 badań (Busse 2001, Soler 2001)
Kopp 2002	Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F et al. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2002;110:728-735	nieodpowiednia populacja, dzieci z sezonowym alergicznym nieżytem nosa
Kopp 2009	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. <i>Clinical and experimental allergy</i> 2009;39:271-279	nieodpowiednia populacja, z badania wykluczeni pacjenci z ciężką astmą
Kornmann 2014	Kornmann O, Watz H, Fuhr R, Krug N, Erpenbeck VJ, Kaiser G. Omalizumab in patients with allergic (IgE-mediated) asthma and IgE/bodyweight combinations above those in the initially approved dosing table. <i>Pulmonary Pharmacology and Therapeutics</i> 2014;28:149-153	nieodpowiednia populacja, pacjenci z astmą łagodną do umiarkowanej

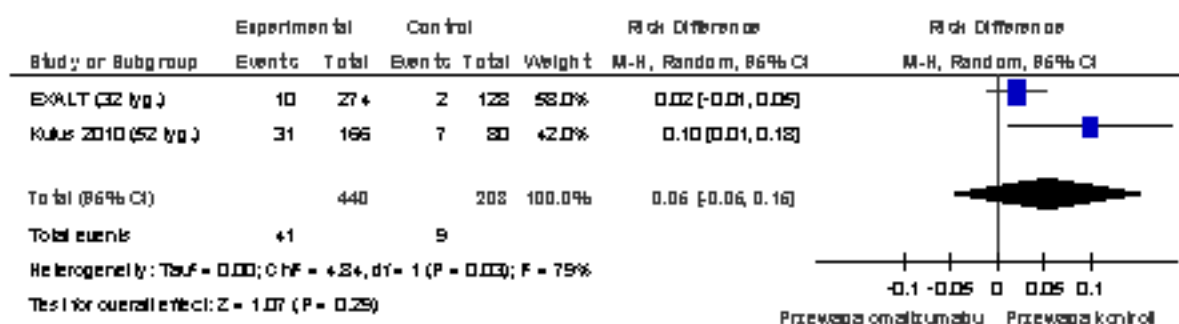
Kod badania	Przypis	Powód odrzucenia
Lanier 2003	Lanier BQ, Corren J, Lunry W, Liu J, Fowler TA, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. <i>Annals of allergy, asthma &amp; immunology</i> 2003;91:154-159	wyniki długookresowej obserwacji pacjentów z badania Busse 2001, nieodpowiednia populacja, pacjenci z ciężką astmą, ale otrzymujący średnie dawki ICS
Lemanske 2002	Lemanske RF, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler TA, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. <i>Pediatrics</i> 2002;110:e55.	wyniki dotyczące jakości życia pacjentów z badania Milgrom 2001, nieadekwatna populacja, brak informacji o stopniu ciężkości astmy, pacjenci otrzymujący średnie lub wysokie dawki ICS (większość średnie)
Li 2014	Li J, Kang J, Canvin J et al. Omalizumab improves quality of life and asthma control in chinese patients with moderate-to-severe asthma: A randomized phase III study. <i>Respirology</i> 2014;19 SUPPL. 3:2.	abstrakt konferencyjny
Manga 2015	Manga V, Erpenbeck VJ, Rao S. Relationship of response to omalizumab and baseline FeNO: Results from a posthoc analysis of EXALT study. <i>Allergy</i> 2015;70.	abstrakt konferencyjny
Massanari 2009	Massanari M, Kianifard F, Zeldin RK, Geba GP. Efficacy of omalizumab in cat-allergic patients with moderate-to-severe persistent asthma. <i>Allergy and asthma proceedings</i> 2009;30:534-539.	wspólna analiza wyników z 2 badań (Busse 2001, Soler 2001)
Massanari 2010	Massanari M, Nelson H, Casale T et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. <i>Journal of allergy and clinical immunology</i> 2010;125:383-389.	nieodpowiednia populacja, chorzy z przynajmniej umiarkowaną astmą, brak wyników dla subgrupy pacjentów z ciężką astmą
Milgrom 2001	Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). <i>Pediatrics</i> . 2001; 108(2).	nieodpowiednia populacja, brak informacji o stopniu ciężkości astmy, pacjenci otrzymujące średnie lub wysokie dawki GSK (większość średnie), brak informacji o przyjmowaniu LABA, stabilna astma
Milgrom 2011	Milgrom H, Fowler TA, Vidaurre CF, Jayawardene S. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. <i>Current medical research and opinion</i> 2011;27:163-169	wspólna analiza wyników z 2 badań (Milgrom 2001, Lanier 2009), nieadekwatna populacja, brak wyników dla subgrupy pacjentów z ciężką astmą
Miller 2009	Miller DP, Tom G, Rasouliyan L, Chippys B. Patient-reported outcomes among omalizumab and salmeterol/fluticasone combination therapy patients. <i>J Asthma</i> 2009;46:179-185.	brak randomizacji
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. <i>Respirology</i> 2009;14:1156-1165.	nieodpowiednia populacja, pacjenci z astmą umiarkowaną do ciężkiej, przyjmujący średnie i wysokie dawki ICS

Kod badania	Przypis	Powód odrzucenia
Ohta 2010	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. <i>Allergology International</i> 2010;59:167-174.	nieodpowiednia populacja, pacjenci z astmą umiarkowaną do ciężkiej, przyjmujący średnie i wysokie dawki ICS
Panahloo 2009	Panahloo Z, Casale T, Massanari M et al. Effect of pre-treatment with omalizumab with or without antihistamines on the tolerability of immunotherapy in patients with asthma inadequately controlled with inhaled corticosteroids. <i>Allergy</i> 2009;64.	abstrakt konferencyjny
Pasha 2014	Pasha MA, Jourdh'euil D, Jourdh'euil F et al. The effect of omalizumab on small airway inflammation as measured by exhaled nitric oxide in moderate-to-severe asthmatic patients. <i>Allergy and asthma proceedings</i> 2014;35:241-249.	nieodpowiednia populacja, pacjenci z astmą umiarkowaną do ciężkiej, brak informacji o dawkowaniu ICS
Rensen 2009	Rensen EL, Evertse CE, Schadewijk WA et al. Eosinophils in bronchial mucosa of asthmatics after allergen challenge: effect of anti-IgE treatment. <i>Allergy</i> 2009;64:72-80.	nieodpowiednia populacja, brak informacji o stopniu ciężkości astmy, pacjenci stosujący jedynie SABA
Siergiejko 2010	Siergiejko Z, Źwiebocka E, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Omalizumab reduces health care resource utilization in adults and adolescents (3% $\leq$ 12 years) with uncontrolled severe allergic asthma. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 2010;181.	abstrakt konferencyjny
Silkoff 2004	Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RC, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody. <i>Pediatrics</i> 2004;113:e308-e312.	nieodpowiednia populacja, pacjenci z astmą umiarkowaną do ciężkiej
Soler 2001	Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. <i>Eur Respir J</i> 2001; 18: 254-261.	nieodpowiednia populacja, chorzy otrzymujący średnie i wysokie dawki ICS, pacjenci z astmą umiarkowaną do ciężkiej, brak oddzielnych wyników dla pacjentów z ciężką astmą
Sthoeger 2007	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. <i>Israel Medical Association journal</i> 2007;9:472-475.	subpopulacja pacjentów z badania INNOVATE pochodzących z Izraela
Townley 2011	Townley R, Jourdh'euil D, Jourdh'euil F et al. The effects of omalizumab on bronchial and alveolar airway inflammation as measured by exhaled nitric oxide (eno) in moderate to severe asthmatics. <i>American journal of respiratory and critical care medicine</i> 2011;183.	abstrakt konferencyjny
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	nieodpowiednia populacja, pacjenci z astmą umiarkowaną do ciężkiej i nieżyt nosa

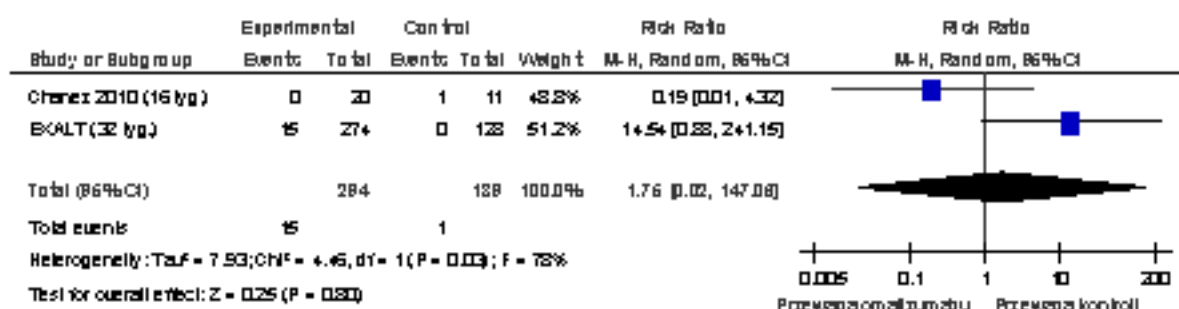
Kod badania	Przypis	Powód odrzucenia
	asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. Allergy 2004;59:709-717	
Wahn 2009	Wahn U, Martin C, Freeman P, Blogg M, Jimenez P. Relationship between pretreatment specific IgE and the response to omalizumab therapy. Allergy 2009;64:1780-1787	Nieodpowiedni rodzaj badania – analiza dodatkowa dla badania INNOVATE, w której oceniano relacje pomiędzy wyjściowym stężeniem IgE a odpowiedzią na terapię omalizumabem.
Zakaria 2013	Zakaria M, Abu HS, Abu HA, Ahmed M. The effect of omalizumab in treatment of inadequate controlled severe persistent asthma patient. Chest 2013;144	abstrakt konferencyjny
Zielen 2013	Zielen S, Lieb A, Motte S et al. Omalizumab protects against allergen-induced bronchoconstriction in allergic (immunoglobulin E-mediated) Asthma. International archives of allergy and immunology 2013;160:102-110	nieodpowiednia populacja, brak informacji o stopniu ciężkości astmy, pacjenci otrzymujący niskie dawki ICS

## 8.13 Wykresy metaanaliz charakteryzujących się bardzo dużą heterogenicznością (>75%)

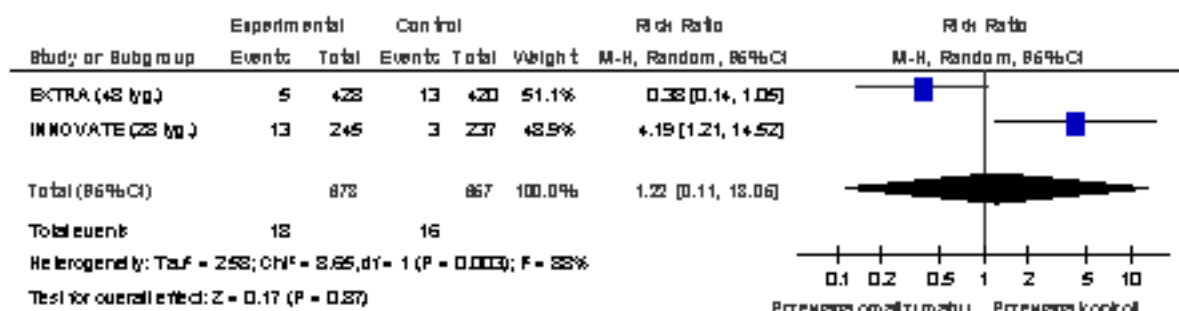
Ryc. 58 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; gorączka (miara RD)



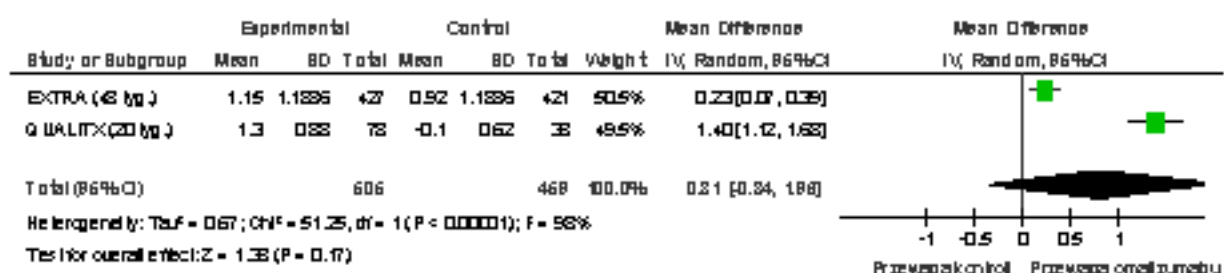
Ryc. 59 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; ból stawów



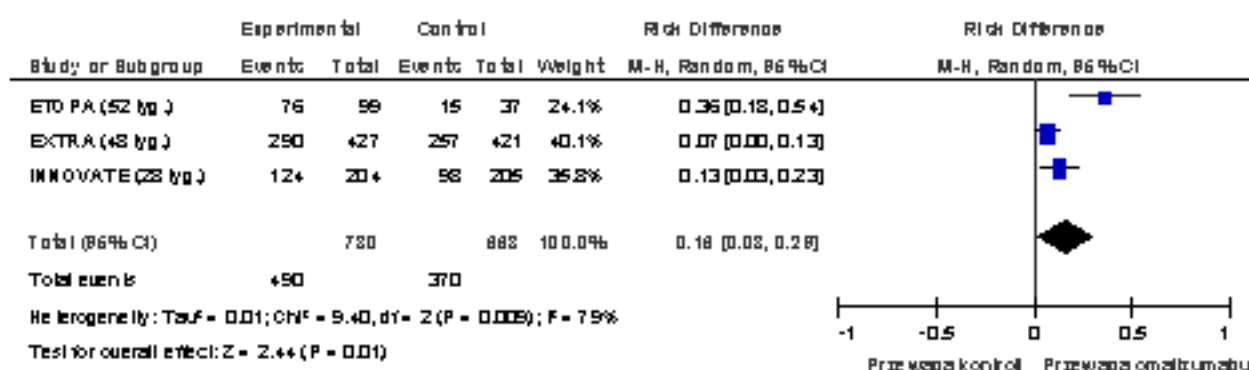
Ryc. 60 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą; reakcja w miejscu podania



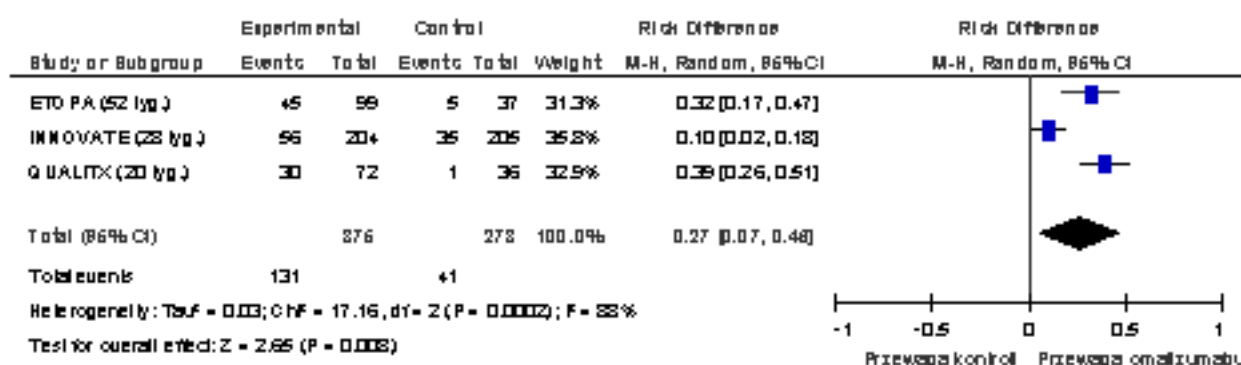
Ryc. 61 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: AQLQ – ogólny wynik



Ryc. 62 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia (poprawa AQLQ ≥ 0,5 punktu) (miara RD)



Ryc. 63 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odsetek pacjentów z poprawą AQLQ ≥ 1,5 punktu (miara RD)



## 8.14 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 14.08.2015 Aktualizacja przeglądu: 24.11.2015
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego <sup>1</sup>
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego <sup>1</sup>
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 3.4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1, 8.9
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.3
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Dobór komparatorów w Analizie problemu decyzyjnego <sup>1</sup> Rozdział 2.4.2
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2, 8.11
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1, 8.2, 8.3
opis procesu selekcji badań w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu	Rozdział 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.5, 4.2.6
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku	Rozdział 6.3.2
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-



## SPIS TABEL

Tab. 1 Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej w całkowitej populacji włączonej do analizy oraz w populacji dzieci w wieku 6-12 lat.....	20
Tab. 2. Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.....	25
Tab. 3. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego.....	27
Tab. 4. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych ADTM 2009.....	29
Tab. 5 Zestawienie wyników i wniosków z odnalezionych opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu astmy – przeglądy systematyczne i metaanalizy.....	32
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej.....	42
Tab. 7. Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej: według skali Jada d oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	47
Tab. 8. Porównanie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z poszczególnych badań klinicznych dotyczących omalizumabu.....	51
Tab. 9. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań włączonych do opracowania (OMA – omalizumab, K – kontrola).....	56
Tab. 10 Procentowy udział chorych na astmę przyjmujących poszczególne grupy leków w badaniach omalizumabu (.,-., oznacza brak dostępnych danych, OMA – omalizumab, K – kontrola).....	59
Tab. 11 Opis metod pomiaru punktów końcowych w badaniach omalizumabu.....	60
Tab. 12. Porównanie punktów końcowych badań włączonych do przeglądu systematycznego.....	63
Tab. 13 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: częstość klinicznie istotnych zaostrzeń.....	68
Tab. 14 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: klinicznie istotne zaostrzenie astmy.....	69
Tab. 15 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: zaostrzenie astmy.....	70
Tab. 16 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: liczba zaostrzeń astmy.....	71
Tab. 17 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: częstość ciężkich zaostrzeń astmy.....	72
Tab. 18 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: ciężkie zaostrzenie astmy.....	72
Tab. 19 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: co najmniej jedno zaostrzenie związane z infekcją wirusową (PRO SE).....	74
Tab. 20 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: zaostrzenie astmy w zależności od wystąpienia zaostrzenia w fazie wstępnej badania (PRO SE).....	75
Tab. 21 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: zaostrzenie astmy w zależności od charakterystyki pacjentów (PRO SE).....	75
Tab. 22 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: jakość życia wg kwestionariusza AQLQ.....	77
Tab. 23 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: jakość życia wg kwestionariusza Mini – AQLQ w populacji pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem (ETOPA).....	79

Tab. 24 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia (poprawa AQLQ $\geq$ 0,5 punktu) .....	79
Tab. 25 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odsetek pacjentów z poprawą AQLQ $\geq$ 1 punkt .....	80
Tab. 26 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odsetek pacjentów z poprawą AQLQ $\geq$ 1,5 punktu .....	82
Tab. 27 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odpowiedź na leczenie wg GETE .....	83
Tab. 28 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odpowiedź na leczenie wg GETE w 16 tygodniu oraz 16 i 32 tygodniu badania (EXALT) .....	85
Tab. 29 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: ocena stopnia skuteczności leczenia wg GETE .....	87
Tab. 30 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: trwałość odpowiedzi na leczenie lub braku odpowiedzi na leczenie wg GETE w 16 i 32 tygodniu badania (EXALT) .....	91
Tab. 31 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: składowe części ADRI .....	92
Tab. 32 Porównanie skuteczności omalizumabu w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie z kontrolą: składowe części ADRI .....	92
Tab. 33 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: częstość wizyt związanych z astmą .....	94
Tab. 34 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: wizyty związane z astmą (INNOVATE) .....	95
Tab. 35 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: zmiana liczby niezaplanowanych wizyt lekarskich (Chanez 2010) .....	96
Tab. 36 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: poprawa objawów choroby wg kwestionariusza Wasserfallen (ETOPA) .....	96
Tab. 37 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: poprawa objawów choroby wg skali TASS (EXTRA) .....	97
Tab. 38 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: dni bez objawów/z kontrolą objawów astmy (INNOVATE) .....	98
Tab. 39 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: dni z objawami astmy w ciągu tygodnia (Chanez 2010) .....	98
Tab. 40 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: dni z objawami astmy w ciągu dwóch tygodni (PROSE) .....	99
Tab. 41 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: nieobecność w szkole i pracy (Chanez 2010) .....	99
Tab. 42 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: nieobecność w szkole (PROSE) .....	100
Tab. 43 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: upośledzenie codziennej aktywności (Chanez 2010) .....	100
Tab. 44 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: wybudzenia nocne (Chanez 2010) .....	100
Tab. 45 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: wybudzenia nocne (EXALT) .....	101
Tab. 46 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: akceptowalna/optymalna kontrola astmy wg ANAES (Chanez 2010) .....	101
Tab. 47 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: kontrola astmy wg kwestionariusza ACQ (EXALT) .....	102
Tab. 48 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: kontrola astmy wg ACT i CACT (PROSE) .....	103

Tab. 49 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: bezwzględna zmiana FEV <sub>1</sub> (l) .....	103
Tab. 50 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odsetek należnej FEV <sub>1</sub> .....	104
Tab. 51 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: poranne PEF .....	105
Tab. 52 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: FEV <sub>1</sub> /FVC*100 .....	106
Tab. 53 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: dzienna zmiana zużycia albuterolu (EXTRA) .....	106
Tab. 54 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: liczba ratunkowych podań SABA/tydzień (Chanaz 2010) .....	107
Tab. 55 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: zmiana dawkowania doustnych kortykosteroidów po 32 tygodniach terapii (Siergiejko 2011) .....	108
Tab. 56 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: zmiana zużycia doustnych kortykosteroidów w ciągu 32 tygodni terapii (Siergiejko 2011) .....	108
Tab. 57 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: ocena punktów końcowych badania EXALT w populacji pacjentów wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami .....	109
Tab. 58 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane .....	112
Tab. 59 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: poważne zdarzenia niepożądane .....	113
Tab. 60 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: poważne zdarzenia niepożądane związane z zaostrzeniem astmy .....	114
Tab. 61 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: poważne zdarzenia niepożądane niezwiązane z astmą .....	114
Tab. 62 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zdarzenie niepożądane związane z leczeniem .....	114
Tab. 63 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia .....	115
Tab. 64 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: poważne zdarzenie niepożądane niezwiązane z astmą prowadzące do rezygnacji z leczenia .....	116
Tab. 65 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: rezygnacja z leczenia z powodu zaostrzenia astmy .....	117
Tab. 66 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: rezygnacja z leczenia z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy .....	117
Tab. 67 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: poważne zaostrzenie astmy .....	118
Tab. 68 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zgon związany z leczeniem .....	118
Tab. 69 Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów narządów .....	120
Tab. 70 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zapalenie nosogardła .....	125
Tab. 71 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zapalenie zatok .....	126
Tab. 72 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: ostre zapalenie zatok .....	127
Tab. 73 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zapalenie oskrzeli .....	127
Tab. 74 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zapalenie gardła .....	128
Tab. 75 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: paciorkowcowe zapalenie gardła .....	129
Tab. 76 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zakażenie dróg oddechowych .....	129

---

Tab. 77 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zakażenie dolnych dróg oddechowych.....	129
Tab. 78 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zakażenie górnych dróg oddechowych.....	130
Tab. 79 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.....	131
Tab. 80 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych.....	132
Tab. 81 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: ból głowy.....	133
Tab. 82 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: kaszel.....	134
Tab. 83 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: wymioty.....	134
Tab. 84 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: grypa.....	135
Tab. 85 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: gorączka.....	136
Tab. 86 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: ból pleców.....	137
Tab. 87 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: ból stawów.....	138
Tab. 88 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: ból w nadbrzuszu.....	138
Tab. 89 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: pokrzywka.....	139
Tab. 90 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: reakcja w miejscu podania.....	139
Tab. 91 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: refluks żołądkowo-przełykowy.....	140
Tab. 92 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: rak.....	140
Tab. 93 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: reakcja anafilaktyczna.....	141
Tab. 94 Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: inne zdarzenia niepożądane raportowane tylko w jednym badaniu.....	142
Tab. 95 Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej w całkowitej populacji włączonej do analizy oraz w populacji dzieci w wieku 6-12 lat.....	152

## SPIS RYCIN

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa omalizumabu w ciężkiej astmie alergicznej (diagram PRISMA).....	39
Ryc. 2 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania uzupełniającego i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa omalizumabu w ciężkiej astmie alergicznej (diagram PRISMA).....	40
Ryc. 3 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: częstość klinicznie istotnych zaostrzeń.....	68
Ryc. 4 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zaostrzenie astmy (miara RR).....	70
Ryc. 5 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zaostrzenie astmy (miara RD).....	70
Ryc. 6 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: brak zaostrzeń astmy (liczba zaostrzeń=0).....	71
Ryc. 7 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: częstość ciężkich zaostrzeń astmy.....	72
Ryc. 8 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: ciężkie zaostrzenia astmy (miara RR).....	73
Ryc. 9 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: ciężkie zaostrzenia astmy (miara RD).....	73
Ryc. 10 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy w badaniu EXTRA.....	74
Ryc. 11 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia (poprawa AQLQ $\geq$ 0,5 punktu) (miara RR).....	80
Ryc. 12 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odsetek pacjentów z poprawą AQLQ $\geq$ 1 punkt (miara RR).....	81
Ryc. 13 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odsetek pacjentów z poprawą AQLQ $\geq$ 1 punkt (miara RD).....	81
Ryc. 14 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odsetek pacjentów z poprawą AQLQ $\geq$ 1,5 punktu (miara RR).....	82
Ryc. 15 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odpowiedź na leczenie wg GETE – ocena badacza (miara RR).....	84
Ryc. 16 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odpowiedź na leczenie wg GETE – ocena badacza (miara RD).....	84
Ryc. 17 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odpowiedź na leczenie wg GETE – ocena pacjenta (miara RR).....	84
Ryc. 18 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odpowiedź na leczenie wg GETE – ocena pacjenta (miara RD).....	85
Ryc. 19 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: umiarkowana skuteczność leczenia wg GETE (ocena badacza).....	89
Ryc. 20 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: umiarkowana skuteczność leczenia wg GETE (ocena pacjenta).....	89
Ryc. 21 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: niska skuteczność leczenia/pogorszenie astmy wg GETE (ocena badacza) (miara RR).....	89

Ryc. 22 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: niska skuteczność leczenia/pogorszenie astmy wg GETE (ocena badacza) (miara RD) .....	90
Ryc. 23 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: niska skuteczność leczenia/pogorszenie astmy wg GETE (ocena pacjenta).....	90
Ryc. 24 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: wizyty związane z astmą ogółem .....	94
Ryc. 25 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: hospitalizacje .....	95
Ryc. 26 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odsetek należnej FEV <sub>1</sub> .....	105
Ryc. 27 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: co najmniej jedno zdarzenie niepożądane .....	112
Ryc. 28 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: poważne zdarzenia niepożądane.....	113
Ryc. 29 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia (miara RR).....	115
Ryc. 30 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane prowadzące do rezygnacji z leczenia (miara RD) .....	116
Ryc. 31 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: rezygnacja z leczenia z powodu zastrzenia astmy .....	117
Ryc. 32 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zgon związany z leczeniem.....	118
Ryc. 33 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej.....	123
Ryc. 34 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania.....	123
Ryc. 35 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zaburzenia oka.....	123
Ryc. 36 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.....	124
Ryc. 37 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zaburzenia układu nerwowego .....	124
Ryc. 38 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zaburzenia układu pokarmowego .....	124
Ryc. 39 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów – zakażenia i zarażenia pasożytnicze.....	125
Ryc. 40 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zapalenie nosogardła .....	126
Ryc. 41 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zapalenie zatok.....	127
Ryc. 42 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zapalenie oskrzeli .....	128
Ryc. 43 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zakażenie dolnych dróg oddechowych.....	130
Ryc. 44 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: zakażenie górnych dróg oddechowych .....	131

Ryc. 45 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych.....	131
Ryc. 46 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych (miara – RR).....	132
Ryc. 47 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych (miara – RD) .....	132
Ryc. 48 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: ból głowy .....	133
Ryc. 49 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: kaszel .....	134
Ryc. 50 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: wymioty .....	135
Ryc. 51 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: grypa .....	136
Ryc. 52 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: gorączka (miara RR).....	137
Ryc. 53 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: ból pleców.....	137
Ryc. 54 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: ból w nadbrzuchu .....	138
Ryc. 55 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: pokrzywka .....	139
Ryc. 56 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: refluks żołądkowo-przetykowy.....	140
Ryc. 57 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: reakcja anafilaktyczna.....	141
Ryc. 58 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: gorączka (miara RD) .....	182
Ryc. 59 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: ból stawów.....	182
Ryc. 60 Metaanaliza bezpieczeństwa omalizumabu w porównaniu z kontrolą: reakcja w miejscu podania.....	182
Ryc. 61 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: AQLQ – ogólny wynik.....	183
Ryc. 62 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia (poprawa AQLQ $\geq$ 0,5 punktu) (miara RD).....	183
Ryc. 63 Metaanaliza skuteczności omalizumabu w porównaniu z kontrolą: odsetek pacjentów z poprawą AQLQ $\geq$ 1,5 punktu (miara RD) .....	183

---

## PIŚMIENNICTWO

---

<sup>1</sup> [redacted] Xolair (omalizumab) w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej (IgE zależnej) w ramach programu lekowego. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2015

<sup>2</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354(9193):1896-900.

<sup>3</sup> Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

<sup>4</sup> <http://handbook.cochrane.org/> [dostęp 6.11.2015]

<sup>5</sup> Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ, Rodriguez-Martinez CE. Principal findings of systematic reviews for chronic treatment in childhood asthma. *J Asthma* 2015;52:407-416.

<sup>6</sup> Lai T, Wang S, Xu Z et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:8191.

<sup>7</sup> Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015.

<sup>8</sup> Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559

<sup>9</sup> McKeage K. Omalizumab: A review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs* 2013;73:1197-1212

<sup>10</sup> Norman G, Faria R, Paton F et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2013;17

<sup>11</sup> 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;139:28-35.

<sup>12</sup> Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G et al. Omalizumab-induced decrease of Fc $\mu$ R1 expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory medicine* 2010;104:1608-1617

<sup>13</sup> Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2012;83:520-528

<sup>14</sup> Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *Journal of allergy and clinical immunology* 2009;124:1210-1216.

<sup>15</sup> Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler TA, Fernandez VC, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Current medical research and opinion* 2010;26:1285-1293

<sup>16</sup> Ayres JC, 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 (mild-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701-708.

<sup>17</sup> 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. *Respiratory medicine* 2008;102:1371-1378

<sup>18</sup> Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671-67



- <sup>19</sup> Siergiejko Z, Wiebocka E, Smith N et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Current medical research and opinion* 2011;27:2223-2228.
- <sup>20</sup> Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2011;154:573-582
- <sup>21</sup> 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;60:309-316.
- <sup>22</sup> 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;63:592-596
- <sup>23</sup> Rubin AS, Souza MA, Andrade LM, Ferreira F, Honda A, Matoso TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *Journal of asthma* 2012;49:288-293
- <sup>24</sup> Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, Wildfire JJ, Gergen PJ, Cohen RT, Pongratic JA, Kerckmar CM, Khurana Hershey GK, Gruchalla RS, Liu AH, Zoratti EM, Kattan M, Grindle KA, Germ JE, Busse WW, Szefer S. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct 23. pii:S0091-6749(15)01342-1
- <sup>25</sup> Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- <sup>26</sup> National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-138.
- <sup>27</sup> Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14:902-7
- <sup>28</sup> <http://www.asthmacontroltest.com/> [dostęp 26.11.2015]
- <sup>29</sup> Juniper EF, Buist AS, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999 May;115(5):1265-70.
- <sup>30</sup> Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):32-8
- <sup>31</sup> 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.
- <sup>32</sup> <http://www.adr-em.orts.eu> [dostęp 5.11.2015]
- <sup>33</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm172218.htm> [dostęp 6.11.2015]
- <sup>34</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm414911.htm> [dostęp 6.11.2015]
- <sup>35</sup> <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM414934.pdf> [dostęp 6.11.2015]
- <sup>36</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126456.htm> [dostęp 6.11.2015]
- <sup>37</sup> 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 Feb;17(1):1-12.