



Rekomendacja nr 3/2016

z dnia 8 stycznia 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xolair, omalizumab, 150 miligramów/mililitr, 1 ampułko- strzykawka, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej, opornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xolair, omalizumab, 150 miligramów/mililitr, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej, opornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych omalizumabu we wnioskowanym wskazaniu.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa omalizumabu względem placebo w okresie obserwacji do 28 tygodni, jednak niemożliwe jest dokonanie porównania ilościowego z aktywnym komparatorem z uwagi na różnice metodologiczne pomiędzy badaniami. Wskazać jednocześnie należy, że korzyść zdrowotna ze stosowania ocenianego leku maleje wraz z upływem czasu. Jednocześnie brak jest danych o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leku przez dłuższy czas w populacji pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, co jest szczególnie istotne w przypadku leków biologicznych.

Analiza ekonomiczna wykazała, iż oceniana technologia jest nieefektywna kosztowo, jednak również podlega ograniczeniom dot. między innymi niezgodności populacji względem zapisów programu lekowego czy przyjętych założeń (np. dotyczących nawrotu choroby).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na obciążenie rządu 5-7 mln, jednak z uwagi na kształt zaproponowanego RSS utrudniający jego realizację, budżet nie jest odpowiednio zabezpieczony przed wzrostem kosztów po stronie płatnika.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xolair, omalizumab, 150 miligramów/mililitr, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN



5909990708406, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1102.0, omalizumabum. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Pokrzywka (urticaria) to obrzęk skóry właściwej w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, objawiający się charakterystycznym bąblem pokrzywkowym. Ze względu na czas trwania objawów wyróżnia się pokrzywkę ostrą (<6 tyg.) i przewlekłą (≥6 tyg.).

Przewlekła pokrzywka spontaniczna (CSU) oznacza spontaniczne pojawienie się bąbli i/lub obrzęku naczynioruchowego, dla których nie można zidentyfikować zewnątrzpochodnego czynnika indukującego. CSU może mieć charakter idiopatyczny lub pojawić się w wyniku infekcji, czy z autoagresji.

Typowy przebieg charakteryzuje się okresami zaostrzeń i remisji. Od 10% do 50% pacjentów choruje na CSU dłużej niż 5 lat. Dłuższy przebieg choroby jest związany z ciężką postacią CSU. Wykazano, że CSU negatywnie wpływa na różne aspekty życia pacjenta, w tym pracę, szkołę, działania społeczne, dietę i sen.

Częstość występowania CSU w krajach europejskich wynosi od 0,1% do 0,8%. Według danych NFZ, w 2014 roku w Polsce z rozpoznaniem „pokrzywka idiopatyczna” było ok. 6 tys. pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne wskazują na zastosowanie leków przeciwhistaminowych bez działania uspokajającego (AH1 II generacji) i możliwość zwiększania ich dawkowania w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie. Możliwe jest także dodanie leków przeciwhistaminowych o działaniu uspokajającym (AH2) lub dodanie leków przeciwleukotrienowych (LTRA).

Obecnie, we wnioskowanym wskazaniu, finansowane ze środków publicznych w Polsce są: cyklosporyna (finansowanie możliwe tylko dla części populacji docelowej - we wskazaniu „choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL”) oraz terapie w ramach BSC (cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna).

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną preparatu Xolair jest omalizumab, który wiąże się z immunoglobuliną E (IgE) i zmniejsza stężenie wolnej IgE. W konsekwencji następuje zmniejszenie liczby receptorów IgE (FcεRI) na komórkach. Nie do końca wiadomo, w jaki sposób powoduje to zmniejszenie objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Wskazania zarejestrowane dla leku Xolair obejmują:

- Astmę alergiczną u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat), u których wiadomo, że astma została wywołana za pośrednictwem IgE;
- Wspomagające leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych), u których nie stwierdzono wystarczającej odpowiedzi na leczenie przeciwhistaminowe H1.

Wniosek dotyczy stosowania omalizumabu w drugim z wyżej wymienionych wskazań w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”, w którym kryteria kwalifikacji pacjentów szczegółowo odnoszą się do: trwania choroby

(min. 6 miesięcy), jej ciężkości (postać ciężka ze wskaźnikami aktywności UAS7 \geq 28 oraz jakości życia zależnej od zmian skórnych DLQ1 $>$ 10), a także wcześniejszej terapii.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę kliniczną omalizumabu (OMA) przeprowadzono na podstawie:

- 4 randomizowanych badań klinicznych (ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL, MYSTIQUE), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo OMA skojarzonego z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu ze stosowaniem placebo (PLC) skojarzonego z BSC w leczeniu CSU:
 - Populacje włączone do badań liczą odpowiednio 241, 240, 335 i 46 pacjentów.
 - Okres leczenia wynosił: 4 tyg. - MYSTIQUE; 12 tyg. – ASTERIA II; 24 tyg. – ASTERIA I, GLACIAL, zaś okres obserwacji pacjentów: 16 tyg. MYSTIQUE; 28 tyg. ASTERIA II; 40 tyg. – ASTERIA I, GLACIAL.
 - Dawkowanie OMA obejmowało: 150 i 300 mg (ASTERIA I, ASTERIA II) oraz 300 mg (GLACIAL, MYSTIQUE).
 - Jakość metodologiczna badań w skali Jadad wynosiła 4 pkt (ASTERIA I, MYSTIQUE) i 5 pkt (ASTERIA II, GLACIAL) na 5 możliwych do uzyskania.

Ocenę efektywności komparatora (cyklosporyna A, CsA) przeprowadzono na podstawie:

- 2 randomizowanych badań klinicznych (Grattan 2000, Vena 2006), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia CsA skojarzonego z BSC w porównaniu z PLC skojarzonym z BSC w leczeniu ciężkiej CSU:
 - Populacje włączone do badań liczą odpowiednio 30 i 99 pacjentów.
 - W próbie klinicznej Grattan 2000 okres leczenia wynosi 4 tyg, zaś w publikacji Vena 2006 - 8-16 tyg.; w obu pracach okres obserwacji jest identyczny (24 tyg.).
 - Jakość metodologiczna badań w skali Jadad wynosiła odpowiednio 3 pkt i 5 pkt na 5 możliwych do uzyskania.

Skuteczność

OMA+BSC vs PLC+BSC

1. Zmiana w UAS7 względem wartości wyjściowej (nasilenie objawów CSU)

OMA 150 mg

Wyniki wskazały na istotnie większą redukcję nasilenia objawów CSU ocenianych w skali UAS7 dla OMA w dawce 150 mg w porównaniu z PLC po 12 tyg. terapii i takim samym okresie obserwacji (WMD = -6,96 [-9,65; -4,26]).

Różnice obserwowane w pozostałych punktach czasowych (oceny przeprowadzone po 24 tyg. terapii i obserwacji, jak również po 24 tyg. terapii i o 4 tyg. dłuższym okresie obserwacji) nie były statystycznie znamienne.

OMA 300 mg

W przypadku dawki 300 mg, w zakresie omawianego punktu końcowego istotną przewagę OMA nad PLC stwierdzono dla wszystkich badanych okresów interwencji i obserwacji (4 tyg.: MD = -13,02 [-19,44; -6,60], 12 tyg.: WMD = -11,38 [-13,36; -9,40], 24 tyg.: WMD = -10,33 [-12,68; -7,98], 28 tyg.: WMD = -6,65 [-9,00; -4,30])

2. Zmiana w ISS względem wartości wyjściowej (nasilenie świądu)

OMA 150 mg

Zaobserwowano istotne zmniejszenie nasilenia świądu ocenianej poprzez redukcję wartości w skali ISS po 12 tyg. leczenia OMA w dawce 150 mg w porównaniu z grupą kontrolną (WMD = -3,02 [-4,30; -1,73]).

Istotnych statystycznie różnic nie wykazano natomiast w pozostałych okresach leczenia/obserwacji.

OMA 300 mg

Stosowanie wyższej dawki OMA w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnie większej redukcji nasilenia świądu w skali ISS dla wszystkich analizowanych okresów leczenia, których długość równa jest okresowi obserwacji, tj. 4, 12 i 24 tyg. (odpowiednio: MD = -5,77 [-9,01; -2,53], WMD = -4,97 [-5,91; -4,02], WMD = -4,53 [-5,67; -3,40]) oraz w przypadku obserwacji 28-tygodniowej 4 tyg. po zakończeniu terapii (WMD = -2,74 [-3,82; -1,67]).

Po 24, 28 i 40 tyg. od randomizacji i kolejno 12, 12 i 24 tyg. interwencji zmiany w ISS względem wartości wyjściowej dla OMA 300 mg vs PLC nie są istotne statystycznie.

3. Wpływ terapii na liczbę i wielkość bąbli pokrzywkowych

OMA 150 mg

Wykazano istotną zmianę liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień (WMD = -4,00 [-5,51; -2,49]) oraz tygodniową zmianę wielkości największego bąbla pokrzywkowego (WMD = -3,41 [-4,75; -2,06]) po 12 tyg. leczenia na korzyść wnioskowanej technologii w dawce 150 mg.

Nie stwierdzono znamienności statystycznej dla wyników raportowanych w innych okresach obserwacji.

OMA 300 mg

W porównaniu z ramieniem PLC, w grupie pacjentów stosujących OMA w dawce 300 mg zaobserwowano znamiennej redukcję liczby bąbli pokrzywkowych po 4, 12 i 24 tyg. Leczenia (odpowiednio: MD = -7,25 [-10,70; -3,80], WMD = -6,47 [-7,60; -5,34], MD = -5,96 [-8,21; -3,71]), a także w 28 tyg. obserwacji w 4 tyg. po zakończeniu terapii (MD = -3,65 [-5,91; -1,39]).

W przypadku wyników otrzymanych po 24 i 28 tyg. od momentu randomizacji, przy terapii trwającej 12 tyg., nie stwierdzono istotności statystycznej w zakresie zmiany liczby bąbli pokrzywkowych między porównywanymi interwencjami.

Tygodniową zmianę w skali dla wielkości największego bąbla pokrzywkowego dla OMA w wyższej dawce oceniano tylko po 12 i 24 tyg. terapii – w obu punktach wykazano istotną przewagę ocenianej interwencji w odniesieniu do kontroli (odpowiednio: WMD = -6,08 [-7,09; -5,08], MD = -5,49 [-7,60; -3,38]).

4. Zmiana w tygodniowym stosowaniu leczenia doraźnego

OMA 150 mg

Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy ramieniem pacjentów otrzymujących OMA w dawce 150 mg a grupą stosującą PLC pod względem odsetka pacjentów wymagających zastosowania leczenia doraźnego.

OMA 300 mg

Nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami OMA w dawce 300 mg i PLC po 4 i 12 tyg. terapii.

Po 4 tyg. i 16 tyg. od zakończenia leczenia, liczba stosowanych tabletek w ramach terapii doraźnej była istotnie statystycznie mniejsza u chorych z grupy OMA 300 mg niż u pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio: MD = -1,90 [-3,51; -0,29], MD = -3,20 [-5,00; -1,40]).

5. Średnia liczba dni z obrzękiem naczynioruchowym/tydzień

OMA 150 mg

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (OMA 150 mg vs PLC) w średniej liczbie dni z obrzękiem naczynioruchowym po 12 tyg. i 24 tyg. leczenia.

OMA 300 mg

Istotną wyższość terapii OMA 300 mg w porównaniu z PLC zaobserwowano w zakresie średniej liczby dni z obrzękiem naczynioruchowym po 12 tyg. leczenia (MD = -0,43 [-0,84; -0,02]), przy czym nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami po 24 tyg.

6. Zmiana w skalach oceny jakości życia względem wartości wyjściowej

OMA 150 mg

Znamienna statystycznie poprawa jakości życia w skali DLQI u pacjentów stosujących OMA w dawce 150 mg w odniesieniu do PLC została odnotowana po 12 tyg. leczenia (WMD = -2,04 [-3,60; -0,49]), a także po 16 tyg. od zakończenia 24-tygodniowej terapii (MD = 2,70 [0,41; 4,99]).

Nie odnotowano natomiast istotnych różnic pod względem zmian w skali CU-Q2oL po 12 tyg. leczenia.

OMA 300 mg

W przypadku wyższej dawki OMA istotną przewagę nad PLC potwierdzono w zakresie wszystkich badanych punktów czasowych dotyczących poprawy jakości życia chorych, tj. po 12 tyg. (DLQI: WMD = -4,30 [-5,56; -3,04] i CU-Q2oL: MD = 3,00 [0,51; 5,49]) i 24 tyg. leczenia (CU-Q2oL: MD = -14,60 [-19,70; -9,50]) oraz po 40 tyg. od momentu randomizacji (po 24 tyg. terapii - DLQI: MD = 3,00 [0,51; 5,49]).

7. Odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego

OMA 150 mg

Odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego pomiędzy 4. a 12. tyg. leczenia nie różnił się znamienne statystycznie pomiędzy ramionami OMA 150 mg i PLC.

OMA 300 mg

W zakresie powyższego punktu końcowego wskazano także istotną przewagę ocenianej interwencji w dawce 300 mg nad PLC (WMD = 5,81 [2,82; 8,81]).

8. Mediana czasu do uzyskania MID w ocenie UAS7/ISS

12-tygodniowa terapia OMA w dawce zarówno 150 mg, jak i 300 mg w porównaniu z PLC skutkowało istotnym statystycznie skróceniem czasu potrzebnego do uzyskania minimalnej istotnej różnicy (MID) w skali UAS7:

- OMA 150 mg - HR [95%CI]=1,67 [1,15; 2,44],

- OMA 300 mg - HR [95%CI]=2,69 [1,86; 3,90].

Po takim samym okresie leczenia obie dawki ocenianego leku okazały się znamienne skuteczniejsze od PLC w redukcji czasu potrzebnego do uzyskania MID także w skali ISS:

- OMA 150 mg - HR [95%CI]= 1,49 [1,04; 2,14] w badaniu ASTERIA I i HR [95%CI]= 1,6 [1,1; 2,3] w badaniu ASTERIA II,
- OMA 300 mg - HR [95%CI]= 2,34 [1,63; 3,36] w badaniu ASTERIA I, HR [95%CI]=2,1 [1,5; 3,0] w badaniu ASTERIA II i HR [95%CI]= 1,99 [1,47; 2,68] w badaniu GLACIAL.

9. Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz poprawą w skali UAS7

OMA 150 mg

Wykazano istotną przewagę OMA w dawce 150 mg nad PLC w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie (UAS7 = 0) (NNT = 9 [6; 23]) oraz odsetka pacjentów ze zmniejszeniem objawów (UAS7 ≤ 6) (NNT = 4 [3; 6]) po 12 tyg. terapii.

Natomiast istotnych statystycznie różnic nie stwierdzono po 24 tyg. terapii oraz takim samym okresie leczenia, 16 tyg. po zakończeniu terapii (wyniki cząstkowe z 2 RCT).

OMA 300 mg

W ramieniu OMA 300 mg znamienne statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej był odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie objawów CSU (UAS ≤ 6) (NNT = 3 [3; 3]) oraz odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite ustąpienie objawów CSU (UAS7 = 0) (NNT = 4 [3; 4]) po 12 tyg., jak i po 24 tyg. leczenia (odpowiednio: UAS ≤ 6 - NNT = 3 [2; 5]; UAS7 = 0 - NNT = 3 [3; 5]).

W zakresie powyższych punktów końcowych nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 16 tyg. od zakończenia 24-tygodniowej terapii.

Zgodnie z analizą post-hoc, 4-tygodniowy okres leczenia OMA 300 mg umożliwił uzyskanie całkowitej poprawy u 36% chorych, podczas gdy w ramieniu PLC żaden pacjent nie uzyskał całkowitej poprawy. Wykazano także, że w grupie pacjentów otrzymujących 300 mg OMA istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej był odsetek pacjentów uzyskujących 90%, 75% i 50% zmniejszenie objawów.

OMA 150 mg/300 mg

W zakresie oceny wpływu terapii na nasilenie świądu wykazano, że 12-tygodniowa terapia z zastosowaniem OMA zarówno w dawce 150 mg, jak i 300 mg w porównaniu z PLC przyczyniła się do znamienego zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących MID w ISS. Ponadto, po 12 tyg. terapii znamienne większa liczba chorych z obu ramion OMA, tj. 150 mg i 300 mg, w porównaniu z grupą kontrolną była całkowicie wolna od bąbli pokrzywkowych.

10. Odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym

OMA 150 mg

W ramieniu OMA 150 mg odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym po 12 tyg. leczenia był znamienne niższy niż w grupie PLC (RB=0,59 [0,37; 0,93], NNT = 9 [5; 54]).

Z kolei, po 24-tygodniowym okresie leczenia różnica pomiędzy porównywanymi grupami nie była już istotna statystycznie.

OMA 300 mg

Istotnie niższy odsetek chorych z obrzękiem naczynioruchowym zaobserwowano zarówno po 12 tyg., jak i po 23–24 tyg. terapii (odpowiednio: RB=0,34 [0,19; 0,60], NNT=6 [4; 11] oraz RB=0,54 [0,35; 0,85], NNT=11 [6; 58]).

11. Utrata z badania

OMA 150 mg

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami OMA 150 mg oraz PLC odnośnie utraty z badania ogółem, utraty z powodu progresji choroby / braku skuteczności oraz utraty z powodu AE.

OMA 300 mg

Podobne wyniki otrzymano dla porównania OMA 300 mg vs PLC odnośnie utraty z badania ogółem oraz utraty z powodu AE. Wyjątkiem był jedynie 40-tygodniowy okres obserwacji obejmujący 24-tygodniową aktywną terapię, w którym to wykazano mniejsze ryzyko ogólnej utraty z badania w grupie OMA 300 mg niż w ramieniu PLC (RB=0,62 [0,40; 0,94], NNT = 13 [7; 224]).

Natomiast w zakresie utraty z badania z powodu progresji choroby / braku skuteczności terapii wyniki z pojedynczych RCT wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami po 4-tygodniowym, a także po 16-tygodniowym okresie obserwacji obejmującym 4-tygodniowe leczenie.

Po 40-tygodniowym okresie trwania badania pacjenci stosujący OMA 300 mg w odniesieniu do pacjentów z grupy PLC mieli znamienne niższe ryzyko utraty z badania z powodu progresji choroby / braku skuteczności terapii (RB=0,47 [0,24; 0,93], NNT = 18 [10; 475]).

Na niekorzyść ocenianej technologii wobec PLC wskazały wyniki w zakresie odsetka pacjentów zaprzestających stosowania terapii z powodu braku skuteczności raportowane po 28 tyg. obserwacji (w tym 12 tyg. stosowania interwencji) (NNH = 13 [7, 77]).

CsA+BSC vs PLC+BSC

CsA w porównaniu z PLC istotnie bardziej zmniejsza nasilenie objawów CSU w skalach UAS7 oraz VAS po 4 tygodniach terapii (odpowiednio: MD = -10,40 [-17,62; -3,18], MD = -2,30 [-4,20; -0,40]), a także wykazuje znamienne wyższą procentową zmianę w skali nasilenia objawów pokrzywki po 8 i 16 tygodniach leczenia (odpowiednio: 62,3% vs 23,3% oraz 52,9% vs 25%), natomiast po 8 tyg. od momentu przerwania terapii różnica pomiędzy CsA i PLC uległa zmniejszeniu i nie była już istotna statystycznie.

Wykazano przewagę CsA wobec PLC w odniesieniu do zmiany w skali nasilenia świądu na dzień, jednakże nie podano informacji na temat istotności statystycznej otrzymanej różnicy. Wynik w zakresie zmiany w skali występowania bąbli pokrzywkowych/dzień wskazuje na korzyść CsA względem PLC, przy czym nie podano informacji dotyczących znamienności statystycznej dla odnotowanej różnicy.

W zakresie odpowiedzi na leczenie (redukcja wyniku w skali UAS7) odnotowano istotną przewagę CsA nad PLC (RB = 9,35 [0,59; 147,09], NNT = 3 [2; 7]).

Odnotowano zbliżoną wartość między porównywanymi interwencjami w zakresie odsetka pacjentów stosujących terapię doraźną po 24-tygodniowym okresie obserwacji, obejmującym aktywne leczenie przez 8 tyg. lub 16 tyg.

W 1 próbie klinicznej utratę z badania ogółem raportowano jedynie dla 4-tyg. okresu leczenia i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Po 16 tyg. terapii w ramieniu CsA niższe było ryzyko utraty z badania ogółem (RR = 0,46 [0,22; 0,97], NNT = 4 [3; 27]) oraz utraty z powodu braku skuteczności terapii (RR = 0,21 [0,05; 0,86], NNT = 4 [3; 14]), przy braku znamienych statystycznie różnic pod względem ryzyka utraty z badania z powodu AE. W tej samej grupie pacjentów po 8 tyg. od momentu zaprzestania terapii różnica pomiędzy grupami w zakresie utraty z powodu braku skuteczności uległa zmniejszeniu i utrzymała znamienność statystyczną wyłącznie w odniesieniu do parametru bezwzględnego. Wyniki dotyczące utraty z badania dla okresu leczenia wynoszącego 8 tyg. były zbliżone dla porównywanych interwencji i nie uzyskały istotności statystycznej.

Pacjenci z grupy otrzymującej CsA przez 8 tyg., w porównaniu z chorymi z ramienia PLC, mieli istotnie wyższą szansę ustąpienia objawów pokrzywki, czego nie wykazano w ramieniu przyjmującym CsA przez 16 tygodni, a także po 8 i 16 tyg. od momentu zaprzestaniu stosowania CsA.

Stosowanie CsA w porównaniu z PLC znamienne statystycznie przyczyniło się do poprawy jakości życia chorych zarówno po 8 (63,1% vs 26,1%), jak i po 16 tyg. Leczenia (63,9% vs 33,9%). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 8 tyg. od zaprzestania 16-tyg. Leczenia.

Bezpieczeństwo

OMA+BSC vs PLC+BSC

OMA 150 mg

W ramieniu pacjentów stosujących OMA 150 mg stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem po 24 tyg. Leczenia (RR=1,35 [1,04; 1,74], NNH = 5 [3; 32]) oraz po 16 tygodniach od zakończenia terapii (RR=1,25 [1,04; 1,50], NNH = 6 [3; 28]) – w grupie OMA odnotowano wyższe ryzyko bólu głowy, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz zaburzeń układu nerwowego.

Nie zaobserwowano natomiast znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do AE związanych z leczeniem, a także w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) raportowanych ogółem.

OMA 300 mg

Dla porównania OMA 300 mg vs PLC wyniki w zakresie częstości raportowanych AE ogółem, SAE ogółem, AE uznanych za związane z leczeniem oraz SAE uznanych za związane z leczeniem nie uzyskały istotności statystycznej.

W ramieniu OMA 300 mg w porównaniu z grupą kontrolną statystycznie znamienne większe ryzyko działań niepożądanych odnotowano w zakresie wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych i układu moczowego w trakcie 40-tygodniowego okresu obserwacji.

CsA+BSC vs PLC+BSC

W grupach stosujących CsA ryzyko wystąpienia AE ogółem było wyższe niż w grupie PLC, przy czym znamienność statystyczną uzyskał jedynie wynik w grupie pacjentów leczonych przez 8 tygodni (RR=1,59 [1,05; 2,41], NNH = 3 [2; 21]).

Przeprowadzona przez Wnioskodawcę szczegółowa analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie poszczególnych AE i SAE.

Zestawienie wyników OMA vs CsA

Wykazano, że terapie OMA 150 mg oraz CsA w porównaniu z PLC zwiększyły ryzyko wystąpienia AE ogółem, podczas gdy stosowanie OMA w dawce 300 mg nie przyczyniło się do większego ryzyka wystąpienia AE/SAE ogółem oraz AE/SAE uznanych za związane z leczeniem.

Ograniczenia

Oceniając skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii na podstawie przedstawionych przez wnioskodawcę materiałów, należy mieć na uwadze, że istnieją czynniki ograniczające wiarygodność analizy:

- Kryteria selekcji badań włączonych do AKL nie odzwierciedlają ściśle kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego, w szczególności kryterium włączenia w zakresie skali aktywności pokrzywki UAS7, jakości życia zależnej od zmian skórnych w skali DLQI oraz uprzednio stosowanej, nieskutecznej terapii CSU.
- Brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii OMA po nieskutecznym zastosowaniu systemowych GKS lub terapii innymi lekami immunosupresyjnymi. Oporność

pacjentów na terapię lekami AH1, AH2, przeciwlekuotrienowymi, GKS lub innymi lekami immunosupresyjnymi stanowi kryterium selekcji wnioskowanego programu lekowego.

- Horyzont czasowy i populacja badań włączonych do AKL mogą być niewystarczające do określenia ryzyka rzadkich zdarzeń niepożądanych takich jak reakcja anafilaktyczna, nowotwory czy zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Dodatkowo, na niepewność wyników analizy mają wpływ następujące czynniki:

- Różne okresy interwencji oraz obserwacji, heterogeniczność w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji oraz różnice w sposobie raportowania punktów końcowych uniemożliwiają przeprowadzenie porównania pośredniego oraz utrudniają wnioskowanie o względnej skuteczności leków na podstawie zestawień jakościowych.
- Wskazać należy również, że dla podstawowych punktów końcowych dot. nasilenia objawów CSU w skali UAS7 i nasilenia świądu w skali ISS wyniki wskazują na zmniejszanie różnicy względem wartości wyjściowej wraz z upływem czasu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności stosowania omalizumabu w ramach programu lekowego przeprowadzono z zastosowaniem:

- analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania z leczeniem standardowym (BSC) w dożywotnym horyzoncie czasowym;
- analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z CsA w horyzoncie 4 i 28 tygodni.

Analizy przeprowadzono w perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent). Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne obejmujące następujące kategorie: leki, podanie leków, wizyty ambulatoryjne, hospitalizacje.

OMA+BSC vs BSC

W dożywotnym horyzoncie czasowym stosowanie OMA+BSC w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania OMA+BSC vs BSC wyniósł około [redacted] w wariancie z RSS i ok. 227 tys. zł w wariancie bez RSS (niezależnie od perspektywy). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, czyniąc technologię kosztowo nieefektywną.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: ok. 780 zł. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują na brak zmiany jakościowej wyników analizy względem scenariusza podstawowego w każdym z testowanych scenariuszy, [redacted]

OMA vs CsA

W przyjętym 4-tygodniowym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem OMA wynosi [redacted] przy uwzględnieniu RSS (3 221,98 zł w wariancie bez RSS) niezależnie od perspektywy, zaś średni koszt terapii z zastosowaniem CsA wynosi [redacted].

W przyjętym 28-tygodniowym horyzoncie czasowym terapia OMA jest droższa od terapii CsA. Średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem OMA wynosi [redacted] przy uwzględnieniu RSS (8 994,29 zł w wariancie bez RSS) niezależnie od perspektywy, zaś średni koszt terapii z zastosowaniem CsA wynosi [redacted].

Ograniczenia

Na wiarygodność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy mają wpływ:

- Model został oparty na nieopublikowanych danych pochodzących z badań klinicznych, dotyczących odpowiedzi na leczenie w poszczególnych tygodniach terapii jak również użyteczności stanów zdrowia zależnych od wartości UAS7, wobec czego niemożliwa jest ich pełna weryfikacja.
- Model nie do końca odpowiada zapisom uzgodnionego projektu programu lekowego (PL). Oszacowany w analizie ekonomicznej efekt zdrowotny nie wynika z badań klinicznych, gdyż schematy dawkowania znacząco się różnią od zaproponowanych w projekcie programu lekowego. Ponieważ odpowiedź może być uzależniona od dawki leku, uwzględnione w obliczeniach odsetki odpowiedzi mogą być nieadekwatne do rzeczywistych efektów terapii w warunkach programu lekowego co wpływa na wiarygodność oszacowań.
- Wnioskodawca przyjął, iż „nawrót jest zdefiniowany jako stan zdrowia, przy którym wartość UAS7 ≥ 16 ”. Jest to nieprawidłowe założenie z uwagi na fakt, że zgodnie z zapisami

uzgodnionego projektu programu lekowego taki pacjent nie ma możliwości powrotu do programu lekowego.

Na niepewność oszacowań w analizie ekonomicznej wnioskodawcy mają wpływ:

- Założenia dot. odsetka osób w remisji choroby a także odsetka nawrotów. Założono, że w przypadku wystąpienia nawrotu pacjent powraca do początkowego stanu zdrowia i jego reakcja na leczenie jest analogiczna jak w przypadku pierwszorazowej terapii. W rzeczywistości, u pewnego odsetka chorych, może wystąpić odmienna reakcja przy nawrocie niż w przypadku pierwszego wystąpienia pokrzywki.
- Sposób określenia stosowanych schematów leczenia, średniej liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji, czy też kosztów wizyt ambulatoryjnych wpływa na niepewność oszacowań.
- Użycie do oceny użyteczności [redacted]
- Uwzględnienie w 7 cyklu takiej samej efektywności jak w cyklu 6, natomiast dane z badań dotyczą efektywności OMA do 6 cyklu włącznie.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Dla porównania OMA vs CsA wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Xolair, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania [redacted].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet decyzji o objęciu refundacją wnioskowanej technologii przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Liczebność populacji uwzględniona przez wnioskodawcę w oszacowaniach wynosi: 343 osoby w pierwszym roku i 441 osób w roku drugim.

Refundacja produktu leczniczego Xolair we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost wydatków płatnika na poziomie ok. 5,4 mln zł w pierwszym roku oraz ok. 6,9 mln zł w drugim roku przy braku uwzględnienia RSS. Przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną odpowiednio o ok. [REDAKTOWANE] w pierwszym i drugim roku refundacji.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do przedstawionych powyżej.

Ograniczenia

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wpływ mają następujące czynniki:

[REDAKTOWANE] Dane epidemiologiczne uwzględnione w analizie podstawowej wnioskodawcy pochodzą głównie z nieopublikowanych źródeł, co jest związane niepewnością przedstawionych oszacowań populacji docelowej. Jednocześnie na uwagę zasługuje fakt, że liczebność populacji docelowej jest zmienną modelu, która ma największy wpływ na zmienność wyników AWB. Wnioskodawca w ramach analiz wrażliwości wykorzystał alternatywne opublikowane źródła danych. Mimo to, wskaźniki epidemiologiczne które zostały wykorzystane do oszacowań analiz wrażliwości nie obejmują w pełni możliwego zakresu zmienności wskaźników rozpowszechnienia zarówno pokrzywki przewlekłej jak i przewlekłej pokrzywki spontanicznej wśród CU. [REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Instrument w zaproponowanym kształcie utrudnia nadzór nad realizacją i ewentualne egzekwowanie umowy przez płatnika publicznego. [REDAKTOWANE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zalecana dawka OMA wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie, przy czym w badaniach RCT udokumentowano również skuteczność OMA w dawce 150 mg (całkowitą odpowiedź na leczenie (brak świądu i bąbli pokrzywkowych) po 12 i 24 tyg. stwierdzono u około 20% pacjentów). Biorąc pod uwagę potwierdzoną skuteczność terapeutyczną dawki 150 mg, uwzględnienie jej w schemacie leczenia pacjentów z CSU w ramach wnioskowanego programu lekowego wydaje się zasadne, w szczególności rozważając względy ekonomiczne i bezpieczeństwa terapii. Należy mieć jednak na uwadze, że udokumentowany klinicznie odsetek pacjentów z CSU odpowiadających na leczenie jest widocznie wyższy dla OMA w dawce 300 mg.

Wyniki AKL wskazują na istotny klinicznie efekt terapii OMA w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Izolowany obrzęk naczynioruchowy znalazł się jednak w kryteriach wyłączenia pacjentów z wnioskowanego programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, przedstawił w ramach analizy racjonalizacyjnej dwie propozycje, które mają przynieść oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Propozycja polega na korekcie wyznaczania cen i limitów w grupie 153.3 (Opioidowe leki przeciwbólowe – tramadol – postaci do podawania doustnego – stałe postaci farmaceutyczne), poprzez stosowanie do obliczeń dziennych dawek (DDD, ang. defined daily dose) uznanych przez WHO.

Z oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że suma środków możliwa do wygosparowania w ramach przedstawionego powyżej rozwiązania pozwoli na pokrycie kosztów refundacji omalizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 10 dokumentów zawierających wytyczne leczenia CSU, wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Alergologiczne/Polskie Towarzystwo Dermatologiczne - PTA/PTD 2015,
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne - PTA 2015,
- British Society for Allergy and Clinical Immunology - BSACI 2015,
- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology - AAAAI 2014,
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), European Dermatology Forum (EDF), World Allergy Organization (WAO) w 2013 r.,
- Best Practice Advocacy Centre New Zealand - BPACNZ 2012,
- American Academy of Family Physicians - AAFP 2011,
- Royal College of Paediatrics and Child Health - RCPH 2011,
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne - PTD 2007,
- British Association of Dermatologists - BAD 2007.

W rekomendacji PTA/PTD 2015 za obowiązujące w Polsce uznano wytyczne EAACI 2013, według których OMA i CsA są silnie rekomendowane w ramach terapii dodanej do leków przeciwhistaminowych II generacji w trzeciej linii leczenia pokrzywki (wysoki poziom dowodów). Wytyczne wskazują, że poziom dowodów wskazujących na skuteczność leków blokujących receptory dla leukotrienów (w tym montelukastu) w leczeniu pokrzywki jest niski. W trzeciej linii terapii przy występujących zaostrzeniach rekomendowany jest maksymalnie 10 dniowy cykl GKS.

Autorzy polskich wytycznych zwracają uwagę, że aktualne rekomendacje EAACI 2013 odnoszą się do skuteczności dawek od 150 do 300 mg OMA stosowanego raz w miesiącu, podczas gdy dawką zarejestrowaną w Polsce jest 300 mg stosowane co 4 tygodnie.

Zidentyfikowano 1 pozytywną rekomendację refundacyjną dla ocenianego leku, wydaną przez Haute Autorité De Santé - HAS 2015 oraz 3 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2015, National Institute for Clinical Excellence - NICE 2015, Scottish Medicines Consortium - SMC 2014,.

Wśród argumentów przemawiających za refundacją wnioskowanej technologii wymieniano głównie popartą badaniami klinicznymi skuteczność wnioskowanej interwencji w ramach terapii dodanej w leczeniu CSU. Zwrócono także uwagę na fakt, że lek był dobrze tolerowany przez pacjentów.

Z drugiej strony odnotowano, że kontrolowane dane na temat skuteczności OMA były ograniczone do 24 tygodni leczenia (brak oceny ryzyka związanego z terapią w perspektywie długookresowej), efekty działania leku są wyłącznie przejściowe i ustępują zaraz po przerwaniu leczenia, a proponowana cena leku sprawia, że interwencja nie jest kosztowo-efektywna.

W 1 dokumencie (CADTH 2015) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, tj.: znaczące obniżenie ceny leku i wstępny sześciomiesięczny okres leczenia.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Xolair w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Portugalii i Luksemburgu finansowanie Xolair jest ograniczone tylko do użytku szpitalnego, natomiast w Austrii i Belgii wymagana jest indywidualna zgoda. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.10.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.148.2015.7.KKU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Xolair, omalizumab, 150 miligramów/mililitr, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406, w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 4/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku Xolair, (omalizumab), kod EAN 5909990708406, we wskazaniu: leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2016 z dnia 7 stycznia 2016 roku w sprawie oceny leku Xolair, (omalizumab), kod EAN 5909990708406, we wskazaniu: leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-50/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Xolair (omalizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”. Analiza weryfikacyjna.