

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

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa 2015

Autorzy raportu:

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

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

Złote nio dawca raportu/finansowanie projektu:

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

Przedstawiciel złote nio dawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

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

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

SPIS TRESCI

SPIS TRESCI	5
SKRÓTY I AKRONIMY	7
1 CEL ANALIZY	8
2 POPULACJA	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Epidemiologia.....	9
2.3 Etiologia i patogenezą	12
2.4 Klasyfikacja.....	13
2.5 Obraz kliniczny	14
2.6 Diagnostyka.....	15
2.7 Leczenie.....	18
2.7.1 Optymalna standardowa terapia medyczna.....	18
2.7.2 Ocena stopnia ciężkości i kontroli astmy.....	21
2.7.3 Leczenie astmy wg stopnia intensywności farmakoterapii	21
2.7.4 Leczenie astmy ciężkiej	25
2.7.5 Pozostałe wytyczne kliniczne dotyczące leczenia astmy	26
2.8 Przebieg naturalny i rokowanie.....	27
3 INTERWENCJA - Omalizumab (Xolair®)	29
3.1 Wskazania.....	30
3.2 Dawkowanie	30
3.3 Przeciwwskazania	33
3.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	33
3.5 Działania niepożądane.....	35
3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu we wskazaniu ciężka astma alergiczna IgE zależna	38
4 KOMPARATORY	42
5 EFEKTY ZDROWOTNE	45
6 REKOMENDACJE	46

7	DO TYCHCZASOWE FINANSOWANIE.....	59
8	PROBLEM DECYZYJNY WG PICO	83
9	ANEKS	84
	9.1 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	84
	SPIS TABEL.....	86
	SPIS RYCIN	87
	PIŚMIENNICTWO.....	88

SKRÓTY I AKRONIMY

BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
BRT	próba rozkurczowa (ang. <i>bronchial reversibility test</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DPI	inhalator proszkowy
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
FEV ₁	natężona objętość wydechuwa pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)
FVC	pojemność życiowa płuc (ang. <i>forced vital capacity</i>)
GAR	ang. <i>Global Asthma Report</i>
GINA	ang. <i>Global Initiative for Asthma</i>
ICS	wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroid</i>)
LABA	długodziałający agonści receptorów β_2 (ang. <i>long acting beta agonist</i>)
LTRA	leki modyfikujące leukotrieny (ang. <i>leukotriene receptor antagonist</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OCS	doustne kortykosteroidy (ang. <i>oral corticosteroid</i>)
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i>)
pMDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SABA	krótko działający agonści receptorów β_2 (ang. <i>short acting beta agonist</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dot. zastosowania omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 POPULACJA

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Astma to heterogenna choroba układu oddechowego, charakteryzująca się przewlekłym zapaleniem, zdefiniowana przez wywiad o objawach ze strony układu oddechowego, takich jak: świszczący oddech, duszności, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej i kaszel. Objawy te są zmienne w czasie i w nasileniu, łącznie ze zmienną obturacją dróg oddechowych.¹

2.2 Epidemiologia

Astma jest ważnym problemem zdrowotnym i socjalnym na świecie oraz w Polsce. Zgodnie ze światowym raportem dotyczącym astmy z 2014 roku (GAR 2014, ang. *Global Asthma Report*) na astmę cierpi ok. 334 mln osób na świecie.²

W Polsce w latach 2006-2008 przeprowadzono przekrojowe badanie epidemiologiczne ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce), które obejmowało populację dorosłych w wieku 20-44 lat oraz dzieci w wieku 6-7 lat i 13-14 lat, zamieszkujących osiem spośród największych aglomeracji miejskich oraz jeden obszar o charakterze wiejskim. Objawy astmy zaobserwowano u 19,3% dzieci w wieku 6-7 lat, u 10,2% dzieci w wieku 13-14 lat oraz u 12,4% dorosłych w wieku 20-44 lat, natomiast astmę deklarowaną (w oparciu o badanie ankietowe) stwierdzono odpowiednio u 4,4%, 6,2% oraz 4% osób z poszczególnych grup wiekowych. Wyniki badania wskazały na bardzo duże niedorozpoznanie astmy. Spośród osób, które uczestniczyły w badaniu ok. 70% po raz pierwszy miało postawioną diagnozę astmy oskrzelowej, pomimo wcześniejszych objawów choroby, co oznacza, że tylko 30% chorych osób miało zdiagnozowaną astmę przed włączeniem do badania. Wg autorów analizy (po uwzględnieniu niedorozpoznań) w Polsce na astmę może chorować ok. 4 mln osób.³

W badaniu Śliwczyński 2015 analizowano dane NFZ (sprawozdawane przez świadczeniodawców) dotyczące pacjentów ze zdiagnozowaną astmą w okresie od 2008 do 2012 roku. W celu oszacowania liczby pacjentów chorych na astmę wykorzystano numer PESEL, jako unikalny identyfikator pacjenta, a analizę trendu zachorowalności wyliczono na podstawie udzielonych pacjentom świadczeń zdrowotnych. Liczbę pacjentów z astmą w podziale na płeć w latach 2008-2012 przedstawiono w Tab. 1 (łącznie 1 168 671 chorych w 2012 r.), a w podziale na rozpoznanie, zgodnie z kodem ICD-10, w Tab. 2 (łącznie 1 359 954 chorych w 2012 r.). Różnice w całkowitej liczbie pacjentów z astmą w zależności od sposobu oszacowania mogą wynikać z niekompletności oraz błędów w danych raportowanych przez świadczeniodawców, a także z niedokładności postawionej diagnozy (populacja ze zdiagnozowaną astmą może obejmować także chorych z POChP i zespołem

nakładania astmy i POChP). Informacje dotyczące metodologii analizy nie dostarczają jednak jednoznacznej odpowiedzi na przyczynę rozbieżności w całkowitej liczbie pacjentów w zależności od sposobu oszacowania.

Średni współczynnik zachorowalności na astmę w latach 2008-2012 wynosił 306,8/10 000 mieszkańców na obszarach miejskich oraz 250,9/10 000 mieszkańców na obszarach wiejskich (w Polsce ok 40% ludności zamieszkuje obszary wiejskie, a 60% obszary miejskie)⁴

Tab. 1 Liczba pacjentów z astmą w podziale na płeć w Polsce w latach 2008-2012⁴

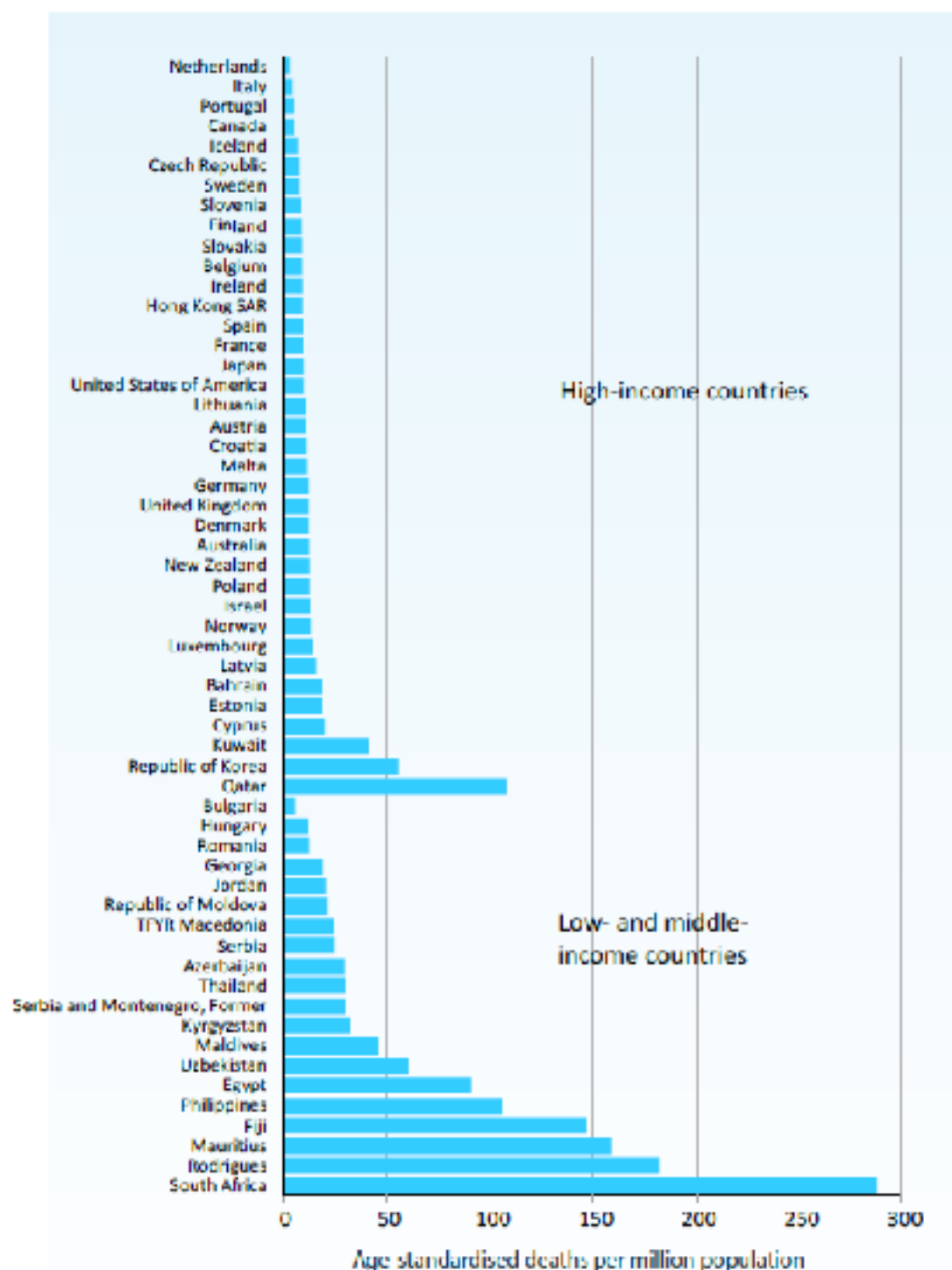
Płeć	2008	2009	2010	2011	2012
Kobiety	467 126	592 534	604 274	618 334	623 079
Mężczyźni	437 141	554 913	561 871	562 297	543 239
Brak danych	1 857	2 184	1 923	2 131	2 353
Razem	906 124	1 149 631	1 168 068	1 182 762	1 168 671

Tab. 2 Liczba pacjentów z astmą w podziale na rozpoznania w Polsce w latach 2008-2012⁴

ICD-10	Diagnoza	2008	2009	2010	2011	2012
J45	Dychawica oskrzelowa	831 676	1 073 920	1 088 891	1 077 175	987 106
J45.0	Dychawica oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn uczuleniowych	75 594	83 562	81 336	133 390	179 108
J45.1	Dychawica oskrzelowa nie-uczuleniowa	11 432	13 640	13 900	25 251	38 675
J45.8	Dychawica oskrzelowa mieszana	11 720	13 705	13 743	23 212	35 710
J45.9	Dychawica oskrzelowa nieokreślona	29 497	40 762	43 361	73 553	119 355
Razem		959 919	1 225 589	1 241 231	1 332 581	1 359 954

W badaniu PulmoScreen analizowano profil dorosłych chorujących na astmę w Polsce, będących pod opieką lekarzy POZ, na podstawie kwestionariusza przeprowadzonego wśród 1852 lekarzy POZ z całego kraju (uzyskano dane dla 10 981 chorych). Pacjenci byli w wieku 18-80 lat (śr. 47,4 ± 15,7), a 54,3% grupy stanowiły kobiety. Czas trwania choroby wynosił średnio 10,6 ± 9,4 roku i nie różnił się ze względu na płeć. Szczegółowa analiza wykazała, iż w trakcie wizyty wstępnej 21,2% pacjentów (95% CI: 20,2; 21,7) miało astmę kontrolowaną, 46,9% (95% CI: 45,9; 47,8) astmę częściową kontrolowaną, a 31,9% (95% CI: 31,0; 32,8) astmę niekontrolowaną (wg wytycznych GINA, opisane w rozdziale 2.4).⁵

Ryc. 1 Standaryzowany współczynnik śmiertelności w latach 2001-2010 w krajach, w których astma raportowana jest osobno jako przyczyna zgonu



Zgodnie z raportem GAR 2014 standaryzowany współczynnik śmiertelności z powodu astmy w latach 2001-2010 w Polsce wynosił 12,1/mln osób (w Europie wskaźnik ten najniższy był w Holandii, a najwyższy w Serbii, odpowiednio 2,8/mln osób oraz 24,6/mln osób). Zestawienie danych dla wszystkich dostępnych państw przedstawiono na Ryc. 1Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.

2.3 Etiologia i patogeneza

Astma charakteryzuje się przewlekłym stanem zapalnym oskrzeli (zwłaszcza naciekami eozynofików, mastocytów, limfocytów T), powodującym ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Ograniczenie przepływu powietrza jest spowodowane przez: skurcz mięśni gładkich oskrzeli, obrzęk błony śluzowej oskrzeli, tworzenie czopów śluzowych oraz przebudowę oskrzeli.⁶

U podstawy wymienionych zjawisk leży nadreaktywność oskrzeli, czyli tendencja do zwężania ich światła, wywołana czynnikami, które u zdrowych pacjentów nie wywołują poważnych objawów. W przypadku astmy alergicznej u chorych uczulonych, kontakt z alergenem prowadzi do wczesnej fazy reakcji alergicznej, która zapoczątkowana jest przez związanie antygeny ze swoistymi przeciwciałami IgE na powierzchni mastocytów. Dochodzi do uwolnienia mediatorów (m. in. histaminy, enzymów proteolitycznych, hepariny) z ziarnistości tych komórek oraz wytwarzanych *de novo* (leukotrienów cysteinilowych, prostaglandyny D₂, adenozyiny). Efektem działania mediatorów jest obturacja oskrzeli. U części chorych po fazie wczesnej reakcji alergicznej występuje po 6-8 godzinach faza późna, w której mastocyty, bazofile i inne komórki uwalniają cytokiny i chemokiny, wielokrotnie napływając do oskrzeli komórek zapalnych (głównie eozynofików). Nadrzedną rolę w alergicznym procesie zapalnym pełnią limfocyty T. Cechą charakterystyczną astmy jest przechylenie równowagi w kierunku limfocytów T CD4+ o fenotypie Th2, które wydzielają m. in.: IL -4, IL -5, IL -9 i IL -13. Najprawdopodobniej zjawisko to występuje już w życiu płodowym i utrwała się w pierwszych latach życia.⁷

Patofizjologicznie wyróżnia się trzy podstawowe fenotypy astmy: eozynofilowy, neutrofilowy i ubogokoórkowy.⁸

Do czynników ryzyka zachorowania na astmę należą:

1. czynniki osobnicze
 - predyspozycje genetyczne (atopia, nadreaktywność oskrzeli, produkcja mediatorów zapalnych i równowaga odpowiedzi zależnej od limfocytów Th1 i Th2)
 - płeć żeńska (u dorosłych), płeć męska (u dzieci),
 - rasa czarna,
 - otyłość,
2. czynniki środowiskowe, mające wpływ na rozwój astmy u osób predysponowanych:
 - alergeny występujące wewnątrz pomieszczeń (roztocze kurzu domowego, alergeny zwierząt domowych, grzyby pleśniowe i drożdżopodobne, alergeny karaluchów),
 - alergeny środowiska zewnętrznego (pyłki roślin),
 - czynniki zawodowe,
 - dym tytoniowy,
 - zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego i wewnątrz pomieszczeń,

- wirusowe zakażenia układu oddechowego w dzieciństwie,
- status społeczno-ekonomiczny i środowisko życia,
- dieta.⁷

2.4 Klasyfikacja

Z uwagi na różnorodność cech demograficznych, klinicznych i/lub patofizjologicznych wyróżniono fenotypy astmy:

1. astma alergiczna - często zaczyna się w wieku dziecięcym; związana jest z dodatnim osobniczym i/lub rodzinnym wywiadem o chorobach alergicznych (tj. atopowe zapalenie skóry, alergiczny nieżyt nosa, alergia na pokarmy albo leki); towarzyszy jej eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych; charakteryzuje się dobrą odpowiedzią na wziewne glikokortykosteroidy;
2. astma niealergiczna - profil komórkowy może być neutrofilowy, eozynofilowy lub ubogokomórkowy; charakteryzuje się gorszą odpowiedzią na wziewne glikokortykosteroidy,
3. astma o późnym początku - pojawia się u osób dorosłych, częściej u kobiet; zwykle ma postać niealergiczną, zazwyczaj wymaga leczenia większymi dawkami glikokortykosteroidów lub wykazuje oporność na te leki,
4. astma z utrwalonymi zaburzeniami wentylacji - u niektórych chorych długo trwająca astma prowadzi do utrwalonej obturacji, wynikającej z przebudowy dróg oddechowych; pacjenci nie zgłaszają duszności, gdyż przyzwyczajają się do malejących wartości wentylacji; w stanie stabilności choroby nie dochodzi do spadku $FEV_1 < 50\%$;
5. astma z otyłością - dotyczy pacjentów z wysokim wskaźnikiem BMI (> 30); często towarzyszy jej eozynofilowe zapalenie dróg oddechowych; jest trudna do zdiagnozowania.¹

Astmę dzielimy także ze względu na stopień kontroli choroby na kontrolowaną, częściowo kontrolowaną i niekontrolowaną (Tab. 3) oraz ze względu na ciężkość choroby na sporadyczną, przewlekłą lekką, przewlekłą umiarkowaną i przewlekłą ciężką (Tab. 4).

Tab. 3 Podział astmy ze względu na stopień kontroli choroby⁷

Kryterium*	Astma kontrolowana (muszą być spełnione wszystkie kryteria)	Astma częściowo kontrolowana (musi być spełnione ≥ 1 kryterium w ≥ 1 tygodniu)	Astma niekontrolowana
objawy dzienne	≤ 2 razy w tyg.	> 2 razy w tyg.	≥ 3 kryteria astmy częściowo kontrolowanej†
ograniczenie aktywności życiowej	nie ma	jakikolwiek	
objawy nocne, przebudzenia	nie występują	jakikolwiek	

Kryterium*	Astma kontrolowana (muszą być spełnione wszystkie kryteria)	Astma częściowo kontrolowana (musi być spełnione ≥ 1 kryterium w ≥ 1 tygodniu)	Astma niekontrolowana
potrzeba leczenia dobowego	≤ 2 razy w tyg.	> 2 razy w tyg.	
czynność płuc (PEF lub FEV ₁)†	prawidłowa	$< 80\%$ wartości należnej lub wartości maksymalnej	

*ocena najlepiej przez 4 tygodnie

†każdy tydzień z zaostrzeniem astmy uznaje się za tydzień z astmą niekontrolowaną

‡pomiar przed przyjęciem leku rozkurczającego oskrzela

Tab. 4 Klasyfikacja ciężkości astmy (dotyczy tylko chorych przed rozpoczęciem leczenia)⁷

Stopień ciężkości	Objawy dzienne	Objawy nocne	Czynność płuc	
			FEV ₁ lub PEF	zmienność PEF
stopień 1 – astma sporadyczna	< 1 raz w tyg. zaostrzenia krótkotrwałe	≤ 2 razy w miesiącu	$\geq 80\%$	$< 20\%$
stopień 2 – astma przewlekła lekka	> 1 raz w tyg. zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność	> 2 razy w miesiącu	$\geq 80\%$	20-30%
stopień 3 – astma przewlekła umiarkowana	codziennie konieczność inhalacji SABA codziennie zaburzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność	> 1 raz w tyg.	60-80%	$> 30\%$
stopień 4 – astma przewlekła ciężka	codziennie częste zaostrzenia ograniczenie aktywności fizycznej	częste	$\leq 60\%$	$> 30\%$

2.5 Obraz kliniczny

Poza epizodami napadów i zaostrzeń astmy objawy podmiotowe i przedmiotowe mogą w ogóle nie występować. Do czynników wyzwalających napady i zaostrzenia astmy lub powodujące ich utrzymywanie się należą:

- alergen i zanieczyszczenia występujące w powietrzu atmosferycznym i wewnątrz pomieszczeń,
- zakażenia układu oddechowego, nieżyt nosa i zapalenie zatok przynosowych,
- wysiłek fizyczny,

- bardzo silne emocje lub zaburzenia psychiczne powodujące hiperwentylację z następczą hipokapnią, stres,
- zmiany pogody,
- pokarmy, dodatki do żywności,
- leki (β -blokery, u niektórych chorych kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne będące inhibitorami cyklooksygenazy 1),
- dym tytoniowy,
- czynniki drażniące tj. aerozole, opary farb⁷

Objawy podmiotowe:

- duszność (podstawowy objaw astmy) - głównie wydechowa, ma charakter napadowy i zmienne nasilenie, charakterystyczne jest jej występowanie w nocy i wcześnie rano,
- ucisk w klatce piersiowej,
- świszczący oddech,
- kaszel - suchy, napadowy, najczęściej towarzyszy duszności lub może występować jako jedyny objaw (wariant kaszlowy astmy),
- w przypadku astmy alergicznej mogą współistnieć objawy innych chorób alergicznych, najczęściej alergicznego nieżytu nosa.

Objawy przedmiotowe stwierdza się głównie w okresie objawowym choroby, są to objawy osłuchowe: świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe), furczenia, wydłużony wydech. Niekiedy można je stwierdzić tylko podczas natężonego wydechu, a w bardzo ciężkim zaostrzeniu mogą nie występować. W okresie nasilenia duszności można też obserwować pracę dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardię.⁷

2.6 Diagnostyka

Diagnoza astmy oparta jest zarówno na rozpoznaniu charakterystycznych objawów ze strony układu oddechowego takich jak świszczący oddech, duszności, uczucie ucisku w klatce piersiowej oraz kaszel, których obraz kliniczny i nasilenie mogą się zmieniać w czasie, jak i na zmiennym ograniczeniu przepływu powietrza wydechowego. Kryteria stosowane w rozpoznawaniu astmy przedstawiono w Tab. 5.

Wzór występowania objawów oddechowych jest istotny, gdyż objawy ze strony układu oddechowego mogą być spowodowane ostrym lub przewlekłym schorzeniem, innym niż astma. Objawy potwierdzające astmę powinny być dokumentowane od pierwszej wizyty pacjenta, gdyż mogą one spontanicznie lub w wyniku zastosowanej terapii ulec poprawie, co prowadzi do trudności w rozpoznaniu astmy po rozpoczęciu leczenia kontrolującego.¹

Wzór występowania objawów oddechowych

Cechy typowe dla astmy/zwiększające prawdopodobieństwo diagnozy astmy:

- więcej niż jeden objaw (świszczący oddech, skrócony oddech, kaszel, uczucie ucisku w klatce piersiowej), zwłaszcza u dorosłych,

- pogorszenie objawów w nocy oraz wcześnie rano,
- zmienność intensywności objawów oraz zmienność w czasie,
- nasilenie objawów pod wpływem infekcji wirusowych, wysiłku, narażenia na alergen, zmian pogodowych, śmiechu, podrażnienia np. spalinami, dymem papierosowym, ostrymi zapachami.

Cechy zmniejszające prawdopodobieństwo diagnozy astmy:

- izolowany kaszel bez innych towarzyszących objawów oddechowych,
- przewlekła produkcja płwociny,
- skrócony oddech związany z zawrotami głowy, zamroczeniami lub mrowieniem obwodowym (parestezja),
- ból w klatce piersiowej,
- duszności z głośnym wdechem, wywołane wysiłkiem fizycznym.

Badania przedmiotowe

Wynik badania przedmiotowego u chorych na astmę jest zwykle prawidłowy. Najczęściej stwierdzaną nieprawidłowością jest świszczący oddech w czasie ostuchiwania, szczególnie w trakcie nasilonego wydechu.

Badania czynnościowe płuc

Astmę charakteryzuje się zmiennym w czasie ograniczeniem przepływu powietrza wydechowego. Do najważniejszych badań czynnościowych należy spirometria. W diagnostyce astmy wykorzystuje się głównie pomiar natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1 , *forced expiratory volume in 1 second*), szczytowy przepływ wydechowy (PEF, *peak expiratory flow*) oraz pojemność życiową płuc mierzoną w czasie największego wydechu (FVC, *forced vital capacity*). Redukcja FEV_1 jest charakterystyczna dla wielu chorób płuc, w przypadku diagnostyki astmy korzysta się ze wskaźnika FEV_1/FVC . Stosunek $FEV_1/FVC < 0,75-0,80$ u dorosłych oraz $< 0,90$ u dzieci wskazuje na ograniczenie przepływu powietrza przed drogi oddechowe. W celu monitorowania choroby oraz oceny prawidłowości stosowanego leczenia zwykle analizuje się zmienność FEV_1 lub PEF.¹

Do badań spirometrycznych należy także test odwracalności obturacji (BRT, *bronchial reversibility test*), czyli próba rozkurczowa. Test BRT polega na badaniu wskaźników wentylacji w 10.-20. minucie po wziewaniu szybko działającego leku rozszerzającego oskrzela np. 200-400 µg salbutamolu. Za dodatni wynik testu przyjmuje się wzrost FEV_1 o $> 12\%$ i > 200 ml w porównaniu z wartością wyjściową. BRT charakteryzuje się dużą swoistością, ale małą czułością. Wypada ujemnie u osób bez prawidłowymi wskaźnikami wentylacji płuc, ale także u chorych ze znaczącym zmniejszeniem tych wskaźników w wyniku przebudowy oskrzeli. BRT może wypaść ujemnie także u pacjentów z zaawansowanymi zmianami zapalnymi, ale w tych przypadkach wskaźniki wentylacji znacząco się poprawiają po kilkutygodniowym leczeniu wziewnymi glikokortykosteroidami.²

W przypadku, gdy rozpoznanie astmy budzi poważne wątpliwości wykonuje się testy prowokacyjne. Za dodatni wynik w próbie wysiłkowej przyjmuje się spadek FEV_1 o $> 10\%$ i

>200 ml w porównaniu z wartością wyjściową, a we wziewnej próbie prowokacyjnej spadek FEV₁ o ≥ 20% w porównaniu z wartością wyjściową po zastosowaniu standardowej dawki substancji kurczącej oskrzela (histaminy, metacholiny).⁹

Testy alergologiczne

Testami alergologicznymi stosowanymi w diagnostyce astmy są testy skórne wykonane metodą nakłuć naskórka z powszechnie występującymi alergenami wziewnymi lub pomiar stężenia swoistych immunoglobulin klasy E w surowicy. Pozytywny wynik testu nie oznacza, że badany alergen powoduje objawy, znaczenie ekspozycji na alergen i związek z objawami musi być potwierdzony przez historię choroby pacjenta.¹

Badanie stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FENO)

Badanie może być przydatne do monitorowania choroby, jako badanie pomocnicze u chorych z podejrzeniem astmy, a także do oceny czy u pacjenta można bezpiecznie podjąć próbę odstawienia wziewnych glikokortykosteroidów.⁷

Tab. 5 Kryteria stosowane w rozpoznawaniu astmy (GINA 2015)

Cecha diagnostyczna	Kryterium diagnozy
Wywiad potwierdzający zmienne objawy ze strony układu oddechowego	
Świszczący oddech, duszności, ucisk w klatce piersiowej, kaszel	<ul style="list-style-type: none"> - u chorych na astmę występuje zwykle więcej niż jeden z wymienionych objawów, - występowanie i nasilenie objawów zmieniające się w czasie, - nasilenie objawów w nocy lub zaraz po przebudzeniu, - objawy często wywoływane przez wysiłek, śmiech, alergeny, zimne powietrze, - wystąpienie lub nasilenie objawów w trakcie zakażeń wirusowych
Wyniki badań potwierdzające zmienne ograniczenie przepływu powietrza w trakcie wydechu	
Udokumentowana zwiększona zmienność czynności płuc* (≥ 1 z poniższych testów) oraz ograniczenie przepływu powietrza*	Im większa zmienność lub im częściej występuje nadmierna zmienność czynności płuc, tym pewniejsza diagnoza astmy. Wykazanie ≥ 1 raz w czasie procesu diagnostycznego, kiedy wartość FEV ₁ jest niska, zmniejszenia stosunku FEV ₁ /FVC (prawidłowo >0,75-0,80 u osób dorosłych i >0,90 u dzieci).
Dodatni wynik testu odwracalności obturacji* (większe prawdopodobieństwo pozytywnego wyniku, jeżeli wstrzymane zostanie podawanie leków: SABA ≥ 4 godzin, LABA ≥ 15 godzin)	<i>Dorośli:</i> wzrost FEV ₁ > 12% i > 200 ml od wartości wyjściowej, 10-15 minut po podaniu 200-400 µg albuterolu lub odpowiednika (większa pewność, gdy wzrost jest > 15% i >400 ml) <i>Dzieci:</i> wzrost FEV ₁ > 12% wartości należnej
Nadmierna zmienność dobowego PEF w ciągu 2 tygodni*	<i>Dorośli:</i> średnia dobowo zmienność PEF > 10% ** <i>Dzieci:</i> średnia dobowo zmienność PEF > 13% **

Cecha diagnostyczna	Kryterium diagnozy
Istotna zwiększenie czynności płuc po 4 tyg. terapii przeciwpalnej	Dorośli: wzrost $FEV_1 > 12\%$ i > 200 ml (lub $PEF_{50} > 20\%$ †) od wartości wyjściowej po 4 tyg. terapii (w okresie, w którym nie wystąpiła infekcja dróg oddechowych)
Pozytywny wynik prowokacyjnej próby wysiłkowej**	Dorośli: spadek $FEV_1 > 10\%$ i > 200 ml od wartości wyjściowej Dzieci: spadek $FEV_1 > 12\%$ wartości należnej lub $PEF > 15\%$
Pozytywny wynik testu prowokacyjnego oskrzeli (zwykle wykonywany tylko u dorosłych)	spadek $FEV_1 \geq 20\%$ od wartości wyjściowej po zastosowaniu standardowej dawki metacholiny lub histaminy lub $\geq 15\%$ po zastosowaniu standardowej hiperwentylacji, hipertonicznego roztworu soli fizjologicznej lub prowokacji marmitolem

*test może być powtórzony w czasie trwania objawów lub wcześniej rano

**obliczona na podstawie pomiarów wykonywanych 2 razy dziennie jako (najwyższa wartość PEF w ciągu dnia minus najniższa wartość PEF w ciągu dnia) podzielona przez średnią z najwyższej i najniższej wartości PEF w ciągu dnia, uśredniona z ponad 1 tygodnia

†do pomiarów PEF należy stosować za każdym razem ten sam przyrząd pomiarowy, gdyż wartości PEF mogą się różnić nawet o 20% przy pomiarach różnymi przyrządami

2.7 Leczenie

Zasady dotyczące leczenia astmy opisano na podstawie aktualnych, przyjętych w Polsce, międzynarodowych wytycznych GINA 2015 (*Global Initiative for Asthma*)¹. Dodatkowo w rozdziale 2.7.5 opisano miejsce omalizumabu w pozostałych odnalezionych wytycznych klinicznych opublikowanych w latach 2010-2015.

2.7.1 Optymalna standardowa terapia medyczna

Długookresowe cele leczenia astmy obejmują kontrolę objawów klinicznych, utrzymanie normalnej aktywności życiowej, zmniejszenie ryzyka zaostrzeń choroby, stałego ograniczenia przepływu powietrza oraz działań niepożądanych związanych z leczeniem. Decyzje terapeutyczne dotyczące poszczególnych chorych powinny uwzględniać indywidualną charakterystykę oraz fenotyp astmy, który jest czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi pacjenta na leczenie, a także preferencje chorego i kwestie praktyczne, takie jak technika inhalacji, przestrzeganie zaleceń terapeutycznych i koszty leczenia.

Leczenie mające na celu kontrolę objawów klinicznych i zmniejszenie ryzyka obejmuje:

- stosowanie leków (lek działający doraźnie + lek kontrolujący astmę),
- terapię modyfikującą czynników ryzyka,
- nefarmakologiczne metody postępowania.

Leczenie astmy podlega modyfikacjom w ciągłym cyklu, który obejmuje kontrolę kliniczną, dostosowanie leczenia i ocenę odpowiedzi na terapię.

Leki stosowane w długookresowym leczeniu astmy dzielą się na 3 kategorie:

1. leki kontrolujące - stosowane regularnie, redukują stany zapalne dróg oddechowych, kontrolują objawy, redukują ryzyko zaostrzeń, zmniejszenia czynności płuc,
2. leki przyjmowane doraźnie (objawowe) - przyjmowane w razie potrzeby, w przypadku pogorszenia astmy i zaostrzeń, a także w krótkookresowym zapobieganiu reakcji skurczowej oskrzeli pod wpływem wysiłku fizycznego; zmniejszenie lub wyeliminowanie stosowania leków doraźnych w astmie jest miarą sukcesu stosowanej terapii,
3. dodatkowe terapie dla pacjentów z ciężką astmą - stosowane u pacjentów z nieustępującymi objawami i/lub zaostrzeniami pomimo stosowania wysokich dawek leków kontrolujących.

Do leków stosowanych w ramach optymalnej standardowej terapii należą wziewne kortykosteroidy, długodziałający antagoniści receptorów β_2 , leki modyfikujące leukotrieny, kromony, anty-IgE, kortykosteroidy systemowe, krótko działający antagoniści receptorów β_2 , krótko działające leki antycholinergiczne. Leki te wraz z krótkim opisem działania i zastosowania oraz działaniami niepożądanymi przedstawiono w Tab. 6

Tab. 6 Poszczególne klasy leków stosowane w leczeniu astmy – optymalna standardowa terapia^o

Leki	Działanie i zastosowanie	Działania niepożądane
Leki kontrolujące		
Wziewne kortykosteroidy (ICS) w postaci pMDI lub DPI tj. beklometazon, budezonid, cyklozomid, propionian flutykazonu, furcinnian flutykazonu, mometazon, triamcynolon	Najskuteczniejsze leki przeciwzapalne w przewlekłej astmie. Łagodzą objawy, poprawiają czynność płuc, jakość życia i zmniejszają ryzyko zaostrzeń oraz związanych z astmą hospitalizacji i zgonów. Poszczególne leki różnią się siłą działania i biodostępnością, ale większa korzyść klinicznych możliwa jest do osiągnięcia przy małych dawkach.	U większości chorych stosujących ICS nie dochodzi do wystąpienia działań niepożądanych. Miejscowe działania niepożądane obejmują kandydozę jamy ustnej i gardła oraz chrypkę. Zmniejszenie działań niepożądanych można uzyskać poprzez stosowanie inhalatorów ciśnieniowych wraz z komorą inhalacyjną oraz płukanie jamy ustnej wodą i jej wypłukanie po każdej inhalacji. Duże dawki ICS zwiększają ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych.
Połączenie w jednym inhalatorze ICS i długodziałających agonistów receptorów β_2 (ICS/LABA) w postaci pMDI lub DPI tj. beklometazon/formoterol, budezonid/formoterol, furcinnian flutykazonu/wilanterol, propionian flutykazonu/formoterol	W przypadku braku kontroli astmy po zastosowaniu średnich dawek ICS w monoterapii, dodanie LABA do ICS łagodzi objawy, poprawia czynność płuc i zmniejsza liczbę zaostrzeń u większej liczby chorych szybciej niż po dwójnieniu dawki ICS.	LABA może wywoływać tachykardię, bóle głowy lub skurcze mięśni. Według aktualnych zaleceń LABA i ICS są bezpieczne w skojarzonym leczeniu astmy. Zastosowanie LABA bez ICS u chorych na astmę zwiększa ryzyko działań niepożądanych.

Leki	Działanie i zastosowanie	Działania niepożądane
<p>moterol, propionian flutykazonu/formoterol, propionian flutykazonu/salmeterol, mometazon/formoterol</p>		
<p>Leki modyfikujące leukotrieny (LTRA) w tabletkach tj. montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton</p>	<p>Ukierunkowane są na jeden element procesu zapalnego w astmie. Stosowane są jako alternatywna opcja terapii kontrolującej, zwłaszcza u dzieci. W monoterapii są mniej skuteczne niż ICS w małych dawkach, a dodane do ICS są mniej skutecznie niż ICS/LABA.</p>	<p>Powodują niewiele działań niepożądanych, poza zwiększeniem wartości parametrów wątroby po zastosowaniu zileutonu i zafirlukastu.</p>
<p>Kromony w postaci pMDI lub DPI tj. kromoglikan sodu, nedokromil sodu</p>	<p>Bardzo ograniczona rola w długookresowym leczeniu astmy. Słabe działanie przeciwzapalne, mniej skutecznie niż ICS w małych dawkach. Wymagają dokładnego stosowania schematu dawkowania w leczeniu podtrzymującym.</p>	<p>Działania niepożądane są rzadkie, ale obejmują kaszel pod wpływem inhalacji i uczucie dyskomfortu w gardle.</p>
<p>Anty-IgE omalizumab</p>	<p>Jest to opcja terapeutyczna dla chorych z ciężką przewlekłą astmą alergiczną, nieoddającą się leczeniu zgodnie z 4. stopniem farmakoterapii astmy (rozdział 2.7.2)</p>	<p>Reakcje w miejscu iniekcji są częste, ale niezbyt nasilone. Reakcje anafilaktyczne występują rzadko.</p>
<p>Kortykosteroidy systemowe w postaci tabletek, zawiesin lub iniekcji tj. prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, hydrokortyzon</p>	<p>Krótkookresowa terapia (zwykle 5-7 dni u dorosłych) jest istotną częścią leczenia nagłych, ciężkich zaostrzeń astmy, działanie widoczne jest po 4-6 godzinach. Preferowane jest leczenie kortykosteroidami po dawanymi doustnie (OCS). Stopniowe zmniejszanie dawki jest konieczne w przypadku leczenia dłuższego niż 2 tygodnie. Niektórzy chorzy z ciężką postacią astmy wymagają długookresowego leczenia OCS.</p>	<p>Stosowanie krótkookresowe: związane jest z działaniami niepożądanymi takimi jak hiperglikemia, działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, zmiany nastroju. Stosowanie długookresowe: ograniczone jest przez ryzyko wystąpienia istotnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych np. ząbny, jaskry, osteoporozy, zahamowanej czynności nadnerczy. Należy ocenić u chorych ryzyko osteoporozy i wprowadzić odpowiednie leczenie.</p>
Leki doraźne		
<p>Krótkodziałający agonści receptorów β_2 (SABA) w postaci pMDI, DPI i rzadko w postaci</p>	<p>Wziewne SABA są lekami stosowanymi z wyboru w celu szybkiego złagodzenia objawów</p>	<p>W początkowym okresie stosowania SABA często odnotowuje się drżenie i tachykardię, ale</p>

Lecki	Działanie i zastosowanie	Działania niepożądane
roztworu do nebulizacji lub iniekcji tj. salbutamol (albuterol), fenoterol	astmy i zmniejszenia obturacji oskrzeli, również w przebiegu gwałtownego zaostrzenia oraz jako profilaktyka skurczu oskrzeli wywołanego wysiłkiem. SABA powinny być stosowane tylko na żądanie, w najmniejszej wymaganej dawce i z najmniejszą wymaganą częstotliwością.	zwykle dochodzi do bardzo szybkiego rozwoju tolerancji na te działania. Zwiększone użycie lub niedostateczna odpowiedź na leczenie wskazują na złą kontrolę astmy.
Krótkodziałające leki antycholinergiczne w postaci pMDI lub DPI tj. bromek ipratropium, bromek oksytropium	Stosowanie długookresowe: ipratropium jest mniej skutecznym lekiem ratunkowym niż SABA. Stosowanie krótkookresowe w ostrej astmie: dodanie wziewnego ipratropium do SABA zmniejsza ryzyko hospitalizacji.	Suchość w jamie ustnej lub gorzki smak.

DPI – inhalator proszkowy

pMDI – inhalator ciśnieniowy z dozownikiem

2.7.2 Ocena stopnia ciężkości i kontroli astmy

Leczenie astmy powinno się ściśle wiązać z ciężkością choroby i stopniem jej kontroli. W ocenie stopnia kontroli zaleca się stosowanie dwóch prostych testów, które bez większych trudności mogą być wypełniane przez chorych. Pierwszy z nich to Kwestionariusz kontroli astmy (*Asthma Control Questionnaire, ACQ*). Punktowa ocena w tym teście może wynosić od 0 do 6. Kwestionariusz składa się z pięciu pytań o objawy astmy, szóste pytanie dotyczy zużycia leków rozszerzających oskrzela, a ostatnie odnosi się do wartości FEV_0 , którą wpisuje lekarz po wykonaniu spirometrii bez leku rozkurczowego. Jeżeli wartość punktowa wynosi 0,0-0,75, to astma jest dobrze kontrolowana, 0,75-1,5 określa tzw. szarą strefę, a >1,5 punktu oznacza złą kontrolę astmy. Różnica 0,5 punktu to minimalna wartość znaczenia klinicznego. Drugi kwestionariusz to Test kontroli astmy (*Asthma Control Test, ACT*). Składa się on z pięciu pytań, na które pacjent odpowiada przed wizytą u lekarza. Każda odpowiedź może uzyskać od 1 do 5 punktów, przy czym 20-25 punktów oznacza dobrą kontrolę astmy, 16-19 to astma częściowo kontrolowana, a 5-15 astma niekontrolowana. Kliniczne znaczenie ma różnica 3 punktów.⁹

2.7.3 Leczenie astmy wg stopnia intensywności farmakoterapii

Schemat wdrożonego leczenia powinien być uzależniony od aktualnego stopnia kontroli astmy oraz dotychczasowego leczenia. Wyróżnia się 5 stopni leczenia (Tab. 8). Jeżeli pacjent stosujący dany stopień leczenia nie uzyskuje kontroli choroby, przedstawia się go na leczenie o stopień wyższe. Jeżeli kontrola choroby utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące, można zastosować leczenie o stopień niższe. Obniżanie stopnia leczenia stosuje się

do momentu uzyskania kontroli przy najniższym możliwym stopniu leczenia. W poszczególnych stopniach leczenia stosuje się wziewne kortykosteroidy (ICS) w różnych dawkach (niskiej, średniej, wysokiej). Dawkowanie ICS w zależności od grupy wiekowej przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7 Dawkowanie wziewnych kortykosteroidów w zależności od grupy wiekowej

Lek	Niska dawka (µg)	Średnia dawka (µg)	Wysoka dawka (µg)
Dorośli i młodzież (> 12 lat)			
dipropionian beklometazonu (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
dipropionian beklometazonu (HFA)	100-200	>200-400	>400
budezonid (DPI)	200-400	>400-800	>800
cyklezonid (HFA)	80-160	>160-320	>320
propionian flutykazonu (DPI)	100-250	>250-500	>500
propionian flutykazonu (HFA)	100-250	>250-500	>500
furoinian mometazonu	110-220	>220-440	>440
acetonid triamcynolonu	400-1000	>1000-2000	>2000
Dzieci 6 – 11 lat			
dipropionian beklometazonu (CFC)	100-200	>200-400	>400
dipropionian beklometazonu (HFA)	50-100	>100-200	>200
budezonid (DPI)	100-200	>200-400	>400
budezonid (nebulizator)	250-500	>500-1000	>1000
cyklezonid (HFA)	80	>80-160	>160
propionian flutykazonu (DPI)	100-200	>200-400	>400
propionian flutykazonu (HFA)	100-200	>200-500	>500
furoinian mometazonu	110	≥220, ≤440	≥440
acetonid triamcynolonu	400-800	>800-1200	>1200

CFC, chlorofluorowęglowodór; HFA, hydrofluoroalkan; DPI, inhalator suchego proszku

Tab. B Stopnie leczenia astmy wg GINA

Stopień	Zalecane leczenie	Inne możliwości leczenia	Leczenie niezalecane
1	leczenie doraźne wziewnymi krótko działającymi β_2 -antagonistami (SABA)	do datkowo regularne stosowanie niskich dawek wziewnych kortykosteroidów (ICS) u pacjentów z ryzykiem zaostrzenia	wziewne leki przeciwolemergiczne (ipratropium), doustne SABA, krótko działająca teofilina – większe ryzyko działań niepożądanych, dłuższy czas reakcji na leczenie formoterol (LABA) – stosowane LABA bez ICS wiąże się z ryzykiem zaostrzeń
2	regularne stosowanie niskich dawek ICS oraz doraźnie SABA	antagoniści receptorów leukotrienowych (LTRA) – mniej skuteczne od ICS, zalecane u pacjentów, którzy nie mogą stosować/nie tolerują ICS oraz dla osób z towarzyszącym alergicznym nieżytom nosa. dla dorosłych i młodzieży wcześniej nie stosujących leczenia kontrolującego kombinacja niskich dawek ICS i LABA jest skuteczniejsza od terapii niskimi dawkami ICS, jednak jest droższa i nie redukuje ryzyka zaostrzeń w porównaniu z ICS, dla osób z sezonową astmą alergiczną należy rozpocząć terapię ICS natychmiast po pojawieniu się objawów i stosować do 4 tyg. po zakończeniu sezonu alergicznego	teofilina o przedłużonym uwalnianiu – ma niską skuteczność, częste zdarzenia niepożądane, a w wysokich dawkach stanowi zagrożenie dla życia, kromony (nedokromil sodu, kromoglikan sodu) – mają niską skuteczność oraz uciążliwe w stosowaniu inhalatory
3	<i>Dorośli i młodzież:</i> kombinacja niskich dawek ICS i LABA jako terapia kontrolująca (flutykazon + formoterol, flutykazon + salmeterol, beklometazon + formoterol,	<i>Dorośli i młodzież:</i> umiarkowane dawki ICS – mniej skuteczne niż kombinacja niskich dawek ICS i LABA,	

Stopień	Zalecane leczenie	Inne możliwości leczenia	Leczenie niezalecane
	<p>mometazon + formoterol) oraz doraźnie SABA lub kombinacja niskiej dawki ICS i formoterolu (budezonidu lub beklometazonu) jako terapia kontrolująca oraz doraźnie</p> <p><i>Dzieci (6-11 lat):</i> umiarkowane dawki ICS oraz doraźnie SABA</p>	<p>niskie dawki ICS w kombinacji z LTRA lub niska dawka teofiliny o przedłużonym uwabianiu – mniej skuteczne</p>	
4	<p><i>Dorośli i młodzież</i> kombinacja niskich dawek ICS (budezonid lub beklometazon) i formoterolu jako terapia kontrolująca oraz doraźnie lub kombinacja średnich dawek ICS i LABA + doraźnie SABA (flutykazon + formoterol, flutykazon + salmeterol, beklometazon + formoterol, mometazon + formoterol)</p> <p><i>Dzieci (6-11 lat):</i> skierowanie dziecka do specjalisty</p>	<p>tiotropium podawany za pomocą inhalatora miękkiej mgły jako dodatkowa terapia dla pacjentów z historią zaostrzeń (tylko u dorosłych)</p> <p>wysoka dawka ICS i LABA u dorosłych i młodzieży – zapewnia niewielką dodatkową korzyść, zwiększone ryzyko zdarzeń niepożądanych; wysoka dawka ICS rekomendowana tylko gdy nie można uzyskać kontroli astmy przy pomocy umiarkowanych ICS i LABA i/lub trzeciego leku kontrolującego (LTRA lub teofilina o przedłużonym działaniu), teofilina nie może być stosowana u dzieci,</p>	
5	<p>leczenie takie jak w stopniu 4.</p> <p>skierowanie do specjalisty i rozważenie podawania dodatkowych leków tj. tiotropium (tylko dorośli), leczenie w oparciu o wyniki cytologiczne płwoćnicy, omalizumab, termoplastyka osłozeli, niskie dawki kortykosteroidów (opisane szczegółowo w rozdziale 2.7.4)</p>		

2.7.4 Leczenie astmy ciężkiej

Astma ciężka stwierdzana jest u pacjentów z potwierdzoną diagnozą astmy, u których objawy oraz zaostrzenia choroby pozostają niekontrolowane pomimo stosowania wysokich dawek ICS i drugiego leku kontrolującego takiego jak LABA (i/lub systemowych kortykosteroidów) oraz leczenia chorób współistniejących lub w przypadku pacjentów, u których odpowiedź na leczenie chorób współistniejących nie jest wystarczająca.

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.

W celu odpowiedniego leczenia chorych z ciężką astmą zaleca się skierowanie do specjalisty. Dodatkowe terapie oraz strategie pomocne w kontrolowaniu ciężkiej astmy zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 9 Zalecane terapie oraz strategie w leczeniu ciężkiej astmy

Zalecane badania	
potwierdzenie diagnozy astmy	zaburzenia górnych dróg oddechowych, współistniejące POChP i nawracające infekcje dróg oddechowych powinny być rozważone jako alternatywne diagnozy lub jako przyczyna utrzymujących się objawów
diagnostyka chorób współistniejących	przewlekłe zapalenie zatok, otyłość, choroba refluksowa, obturacyjny bezdech senny, zaburzenia psychiczne mogą pogarszać kontrolę astmy lub przyczyniać się do występowania objawów
sprawdzenie techniki inhalacji i adherencji	najczęstszymi powodami niedostatecznej kontroli astmy jest nieodpowiednie stosowanie inhalatora i nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących leczenia
ocena stałej ekspozycji na alergeny oraz substancje toksyczne	należy usunąć potencjalne czynniki ryzyka (środowiskowe, zawodowe)
Zalecane leczenie	
ICS	niewielki odsetek pacjentów jest oporny na leczenie kortykosteroidami, dlatego pozostają one podstawą terapii astmy
optymalizacja dawkowania ICS i LABA	niektórzy pacjenci mogą reagować jedynie na wyższe dawki ICS niż powszechnie stosowane, podwyższenie dawki wiąże się jednak z większym ryzykiem zdarzeń niepożądanych; po kilku miesiącach należy zmniejszać dawki leku w 3-6 miesięcznych odstępach czasowych
doustne kortykosteroidy (OCS)	niektórzy pacjenci mogą osiągać korzyści z leczenia niskimi dawkami OCS, należy jednak wziąć pod uwagę ryzyko długoterminowych zdarzeń niepożądanych, należy monitorować pacjentów pod kątem osteoporozy, osobom, dla których przewidywany czas terapii jest ≥ 3 miesiące należy zapewnić konsultacje dotyczące stylu życia oraz prewencji osteoporozy

do dodatkowe leczenie bez fenotypowania	możliwe jest stosowanie teofiliny i LTRA, jednak potwierdzono jedynie ich ograniczoną skuteczność na podstawie niewielkiej ilości dowodów naukowych, wykazano poprawę czynności płuc oraz zwiększenie czasu do pierwszego zaostrzenia u pacjentów z ciężką astmą stosujących tiotropium
leczenie w oparciu o wyniki cytologiczne płwociny	na podstawie badań płwociny (eozynofiliów w płwocinie) można dostosować dawkę kortykosteroidów i zmniejszyć częstość występowania zaostrzeń
do dodatkowe leczenie w oparciu o fenotypowanie	W oparciu o fenotypowanie przydziela się pacjentów do kategorii takich jak ciężka astma alergiczna, astma aspirynowa, astma eozynofilowa. Pacjenci z ciężką astmą alergiczną z podwyższonym poziomem IgE mogą być leczeni terapią anty-IgE (omalizumab), natomiast LTRA jest skuteczne w leczeniu astmy aspirynowej.
interwencje niefarmakologiczne	można rozważyć interwencje niefarmakologiczne takie jak termoplastyka oskrzeli lub interwencje psychologiczne, jednak potrzeba więcej badań potwierdzających ich skuteczność

2.7.5 Pozostałe wytyczne kliniczne dotyczące leczenia astmy

Zidentyfikowano 6 dokumentów opublikowanych w latach 2010-2015 przedstawiających wytyczne kliniczne dotyczące leczenia astmy, w tym rekomendacje:

- australijskie NACA 2015,
- Europejskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej ERS/ATS 2014,
- brytyjskie SIGN/BTS 2014,
- brytyjskie NICE 2013,
- amerykańskie NHLBI 2012,
- kanadyjskie CTS 2012.

W Tab. 10 zestawiono rekomendacje kliniczne dotyczące miejsca omalizumabu w leczeniu astmy przedstawione w wyżej wymienionych wytycznych.

Tab. 10 Rekomendacje kliniczne dotyczące omalizumabu w leczeniu astmy

Wytyczne	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca omalizumabu
NACA 2015 (National Asthma Council Australia) Australian Asthma Handbook ¹⁰	Leczenie astmy	Można rozważyć stosowanie omalizumabu u dorosłych oraz młodozieży z ciężką astmą alergiczną (z historią częstych hospitalizacji lub stosowania OCS, pomimo przyjmowania wysokich dawek ICS i LABA).
ERS/ATS 2014 ¹¹ (European Respiratory Society/ American Thoracic	Leczenie ciężkiej astmy	Możliwe zastosowanie omalizumabu u dorosłych i dzieci ≥6 roku życia z ciężką IgE-zależną astmą alergiczną pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii (rekomenda-

Wytyczne	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca omalizumabu
Society)		cja warunkowa, niska jakość dowodów). Poziom (gE u pacjentów powinien wynosić 30-700 IU/ml. Jeżeli po 4 miesiącach terapii nie nastąpi poprawa, dalsze podawanie omalizumabu prawdopodobnie nie przyniesie efektów.
SIGN/BTS 2014 ¹² (Scottish Intercollegiate Guidelines Network/ British Thoracic Society)	Leczenie astmy	Omalizumab może być podawany w 5. stopniu leczenia u dorosłych i dzieci >5 lat z ciężką astmą alergiczną (u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS i LABA, którzy mają ograniczone funkcje płuc oraz mają częste ataki astmy).
NICE 2013 ¹³ (National Institute for Health and Care Excellence)	Omalizumab w leczeniu ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej	Omalizumab jest rekomendowany jako dodatek do standardowej zoptymalizowanej terapii u pacjentów ≥6 lat z ciężką przewlekłą astmą (gE-zależną, którzy wymagają częstego podawania OCS (≥4 razy w ciągu ostatniego roku). Standardowa zoptymalizowana terapia rozumiana jest jako wysoka dawka ICS, LABA, LTRA, teofilina, OCS oraz zaprzestanie palenia.
NHLBI 2012 ^{14*} (National Health Lung and Blood Institute, USA)	Leczenie astmy	Omalizumab może być stosowany u osób powyżej 12 roku życia w 5. stopniu leczenia jako dodatek do wysokiej dawki ICS i LABA lub w 6. stopniu leczenia jako dodatek do wysokiej dawki ICS, LABA i OCS.
CTS 2012 ¹⁵ (Canadian Thoracic Society)	Leczenie astmy	Omalizumab może być stosowany u osób powyżej 12 roku życia z astmą alergiczną pomimo przyjmowania wysokich dawek ICS oraz dodatkowych terapii z lub bez prednizonu.

*Skrócony raport NHLBI z 2007 roku z aktualizacją z 2011 roku dotyczącą stosowanych leków i dawek

2.8 Przebieg naturalny i rokowanie

Astma jest chorobą przewlekłą o różnym nasileniu objawów, która może się rozpocząć w każdym wieku.

W okresie niemowlęctwa i wczesnego dzieciństwa pojawienie się objawów zwykle poprzedza zakażenie wirusowe układu oddechowego. Rozpoznanie astmy zazwyczaj jest pewne w 3-5 roku życia, kiedy napady astmy pojawiają się bez towarzyszących infekcji wirusowych. Wyniki badań pomocniczych u dzieci najczęściej wskazują na astmę alergiczną. Choroba ma przebieg epizodyczny, ze skłonnością do remisji.⁷

Astma u dorosłych jest częściej niealergiczna i ma cięższy przebieg. Dochodzi do zaostrzeń, które mogą się rozwijać stopniowo lub gwałtownie. W pierwszym przypadku objawy narastają w ciągu wielu godzin, dni lub nawet tygodni, a przyczyną jest najczęściej zakażenie układu oddechowego lub niepowodzenie dotychczasowej terapii, a odpowiedź na leczenie jest powolna. W drugim przypadku objawy rozwijają się szybko, w ciągu minut do kilku godzin od zadziałania czynnika wyzwalającego, a odpowiedź na leczenie jest

zwykle szybsza. Zaostrzenie może mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki, a nieleczone może doprowadzić do śmierci chorego.

Wieloletnia nieleczona lub źle leczona astma z czasem prowadzi do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza przez drogi oddechowe.⁷

3 INTERWENCJA – Omalizumab (Xolair®)

Opis omalizumabu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Xolair¹⁶

Nazwa międzynarodowa	omalizumab
Nazwa handlowa	Xolair
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	R03DX05 (lek stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych)
Postać	pr oszeki i rozpuszczalniki do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, roztwór do wstrzykiwań
Dawka	75 mg, 150 mg
Droga podania	podskórnie
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	pr oszeki i rozpuszczalniki do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 75 mg: 1 fioł. 75 mg + 1 amp. 2 ml, EAN 5909990340354 pr oszeki i rozpuszczalniki do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 150 mg: 1 fioł. 150 mg + 1 amp. 2 ml, EAN 5909990340361 4 fioł. 150 mg + 4 amp. 2 ml, EAN 5909990708161 10 fioł. 150 mg + 10 amp. 2 ml, EAN 5909990708178 roztwór do wstrzykiwań 75 mg: 1 amp.-strzyk. 0,5 ml, EAN 5909990708376 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, EAN 5909990708383 10 amp.-strzyk. 0,5 ml, EAN 5909990708390 roztwór do wstrzykiwań 150 mg: 1 amp.-strzyk. 1 ml, EAN 5909990708406 4 amp.-strzyk. 1 ml, EAN 5909990708437 10 amp.-strzyk. 1 ml, EAN 5909990708444
Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	25 października 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:	25 października 2010
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Wielka Brytania

Omalizumab jest rekombinowanym, pochodzącym od DNA, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Jest to przeciwciało IgG1 kappa, zawierające ludzkie regiony zrzębowe wraz z regionami określającymi komplementarność (ang. *complementary-determining regions*) pochodzącymi od macierzystego przeciwciała mysiego, które wiąże się z IgE.

Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI (receptor IgE o wysokim powinowactwie), w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wywołania kaskady alergicznej.

3.1 Wskazania

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

Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie u pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE.

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na czteroczne alergeny wziewne oraz, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc (FEV₁ <80%), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz, u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na czteroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

3.2 Dawkowanie

Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem początkowej dawki leku u pacjentów

należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.

Pacjenci ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml w mniejszym stopniu odnieśli. Lekarze przepisujący produkt powinni upewnić się, że pacjenci dorośli i młodzież ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml oraz dzieci (w wieku od 6 do < 12 lat) ze stężeniem IgE poniżej 200 j.m./ml wykazują jednoznaczną reaktywność *in vitro* (RAST) na alergeny czteroczłonne przed rozpoczęciem leczenia.

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

Maksymalna zalecana dawka wynosi 600 mg omalizumabu co dwa tygodnie.

Tab. 11 Przeliczenie dawki na liczbę fiolek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość wstrzyknięcia na każde podanie

Dawka (mg)	Liczba fiolek		Liczba wstrzyknięć	Całkowita objętość wstrzyknięcia
	75 mg*	150 mg†		
75	1‡	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1‡	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1‡	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1‡	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

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

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

‡lub zastosować 0,6 ml z fiołki 150 mg

Tab. 12 Podawanie co 4 tygodnie. Dawki omalizumabu (w mg/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie

Początkowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała kg									
	≥ 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800	Podawanie co 2 tygodnie. Patrz Tab. 13									
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										
>1100-1200										

Tab. 13 Podawanie co 2 tygodnie, dawki omalizumabu (w mg/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie

Początkowe wartości IgE (j.m./ml)	Masa ciała kg									
	≥ 20-25	> 25-30	> 30-40	> 40-50	> 50-60	> 60-70	> 70-80	> 80-90	> 90-125	> 125-150
≥30-100	Podawanie co 4 tygodnie. Patrz Tab. 12									
>100-200										
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225				375	450	450	525	
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600	Nie podawać – dane dotyczące zalecanej dawki są nie dostępne				
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

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

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair zazwyczaj powoduje ponowne zwiększenie stężenia wolnej IgE i związanych z tym objawów. W czasie leczenia całkowite stężenie IgE zwiększają się i pozostają zwiększone do 1 roku po przerwaniu leczenia. Dlatego ponowne oznaczanie stężenia IgE podczas leczenia produktem leczniczym Xolair nie może być traktowane jako wskazówka do określania dawki leku. Po przerwaniu leczenia, które trwało krócej niż 1 rok, dawkowanie należy ustalać na podstawie stężeń IgE w surowicy uzyskanych podczas określania dawki początkowej. Całkowite stężenie IgE w surowicy można ponownie oznaczać w celu określenia dawki, jeśli leczenie produktem leczniczym Xolair zostało przerwane na co najmniej rok.

Dawki należy zmodyfikować w przypadku istotnych zmian masy ciała.

Sposób podawania

Tylko do podania podskórnego. Nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Wstrzyknięcia wykonuje się podskórnym w okolicę mięśnia naramiennego. Jeśli istnieje jakikolwiek powód wykluczający podanie w okolicę mięśnia naramiennego, ewentualnie, wstrzyknięcie można wykonać w udo.

Doświadczenie dotyczące samodzielnego podawania produktu leczniczego Xolair jest ograniczone. Dlatego produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania wyłącznie przez personel medyczny.

3.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą

3.4 Specjale ostrzeżenia i środki ostrożności

Ogólne

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

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

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

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

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcja alergiczna typu I

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

W badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne występowały rzadko.

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

Choroba posurowicza

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

Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilia

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

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych przeciwastmatycznymi produktami leczniczymi, w tym omalizumabem, może wystąpić lub rozwinąć się układowa eozynofilia i zapalenie naczyń. Zdarzenia te są zwykle związane ze zmniejszeniem dawki doustnie stosowanych kortykosteroidów.

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

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

Zarażenia pasożytnicze (jelitowe)

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

3.5 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, rumień, świąd oraz bóle głowy. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu. Większość tych działań miało łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Tab. 14 Działania niepożądane omalizumabu uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg częstości występowania w badaniach klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenie niepożądane					
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	-	zapalenie gardła	zarażenie pasożytnicze	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	-	-	-	-	idiopatyczna trombocytopenia, w tym jej ciężkie przypadki
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	-	reakcje anafilaktyczne, inne ciężkie stany alergiczne, wytwarzanie przeciwciał przeciwko omalizumabowi	-	choroba posurowicza, może wystąpić gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu nerwowego	-	ból głowy*	omdlenia, parestezje, senność, zawroty głowy	-	-	-
Zaburzenia naczyniowe	-	-	niedociśnienie ortostatyczne, zaczerwienienie twarzy	-	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	alergiczy skurcz oskrzeli, kaszel	obrzęk krtani	-	alergiczne ziarniniakowe zapalenie naczyń (tj. zespół Churga-Straussa)

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane					
	Bardzo często (>1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu)
Zaburzenia żołądka i jelit	-	ból w nadbrzuszu**	objawy przedmiotowe i podmiotowe niestrawności, biegunka, nudności	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	nadwrażliwość na światło, pokrzywka, wysypka, świąd	obrzęk naczyńioruchowy	-	łysienie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	-	-	-	-	ból stawów, ból mięśni, obrzęk stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka**	reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból świąd	choroby grypopodobne, obrzęk ramion, zwiększenie masy ciała, uczucie zmęczenia	-	-	-

*bardzo często u dzieci w wieku 6-12 lat

**u dzieci w wieku 6-12 lat

3.6 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu we wskazaniu ciężka astma alergiczna IgE zależna

W ramach wstępnego wyszukiwania randomizowanych badań klinicznych omalizumabu we wskazaniu ciężka astma alergiczna w bazie MEDLINE zidentyfikowano 9 badań zgodnych z kryteriami włączenia do programu lekowego omalizumabu. Pięć z odnalezionych badań zostało przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby - Chanaz 2010, Lanier 2009/Kulus 2010 (2 publikacje do jednego badania), 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. Charakterystykę odnalezionych badań przedstawiono w Tab 15.

Tab. 15 Wstępnie zidentyfikowane randomizowane badania skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu we wskazaniu ciężka astma alergiczna IgE zależna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja (N)	Porównanie (N)	Metoda badania
Chanaz 2010 ¹⁷	wieloośrodkowe (6), Francja	31	16 tyg.	pacjenci (≥ 18 lat) z przewlekłą, ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną	omalizumab + BSC (20)	placebo + BSC (11)	RCT, DB
Hoshino 2012 ¹⁸	brak informacji, jednak można wywnioskować, iż badanie odbywało się w jednym ośrodku w Japonii	30	8 tyg. - faza wstępna. 16 tyg. - faza randomizowana	pacjenci (20-75 lat) z przewlekłą, ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną	omalizumab + BSC (14)	BSC (16)	RCT, OL
Lanier 2009 ¹⁹ Kulus 2010 ²⁰	wieloośrodkowe (90), międzynarodowe (Argentyna, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Polska, Afryka Płd., USA)	246	8 tyg. - faza wstępna. 52 tyg. - faza randomizowana (24 tyg. faza stałej dawki [CS + 28 tyg. faza dopasowania dawki [CS])	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 + BSC (159)	placebo + BSC (76)	RCT, DB

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja (N)	Porównanie (N)	Metoda badania
ETOPA ^{21,22}	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 + BSC (115)	BSC (49)	RCT, OL
EXALT ^{23,24}	wieloośrodkowe (106), międzynarodowe (14)	404	32 tyg.	pacjenci (12-75 lat) z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną	omalizumab + BSC (271)*	BSC (133)*	RCT, OL
EXTRA ²⁵	wieloośrodkowe (197), USA, Kanada	850	4 tyg. - faza wstępna, 48 tyg. - faza randomizowana	pacjenci (12-75 lat) z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną	omalizumab + BSC (427)	placebo + BSC (421)	RCT, DB
IN-NOVATE ^{26,27}	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 + BSC (209)	placebo + BSC (210)	RCT, DB
PROSE ²⁸	wieloośrodkowe, USA	513	16-36 tyg. - faza wstępna, 16 tyg. - faza randomizowana	pacjenci (6-17 lat) z astmą alergiczną do analizy włączeni jedynie	omalizumab* + BSC (279) do analizy włączono jedynie 145	placebo + BSC (97), ICS + BSC (139)	RCT, DB

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji	Populacja	Interwencja (N)	Porównanie (N)	Metoda badania
				pacjenci z ciężką astmą leczeni terapią w stopniu 5 wg EPR-3‡	pacjentów z grupy leczonych terapią w stopniu 5 wg EPR-3‡	do analizy włączono jedynie 50 pacjentów z grupy placebo + BSC leczonych terapią w stopniu 5 wg EPR-3‡	
QUALITY ²⁹	wieloośrodkowe, Brazylia	116	20 tyg.	pacjenci (12-75 lat) z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną	omalizumab + BSC (78)	BSC (38)	RCT, OL

*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-3²⁰ 5. stopień leczenia stosowany jest w przypadku astmy ciężkiej i obejmuje wysokie dawki ICS + LABA/LTRA/teofilina, dodatkowo doraźnie stosowane są SABA

RCT – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne

DB – metoda podwójnie ślepej próby (ang. *double blind*)

OL – metoda próby otwartej (ang. *open label*)

4 KOMPARATORY

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii - inną technologią opcjonalną.³¹ Technologię opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję).³²

Omalizumab zgodnie z aktualnymi wytycznymiGINA jest stosowany jako leczenie wspomagające do optymalnej standardowej terapii w ciężkiej astmie alergicznej. Do leków stosowanych w ramach optymalnej standardowej terapii należą wziewne kortykosteroidy, długodziałający antagoniści receptorów β_2 , leki modyfikujące leukotrieny, kromony, anty-IgE, kortykosteroidy systemowe, krótko działający antagoniści receptorów β_2 , krótko działające leki antycholinergiczne. Optymalną standardową terapię w astmie opisano szerzej w rozdziale 2.7.1.

We wszystkich zidentyfikowanych badaniach RCT omalizumabu badaną interwencją był omalizumab i optymalna terapia standardowa, natomiast komparatorem placebo/brak omalizumabu i optymalna terapia standardowa. W odnalezionych badaniach prawie 100% pacjentów otrzymywało wziewne kortykosteroidy oraz LABA. Dodatkowo chorzy przyjmowali także leki z innych grup. Dostępne dane dotyczące odsetka osób stosujących poszczególne leki w badaniach omalizumabu przedstawiono w Tab. 16.

Do leków refundowanych w Polsce we wskazaniu astma należą:

- wziewne kortykosteroidy: beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazon, mometazon,
- inne kortykosteroidy: metyloprenizolon, triamcynolon,
- leki beta-2-adrenergiczne (produkty jednoskładnikowe i złożone z kortykosteroidami): fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, beklometazon + formoterol, budezonid + formoterol, propionian flutykazonu + salmeterol,
- leki antycholinergiczne (produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi): bromek ipratropium, bromek ipratropium + fenoterol,
- kromony: kromoglikan sodu,
- teofilina,
- antagoniści receptorów leukotrienowych: montelukast.

Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne GINA, dostępne dane z randomizowanych badań klinicznych oraz dane dotyczące leków finansowanych w Polsce z budżetu państwa, komparatorem dla omalizumabu została wybrana optymalna terapia standardowa.

Tab. 16 Procentowy udział chorych na astmę przyjmujących poszczególne grupy leków w badaniach omalizumabu w momencie włączenia do badania („-” oznacza brak dostępnych danych, OMA - omalizumab)

Grupa leków	Chanaz 2010		Hoshino 2012		Kulus 2010		ETOPA		EXALT		EXTRA		INNOVATE		QUALITIX	
	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)	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)			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 antycholinergiczne	6 (30)	6 (54,5)	-	-	-	-	14 (12,2)	10 (20,4)	-	-	18 (4,2)*	23 (5,5)*	-	-	-	-
Leki przeciwhistaminowe	-	-	-	-	-	-	4 (3,5)	3 (6,1)	-	-	-	-	-	-	-	-
Doustni agoniści 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)

5 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.⁵² Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy,
- częstość ciężkich zaostrzeń astmy,
- ocena kontroli objawów choroby,
- jakość życia,
- zmiana parametrów czynnościowych płuc,
- odpowiedź na leczenie,
- częstość nieplanowych hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym,
- zużycie leków ratunkowych,
- inne odnalezione w badaniach klinicznych.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych.

6 REKOMENDACJE

AOTM oceniała zasadność refundacji omalizumabu w ciężkiej astmie alergicznej cztero-krotnie: w 2008, 2009, 2011 i 2012 roku. W latach 2009, 2011 i 2012 omalizumab otrzymał pozytywną rekomendację agencji, a ostatnia ocena dotyczyła objęcia refundacją leku w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem” w populacji pacjentów powyżej 12. roku życia. Rekomendacje wydane przez AOTM zestawiono w Tab 17.

Przedmiotem oceny Agencji były także inne technologie stosowane w astmie:

- bezwodny beklometazon dipropionianu i dwuwodny fumaran formeterolu,
- bromek tiotropium,
- bromowodorek fenoterolu i bromek ipratropium,
- cyklezonid,
- flutykazon,
- furoinian flutykazonu i wilanterol,
- furoinian mometazonu,
- propionian flutykazonu.

Wszystkie wymienione leki, z wyjątkiem bromku tiotropium, zostały pozytywnie ocenione przez AOTM. Bromek tiotropium uzyskał negatywną ocenę Prezesa Agencji ze względu na niepewny stosunek korzyści zdrowotnych do kosztów wnioskowanej terapii w populacji docelowej. Prezes rekomenduje ewentualne objęcie refundacją wnioskowanej terapii pod warunkiem zapewnienia monitorowania bezpieczeństwa terapii oraz kontroli całkowitych wydatków z budżetu w ocenianym wskazaniu.

Stanowiska AOTM dotyczące ocenianych leków przedstawiono w Tab 18.

Tab.17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące omalizumabu

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Rekomendacja
Stanowisko RP nr 59/2012 oraz 60/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 48/2012 i 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.	Ciężka astma alergiczna IgE zależna	Zalecenie: RP oraz Prezes AOTM rekomendują objęcie refundacją produktu leczniczego Xolair (omalizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem [ICD-10: J45]. Uzasadnienie: Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej opornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W licznych badaniach klinicznych udokumentowano jego skuteczność w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w populacji pacjentów ujętej w kryteriach włączenia proponowanego programu lekowego. Terapia omalizumabem posiada zado-

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Rekomendacja
		<p>walający profil bezpieczeństwa. Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach, a także aspekt społeczny leczenia (zmniejszenie częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość zmniejszenia zużycia lub odstawienia glikokortykosteroidów związane z tym uniknięcie działań niepożądanych związanych z tym leczeniem) świadczą o tym, że refundowanie przedmiotowej technologii lekowej może być opłacalne.</p>
<p>Stanowisko RK nr 84/2011 z dnia 26 września 2011 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 69/2011 z dnia 26 września 2011 r.</p>	<p>Ciężka astma alergiczna IgE zależna</p>	<p>Zalecenia: RK oraz Prezes AOTM rekomendują zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej [gE zależnej (ICD-10: J45)] przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia zdrowotnego.</p> <p>Uzasadnienie: Omalizumab jest jedynym skutecznym lekiem w populacji, do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie omalizumabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wąskiej grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna i jest rekomendowana przez międzynarodowe i polskie towarzystwa alergologiczne. Pomimo braku wiarygodnego oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia pełnym zdrowiu, wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych, jak również rekomendacje dotyczące finansowania omalizumabu w innych krajach pozwalają wnioskować, że stosowanie omalizumabu w ściśle wyselekcjonowanej grupie pacjentów, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do opiniowanego programu, może być opłacalne dla płatnika publicznego.</p>
<p>Stanowisko RK nr 7/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r.</p>	<p>Astma oskrzelowa o ciężkim przebiegu, oporna na leczenie</p>	<p>Zalecenia: RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych omalizumabu w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu, opornej na leczenie, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, zgłoszonego przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii.</p> <p>Uzasadnienie: Omalizumab jest jedynym skutecznym preparatem w leczeniu IgE-zależnej astmy oskrzelowej opornej na leczenie. Umożliwia on poprawę stanu i jakości życia wąskiej grupy pacjentów z astmą oskrzelową, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Niezbędne jest ścisłe przestrzeganie wskazań do stosowania omalizumabu oraz monitorowanie skuteczności leczenia.</p>
<p>Stanowisko RK z dnia 19 lutego 2008*</p>	<p>Astma alergiczna o ciężkim przebiegu</p>	<p>Zalecenia: RK nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych preparatu omalizumab w leczeniu astmy alergicznej o ciężkim przebiegu.</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe dotyczące efektywno-</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskaźanie	Rekomendacja
		<p>Ści klinicznej omalizumabu w astmie alergicznej o ciężkim przebiegu (populacja określona w proponowanym programie terapeutycznym), są niskiej jakości i wiarygodności, przy braku oceny wpływu na śmiertelność. Zaproponowano szerokie i mało precyzyjne kryteria w proponowanym programie terapeutycznym stosowania omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy, zwiększające ryzyko niekontrolowanych nakładów. Brak wiarygodnego oszacowania kosztu uzyskania QALY dla warunków polskich, odpowiadających proponowanemu programowi terapeutycznemu</p>

*brak dostępu do pełnego tekstu, rekomendacja z analizy weryfikacyjnej AOTM z sierpnia 2012 dot. omalizumabu²⁸

Tab. 1B. Wcześniej sze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące technologii alternatywnych.

Lek	Dokument Nr i data wydania	Wskazanie	Rekomendacja Rady Przejrzystości/Rady Konsultacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTM
Bromek tiotropium	Stanowisko RP nr 30/2015 z dnia 23 marca 2015 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 21/2015 z dnia 23 marca 2015	Astma u dorosłych pacjentów leczonych ICS (≥800 µg budezonidu lub równoważną dawką innego ICS) w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło ≥1 ciężkie zaostrzenie choroby w ostatnim roku	Zalecenie: RP uważa za zasadne objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Spiriva Respimat (tiotropium bromide) we wskazaniu: „Do dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni ICS (≥800 µg budezonidu na dobę lub równoważną dawką innego ICS) w skojarzeniu z LABA, u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku”, w ramach istniejącej grupy limitowej 201.2 – wziewne leki antycholinergiczne o długim działaniu – produkty jednoskładnikowe, i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%. Uzasadnienie: Cztery rekomendacje kliniczne (GINA 2014, ACCP 2013, SEAC 2012, SINA 2012) wymieniają bromek tiotropium jako lek, który poprawia czynność płuc u pacjentów z ciężką astmą oporną na leczenie dużymi dawkami ICS w połączeniu z LABA. Również badania wtórne potwierdzają korzystny wpływ bromku tiotropium na czynność płuc. Badania kliniczne dobrej jakości wskazują na wyższą skuteczność bromku tiotropium dodanego do terapii standardowej, w porównaniu do terapii standardowej z placebo. Terapia jest efektywna kosztowo, lecz wiąże się z dużymi dodatkowymi obciążeniami dla budżetu płatnika publicznego, dlatego Rada jest zdania, że wskazany jest instrument podziału ryzyka.	Zalecenie: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Spiriva Respimat, tiotropium bromide, jako dodatkowy lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z astmą, którzy są obecnie leczeni ICS (≥800 µg budezonidu na dobę lub równoważną dawką innego ICS) w skojarzeniu z LABA, i u których wystąpiło jedno lub więcej ciężkich zaostrzeń choroby w ostatnim roku. Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, oraz uwzględniając wyniki oceny technologii medycznej, które wskazują na niepewny stosunek korzyści z drowotnych do kosztów wnioskowanej terapii w populacji docelowej nie rekomenduje finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych. Prezes rekomenduje ewentualne objęcie refundacją wnioskowanej terapii pod warunkiem zapewnienia monitorowania bezpieczeństwa terapii oraz kontroli całkowitych wydatków z budżetu w ocenianym wskazaniu.

Lek	Dokument Nr i data wydania	Wskazanie	Rekomendacja Rady Przejrzystości/Rady Konsultacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTM
Bromowodorek fenoterolu i bromek ipratropium	<p>Stanowisko RP nr 1/2015 z dnia 12 stycznia 2015</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 1/2015 z dnia 12 stycznia 2015</p>	Przewlekłe schorzenia obturacyjne dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astma oskrzelowa, a zwłaszcza przewlekłe zapalenie oskrzeli z rozedmą lub bez rozedmy płuci POChP u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat	<p>Zalecenie: RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum) we wskazaniu: u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w ramach istniejącej grupy limitowej 201.1 i wydawanie go pacjentom za odpłatnością 30%.</p> <p>Uzasadnienie: W analizie skuteczności klinicznej stwierdzono istotną statystycznie przewagę produktu leczniczego Berodual N (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum) nad bromkiem ipratropium zarówno w populacji osób z astmą oskrzelową jak i POChP.</p>	<p>Zalecenie: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Berodual N, (fenoteroli hydrobromidum + ipratropii bromidum), aerozol inhalacyjny, roztwór, u dorosłych i dzieci powyżej 6 lat, jako środek rozszerzający oskrzela w zapobieganiu i leczeniu objawów przewlekłych schorzeń obturacyjnych dróg oddechowych z odwracalnym skurczem oskrzeli: astmy oskrzelowej, a zwłaszcza przewlekłego zapalenia oskrzeli – z rozedmą lub bez rozedmy płuci przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, w ramach istniejącej grupy limitowej 201.1, z kategorią dostępności „Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń”, z poziomem odpłatności 30%.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji przychylił się do stanowiska RP</p>

Lek	Dokument Nr i data wydania	Wskazanie	Rekomendacja Rady Przejrzystości/Rady Konsultacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTM
Furoimian flutykazonu i wilanterol	Stanowisko RP nr 369/2014 z dnia 22 grudnia 2014 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 263/2014 z dnia 22 grudnia 2014	Astma	Zalecenie: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Relvar Ellipta (furoimian flutykazonu, wilanterol) we wskazaniu: systematycznego leczenia astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednocześnie stosowanie LABA i ICS: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA, stosowanego doraźnie, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością ryczałtową. Zważywszy na prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego oraz wyniki analizy ekonomicznej, Rada uważa za proponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający. Uzasadnienie: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Relvar Ellipta, przeznaczonego do stosowania w astmie oskrzelowej, biorąc pod uwagę zarówno wyniki porównań bezpośrednich, jak i pośrednich, wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, pomiędzy ocenianymi interwencjami, w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych. Ocena opłacalności wskazała, iż z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta – z uwzględnieniem RSS – terapia technologią wnioskowaną jest droższa od terapii komparatorem. Odnaleziono 5 pozytywnych rekomendacji klinicznych dot. stosowania wnioskowanej technologii medycznej w astmie.	Zalecenie: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Relvar Ellipta we wnioskowanych wskazaniach z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejących grup limitowych zgodnie z wysokością dawki: 199.2, do której należą leki złożone ICS + LABA z kortykosteroidami w średnich dawkach i 199.3, do której należą leki złożone ICS + LABA z kortykosteroidami w wysokich dawkach. Uzasadnienie: Prezes przychylił się do stanowiska RP.

Lek	Dokument Nr i data wydania	Wskazanie	Rekomendacja Rady Przejrzystości/Rady Konsultacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Furoinian flu- tykazonu i wi- lanterol</p>	<p>Stanowisko RP nr 370/2014 z dnia 22 grudnia 2014</p> <p>Rekomendacja Pre- zesa AOTM nr 263/2014 z dnia 22 grudnia 2014</p>	<p>Astma i POChP</p>	<p>Zalecenie: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Relvar Ellipta we wskazaniu: systematycznego leczenia astmy u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, gdy zalecane jest jednoczesne stosowanie LABA i ICS: u pacjentów z niewystarczającą kontrolą astmy, mimo stosowania ICS oraz SABA, stosowanego doraźnie oraz w objawowym leczeniu dorosłych z POChP z FEV1 < 70% wartości należnej (po podaniu leku rozszerzającego oskrzela), z zaostrzeniami w wywiadzie pomimo regularnego leczenia lekami rozszerzającymi oskrzela, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom z odpłatnością ryczałtową. Zważywszy na prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego oraz wyniki analizy ekonomicznej, Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p> <p>Uzasadnienie: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Relvar Ellipta, przeznaczonego do stosowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) oraz w astmie oskrzelowej, biorąc pod uwagę zarówno wyniki porównań bezpośrednich, jak i pośrednich, wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, pomijając ocenianymi interwencjami, w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych. Z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów pozytywna decyzja refundacyjna spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów w populacji docelowej, również w przypadku uwzględnienia umowy podziału ryzyka.</p>	<p>Zalecenie: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Relvar Ellipta we wnioskowanych wskazaniach z kategorią dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejących grup limitowych zgodnie z wysokością dawki: 199.2, do której należą leki złożone ICS + LABA z kortykosteroidami w średnich dawkach i 199.3, do której należą leki złożone ICS + LABA z kortykosteroidami w wysokich dawkach.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes przychylił się do stanowiska RP.</p>

Lek	Dokument Nr i data wydania	Wskazanie	Rekomendacja Rady Przejrzystości/Rady Konsultacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTM
Bezwodny beklometazon dipropionianu i dwuwodny fumaran formoterolu	Stanowisko RP nr 355/2014 z dnia 8 grudnia 2014 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 253/2014 z dnia 8 grudnia 2014	Astma	Zalecenie: RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Nexthaler (beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus), we wskazaniu: astma, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%, pod warunkiem ustalenia takiej ceny leku, aby koszt leczenia z perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta był nie większy niż koszt leczenia najtańszym z komparatów. Uzasadnienie: Lek kombinowany Fostex Nexthaler może być stosowany w miejsce tego samego połączenia w formie aerozolu u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów i długodziałających β2-mimetyków. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do leku w formie aerozolu. Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest zwiększona wygoda pacjenta. Ponadto w wypadku astmy oskrzelowej compliance pacjenta jest z zasady wyższy, niż przy chorobach bezobjawowych.	Zalecenie: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Fostex Nexthaler, beclometasoni dipropionas anhydricus + formoteroli fumaras dihydricus, we wskazaniu: astma. Uzasadnienie: Prezes Agencji przychylił się do stanowiska RP
Flutykazon	Uchwała RP nr 196 z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia opinii nr 3/2012 z dnia 15 lutego 2012	Astma u dzieci w wieku 1-4 lat	Rada Przejrzystości uzupełnia opinię nr 3/2012 z dnia 15 lutego 2012 r. w sprawie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla Flixotide (fluticasonum) we wskazaniu refundacyjnym: astma u dzieci w wieku od 1 do 4 roku życia poniższym uzasadnieniem. Uzasadnienie: Z powodu zawężenia wskazania refundacyjnego wyłącznie do grupy dzieci w wieku od 1 do 4 roku życia, Rada nie rekomenduje utworzenia odrębnej grupy limitowej dla Flixotide (fluticasonum). Konsekwencją bowiem ujęcia tych leków wyłącznie w nowej grupie limitowej będzie brak możliwości finansowania tych leków u dzieci powyżej 4 roku życia i osób dorosłych.	-

Lek	Dokument Nr i data wydania	Wskazanie	Rekomendacja Rady Przejrzystości/Rady Konsultacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTM
Cyklozoniid	<p>Stanowisko RK nr 82/2011 z dnia 26 września 2011</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 67/2011 z dnia 26 września 2011</p>	Astma oskrzelowa	<p>Zalecenie: RK uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu: astma oskrzelowa, pod warunkiem istotnego obniżenia ceny. RK uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwnastmatycznych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków.</p> <p>Uzasadnienie: Na podstawie porównań cyklozoniidu z aktywnymi komparatorami można przyjąć, że lek ten jest porównywalny z dostępnymi w Polsce ICS w zakresie skuteczności klinicznej. Lek wyróżnia spośród ICS korzystniejszy profil bezpieczeństwa wynikający z formy technologicznej (inhalator ciśnieniowy z nośnikiem HFA – hydroksyfluoroalkanem), postaci farmakologicznej (forma proleku), profilu farmakokinetycznego (99% leku metabolizowane w pierwszym przejściu przez wątrobę), co przekłada się na zmniejszenie miejscowych i ogólnoustrojowych objawów niepożądanych w porównaniu z innymi dostępnymi wziewnymi glikokortykosteroidami.</p>	<p>Zalecenie: Prezes Agencji rekomenduje utrzymanie dotychczasowego poziomu i sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Ciclesonidum (Alvesco 160, Alvesco 80)” we wskazaniu: astma oskrzelowa.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes przychylił się do stanowiska RK</p>

Lek	Dokument Nr i data wydania	Wskazanie	Rekomendacja Rady Przejrzystości/Rady Konsultacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTM
Flutykazon	Stanowisko RK nr 83/2011 z dnia 26 września 2011 Rekomendacja Prezesa AOTM nr 68/2011 z dnia 26 września 2011	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc	Zalecenie: RK uważa za niezasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” (w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem) we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych. RK uważa za niezasadne utworzenie wspólnych grup limitowych dla wszystkich wziewnych steroidowych leków przeciwdrobnoustrojowych, natomiast uważa za zasadne utworzenie oddzielnych podgrup dla poszczególnych leków. Uzasadnienie: Flutykazon w zakresie skuteczności klinicznej jest porównywalny z innymi refundowanymi w Polsce glikokortykosteroidami wziewnymi i pomimo gorszego profilu bezpieczeństwa (szczególnie w porównaniu z cyklozoniem w terapii pacjentów z astmą oskrzelową podczas stosowania w dużych dawkach), zajmuje istotną pozycję w długotrwałej terapii astmy. Usunięcie flutykazonu z wykazu leków refundowanych, wydawanych po wniesieniu opłaty ryczałtowej niesłoby ryzyko związane z koniecznością przestawienia pacjentów na wziewny kortykosteroid po dawany w inny sposób, co może prowadzić do utraty kontroli astmy lub POChP w grupie osób leczonych flutykazonem, a w konsekwencji do zaostrzeń i hospitalizacji	Zalecenie: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia gwarantowanego „Fluticasonum (Flixotide, Flixotide Dysk)” w postaci aerozolu wziewnego, proszku do inhalacji, zawiesiny do inhalacji z nebulizatorem we wskazaniach: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, z wykazu świadczeń gwarantowanych. Uzasadnienie: Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska RK
Furoinian mometazonu	Stanowisko RK nr 2/01/2009 z dnia 5 stycznia 2009	Astma oskrzelowa u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat	Zalecenie: RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych furoinianu mometazonu (Asmanex Twisthaler®) w leczeniu podtrzymującym astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, w ramach wykazu leków refundowanych wydawanych za opłatą ryczałtową w chorobach przewlekłych, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania (obniżenia ceny leku poniżej ceny najtańszego leku w tej grupie terapeutycznej i w tej postaci farmaceutycznej). Uzasadnienie: Efektywność kliniczna furoinianu mometazonu jest porównywalna z innymi lekami z tej grupy znajdującymi się w wykazie leków refundowanych. Również podobny jest poziom bezpieczeństwa. Lek mógłby być dostępny chorym na astmę	-

Lek	Dokument Nr i data wydania	Wskazanie	Rekomendacja Rady Przejrzystości/Rady Konsultacyjnej	Rekomendacja Prezesa AOTM
			oskrzelową pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny, zapewniającej lepszą efektywność kosztową w porównaniu z lekami dostępnymi obecnie.	
Propionian flutykazonu	Uchwała RK nr 49/12/2008 z dnia 10 września 2008	Astma oskrzelowa u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie ICS i LABA	<p>Zalecenie: RK rekomenduje finansowanie propionianu flutykazonu z salmeterolem (Seretide®) w leczeniu astmy oskrzelowej u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie ICS i LABA poprzez umieszczenie w wykazie leków refundowanych, pod warunkiem uzyskania korzystnej ceny (cena preparatu złożonego powinna być wyraźnie mniejsza niż suma cen obu preparatów oddzielnie)</p> <p>Uzasadnienie: Lek kombinowany Seretide może być stosowany w miejsce terapii wziewnej osobno inhalowanymi preparatami propionian flutykazonu i salmeterol u pacjentów, u których wskazane jest jednoczesne stosowanie ICS i LABA. Cechuje go skuteczność i profil bezpieczeństwa analogiczne do obu leków stosowanych osobno (w postaci kolejnych inhalacji). Zasadniczą zaletą kombinacji dwóch leków w jednym inhalatorze jest większy komfort pacjenta.</p>	-

Zidentyfikowano także rekomendacje zagranicznych agencji HTA dotyczące finansowania omalizumabu ze środków publicznych u pacjentów chorych na astmę:

- NCPE 2015 (Irlandia),
- NICE 2012 (Wielka Brytania),
- SMC 2011 (Szkocja),
- HAS 2010, 2006 (Francja),
- PBAC 2010 (Australia),
- TLV 2009 (Szwecja),
- CADTH 2006 (Kanada).

Dwie z odnalezionych rekomendacji (NCPE 2015 i CADTH 2006) były negatywne, gdyż wg ekspertów terapia omalizumabem w ciężkiej astmie alergicznej nie była efektywna kosztowo. Pozostałe agencje pozytywnie oceniły możliwość finansowania omalizumabu ze środków publicznych. Odnalezione rekomendacje zagranicznych agencji HTA przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania omalizumabu ze środków publicznych.

Organizacja, rok wydania, kraj	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
NCPE 2015 ⁴ (National Centre for Pharmacoeconomics) Irlandia	omalizumab w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej	Zalecenie: Ekspertcy nie rekomendują finansowania omalizumabu. Uzasadnienie: Analiza skuteczności i bezpieczeństwa wykazała korzyść ze stosowania omalizumabu u pacjentów z ciężką astmą alergiczną, jednak wykazano, że terapia ta nie jest efektywna kosztowo (ICER >45000 \$/QALY).
NICE 2013 ¹⁵ (National Institute for Health and Care Excellence) Wielka Brytania	omalizumab w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej	Zalecenie: NICE rekomenduje finansowanie omalizumabu we wskazaniu ciężka astma alergiczna u dorosłych i dzieci powyżej 6 roku życia, którzy wymagają częstego podawania OCS (≥4 razy w ostatnim roku) jako do datek do standardowej terapii, po cenie ustalonej z producentem w ramach PAS (ang. Patient Access Scheme).
SMC 2011 ¹⁶ (Scottish Medicines Consortium) Szkocja	omalizumab w leczenie astmy alergicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 6 roku życia	Zalecenie: Ekspertcy rekomendują finansowanie omalizumabu do ograniczonego stosowania u dorosłych, młodzieży (≥12 lat) i dzieci w wieku 6-12 lat z astmą Ig-E zależną. Stosowanie leku jest ograniczone do pacjentów stosujących systemowe steroidy, u których zawiodły wszystkie dostępne terapie astmy. Odpowiedź na leczenie powinna być określana po 16 tyg. terapii omalizumabem. W rekomendacji zawarto również informację, że postać 150 mg roztwór do wstrzykiwań zastąpi dotychczasową postać 150 mg proszek i rozpuszczalnik do

Organizacja, rok wydania, kraj	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
		wstrzykiwać, gdyż są one biologicznie istotne i kosztują tyle samo.
HAS 2010 ⁵⁶ , 2006 ⁵⁷ (Haute Autorité de Santé) Francja	omalizumab u dorosłych i młodzieży ≥12 roku życia z ciężką astmą alergiczną pomimo stosowania ICS i LABA, rozszerzenie wskazania o dzieci w wieku 6-12 lat	Zalecenie: Ekspertzy rekomendują włączenie omalizumabu do wykazu leków refundowanych oraz wykazu leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach i instytucjach publicznych u dorosłych i młodzieży ≥12 roku życia oraz dzieci w wieku 6-12 lat z ciężką astmą alergiczną pomimo stosowania ICS i LABA. Stopa zwrotu: 65%.
PBAC 2010 ⁵⁸ (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) Australia	omalizumab w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej niekontrolowanej pomimo stosowania terapii standardowej u pacjentów powyżej 12 roku życia	Zalecenie: PBAC rekomenduje finansowanie omalizumabu w ramach programu leków wysokospecjalistycznych (sekcja 100). Rekomendację przyjęto na podstawie akceptowalnego współczynnika kosztów efektywności (ICER 40 000 - 45 000 \$/QALY). Dodatkowo w 2014 wprowadzono zmiany w kryteriach włączenia pacjentów do programu omalizumabu - m.in. zaktualizowano definicję terapii standardowej w oparciu o aktualne wytyczne kliniczne. ⁵⁹
TLV 2009 ⁶⁰ (Tandvärds- och läkemedelsförmånsverket) Szwecja	omalizumab w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej	Zalecenie: TLV rekomenduje finansowanie omalizumabu we wskazaniu ciężka astma alergiczna.
CADTH 2006 ^{61*} (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) Kanada	omalizumab u dorosłych i młodzieży ≥12 roku życia z umiarkowaną do ciężkiej astmą alergiczną, nie dostatecznie kontrolowaną ICS	Zalecenie: Ekspertzy nie rekomendują finansowania omalizumabu. Uzasadnienie: W 3 z 4 badań RCT nie wykazano istotnej poprawy w redukcji zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym lub u lekarza. Tylko w 1 badaniu RCT pacjenci przyjmowali aktualnie zalecaną terapię ICS i LABA - w badaniu tym nie stwierdzono poprawy zaostrzeń astmy prowadzących do hospitalizacji u pacjentów przyjmujących omalizumab. Według ekspertów stosowanie omalizumabu nie jest efektywne kosztowo biorąc pod uwagę cenę przedstawioną przez producenta. ICER wyniósł 63 000 \$/QALY.

*w 2015 r. złożono ponownie wniosek o ocenę omalizumabu we wskazaniu: ciężka astma, wniosek jest w trakcie rozpatrywania

7 DOTYCHCZASOWE FINANSOWANIE

Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej w Polsce finansowane jest przez NFZ w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45.0). Preparaty omalizumabu dostępne w ramach programu lekowego, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku, przedstawiono w Tab. 20.

Do programu lekowego omalizumabu kwalifikowani są pacjenci spełniający następujące kryteria:

- wiek powyżej 12 lat,
- ciężka, niekontrolowana alergiczna astma oskrzelowa (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzona punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE,
- konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (>1000 µg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β -2 adrenergicznego, modyfikator leukotrienów, pochodna teofiliny),
- częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, w tym w okresie ostatnich 6 miesięcy,
- całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml,
- stwierdzenie jednoznacznej reaktywności *in vitro* (RAST) na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml,
- spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów:
 - objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1.5 pkt),
 - 3 lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki u osób, które stosują je przewlekle,
 - hospitalizacja w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy,
 - incydent ataku astmy zagrażający życiu w przeszłości,
 - utrzymująca się obturacja dróg oddechowych ($FEV_1 < 60\%$ wartości należnej lub zmienność dzienna PEF > 30%),
 - pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę AQLQ < 5.0 punktów),
- masa ciała 20-150 kg,
- niepalenie tytoniu,

- wykluczenie innych niż reakcja organizmu na catoroczne alergenów wziewnych przyczyn powodujących ciężki przebieg astmy.

Ponad to: zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku do leków refundowanych we wskazaniu astma należą:

- wziewne kortykosteroidy: beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazon, mometazon,
- inne kortykosteroidy: metyloprenizolon, triamcynolon,
- leki beta-2-adrenergiczne (produkty jednoskładnikowe i złożone z kortykosteroidami): fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, beklometazon + formoterol, budezonid + formoterol, propionian flutykazonu + salmeterol,
- leki antycholinergiczne (produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi): bromek ipratropium, bromek ipratropium + fenoterol,
- kromony: kromoglikan sodu,
- teofilina,
- antagoniści receptorów leukotrienowych: montelukast.

Szczegółowy wykaz leków refundowanych przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 20 Leki dostępne w Polsce w ramach programów lekowych leczenia astmy

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg	1 amp.-strzyk 0,5 ml	5909990708376	1102.0, Omalizumabum	742,50	779,63	779,63	bezpłatne	0
Omalizumabum	Xolair, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg	1 amp.-strzyk 1 ml	5909990708406	1102.0, Omalizumabum	1485,00	1559,25	1559,25	bezpłatne	0

Tab. 21. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w astmie.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Beclometazonum	Cortare, aerosol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061303	200.1	36,18	37,99	49,64	49,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,67
Beclometazonum	Cortare, aerosol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (200 daw.)	5909990061440	200.1	29,05	30,50	37,29	37,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	8,70
Beclometazonum	Cortare, aerosol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj. po 200 daw.)	5909990908615	200.1	60,48	63,50	73,72	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	15,48
Beclometazonum	Cortare, aerosol inhalacyjny, roztwór, 250 µg/dawkę inhalacyjną	1 op. (2 poj. po 200 daw.)	5909990908714	200.1	75,06	78,81	94,46	94,46	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,33

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Beclometazon + Formoterol	Forstex, aerosol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+µg/dawkę inhalacyjną	180 daw. (1 paj.)	5909990054152	199.2	162,00	170,10	186,25	176,04	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	15,01
Budesonid	Budelin Novalizer 200 (Tafen Novalizer 200), proszek do inhalacji 200 µg	1 paja 200 daw. (+inhal Novalizer)	5909991033224	200.1	62,97	66,12	76,34	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	18,10
Budesonid	Budelin Novalizer 200 (Tafen Novalizer 200), proszek do inhalacji 200 µg	1 paja 200 daw.	5909991033248	200.1	56,70	59,54	69,76	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	11,52
Budesonid	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991203986	200.1	31,10	32,66	40,31	38,14	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	5,37
Budesonid	Budezonid LEK-AM, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg/dawkę inhalacyjną	60 kaps.	5909991204082	200.1	15,55	16,33	21,26	19,07	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	5,39
Budesonid	Budisair, aerosol inhalacyjny, roztwór, 200 µg	1 paja 200 daw. (z ustnikiem)	5909990335169	200.1	54,00	56,70	66,92	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	8,68
Budesonid	Budisair, aerosol inhalacyjny, roztwór, 200 µg	1 paja 200 daw. (+kam.inh.)	5909990335176	200.1	55,08	57,83	68,05	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,81

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 200 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926213	200.1	19,00	19,95	24,88	19,07	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,01
Budesonidum	Miflonide, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 400 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990926312	200.1	32,72	34,36	42,00	38,14	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	7,06
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909990926773	200.3	46,12	48,43	57,77	57,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909990926773	200.3	46,12	48,43	57,77	57,77	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005696	200.3	45,90	48,20	57,54	57,54	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005696	200.3	45,90	48,20	57,54	57,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	200.4	70,20	73,71	85,58	85,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	25,67
Budesonidum	Nebbud, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	200.4	70,20	73,71	85,58	85,58	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Nebbud, zawieszina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp 2 ml	5909991107925	200.2	52,92	55,57	65,63	65,63	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nebbud, zawieszina do nebulizacji, 0,25 mg/2 ml	20 amp 2 ml	5909991107925	200.2	52,92	55,57	65,63	65,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Budesonidum	Nepbit Easyhaler 100, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji 100 µg	1 paja 200 daw. (zest startowy)	5909990337354	200.1	42,12	44,23	51,02	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	22,43
Budesonidum	Nepbit Easyhaler 200, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji 200 µg	1 paja 200 daw. (zest startowy)	5909990337323	200.1	63,72	66,91	77,13	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	18,89
Budesonidum	Nepbit Easyhaler 400, Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji 400 µg	1 paja 100 daw. (zest startowy)	5909990337286	200.1	51,84	54,43	64,65	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,41
Budesonidum	Pulmicort, zawieszina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 paja 2 ml	5909990445615	200.2	72,34	75,96	86,02	65,63	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	23,59
Budesonidum	Pulmicort, zawieszina do nebulizacji, 0,125 mg/ml	20 paja 2 ml	5909990445615	200.2	72,34	75,96	86,02	65,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	23,59
Budesonidum	Pulmicort, zawieszina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 paja 2 ml	5909990445714	200.3	64,80	68,04	77,38	57,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	22,81

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,25 mg/ml	20 paja 2 ml	5909990445714	200.3	64,80	68,04	77,38	57,77	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	22,81
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 paja 2 ml	5909990445813	200.4	93,94	98,64	110,51	85,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	50,60
Budesonidum	Pulmicort, zawiesina do nebulizacji, 0,5 mg/ml	20 paja 2 ml	5909990445813	200.4	93,94	98,64	110,51	85,58	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	28,13
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną	1 paja 200 daw.	5909990677313	200.1	35,62	37,40	44,19	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	15,60
Budesonidum	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 200 µg/dawkę inhalacyjną	1 paja 100 daw.	5909990677412	200.1	31,86	33,45	40,24	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	11,65
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg	1 paj (z ustnik)	5909990335183	200.1	54,00	56,70	66,92	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	8,68
Budesonidum	Ribuspir, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg	1 paj (z komorą inhal)	5909990335190	200.1	55,08	57,83	68,05	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	9,81
Budesonidum	Tafen Nasal, aerozol do nosa, zawiesina, 0,05 mg/dawkę	1 paja 200 daw.	5909990849611	196.0	9,99	10,49	17,59	17,59	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	8,80

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 80+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poka 60 daw.	5909990882014, 5909990872886	199.1	62,87	66,01	75,53	58,58	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	20,15
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 160+4,5 µg/dawkę inhalacyjną	1 poka 60 daw.	5909990882113, 5909990873029	199.2	72,32	75,94	85,53	58,68	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	30,05
Budesonidum + Formoterolum	Symbicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 320+9 µg/dawkę inhalacyjną	1 poka 60 daw.	5909991079314, 5909990873241	199.3	125,45	131,72	145,89	127,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	21,52
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poka 120 daw.	5909990212064	200.1	130,68	137,21	152,57	152,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	12,80
Ciclesonidum	Alvesco 160, aerozol inhalacyjny, roztwór, 160 µg	1 poka 60 daw.	5909990218530	200.1	65,34	68,61	79,97	76,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	10,08
Ciclesonidum	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poka 120 daw.	5909990212057	200.1	98,28	103,19	114,55	76,29	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	44,66
Ciclesonidum	Alvesco 80, aerozol inhalacyjny, roztwór, 80 µg	1 poka 60 daw.	5909990218523	200.1	49,14	51,60	59,25	38,14	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	24,31

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fenoterolium	Berotec N 100, aerozol inhalacyjny, roztwór, 100 µg/dawkę	200 daw. (10 ml)	5909990376414	197.1	20,39	21,41	25,69	18,71	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	10,54
Fenoterolium + Ipratropii bromidum	Berodual, roztwór do nebulizacji, 0,5+0,25 mg/ml	20 ml (but.)	5909990101917	201.1	18,36	19,28	22,20	10,45	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	bronchowiscydoza; dysplazja oskrzelowa - płucna; dyskineza rzęsek	ryczałt	14,95
Fenoterolium + Ipratropii bromidum	Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną	1 pojem. 200 dawek	5909990917815	201.1	24,84	26,08	30,81	20,90	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	16,18
Fenoterolium + Ipratropii bromidum	Berodual N, aerozol inhalacyjny, 50 + 21 µg/dawkę inhalacyjną	200 dawek	5909997225739	201.1	16,62	17,45	22,18	20,90	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	7,55
Fluticasoni propionas + Salmeterolium	Asaris, proszek do inhalacji, 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034870	199.1	63,72	66,91	78,10	78,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolium	Asaris, proszek do inhalacji, 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034887	199.2	81,00	85,05	97,80	97,80	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterolium	Asaris, proszek do inhalacji, 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034894	199.3	108,00	113,40	127,57	127,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticasoni propionas + Salmeterol	Salroex, proszek do inhalacji 100+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034900	199.1	63,72	66,91	73,10	73,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterol	Salroex, proszek do inhalacji 250+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034924	199.2	81,00	85,05	97,80	97,80	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterol	Salroex, proszek do inhalacji 500+50 (µg + µg)/dawkę inhalacyjną	1 inhalator (60 dawek)	5909991034931	199.3	108,00	113,40	127,57	127,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Fluticasoni propionas + Salmeterol	Seretide 125, aerozól wziewny, zawiesina, 125+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907014	199.2	101,65	106,73	119,48	97,80	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	24,88
Fluticasoni propionas + Salmeterol	Seretide 250, aerozól wziewny, zawiesina, 250+25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990907113	199.3	155,15	162,91	177,08	127,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	52,71
Fluticasoni propionas + Salmeterol	Seretide 50, aerozól wziewny, zawiesina, 50+25 µg	1 pojemnik 120 daw.	5909990906918	199.1	73,00	81,90	93,09	73,10	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	18,19
Fluticasoni propionas + Salmeterol	Seretide Dysk100, proszek do inhalacji, 100+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832422	199.1	85,60	89,88	101,07	73,10	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	26,17

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticason i propionas + Salmeterol	Seretide Dysk 250, proszek do inhalacji, 250+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832521	199.2	108,82	114,26	127,01	97,80	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	32,41
Fluticason i propionas + Salmeterol	Seretide Dysk 500, proszek do inhalacji, 500+50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990832620	199.3	145,52	152,80	166,97	127,57	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	42,60
Fluticason w/w	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 50 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851317	200.1	29,16	30,62	34,41	12,71	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	24,90
Fluticason w/w	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851416	200.1	32,40	34,02	38,38	15,89	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	25,69
Fluticason w/w	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 125 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851423	200.1	64,80	68,04	74,83	31,79	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	46,24
Fluticason w/w	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	60 daw. (1 poj.)	5909990851515	200.1	59,40	62,37	69,16	31,79	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	40,57
Fluticason w/w	Flixotide, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 250 µg	120 daw. (1 poj.)	5909990851522	200.1	112,78	118,42	128,64	63,57	Astma; Przewłoka obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	70,40

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticason ura	Flixotide, zawiesina do nebulizacji, 500 µg/2 ml	10 poja 2 ml	5909990956517	200.3	30,24	31,75	37,88	28,88	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	12,20
Fluticason ura	Flixotide, zawiesina do inhalacji z nebulizatorem, 2 mg/2 ml	10 poja 2 ml	5909990956616	200.4	73,44	77,11	88,98	85,58	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,60
Fluticason ura	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji 50 µg	1 poja 60 daw.	5909990484522	200.1	19,44	20,41	22,63	6,36	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	19,47
Fluticason ura	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji 100 µg	1 poja 60 daw.	5909990484621	200.1	32,40	34,02	37,81	12,71	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	28,30
Fluticason ura	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji 250 µg	1 poja 60 daw.	5909990484720	200.1	64,48	67,70	74,50	31,79	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	45,91
Fluticason ura	Flixotide Dysk, proszek do inhalacji 500 µg	1 poja 60 daw.	5909990484829	200.1	108,00	113,40	123,62	63,57	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	65,38
Fluticason ura	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 125 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785858	200.1	33,26	34,92	41,71	31,79	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,12

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluticason um	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps., 250 µg	60 kaps. (60 daw.)	5909990785889	200.1	61,41	64,48	74,70	63,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	16,46
Fluticason um	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej 125 µg	120 kaps.	5909990938001	200.1	61,13	64,19	74,42	63,57	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	16,18
Fluticason um	Flutixon, proszek do inhalacji w kaps. twardej 250 µg	120 kaps.	5909990938025	200.1	122,26	128,37	142,59	127,14	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	26,12
Farmaterohum	Astmas, aerozol inhalacyjny, roztwór, 12 µg	1 poka 120 daw.	5909990620777	198.0	101,52	106,60	120,15	120,02	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,53
Farmaterohum	Foradil, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps.	5909990792924	198.0	57,67	60,55	70,09	60,01	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,28
Farmaterohum	Foracort, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109523	198.0	47,52	49,90	59,45	59,45	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Farmaterohum	Forastin, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990614400	198.0	48,06	50,46	60,01	60,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Farmoterahum	Farmoterah Easyhaler, proszek do inhalacji, 12 mcg	1 poj. (120 daw.) (+ op. ochr.)	5909990337446	198.0	97,09	101,94	115,49	115,49	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,40
Farmoterahum	Daxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 4,5 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445219	198.0	32,83	34,47	40,75	30,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	13,94
Farmoterahum	Daxis Turbuhaler, proszek do inhalacji, 9 µg/dawkę	1 szt. (60 daw.)	5909990445318	198.0	41,90	44,00	53,55	53,55	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Farmoterahum	Dxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	60 kaps. (+ inh.)	5909990349000	198.0	48,57	51,00	60,55	60,01	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,74
Farmoterahum	Dxodil PPH, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 szt.	5909990996681	198.0	96,11	100,92	114,47	114,47	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,40
Farmoterahum	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps. twardej, 12 µg	120 kaps.	5909990937981	198.0	96,12	100,93	114,48	114,48	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,40
Farmoterahum	Zafiron, proszek do inhalacji w kaps., 12 µg	60 kaps.	5909990975914	198.0	48,58	51,01	60,56	60,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,75

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ipratropii bromidum	Astrodil, aerosol inhalacyjny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	5909991185879	201.1	15,40	16,17	20,90	20,90	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,56
Ipratropii bromidum	Atravent, płyn do inhalacji z nebulizatora, 250 µg/ml	20 ml	5909990322114	201.1	11,61	12,19	15,11	10,45	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	bronchowidmoza; dysplazja oskrzelowa - płucna; dyskineza rzęsek; ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	7,86
Ipratropii bromidum	Atravent N, aerosol wziewny, roztwór, 20 µg	10 ml (200 daw.)	5909990999019	201.1	20,55	21,58	26,31	20,90	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	bronchowidmoza; dysplazja oskrzelowa - płucna; dyskineza rzęsek; ostre stany zapalne oskrzeli w przypadku obturacji dróg oddechowych	ryczałt	8,97
Metylprednisolonum	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	1 fiola 1 ml	5909990154814	82.2	10,53	11,06	14,77	14,77	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		50%	7,39
Metylprednisolonum	Medrol tabl, 4 mg	30 tabl. (blist)	5909990683123	82.3	6,50	6,83	9,26	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,43
Metylprednisolonum	Medrol tabl, 16 mg	50 tabl. (blist)	5909990683215	82.3	33,48	35,15	43,94	43,94	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	11,38

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Metyl-prednisolon	Meprelan, tabl, 3 mg	30 szt	5909990834464	82.3	10,80	11,34	15,41	15,41	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,41
Metyl-prednisolon	Meprelan, tabl, 4 mg	30 tabl.	5909990834501	82.3	5,51	5,79	8,22	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,39
Metyl-prednisolon	Meprelan, tabl, 16 mg	30 tabl.	5909990835539	82.3	22,03	23,13	29,49	29,49	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Metyl-prednisolon	Metypred, tabl, 4 mg	30 tabl.	5909990316519	82.3	6,46	6,78	9,21	8,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	4,38
Metyl-prednisolon	Metypred, tabl, 16 mg	30 tabl.	5909990316618	82.3	24,51	25,74	32,10	32,10	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	6,83
Mometazon	Asmanex Twisthaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę	1 pojemnik 60 daw.	5909991106638	200.1	86,29	90,60	101,96	76,29	Astma; Przewlekła obturacyjna choroba płuc; Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	32,07
Montelukast	Apo Montessan, tabl powł, 10 mg	28 tabl.	5909990933648	204.0	17,60	18,48	24,21	24,21	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	7,26
Montelukast	Astrodil, tabl powł, 10 mg	28 tabl.	5909990881734	204.0	20,52	21,55	27,28	27,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	8,18

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Astrodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990881758	204.0	11,88	12,47	15,56	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	7,92
Montelukastum	Astrodil, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990881772	204.0	14,04	14,74	18,39	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	8,84
Montelukastum	Mihukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist po 7 szt.)	5909990668120	204.0	15,12	15,88	19,53	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	9,98
Montelukastum	Mihukante, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist po 7 szt.)	5909990668137	204.0	22,68	23,81	29,54	27,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	10,44
Montelukastum	Mihukante, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 szt.	5909990668144	204.0	13,99	14,69	17,78	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	10,14
Montelukastum	Mankasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist po 7 szt.)	59099906682647	204.0	14,58	15,31	18,96	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	9,41
Montelukastum	Mankasta, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist po 7 szt.)	59099906682685	204.0	13,99	14,69	17,78	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	10,14

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Montekasta, tabl powł, 10 mg	28 tabl. (4 blist po 7 szt.)	5909990671243	2040	21,60	22,68	28,41	27,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	9,31
Montelukastum	Montelukast Aurabinda, tabl powł, 10 mg	28 tabl.	5909991088255	2040	17,60	18,48	24,21	24,21	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	7,26
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990871650	2040	8,21	8,62	11,71	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	4,07
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990871766	2040	10,15	10,66	14,31	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	4,76
Montelukastum	Montelukast Bluefish, tabl powł, 10 mg	28 tabl.	5909990871858	2040	17,28	18,14	23,87	23,87	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	7,16
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. powł, 10 mg	28 tabl.	5909990780266	2040	25,92	27,22	32,95	27,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	13,85
Montelukastum	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909990803743	2040	14,47	15,19	18,27	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	10,63

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukast	Montelukast Sandoz, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909990803767	2040	16,20	17,01	20,66	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	11,11
Montelukast	Prontoast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (blister)	5909990671052	2040	16,20	17,01	20,10	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	12,46
Montelukast	Prontoast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (blister)	5909990671076	2040	16,42	17,24	20,89	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	11,34
Montelukast	Prontoast, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (blister)	5909990671090	2040	21,55	22,63	28,36	27,28	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	9,26
Montelukast	Romikast, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl.	5909991007263	2040	7,13	7,49	10,59	10,59	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	3,18
Montelukast	Romikast, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl.	5909991007270	2040	8,91	9,36	13,01	13,01	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	3,90
Montelukast	Romikast, tabl. powł., 10 mg	28 tabl.	5909991007300	2040	17,82	18,71	24,44	24,44	Astma, Przewlekła obturacyjna choroba płuc, Eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	7,33

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Montelukastum	Synulidast 10, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist po 7 szt.)	5909990697939	204.0	18,36	19,28	25,01	25,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	7,50
Montelukastum	Synulidast 4, tabl. do rozgryzania i żucia, 4 mg	28 tabl. (4 blist po 7 szt.)	5909990697762	204.0	8,10	8,51	11,60	10,91	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	3,96
Montelukastum	Synulidast 5, tabl. do rozgryzania i żucia, 5 mg	28 tabl. (4 blist po 7 szt.)	5909990697892	204.0	10,15	10,66	14,31	13,64	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		30%	4,76
Natrii cromoglicias	Cromogal, roztwór do nebulizacji, 0,01 g/ml	50 amp. 2 ml	5909990375318	202.0	32,40	34,02	41,62	41,62	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	3,20
Salbutamolium	Aspultra, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg	1 paja 200 dawek	5909990348065	197.1	8,75	9,19	12,78	12,78	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Salbutamolium	Buvental Easyhaler, proszek do inhalacji, 100 µg	1 paja 200 daw. (+pajochron.)	5909991106928	197.1	22,24	23,35	26,94	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	16,11
Salbutamolium	Buvental Easyhaler, proszek do inhalacji, 200 µg	1 paja 200 daw. (+pajochron.)	5909991107826	197.1	37,30	39,17	44,80	28,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	22,07
Salbutamolium	Sabutamlin, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 100 µg	1 paj (200 dawek)	5909990764150	197.1	8,82	9,26	12,85	12,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Salbutamol	Salbutamol Hascor, syrop, 2 mg/5 ml	100 ml	5909990317516	197.2	4,86	5,10	7,13	7,13	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Bradykardia u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,20
Salbutamol	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 1 mg/ml	20 pojemna 2,5 ml	5909990727414	197.1	21,60	22,68	23,52	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	23,52
Salbutamol	Steri-Neb Salamol, roztwór do nebulizacji, 2 mg/ml	20 pojemna 2,5 ml	5909990727513	197.1	32,40	34,02	35,69	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	33,28
Salbutamol	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę	1 pojemna 200 daw.	5909990442010	197.1	9,94	10,44	14,03	14,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	3,20
Salbutamol	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 1 mg/ml	20 amp. 2,5 ml	5909990454013	197.1	14,04	14,74	15,58	2,81	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	15,58
Salbutamol	Ventolin, Płyn do inhalacji z nebulizatora, 2 mg/ml	20 amp. 2,5 ml	5909990454112	197.1	17,25	18,11	19,78	5,61	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	17,37
Salbutamol	Ventolin Dysk, proszek do inhalacji, 200 µg	1 pojemna 60 daw.	5909990911912	197.1	16,30	17,12	19,50	3,42	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		ryczałt	14,28
Salmeterol	Pulmoateral, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	60 kaps. (+ inh.)	5909991109424	198.0	49,03	51,48	61,03	60,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	4,22
Salmeterol	Pulmoateral, proszek do inhalacji w kaps., 0,05 mg	90 kaps. (+ inh.)	5909991109431	198.0	73,55	77,23	89,30	89,30	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	4,80

Su substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Salmeterol	Pulmoateral, proszek do inhalacji w kapsułkach twardej, 50 µg	120 szt. (12 blist po 10 szt. + inhalator)	5909991206390	198.0	97,20	102,06	115,61	115,61	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	6,40
Salmeterol	Pulvenil, aerozol inhalacyjny, zawiesina, 25 µg/dawkę	120 dawek	5909990867653	198.0	52,02	54,62	64,17	60,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	7,36
Salmeterol	Serevent, aerozol wziewny, zawiesina, 25 µg	1 szt. (120 daw.)	5909990623099	198.0	69,36	72,83	82,39	60,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	25,58
Salmeterol	Serevent Dysk, proszek do inhalacji, 50 µg	1 szt. (60 daw.)	5909990437825	198.0	71,32	74,89	84,44	60,01	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli		ryczałt	27,63
Theophylinum	Euphyllin CR retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 250 mg	30 tabl. (3 blist po 10 szt.)	5909990665419	203.0	5,40	5,67	7,44	6,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bradykardia u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,64
Theophylinum	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 200 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990450114	203.0	6,48	6,80	8,22	4,80	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bradykardia u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	6,62
Theophylinum	Euphyllin Long, kaps. o zmodyfikowanym uwalnianiu, twarde, 300 mg	30 kaps. (3 blist po 10 szt.)	5909990450213	203.0	8,64	9,07	11,16	7,20	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bradykardia u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	7,16
Theophylinum	Theaspirex retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl.	5909990261215	203.0	8,42	8,84	12,00	12,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bradykardia u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,00

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Theophyllinum	Theospirex retard, tabl powł. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	50 tabl. (5 blister po 10 szt.)	5909990803910	203.0	6,31	6,63	8,40	6,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bradykardia u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,60
Theophyllinum	Theovent 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 tabl. (5 blister po 10 szt.)	5909990149926	203.0	8,51	8,94	12,09	12,00	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bradykardia u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	4,09
Triamcinolonum	Polcartolan, tabl., 4 mg	20 tabl.	5909990171316	82.6	15,66	16,44	21,23	21,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	6,37
Triamcinolonum	Polcartolan, tabl., 4 mg	20 szt. (2 blister po 10 szt.)	5909990915446	82.6	15,65	16,43	21,22	21,22	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	6,37

82.2 Kartykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glikokortykoidy - metylprednisolon - postacie o przedłużonym uwalnianiu

82.3 Kartykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - metylprednisolon

82.6 Kartykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - triamcynolon

196.0 Kartykosteroidy do stosowania do nosa

197.1 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu

197.2 Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego

198.0 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe

199.1 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kartykosteroidami w niskich dawkach

199.2 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kartykosteroidami w średnich dawkach

199.3 Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kartykosteroidami w wysokich dawkach

200.1 Wziewne kartykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole

200.2 Wziewne kartykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach

200.3 Wziewne kartykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach

200.4 Wziewne kartykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach

201.1 Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu

202.0 Wziewne kromony

203.0 Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu

204.0 Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych

8 PROBLEM DECYZYJNY WG PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej.

Tab. 22 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	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
Interwencja	omalizumab + BSC
Komparatory	BSC BSC + placebo
Wyniki zdrowotne	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy,• częstość ciężkich zaostrzeń astmy,• ocena kontroli objawów choroby,• jakość życia,• zmiana parametrów czynnościowych płuc,• odpowiedź na leczenie,• częstość nieplanowych hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym,• zużycie leków ratunkowych,• inne odnalezione w badaniach klinicznych. Ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach wszystkich zdarzeń niepożądanych.

9 ANEKS

9.1 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.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 23.10.2015 Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2.1
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.7.1.4
przebieg systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej ⁴²
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie z optymalną terapią standardową
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
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	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 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.	Nie dotyczy

SPIS TABEL

Tab. 1 Liczba pacjentów z astmą w podziale na płeć w Polsce w latach 2008-2012	10
Tab. 2 Liczba pacjentów z astmą w podziale na rozpoznania w Polsce w latach 2008-2012	10
Tab. 3 Podział astmy ze względu na stopień kontroli choroby.....	13
Tab. 4 Klasyfikacja ciężkości astmy (dotyczy tylko chorych przed rozpoczęciem leczenia).....	14
Tab. 5 Kryteria stosowane w rozpoznawaniu astmy (GINA 2015).....	17
Tab. 6 Poszczególne klasy leków stosowane w leczeniu astmy – optymalna standardowa terapia.....	19
Tab. 7 Dawkowanie wziwanych kortykosteroidów w zależności od grupy wiekowej.....	22
Tab. 8 Stopnie leczenia astmy wg GINA.....	23
Tab. 9 Zalecane terapie oraz strategie w leczeniu ciężkiej astmy.....	25
Tab. 10 Rekomendacje kliniczne dotyczące omalizumabu w leczeniu astmy.....	26
Tab. 11 Przeliczenie dawki na liczbę fiolek, liczbę wstrzyknięć i całkowitą objętość wstrzyknięcia na każde podanie.....	31
Tab. 12 Podawanie co 4 tygodnie. Dawki omalizumabu (w mg/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie	32
Tab. 13 Podawanie co 2 tygodnie. dawki omalizumabu (w mg/dawkę) podawane we wstrzyknięciu podskórnym co 2 tygodnie	32
Tab. 14 Działania niepożądane omalizumabu uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg częstości występowania w badaniach klinicznych	36
Tab. 15 Wstępnie zidentyfikowane randomizowane badania skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu we wskazaniu ciężka astma alergiczna [gE zależna	39
Tab. 16 Procentowy udział chorych na astmę przyjmujących poszczególne grupy leków w badaniach omalizumabu w momencie włączenia do badania („-” oznacza brak dostępnych danych, OMA - omalizumab)	44
Tab.17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące omalizumabu	46
Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące technologii alternatywnych.....	49
Tab. 19. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania omalizumabu ze środków publicznych	57
Tab. 20 Leki dostępne w Polsce w ramach programów lekowych leczenia astmy.....	61
Tab. 21. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w astmie.	61
Tab. 22. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	83

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Standaryzowany współczynnik śmiertelności w latach 2001-2010 w krajach, w których astma raportowana jest osobno jako przyczyna zgonu	11
---	----

PIŚMIENNICTWO

- ¹ GINA, Global strategy for asthma management and prevention 2015: http://www.ginasthma.org/Global/Downloads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf [dostęp 15.09.2015]
- ² The Global Asthma Report 2014. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network, 2014
- ³ Komorowski J, Samoliński B K. Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce i na świecie. Kształcenie Podyplomowe, vol. 3, 1/2011, str. 22-29
- ⁴ Śliwczyński A, Brzozowska M, Ditchew P, Czeleko T, Kucharczyk A, Jędrzejczyk T, Jahnz-Różyk K, Marczak M. Epidemiology of asthma in Poland in urban and rural areas, based on provided health care services. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(3):178-87.
- ⁵ Brożek GM, Nowak M, Pierzchała W, Zejda JE. [Profile of adults suffering from asthma in Poland--results of Pubn oścreen study]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2012;80(5):402-11.
- ⁶ GINA, Global strategy for asthma management and prevention 2012
- ⁷ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Wyd. Medycyna Praktyczna Kraków 2013
- ⁸ Grzelewska-Rzymowska I, Górski P. Astma według raportu GINA 2014. *Pediatr Med Rodz* Vol 11, 1, p. 10-29
- ⁹ GINA, Kieszonkowe wytyczne dotyczące leczenia i zapobiegania astmie. 2014
- ¹⁰ <http://www.astmahandbook.org.au/> [dostęp 20.10.2015]
- ¹¹ Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleeker ER, Boulet LP, Brightling C, Chaney P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014 Feb;43(2):343-73.
- ¹² British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax.* 2014 Nov;69 Suppl 1:1-192.
- ¹³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta278/resources/omalizumab-for-treating-severe-persistent-allergic-asthma-review-of-technology-assess-133-and-201-82600619176645> [dostęp 20.10.2014]
- ¹⁴ https://www.nlm.nih.gov/files/docs/guidelines/asthma_qrg.pdf [dostęp 21.10.2015]
- ¹⁵ Loughheed MD, Leniere C, Ducharme FM, Liciskai C, Dell SD, Rowe BH, FitzGerald M, Leigh R, Watson W, Boulet LP; Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. *Can Respir J.* 2012 Nov-Dec;19(6):e81-8. Erratum in: *Can Respir J.* 2013 May-Jun;20(3):185.
- ¹⁶ http://www.ema.europa.eu/docs/en_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf [dostęp 22.10.2015]
- ¹⁷ Chaney P, Contin-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, de Lara MT, Blanco P, Moreau JF, Robinson P, Bourdeix I, Trunet P, Le Gros V, Humbert M, Molinard M. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2010 Nov;104(11):1608-17.
- ¹⁸ Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012;83:520-8.
- ¹⁹ 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;124(6):1210-6

²⁰ Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jun;26(6):1285-93.

²¹ Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy.* 2004 Jul;59(7):701-8.

²² 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

²³ Bousquet J, Siergiejko Z, Świebicka E et al. Persistence of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671-67

²⁴ Siergiejko Z, wiebicka 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.

²⁵ Hanania NA, Alpan O, Hamilton DL et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2011;154:573-582

²⁶ 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.

²⁷ 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

²⁸ Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, Wildfire JJ, Gergen PJ, Cohen RT, Pongracic JA, Kerckmar 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct 23. pii:S0091-6749(15)01342-1

²⁹ 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). *Journal of asthma* 2012;49:288-293

³⁰ 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.

³¹ ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://bip.mz.gov.pl/index?nr=m12091&ms=&ml=pl&mi=209&mx=0&mt=&ny=573&na=19625> [dostęp 29.07.2013]

³² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.

³³ http://www.aotm.gov.pl/bin/assets/files/zlecenia_mz/2012/043/AWA/043_AWA_OT_4351_2_XOLAIR_ASTMA_2012_08_09.pdf [dostęp 21.10.2015]

³⁴ <http://www.ncpe.ie/drugs/omalizumab-xolair-for-the-treatment-of-severe-allergic-asthma/> [dostęp 22.10.2015]

³⁵ https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/omalizumab_Xolair_ABBREVIATE_FINAL_May_2011_for_website.pdf [dostęp 22.10.2015]

³⁶ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/xolair_ct_7237.pdf [dostęp 22.10.2015]

- ³⁷ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2170_xolair_ang.pdf [dostęp 22.10.2015]
- ³⁸ http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-11/Omalizumab_XO-LAIR_Novartis_PSD_2010-11_7-2_FINAL2.pdf [dostęp 22.10.2015]
- ³⁹ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/omalizumab-psd-11-2014.pdf> [dostęp 22.10.2015]
- ⁴⁰ http://www.tlv.se/upload/beslut_2009/bes090519-xolair.pdf [dostęp 22.10.2015]
- ⁴¹ https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xolair_March7-06.pdf [dostęp 22.10.2015]
- ⁴² ██████████ Omalizumab w leczeniu ciężkiej astmy alergiczej (gE zależnej w ramach programu lekowego. Analiza kliniczna. Warszawa 2015.