



## **Rekomendacja nr 62/2016**

**z dnia 30 września 2016 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Xolair  
(omalizumabum) roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 amp.-strzyk.  
1ml; Xolair (omalizumabum) roztwór  
do wstrzykiwań, 75 mg, 1 amp.-strzyk. 1ml;  
w ramach uzgodnionego programu lekowego: leczenie ciężkiej  
astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45.0)**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Xolair (omalizumabum) roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 amp.-strzyk. 1ml, EAN: 5909990708406;
- Xolair (omalizumabum) roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 amp.-strzyk. 1ml, EAN: 5909990708376;

w ramach uzgodnionego programu lekowego: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45.0).

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych i przeprowadzonych metaanaliz wskazują na skuteczność omalizumabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej astmy alergicznej zarówno w populacji dorosłych, młodzieży (>12 lat), jak i dzieci w wieku 6-12 lat, a także na akceptowalny profil bezpieczeństwa.

W populacji dzieci wykazano przewagę omalizumabu nad optymalną terapią standardową dotychczas stosowaną w praktyce klinicznej ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej, m. in. w zakresie kontroli astmy, wpływu na częstość zaostrzeń astmy i odpowiedź na leczenie, a w populacji całkowitej potwierdzono klinicznie istotną poprawę jakości życia pacjentów, korzystny wpływ leczenia na kontrolę astmy i częstość jej zaostrzeń.



Odnotowano tendencję w kierunku wzrostu ryzyka wystąpienia gorączki u dzieci w wieku 6-12 lat leczonych omalizumabem, a w populacja całkowitej ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia.

Należy mieć jednak na uwadze, że dostępne dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z optymalną terapią standardową są umiarkowanej i niskiej jakości, cechuje je także wysoka heterogeniczność. Ponadto nie badano, czy zastosowana technologia wpływa na obniżenie śmiertelności u chorych na astmę. Natomiast kryteria włączenia i wyłączenia nie są spójne między proponowanym programem lekowym a badaniami włączenia do analizy.

Ocena ekonomiczna wnioskowanej technologii wskazała, że niezależnie od populacji jest ona z perspektywy płatnika publicznego droższa i skuteczniejsza od komparatora, a wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, przy czym dla populacji nowej (pacjenci w wieku od 6 do 12 r.ż.) jest prawie dwukrotnie wyższa od tej w populacji obecnie leczonej (pacjenci od 12 r.ż.). Do najważniejszych ograniczeń analizy należy zastosowanie jednakowej wartości użyteczności dla obu wnioskowanych populacji.

Analiza inkrementalna wykazała zwiększenie wydatków płatnika, które wynika z włączenia do programu lekowego dzieci w wieku 6-12 lat. Analiza nie wykazała zmiany w kosztach leczenia młodzieży i dorosłych. Większość kosztów stanowią koszty omalizumabu.

Wskazane jest, aby wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka uwzględniający niepewność dotyczącą skuteczności leczenia, szczególnie w populacji pediatrycznej.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego z proponowaną ceną zbytu netto:

- Xolair (omalizumabum) roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 amp.-strzyk., EAN 5909990708406 [redacted]
- Xolair (omalizumabum) roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 amp.-strzyk., EAN 5909990708376 – [redacted],

do wydawania pacjentom bezpłatnie w ramach uzgodnionego programu lekowego: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45.0).

Wniosek nie obejmuje instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Astmę (ICD-10: J.45 – dychawica oskrzelowa, astma oskrzelowa (łac. *asthma bronchiale*) definiuje się, jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której przewlekły stan zapalny oskrzeli (przede wszystkim nacieki eozynofili, mastocytów, limfocytów T) powoduje ich nadreaktywność i ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe wynikające ze:

- skurczu mięśni gładkich oskrzeli,
- obrzęku błony śluzowej oskrzeli,
- tworzenia czopów śluzowych,
- przebudowy oskrzeli.

Występują napady duszności, świszczącego oddechu, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, które to objawy występują głównie w nocy i nad ranem.

Ze względu na etiologię wyróżnia się:

- astmę alergiczną – zewnątrzpochodną, w której istotną rolę w patomechanizmie choroby odgrywa alergia. Jeśli udowodniono udział immunoglobuliny E w patogenezie astmy, jest ona określana mianem astmy IgE-zależnej. Występuje głównie u dzieci i młodych dorosłych;
- astmę niealergiczną – wewnątrzpochodną, czyli taką, w której nie udaje się wykryć udziału znanych alergenów i udziału swoistych IgE w wyzwalaniu objawów choroby.

Klasyfikacja ciężkości astmy (dotyczy jedynie chorych przez rozpoczęciem leczenia) obejmuje 4 stopnie, z których ostatni stopień 4 – astma przewlekła ciężka - charakteryzowany jest przez objawy występujące codziennie, z częstymi zaostrzeniami, ograniczenie aktywności fizycznej, częste objawy nocne oraz ograniczenie czynności płuc PEF lub  $FEV_1 \leq 60\%$  i zmienność PEF  $>30\%$ .

Astma jest chorobą nieuleczalną. Leczenie ma na celu wydłużenie życia chorego (poprzez niedopuszczenie do zgonu z powodu zaostrzeń choroby) oraz poprawę jakości życia (poprzez kontrolę objawów choroby). Celami leczenia astmy są zatem w szczególności:

- osiągnięcie oraz utrzymanie kontroli objawów;
- utrzymanie normalnej aktywności życiowej chorego;
- utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie optymalnie zbliżonym do prawidłowego;
- zapobieganie zaostrzeniom astmy;
- unikanie działań i efektów niepożądanych stosowanych leków przeciwastmatycznych;
- niedopuszczenie do zgonu z powodu astmy.

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Szacuje się, że chorobowość w dorosłej populacji waha się od 3-15%, przy czym istnieją różnice pomiędzy poszczególnymi krajami. W Polsce chorobowość kształtuje się na poziomie 5,4% (Liebhart 2007). Około 1500 osób rocznie umiera w Polsce z powodu astmy. W oparciu o wyniki ogólnopolskiego badania epidemiologicznego ECAP (przeprowadzonego w latach 2006-2008) częstość występowania astmy w Polsce oszacowano na 9% w grupie wiekowej 6-7 lat, 10% w grupie 13-14 lat oraz 7% w grupie 20-44 lat. Wedle tych danych na astmę w Polsce może chorować ok. 4 mln osób. 3-4 krotnie częściej na astmę chorują mieszkańcy dużych miast w porównaniu do mieszkańców wsi.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wśród leków mogących przynieść potencjalną korzyść pacjentom z ciężką astmą alergiczną IgE zależną wymienić należy substancje wchodzące w skład optymalnej terapii standardowej, tj. wziewne kortykosteroidy, inne kortykosteroidy, leki beta-2-adrenergiczne (produkty jednoskładnikowe i złożone z kortykosteroidami), leki antycholinergiczne (produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi), kromony, teofilinę i antagonistów receptorów leukotrienowych, których reprezentanci są objęci refundacją ze środków publicznych.

Uwzględniając najnowsze wytyczne Global Strategy for Asthma Management and Prevention GINA 2016, dostępne dane z randomizowanych badań klinicznych oraz dane dotyczące leków finansowanych w Polsce z budżetu płatnika publicznego, jako komparator dla omalizumabu wnioskodawca zaproponował optymalną terapię standardową.

Wnioskodawca wskazał leki wchodzące w skład optymalnej standardowej terapii:

- 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, budesonid + 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.

### Opis wnioskowanego świadczenia

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 wyzwolenia kaskady alergicznej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

Zarejestrowane wskazania do stosowania leku Xolair:

- Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi) - 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 całoroczne 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) - 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 całoroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

Obecnie omalizumab jest finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 45.0) (Załącznik B.44.)”, gdzie populację stanowią pacjenci od 12 r.ż. i znajduje się w wykazie leków refundowanych (grupa limitowa 1102.0 Omalizumab).

Wnioskowane wskazanie dotyczy objęcia refundacją leku w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem”, a kluczową zmianą wprowadzoną przez nowy program lekowy jest objęcie leczeniem pacjentów w wieku 6-11 lat.

Kryteria kwalifikujące do programu lekowego uwzględniają m.in.:

- 1) pacjentów od 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;
- 2) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej >1000 mcg, u dzieci 6 i <12 lat >400 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego lub modyfikator leukotrienów lub pochodna teofiliny).

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i 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.

Do ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xolair w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej wykorzystano dane z 9 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

○ 5 badań porównujących omalizumab z placebo i BSC:

Chanaz 2010 wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*, RCT), z:

- hipotezą superiority;
- populacją 31 dorosłych pacjentów;
- oceną w skali Jadad: 5 punktów;
- okresem obserwacji: 16 tyg.;

Lanier 2009/Kulus 2010, badanie wieloośrodkowe RCT, z:

- hipotezą superiority;
- populacją 246 pacjentów w wieku 6-12 lat;
- oceną w skali Jadad: 5 punktów;
- okresem obserwacji: 8 tyg. - faza wstępna, 52 tyg. - faza randomizowana

EXTRA, badanie wieloośrodkowe RCT, z:

- hipotezą superiority;
- populacją 850 pacjentów w wieku 12-75 lat;
- oceną w skali Jadad: 5 punktów;
- okresem obserwacji: 4 tyg. - faza wstępna, 48 tyg. - faza randomizowana

INNOVATE, badanie wieloośrodkowe RCT, z:

- hipotezą superiority;
- populacją 482 pacjentów w wieku 12-75 lat;
- oceną w skali Jadad: 5 punktów;
- okresem obserwacji: 8 tyg. - faza wstępna, 28 tyg. - faza randomizowana, 16 tyg. - faza przedłużona

PROSE, badanie wieloośrodkowe RCT, z:

- hipotezą superiority;
- populacją 513 pacjentów w wieku 6-17 lat;
- oceną w skali Jadad: 4 punkty;
- okresem obserwacji: 16-36 tyg. - faza wstępna, 16 tyg. - faza randomizowana

○ 4 badań porównujących omalizumab z placebo:

Hoshino 2012 badanie RCT jednośrodkowe, z:

- hipotezą superiority;
- populacją 30 dorosłych pacjentów;
- oceną w skali Jadad: 2 punkty;
- okresem obserwacji: 8 tyg. - faza wstępna; 16 tyg. - faza randomizowana

ETOPA, badanie wieloośrodkowe RCT, z:

- hipotezą superiority;
- populacją 146 pacjentów w wieku 12-75 lat;
- oceną w skali Jadad: 1 punkt;
- okresem obserwacji: 4 tyg. - faza wstępna, 52 tyg. - faza randomizowana

EXALT, badanie wieloośrodkowe RCT, z:

- hipotezą superiority;
- populacją 404 pacjentów w wieku 12-75 lat;
- oceną w skali Jadad: 3 punkty;
- okresem obserwacji: 32 tyg.

QUALITX, badanie wieloośrodkowe RCT, z:

- hipotezą superiority;
- populacją 116 pacjentów w wieku 12-75 lat;
- oceną w skali Jadad: 2 punkty;
- okresem obserwacji: 20 tyg.

### Skuteczność

Przewagę omalizumabu nad wynikami grupy kontrolnej wykazano w poniższych punktach końcowych dla:

a) w populacji dzieci:

*Kontrola astmy wg ACT<sup>1</sup> i CACT<sup>2</sup>*

- dzieci w wieku powyżej 12 lat z grupy omalizumabu uzyskiwały o blisko 30% wyższe wyniki kwestionariusza ACT niż dzieci z grupy kontrolnej (z placebo i BSC) (MD<sup>3</sup>=1,28; 95% CI: 0,08; 2,48);

*Częstość kliniczne istotnych zaostrzeń astmy*

- po 24 tyg. częstość występowania klinicznych zaostrzeń wynosiła 0,42 w grupie omalizumabu i 0,63 w grupie BSC (IRR<sup>4</sup>=0,662; 95% CI: 0,441; 0,995; p=0,047);
- po 52 tyg. częstość występowania klinicznych zaostrzeń wynosiła 0,73 w grupie omalizumabu 1,44 w grupie BSC (IRR=0,504; 95% CI: 0,350; 0,725; p<0,001);
- w okresie od 25 do 52 tyg. badania częstość klinicznie istotnych zaostrzeń wyniosła 0,29 u pacjentów leczonych omalizumabem i 0,77 u pacjentów z grupy kontrolnej (IRR=0,372; 95% CI: 0,243; 0,568; p<0,001).

*Odpowiedź na leczenie wg GETE*

- prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było o 30% większe w grupie badanej; w ocenie badaczy, pacjenci otrzymujący omalizumab częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż pacjenci z grupy kontrolnej (RR<sup>5</sup>=1,34 (95% CI: 1,08; 1,68) p=0,0093).

b) w populacji całkowitej

<sup>1</sup> *Asthma Control Test* - suma punktów ze wszystkich pytań kwestionariusza to 25, przy czym 25 pkt to astma w pełni kontrolowana, 20-24 pkt to astma dobrze kontrolowana, a wynik <20 pkt to wynik niezadowolający i astma nieodpowiednio kontrolowana.

<sup>2</sup> *Childhood Asthma Control Test* - ocena kontroli astmy u dzieci 4-11 lat; wynik >20 pkt oznacza astmę dobrze kontrolowaną, a <19 pkt astmę źle kontrolowaną

<sup>3</sup> średnia różnica (ang. *mean difference*)

<sup>4</sup> wskaźnik częstości występowania zdarzenia (ang. *incidence rate ratio*)

<sup>5</sup> ryzyko względne (ang. *Relative Risk*)

*Klinicznie istotna poprawa jakości życia - Poprawa AQLQ<sup>6</sup> ≥ 0,5 punktu*

- we wszystkich badaniach zaobserwowano istotnie większy odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w populacji chorych leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną; prawdopodobieństwo osiągnięcia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wśród pacjentów przyjmujących omalizumab było o 30% istotnie większe w porównaniu z BSC (RR=1,29; 95% CI: 1,04; 1,60; p=0,02);

*Klinicznie istotna poprawa jakości życia - Poprawa AQLQ ≥ 1 punkt*

- wykazano niemal dwukrotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia tego punktu końcowego wśród pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,91; 95% CI: 1,48; 2,47; p<0,0001);

*Klinicznie istotna poprawa jakości życia - Poprawa AQLQ ≥ 1,5 punktu*

- wykazano ponad trzykrotnie większe prawdopodobieństwo poprawy wyniku AQLQ ≥ 1,5 punktu wśród pacjentów leczonych omalizumabem (RR=3,11; 95% CI: 1,13; 8,60; p=0,03).

*Jakość życia wg kwestionariusza AQLQ*

- ocena objawów, aktywności, wpływu środowiska oraz stanu emocjonalnego wskazywały na istotnie większą poprawę jakości życia u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej; ogólny wynik oceny jakości życia uległ większej poprawie w grupie omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich badaniach. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła od 0,23 do 1,40 punktów i w każdym z badań była istotna statystycznie.

*Kontrola astmy wg ACQ<sup>7</sup>*

- po 16 tyg. terapii zaobserwowano istotnie większy spadek całkowitego wyniku ACQ w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (MD=-0,67; 95% CI: -0,88; -0,46; p<0,001). Wynik ten utrzymał się po 32 tyg. terapii. Stwierdzono spadek całkowitego wyniku ACQ o średnio 0,87 punktu w grupie omalizumabu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi BSC (MD=-0,87; 95% CI: -1,09; -0,65; p<0,001).
- w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie zaobserwowano wyższy spadek całkowitej punktacji ACQ w grupie omalizumabu (MD=-1,03; 95% CI: -1,18; -0,88 po 16 tyg. oraz -1,13 95% CI: -1,30; -0,95 po 32 tyg. terapii) w porównaniu z kontrolą (MD=-0,42; 95% CI: -0,75; -0,09 po 16 tyg. oraz MD=-0,45; 95% CI: -0,83; -0,07 po 32 tyg. terapii). W obu przypadkach różnice wobec grupy kontrolnej były istotne statystycznie (p<0,001).

*Klinicznie istotne zaostrzenie astmy*

- wykazano o 15% istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy u pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (RR=0,85; 95% CI: 0,73; 0,99; p=0,04).

*Częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy*

- na korzyść omalizumabu odnotowano *istotnie mniejszą częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (IRR=0,59; 95% CI: 0,47; 0,74; p<0,0001) (heterogeniczność I<sup>2</sup>=65%)*.

<sup>6</sup>Asthma Quality of Life Questionnaire - 1 to największe zaburzenie, a 7 to brak zaburzeń. Ogólny wynik kwestionariusza jest średnią punktacją ze wszystkich pytań. Za istotną klinicznie uznawana jest zmiana >0,5 punktu.

<sup>7</sup> kwestionariusz kontroli astmy (ang. *Asthma Control Questionnaire*) w 7-stopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak, a 6 – maksymalne natężenie objawów/zużycie leków;

#### *Częstość ciężkich zaostrzeń astmy*

- wskazała na istotnie mniejszą częstość występowania zaostrzeń astmy w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC (IRR=0,53; 95% CI: 0,38; 0,73; p=0,0001).

#### *Odpowiedź na leczenie wg GETE*

- w ocenie badaczy, pacjenci otrzymujący omalizumab częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż pacjenci z grupy kontrolnej; prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było ponad dwukrotnie wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=2,01; 95% CI: 1,28; 3,13; p=0,002) (I2=87%);
- w ocenie pacjenta odpowiedź na leczenie częściej stwierdzano w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjenta było prawie dwukrotnie większe wśród pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z pacjentami przyjmującymi BSC (RR=1,91; 95% CI: 1,24; 2,94; p=0,004), (I2=85%).

Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami:

#### a) w populacji dzieci pod względem:

- kontroli astmy wg kwestionariusza CACT (MD=0,68; 95% CI: -0,26; 1,62).
- odsetka należytą FEV<sub>1</sub>.

#### b) w populacji całkowitej pod względem:

- odsetka należytą FEV<sub>1</sub> wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami z grupy BSC (MD=2,29; 95% CI: -0,40; 4,98; p=0,10).

#### *Bezpieczeństwo*

##### a) Populacja dzieci:

- analiza wyników wskazała na tendencję w kierunku większego ryzyka wystąpienia gorączki u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=2,13; 95% CI: 0,98; 4,64; p=0,0554);
- brak istotnej różnicy pomiędzy grupami (p>0,05) w zakresie zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia;
- nie stwierdzono przypadku zgonu w żadnej z grup.

##### b) Populacja całkowita:

- mniejsze ryzyko (istotne statystycznie) wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych stwierdzono wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolne w zakresie:
  - zaburzenia ucha i błędnika: RR=0,39 [95% CI: 0,19; 0,81] p=0,011,
  - zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: RR=0,75 [95% CI: 0,59; 0,95] p=0,0150,
  - bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych: RR=0,45 [95% CI: 0,22; 0,90], p=0,03.
- wyższe ryzyko (istotne statystycznie) wystąpienia u pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z BSC stwierdzono dla:
  - zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia: RR=2,22 [95% CI: 1,21; 4,06] p=0,01



- gorączki: - RR=2,18 [95% CI: 1,09; 4,35] p=0,03.
- brak znamiennej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem, a pacjentami otrzymującymi jedynie BSC stwierdzono pod względem wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych, w tym:
  - co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego,
  - poważnych zdarzeń niepożądanych,
  - poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z astmą oraz niezwiązanych z astmą,
  - zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
  - rezygnacji z leczenia z powodu zaostrzeń astmy oraz ciężkich zaostrzeń astmy
  - zgonu związanego z leczeniem.

Na podstawie ChPL Xolair należy wskazać, że produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, rumień oraz świąd. 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.

Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): gorączka (u dzieci w wieku od 6 do <12 lat).

Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): ból głowy (bardzo często u dzieci w wieku od 6 do <12 lat), ból w nadbrzuszu (u dzieci w wieku od 6 do <12 lat), reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd.

Dodatkowo, na stronie internetowej Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*) odnaleziono wstępny komunikat bezpieczeństwa z dnia 16.07.2009 [FDA 2009] oraz końcowy raport z dnia 26.09.2014 [FDA 2014] dotyczące ryzyka sercowo- i mózgowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem omalizumabu. Nie można wykluczyć potencjalnie większego ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów przyjmujących omalizumab.

FDA wskazuje na ryzyko anafilaksji, objawiającej się skurczem oskrzeli, niedociśnieniem, omdleniem, pokrzywką i/lub obrzękiem gardła i języka po podaniu omalizumabu. Ze względu na ryzyko anafilaksji omalizumab powinien być podawany jedynie w zakładach opieki zdrowotnej pod ścisłym nadzorem.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- włączone do przeglądu badania cechowały się średnią i niską jakością; część badań przeprowadzono metodą próby otwartej (brak zaślepienia); wprowadzono zmiany i modyfikacje w protokołach badań;
- badania cechowały się wysoką heterogenicznością m.in. w zakresie różnic w charakterystykach populacji, czasie trwania terapii;
- kryteria włączenia opisujące populację są mniej szczegółowe niż przedstawione w projekcie programu lekowego; brak jest kryteriów wykluczenia zgodnych z zawartymi w programie lekowym;
- część wyników zaczerpnięto z analiz *post hoc*, które charakteryzują się niższą wiarygodnością;

- nie przeprowadzono analizy przeżycia wobec czego niewiadome jest czy zastosowana terapia wpływa na obniżenie śmiertelności u chorych na astmę.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu 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.*

*Aktualnie 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 ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono w ramach analizy użyteczności kosztów dla porównania OMA + BSC vs. BSC z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjenta), w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Uwzględniono koszty OMA i BSC, koszty podania OMA, koszty monitorowania i kontroli oraz koszty leczenia zaostżeń istotnych klinicznie.

Oszacowany ICUR dla porównania OMA + BSC vs BSC wyniósł:

a) w populacji 6-11 lat

- 489 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i
- 490 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

b) w populacji ≥ 12 r.ż.

- 281 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i
- 282 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Dla obu populacji stosowanie OMA + BSC w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze, przy czym należy wskazać, że uzyskane wartości znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości analizującą po 14 scenariuszy w każdej z rozważanych populacji. Najistotniejsze zmiany wyniku wiązały się z przyjęciem alternatywnego zestawu użyteczności (obniżenie ICUR) oraz założenia o ponownym leczeniu pacjentów po zakończeniu pierwszego udziału w programie (zwiększenie ICUR). Duży wpływ na wyniki

miała też zmiana stóp dyskontowych. W żadnym ze scenariuszy analiz wrażliwości nie doszło do zmiany wnioskowania, tj. otrzymania ICUR poniżej progu użyteczności kosztowej.

Oszacowana progowa cena zbytu netto w zależności od opakowani i subpopulacji wynosi:

a) Pacjenci 6-11 lat:

- Opakowanie 150 mg: 97,09 zł z perspektywy NFZ i 96,79 zł z perspektywy wspólnej;
- Opakowanie 75 mg: 48,55 zł z perspektywy NFZ i 48,40 zł z perspektywy wspólnej.

b) Pacjenci  $\geq$  12 r.ż.:

- Opakowanie: 150 mg: 476,39 zł z perspektywy NFZ i 473,47 zł z perspektywy wspólnej;
- Opakowanie 75 mg: 238,20 zł z perspektywy NFZ i 236,74 zł z perspektywy wspólnej.

Wszystkie oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- przyjęto takie same wartości użyteczności dla populacji 6-11 lat jak dla populacji  $\geq$  12 r.ż.;
- przyjęto znacznie wyższą śmiertelność w istotnych klinicznie ciężkich zaostrzeniach astmy u starszych pacjentów (w populacji 6-11 lat śmiertelność rośnie wraz z wiekiem, od 0,097% dla pacjentów do 11 r.ż. do 2,478% dla pacjentów powyżej 45 r.ż.);

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- różnice w założeniach odnalezionych analiz oraz śmiertelność z powodu astmy.
- nie przeprowadzono aktualizacji kosztów BSC z uwagi na niewielkie zmiany cen leków i znikomy wpływ na wynik końcowy (BSC jest stosowane w obydwu ramionach modelu).

### **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.*

Wnioskodawca wykazał przewagę wnioskowanej interwencji w ramach badania RCT, w punkcie końcowym dotyczącym odpowiedzi na leczenie. W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

### **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.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne w 2 letnim horyzoncie decyzji wydawanej przez Ministra Zdrowia.

Przyjęto, że pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym będzie w I roku 454 i w II roku 563. W tym w pierwszym roku do programu lekowego zostanie włączonych 70% docelowej populacji dzieci (31 pacjentów), w drugim roku w programie będzie 44 dzieci.

W oszacowaniach uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty nabycia i podania omalizumabu, koszty leczenia farmakologicznego w ramach terapii standardowej, koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, koszty związane z leczeniem istotnych klinicznie zaostrzeń astmy, w tym ciężkich, koszty wizyt lekarskich.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego finansowania Xolairu w ramach wnioskowanego programu lekowego przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wykazała zwiększenie wydatków płatnika o:

- 1,7 mln zł w I roku oraz
- 2,5 mln zł w II roku refundacji.

Zwiększenie kosztów wynikało będzie z włączenia do programu lekowego dzieci w wieku 6-12 lat, analiza nie wykazała zmiany w kosztach leczenia młodzieży i dorosłych. Większość kosztów będą stanowiły koszty omalizumabu – 99% w I i II roku.

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- oszacowanie populacji docelowej oparte na danych epidemiologicznych (1282 osoby (44 chorych w wieku 6-12 lat, 1238 chorych w wieku >12 lat) wskazuje na rozbieżność z rzeczywistą liczbą pacjentów z ciężką astmą alergiczną leczonych w ramach istniejącego programu lekowego (423 pacjentów); oszacowana populacja wskazuje na większe potrzeby;
- nie uwzględniono, po zastosowaniu omalizumabu, ewentualnego zmniejszenia zużycia leków doraźnych i terapii standardowej, których koszt jest rozłożony pomiędzy płatnika i świadczeniobiorcę.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Analizę oparto na mechanizmie redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego), gdzie urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu refundowanego w ramach programu lekowego. Wybór leku uwzględnionego w analizie wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionej substancji, która obecnie jest refundowana w 100%. Wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leku będącego przedmiotem niniejszej analizy.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego, analogicznego dla horyzontu analizy wpływu na system opieki zdrowotnej (BIA) i kosztów refundacji trastuzumabu w latach 2013-2015.

Zaproponowany mechanizm pozwoli na redukcję kosztów refundacji przekraczającą wzrost kosztów wynikających z refundacji preparatu Xolair i wyniesie w kolejnych dwóch latach w scenariuszu podstawowym (minimalnym; maksymalnym) odpowiednio 64 190 351 i 63 456 615 PLN (65 319 177 i 65 093 412; 64 133 910 i 63 343 732 PLN).

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka pomimo niepewności parametrów dotyczących skuteczności leczenia, szczególnie w populacji pediatrycznej. Dowody na skuteczność ocenianej technologii są umiarkowanej jakości. Wskazany byłby udział wnioskodawcy w kosztach związanych z refundacją ocenianego leku, gdy leczenie okaże się nieskuteczne (szczególnie u dzieci).

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Niejednoznaczny jest zapis o dopuszczeniu braku wyniku spirometrii u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie sprecyzowano, czy brak spirometrii u dzieci w wieku poniżej 12 lat oznacza spełnienie jednego z trzech wymaganych kryteriów kwalifikacyjnych.

Doprecyzowania wymaga określenie miejsca podania leku -przez „podanie na oddziale” można rozumieć konieczność hospitalizacji pacjenta, co wykluczałoby podanie w trybie ambulatoryjnym.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania omalizumabu.

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA 2016, wymienia omalizumab jako dodatkowe leczenie ciężkiej astmy wymagającej leczenia według 4. lub 5. stopnia terapii w celu utrzymania kontroli objawów, obejmujące tiotropium w inhalatorze u pacjentów z zaostrzeniami w historii (wiek  $\geq 12$  lat), anty-IgE (omalizumab) w przypadku ciężkiej astmy alergicznej. Wytyczne nie podają wprost informacji o możliwości zastosowania omalizumabu w populacji dzieci od 6 do 12 r.ż.
- National Asthma Council Australia NACA 2015, NACA 2015, wymienia omalizumab w leczeniu astmy trudnej w leczeniu lub jako leczenie dodatkowe w przypadku ciężkiej postaci astmy obok

leków antycholinergicznym rozszerzające oskrzela (bromek ipratropium, tiotropium); siarczanu magnezu i teofiliny (aminofilina, teofilina). Leczenie omalizumabem może być rozważane u dorosłych i nastolatków z ciężką postacią astmy alergicznej (np. częste hospitalizacje w wywiadzie lub cykle terapii doustnymi kortykosteroidami pomimo dobrej adherencji i poprawnego użycia inhalatora oraz stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów/LABA).

- European Respiratory Society and American Thoracic Society, ERS/ATS 2014, u dorosłych pacjentów i u dzieci z ciężką postacią astmy alergicznej zaleca udział w badaniu klinicznym z wykorzystaniem omalizumabu (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów). Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po 4 miesiącach terapii, uzyskanie korzyści z dalszego stosowania omalizumabu jest mało prawdopodobne.
- British Thoracic Society, SIGN/BTS 2014, 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).
- The National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI 2012, zalecenia dla osób  $\geq 12$  roku życia w leczeniu utrzymującej się mimo leczenia astmy w Kroku 5 i 6 należy rozważyć omalizumab u pacjentów, którzy mają alergię.
- Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly, CTS 2012, omalizumab może być stosowany u osób powyżej 12 roku życia z astmą alergiczną pomimo przyjmowania wysokich dawek ICS oraz odpowiedniej terapii dodatkowej z lub bez prednizonu.

Odnaleziono 4 rekomendacje finansowe pozytywne dotyczące ocenianej technologii medycznej, w tym 3 pozytywne: NICE 2013, SMC 2011, HAS 2006/2010 i 1 rekomendację negatywną: NCPE 2015. Tylko dwie z nich wskazują możliwość stosowania u dzieci w wieku 6-12 lat.

- National Centre for Pharmacoeconomics, NCPE 2015, nie rekomenduje finansowania omalizumabu uzasadniając, że co prawda analiza skuteczności i bezpieczeństwa wykazała korzyść ze stosowania omalizumabu u pacjentów z ciężką astmą alergiczną, jednak terapia ta nie jest efektywna kosztowo (ICER >45000 \$/QALY).
- The National Institute for Clinical Excellence, NICE 2013 rekomenduje finansowanie omalizumabu we wskazaniu ciężka astma alergiczna u dorosłych i dzieci powyżej 6 roku życia, którzy wymagają częstego podawania OCS ( $\geq 4$  razy w ostatnim roku) jako dodatek do standardowej terapii, po cenie ustalonej z producentem w ramach PAS (ang. Patent Access Scheme).
- Scottish Medicines Consortium SMC 2011 - eksperci rekomendują finansowanie omalizumabu do ograniczonego stosowania u dorosłych, młodzieży ( $\geq 12$  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.
- Haute Autorité De Santé, HAS 2010, 2006 Eksperti rekomendują włączenie omalizumabu do wykazu leków refundowanych oraz wykazu leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach i instytucjach publicznych u dorosłych i młodzieży  $\geq 12$  roku życia oraz dzieci w wieku 6-12 lat z ciężką astmą alergiczną pomimo stosowania ICS i LABA. Stopa zwrotu: 65%.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Xolair jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 6 krajach finansowanie Xolair jest ograniczone do leczenia szpitalnego lub wymagana jest zgoda na leczenie. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Rozpatrywany lek jest finansowany w 4 krajach (Chorwacja, Portugalia Słowacja, Grecja) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 3.08.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.62.2016.8.KKU, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Xolair (omalizumabum) roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 amp.-strzyk. 1ml, EAN: 5909990708406; Xolair (omalizumabum) roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 amp.-strzyk. 1ml, EAN: 5909990708376; w ramach uzgodnionego programu lekowego: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45.0), 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. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 103/2016 z dnia 26 września 2016 roku w sprawie oceny leku Xolair (omalizumabum) kod EAN: 5909990708406, we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0) i Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2016 z dnia 26 września 2016 roku w sprawie oceny leku Xolair (omalizumabum) kod EAN: 5909990708376, we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 103/2016 z dnia 26 września 2016 roku w sprawie oceny leku Xolair (omalizumabum) kod EAN: 5909990708406, we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 104/2016 z dnia 26 września 2016 roku w sprawie oceny leku Xolair (omalizumabum) kod EAN: 5909990708376, we wskazaniu: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0).
3. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Xolair (omalizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0). Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.26.2016.