



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 59/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.  
w sprawie zasadności finansowania  
produktu leczniczego Xolair (omalizumab) (EAN: 5909990708406)  
we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej  
(ICD-10 J45)

*Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Xolair (omalizumab) we wskazaniu; leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej ze środków publicznych, u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej u których stwierdzono dodatni wynik testu skórny lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc FEV1 poniżej 80 % oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta 2.*

*Rada proponuje utworzenie dla preparatu Xolair nowej grupy limitowej z proponowanym [REDAKTOWANE] poziomem odpłatności. Ze względu na niezakończony program badań Excels, którego wyniki wskazują na możliwość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia omalizumabem ze strony układu sercowo-naczyniowego a także ze strony ośrodkowego układu nerwowego, Rada proponuje ponowne rozpatrzenie zasadności stosowania tego produktu leczniczego za 3 lata. Rada proponuje RSS [REDAKTOWANE]*

#### **Uzasadnienie**

*Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W licznych badaniach klinicznych udokumentowano jego skuteczność w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w rozpatrywanej populacji pacjentów. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna a udokumentowane poważne działania niepożądane, nieliczne. Pomimo kosztu [REDAKTOWANE] za QALYG przy dodaniu omalizumabu do standardowej terapii, Rada uważa, że rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach a także pozytywny aspekt społeczny tego leczenia/obniżenia częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość urodzenia dziecka, możliwość zmniejszenia lub odstawienia glikokortykosteroidów i związane z tym uniknięcie działań niepożądanych przy tym leczeniu/może być opłacalne dla płatnika publicznego.*



## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Xolair (omalizumab) we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10 J45). Wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45)” następujących dawek i opakowań:

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

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu: Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406.

## Problem zdrowotny

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Liczebność populacji docelowej leczonej omalizumabem (OMZ) może wahać się od 200 do ponad 1 000 pacjentów. Celem leczenia jest poprawa jakości życia (poprzez kontrolę objawów) oraz zapobieganie groźnym dla życia epizodom ostrych zaostrzeń.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Xolair (grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05) zawiera substancję czynną OMZ, która wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI o wysokim powinowactwie, w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Leczenie OMZ pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

## Alternatywne technologie medyczne

OMZ uznany został przez konsultujących ekspertów za najskuteczniejszą technologię w przedmiotowym wskazaniu. Potencjalną alternatywę może stanowić podawanie doustnych glikokortykosteroidów, które jednak wykazują mniejszą skuteczność i mogą wiązać się z powikłaniami.

## Skuteczność kliniczna

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

## Skuteczność praktyczna

Stosowanie OMZ zmniejszyło (o około 9%) odsetek chorych z zaostrzeniami astmy oraz częstość występowania zaostrzeń astmy (z 3-5/pacjentów/rok do około 1/pacjenta/rok). OMZ poprawiał funkcję płuc oraz powodował istotny wzrost natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej.

Stosowanie OMZ powodowało zmniejszenie objawów astmy. OMZ zmniejszał liczbę medycznych wizyt związanych z astmą, poprawiał jakość życia (AQLQ). Stosowanie OMZ pozwoliło osiągnąć większemu odsetkowi pacjentów odpowiedź dobrą lub bardzo dobrą (według GETE).

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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

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

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

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

[REDAKTOWANE] w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. W przypadku dodania OMZ do standardowej farmakoterapii ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej, uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) będzie kosztować płatnika [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] w perspektywie wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE] za dawkę 150 mg oraz [REDAKTOWANE] za dawkę 75 mg. Przy wartości ICER oszacowanej w analizie podstawowej, [REDAKTOWANE]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

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

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

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

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

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[Redacted signature block]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-2/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leków 1)Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406; 2)Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376; w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej astmy alergiczej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45)”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona na posiedzeniu 22.08.