



Opinia nr 32/2019

z dnia 12 kwietnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Xolair (omalizumab) we wskazaniu: astma oskrzelowa alergiczna (ICD-10: J45.0) IgE-zależna w populacji pacjentów poniżej 12 roku życia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Xolair (omalizumab) we wskazaniu: astma oskrzelowa alergiczna (ICD-10: J45.0) IgE-zależna w populacji pacjentów poniżej 12 roku życia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej **pod warunkiem** stosowania leku u pacjentów pediatrycznych w wieku zgodnym z wytycznymi klinicznymi.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz konkurencyjność cenową uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych terapii omalizumabem u pacjentów poniżej 12 roku życia z astmą oskrzelową alergiczną IgE-zależną pod warunkiem stosowania leku u pacjentów pediatrycznych w wieku zgodnym z wytycznymi klinicznymi.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają rozważenie zastosowania omalizumabu w populacji dzieci z ostrą niekontrolowaną astmą alergiczną. Jednakże podkreślenia wymaga fakt, że minimalny wiek pacjentów wskazany w wytycznych brytyjskich to 5 lat. Również dowody naukowe odnalezione na potrzeby analizy klinicznej nie obejmowały pacjentów w wieku młodszym niż 5 lat.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono przegląd systematyczny (Rodrigo 2015), badanie RCT (Teach 2015) oraz badanie jednoramienne (badanie podstawowe Odajima 2015, faza przedłużona badania – Odajima 2017) oraz 6 badań obserwacyjnych (Deschildre 2013, Folqué 2018, Giubergia 2019, Licari 2017, Pitrez 2017, Har 2019).

Zgodnie z wynikami oceny skuteczności klinicznej stosowanie omalizumabu istotnie statystycznie zmniejsza liczbę pacjentów z przynajmniej jednym zaostrzeniem oraz średnią



liczbę zaostrzeń astmy na pacjenta w porównaniu do placebo. W odnalezionych badaniach obserwacyjnych, dotyczących skuteczności praktycznej ocenianej technologii także stwierdzono korzystny wpływ omalizumabu w populacji dzieci z ostrą astmą alergiczną na badane punkty końcowe w zakresie: kontroli astmy, odsetka zaostrzeń i ataków astmy, liczby hospitalizacji z powodu astmy czy obniżenia dawki wziewnych kortykosteroidów.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie omalizumabu i placebo. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xolair 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.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xolair (omalizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka à 150 mg/ml we wskazaniu: astma oskrzelowa alergiczna (ICD10: J45.0), IgE-zależna w populacji pacjentów poniżej 12 roku życia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Astma to przewlekła choroba zapalna dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenia skutkuje nadreaktywnością oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli prowadzi do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, które to objawy występują głównie w nocy i nad ranem. Napadom objawów towarzyszą zwykle rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która często ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia. U podłoża astmy alergiczej (dotyczącej przede wszystkim dzieci i młodych dorosłych) leżą mechanizmy IgE-zależne (astma alergiczna IgE-zależna).

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;
- astmę niealergiczną – wewnątrzpochodną, czyli taką, w której nie udaje się wykryć udziału znanych alergenów i udziału swoistych IgE w wyzwaniu objawów choroby.

W przypadku astmy zdiagnozowanej w okresie niemowlęctwa i wczesnego dzieciństwa objawy zwykle poprzedzone są zakażeniem wirusowym układu oddechowego. Astma często ma przebieg epizodyczny (ze skłonnościami do remisji). Zaostrzenia występujące w przebiegu astmy, mogą rozwijać się stopniowo lub gwałtownie. W przypadku rozwoju stopniowego astmy odpowiedź na leczenie jest powolna. Natomiast w przypadku gwałtownego rozwoju choroby odpowiedź na leczenie jest najczęściej szybsza. Zaostrzenia mogą przebiegać łagodnie, umiarkowanie lub ciężko. Nieleczone zaostrzenie może doprowadzić do śmierci chorego. Skutkiem astmy wieloletniej, nieleczonej lub źle leczonej jest postępujące i nieodwracalne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

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.

Zgodnie z wynikami ogólnopolskiego badania epidemiologicznego ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) częstość występowania astmy w Polsce wynosi 9% w grupie wiekowej 6-7 lat,

10% w grupie 13-14 lat oraz 7% w grupie 20-44 lat. Zgodnie z szacunkami ECAP na astmę w Polsce może chorować ok. 4 mln osób. Około 1500 osób rocznie umiera w Polsce z powodu astmy.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania omalizumabu w populacji dzieci z ostrą niekontrolowaną astmą alergiczną.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych nie ma terapii alternatywnej wobec ocenianej technologii w leczeniu ciężkiej astmy. Omalizumab jest pierwszym i jedynym lekiem biologicznym zatwierdzonym dla pacjentów z astmą w wieku 6-11 lat. Podkreślono, że aktualnie w ocenianym wskazaniu stosuje się m.in. wziewne beta2-mimetyki krótkodziałające (SABA, ang. *short acting beta agonists*), wziewne beta2-mimetyki długodziałające (LABA, ang. *long acting beta agonists*), glikokortykoidy wziewne (ICS, ang. *inhaled corticosteroids*).

Należy wskazać, że omalizumab jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.44. „Leczenie ciężkiej astmy alergiczej IgE zależnej (ICD-10 J 45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J 45)” dla pacjentów powyżej 12 roku życia.

W związku z powyższym nie zidentyfikowano możliwych do zastosowania aktywnych komparatorów. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi prawdopodobnym komparatorem może być najlepsza dostępna terapia podtrzymująca (ang. *Best Supportive Care*, BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Xolair zawiera substancję czynną omalizumab. Omalizumab (OMA) wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI (receptor IgE o wysokim powinowactwie) na bazofilach i komórkach tucznych, 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Xolair jest wskazany do stosowania:

- w astmie alergiczej u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat). Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważać jedynie u pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E);
- we wspomagającym leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych), u których nie stwierdzono wystarczającej odpowiedzi na leczenie przeciwhistaminowe H1.

Wnioskowane wskazanie – „astma oskrzelowa alergiczna (ICD-10: J45.0) IgE-zależna w populacji pacjentów poniżej 12 roku życia” znajduje odzwierciedlenie we wskazaniach zarejestrowanych dla ocenianego leku. W ChPL wskazanie do stosowania omalizumabu zawiera jednak dolną granicę wiekową (6 lat).

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania omalizumabu (OMA) w populacji pediatrycznej z oskrzelową astmą alergiczną włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą oraz 2 badania pierwotne:

- Rodrigo 2015 – celem przeglądu było zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa podskórnego omalizumabu jako terapii wspomagającej w populacji pediatrycznej (w wieku 6-18 lat) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej astmy alergiczej w porównaniu z placebo (PLC) jako terapii dodanej do kortykosteroidów. Do przeglądu włączono 3 badania RCT obejmujące 1 381 pacjentów. W badaniach włączonych do przeglądu, po fazie wstępnej omalizumab podawano

jako leczenie uzupełniające do wziewnych lub doustnych kortykosteroidów przez 16–48 tygodni (faza stabilna), a w dwóch badaniach w fazie redukcji sterydów przez 12– 28 dodatkowych tygodni, w których podjęto próby zmniejszenia dawki lub odstawienia kortykosteroidów (wziewnych lub doustnych);

- Teach 2015 – badanie wieloośrodkowe, trójramienne, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Nie podano informacji dotyczącej hipotezy badawczej. Okres obserwacji wynosił 90 dni. Zastosowane interwencje: grupa OMA: kortykosteroid + omalizumab; grupa PLC: kortykosteroid + placebo, grupa ICS: zwiększenie dawki kortykosteroidu + placebo. W badaniu uczestniczyło 453 pacjentów w wieku 6-17 lat, w tym w grupie OMA – 223 pacjentów, w grupie ICS – 155 pacjentów, w grupie PLC – 75 pacjentów (52 pacjentów przechodzących kroki 2-4 terapii oraz 23 pacjentów przechodzących kroki 2-5 terapii; krok 5 terapii - 500 µg dwa razy dziennie flutykazonu lub ekwiwalentu);
- Odajima 2015 – badanie wieloośrodkowe, jednoramiennie, nierandomizowane, niezaslepienie. Nie podano informacji dotyczącej hipotezy badawczej. Okres obserwacji: 24 tyg. leczenia + 16 tyg. obserwacji (w fazie przedłużonej badania Odajima 2017 – 22,1-128,0 tyg.). Zastosowana interwencja: OMA 75-375 mg co 2 lub 4 tyg. w podaniu podskórnym. W badaniu brało udział 38 pacjentów (fazę przedłużoną badania Odajima 2017 ukończyło 35 pacjentów, średnia wieku 11,5).

Ponadto do oceny skuteczności praktycznej omalizumabu włączono 6 badań obserwacyjnych:

- Deschildre 2013 – badanie wieloośrodkowe; do badania włączono 104 pacjentów w wieku (średnia): 11,9 lat (zakres: 11,3-12,5). Okres obserwacji: 20 tyg. (wyniki dla 01 pacjentów), 52 tyg. (wyniki dla 92 pacjentów);
- Folqué 2018 – jednoośrodkowe, w badaniu wzięło udział 48 pacjentów w wieku (średnia): 11,52 lat (zakres: 5-17). Mediana okresu follow-up wyniosła 2,9 lat (zakres: 0,5-6);
- Giubergia 2019 – prospektywne, jednoośrodkowe; do badania włączono 17 pacjentów w wieku (mediana): 11,5 roku (zakres 8,2-16). Okres leczenia wynosił 16 tyg.;
- Licari 2017 – wieloośrodkowe, do badania włączono 47 pacjentów w wieku (średnia): 11,7 lat (zakres: 6-21). Okres follow-up wynosił 12 mies.;
- Pitrez 2017 – retrospektywne, do badania włączono 14 pacjentów w wieku (średnia): 9,2 lat ($\pm 1,8$). Okres leczenia wynosił średnio 27 ± 16 mies. (wszyscy pacjenci byli leczeni w okresie dłuższym niż 12 mies.);
- Har 2019 – retrospektywne - analiza historii chorób pacjentów, do badania włączono 89 pacjentów, w tym: 30 leczonych OMA w wieku (średnia): 10 lat (zakres: 6-16), 29 leczonych OMA+SCIT (ang. *subcutaneous immunotherapy*, immunoterapia podskórna) w wieku (średnia): 10 lat (zakres: 6-15) oraz 30 leczonych SCIT w wieku (średnia): 11 lat (zakres: 7-15). W grupie SCIT okres leczenia wynosił średnio 12 mies., w grupie OMA+SCIT 9 mies.

W ramach przedstawionych publikacji oceniano m.in. punkty końcowe dotyczące:

- zaostrzenia astmy (zdefiniowane jako przyjęcia do szpitala, wizyty na oddziale ratunkowych, zwiększenie dawki leków ratunkowych lub stosowanie kortykosteroidów);
- liczby zaostrzeń ocenianych co miesiąc z wirusowymi infekcjami dróg oddechowych i bez nich;
- poziomu wolnego IgE.

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wykorzystano następujące parametry:

- RR - ang. *relative risk*, *risk ratio*, ryzyko względne;

- NNTB - ang. *the number needed to treat for benefit*, liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby osiągnąć korzyść z leczenia;
- MD - ang. *mean difference*, różnica średnich;
- OR - ang. *odds ratio*, iloraz szans.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Rodrigo 2015

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego stosowanie OMA podczas fazy stabilnej istotnie statystycznie obniża liczbę pacjentów z przynajmniej jednym istotnym zaostrzeniem astmy: 26,7% w grupie OMA vs 40,6% w grupie PLC, NNTB = 7 (95% CI: 5, 11)

Stosowanie OMA w porównaniu do PLC podczas fazy redukcji steroidów istotnie statystycznie obniża:

- ✓ liczbę pacjentów z przynajmniej jednym zaostrzeniem – ryzyko wystąpienia przynajmniej jednego zaostrzenia było o 52% niższe w grupie OMA vs PLC, RR = 0,48 (95%CI: 0,38, 0,61), NNTB = 6 (95%CI: 4, 8);
- ✓ średnią liczbę zaostrzeń astmy na pacjenta – różnica średnich wyniosła MD = -0,44 (95%CI: -0,72, -0,17).

Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie OMA (5,2%) i placebo (5,6%). Zgodnie z wnioskami autorów nie odnaleziono dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, czy nowotworu.

Autorzy przeglądu konkludują, że u dzieci w wieku szkolnym i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną, niekontrolowaną, pomimo stosowania zalecanego leczenia steroidem wziewnym, podskórne zastosowanie omalizumabu było lepsze w zapobieganiu zaostrzeniom astmy niż placebo. Wartość NNTB sugeruje klinicznie opłacalną korzyść.

Nie obserwowano istotnych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych omalizumabem w badaniach dłużej niż przez 1 rok.

Wyniki analizowanych 3 badań były podobne do tych odnotowanych u dorosłych i młodzieży, przy czym zwrócono uwagę na potrzebę większej liczby badań w populacji pediatrycznej.

Teach 2015

Wskaźnik występowania jesiennych zaostrzeń astmy był istotnie statystycznie niższy w grupie OMA w porównaniu do PLC (11,3% vs 21,0%,). Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 52% mniejsza w grupie OMA vs PLC; iloraz szans wynosił OR=0,48, 95%CI: 0,25-0,92 (dotyczy pacjentów przechodzących kroki 2-5 terapii).

Natomiast nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami OMA i ICS (dotyczy pacjentów przechodzących kroki 2-4 terapii).

W analizie w podgrupach (zaplanowanych w protokole badania), wśród uczestników z zaostrzeniem w fazie początkowej według autorów leczenie omalizumabem było bardziej skuteczne niż leczenie w grupie PLC (6,4% vs 36,3%, szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 78% większa w grupie OMA vs PLA, iloraz szans wynosił OR=0,12, 95%CI: 0,02–0,64; pacjenci przechodzący kroki 2-5 terapii) jak i w grupie ICS (2,0% vs 27,8%, szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 95% większa w grupie OMA vs PLA, iloraz szans wynosił OR=0,05; 95%CI: 0,002–0,98; pacjenci przechodzący kroki 2-4 terapii).

Autorzy wskazują również, że omalizumab poprawił odpowiedź INF- α na infekcję rinowirusem, a w grupie OMA większy wzrost IFN- α był związany z mniejszą ilością zaostrzeń astmy (szansa wystąpienia ww. punktu kocowego była o 86% większa w grupie OMA vs PLC, iloraz szans wynosił OR=0,14, 95%CI: 0,01-0,88).

W badaniu Teach 2015 przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*, AE) raportowano u 54,5% pacjentów w grupie OMA i 54,8% pacjentów w grupie placebo (pacjenci przechodzący kroki 2-5 terapii) w fazie interwencji. Przynajmniej jedno AE raportowano u 43,5% pacjentów w grupie ICS i 53,3% w grupie PLC (pacjenci przechodzący kroki 2-4 terapii). Różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły istotności statystycznej. Przypadki anafilaksji stopnia 1 wystąpiły: w grupie ICS – 3, w grupie PLC – 2 oraz w grupie OMA – 3. Dwa poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły w grupach ICS (anafilaksja) oraz w grupie placebo (porażenie nerwu). Nie odnotowano zgonu ani hospitalizacji związanej z astmą podczas fazy interwencji.

Odajima 2015

Pierwszorzędownym punktem końcowym było sprawdzenie, czy średni poziom wolnych IgE w surowicy wyniesie ≤ 25 ng/ml po 24 tyg. badania. Po 24 tyg. wynosił on 15,6 ng/mL (początkowa wartość – 778,7 ng/ml).

W porównaniu do początku badania, na koniec okresu obserwacji całkowity wynik objawów astmy, wynik dziennej aktywności oraz wyniki daśnu nocnego autorzy interpretują jako istotnie lepsze. Wskaźniki zaostrzeń astmy oraz hospitalizacji z powodu astmy istotnie statystycznie zmniejszyły się o 69,2% oraz 78,2% odpowiednio w porównaniu do początku badania (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,001$). Według autorów badania istotne statystycznie różnice odnotowano w zakresie poprawy jakości życia (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,001$). Dodatkowo 11 pacjentów (28,9%) miało zredukowaną dawkę leków kontrolujących astmę, przy czym nie przedstawiono danych nt. istotności statystycznej.

W fazie przedłużonej badania Odajima 2015 (Odajima 2017) 29 pacjentów (76,3%) osiągnęło stan całkowicie lub dobrze kontrolowanej astmy, w porównaniu do początku fazy przedłużonej kiedy było ich 9 (23,7%). Wyniki oceny jakości życia (39 vs 48 [mediana] $p < 0,001$), wskaźniki roczne hospitalizacji (1,33 vs 0,16, $p < 0,001$) i interwencji pogotowia (0,68 vs 0,15, $p = 0,002$) były istotnie statystycznie lepsze w porównaniu do początku badania podstawowego.

W badaniu Odajima 2015 przynajmniej jednego AE doświadczyło 36 pacjentów (94,7%), wszystkie były łagodne lub umiarkowane. Najczęstszymi AEs były zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, astma i zapalenie żołądka i jelit. Ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *severe adverse event*, SAE) doświadczyło 6 pacjentów w czasie okresu leczenia (hospitalizacja), w tym 5 z powodu zaostrzenia astmy oraz 1 pacjent z pokrzywką, przy czym w 2 przypadkach (pokrzywka i zaostrzenie astmy) nie negowano związku z leczeniem. AEs związanych z leczeniem doświadczyło 10 pacjentów (26,3%), najczęściej były to ból głowy i ból w miejscu iniekcji.

W fazie przedłużonej badania Odajima 2017 najczęstszymi AEs (≥ 10 pacjentów) były zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, grypa, zakażenie górnych dróg oddechowych, astma, bóle głowy i wyprysk. Poważne zdarzenia niepożądane rozwinęły się u 10 pacjentów (26,3%, w tym zaostrzenia astmy u 7 pacjentów, i inne niż zaostrzenia astmy u 4 pacjentów) – autorzy podają informację, że całkowicie ustąpiły dzięki dodatkowym zabiegom. Raportowano, że u 11 pacjentów (29,9%) pojawiły się AEs związane z lekiem, w tym najczęstszym był obrzęk w miejscu iniekcji.

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

Deschildre 2013

W zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności odnotowano istotne statystycznie różnice po zastosowaniu leczenia w porównaniu ze stanem na początku badania:

- poprawa kontroli astmy (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,0001$):
 - ✓ dobrze kontrolowanej z 0% w momencie rozpoczęcia badania do 53% w 20 tyg. i 67% w 52 tyg.;

- ✓ częściowo kontrolowanej z 18% w momencie rozpoczęcia badania do 30% w 20 tyg. i 25% w 52 tyg.;
- ✓ niekontrolowanej z 82% w momencie rozpoczęcia badania do 17% w 20 tyg. i 8% w 52 tyg.;
- spadek odsetka zaostrzeń o 72% (wynik istotny statystycznie, wskazano wartość parametru p-value p,0,0001) i odsetka hospitalizacji o 88,5% (brak informacji nt. istotności statystycznej wyniku);
- poprawa natężonej objętości wydechowej w pierwszej sekundzie (ang. *forced volume in first second*, FEV1) o 4,9% po 12 mies. (wskazano wartość parametru p-value p=0,023);
- obniżenie dawki wziewnych kortykosteroidów o 30% (wskazano wartość parametru p-value p,0,001).

W zakresie profilu bezpieczeństwa:

- ogólnie, co najmniej 1 zdarzenie niepożądane obserwowano u 47 pacjentów;
- najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był ból w miejscu podania (23 pacjentów), który doprowadził do przerwania leczenia u 1 pacjenta i reakcje miejscowe u 10 innych pacjentów;
- raportowano również astenię po iniekcji (6 pacjentów), ból głowy (3 pacjentów), ból brzucha (3 pacjentów), omdlenia wazowagalne (3 pacjentów);
- poważne zdarzenia niepożądane związane z omalizumabem, które doprowadziły do przerwania leczenia u 6 pacjentów to: pokrzywka (1 pacjent), anafilaksja (1 pacjent) i reakcje układowe związane z bólem brzucha lub bólem mięśni, zmęczeniem lub bólem głowy (4 pacjentów). Powrót do leczenia omalizumabem udało się uzyskać u 2 z tych pacjentów. U 6 pacjentów zaprzestano podawania omalizumabu z uwagi na istotne działania niepożądane.

Folqué 2018

Wyniki w zakresie skuteczności wskazują, że:

- dawka podtrzymująca flutykazonu znacznie spadła po 6 mies. (z 452 µg/dz. do 329,89 µg/dz.). Różnica ta utrzymywała się przez cały okres obserwacji;
- żaden pacjent nie stosował doustnych kortykosteroidów po 6 mies.;
- odsetek hospitalizacji na oddziale ratunkowym z powodu zaostrzeń astmy znacznie spadł w 3. i 4. roku obserwacji;
- odnotowano istotną statystycznie poprawę w funkcjonowaniu płuc. Średnie wartości FEV1 i wymuszonego przepływu wydechowego przy 25-75% wymuszonej pojemności życiowej (ang. *Forced Expiratory Flow*, FEF25-75%) przed leczeniem wynosiły odpowiednio: 79,88 i 62,94. Po 6 mies. leczenia zaobserwowano istotne statystycznie zmiany, FEV1 wyniósł 92,29 natomiast FEF25-75% 76,31 (wskazano wartość parametru p-value p=0,0001).

Według autorów, wyniki w zakresie bezpieczeństwa wskazują, że wszystkie dawki leku były dobrze tolerowane, nie zaobserwowano żadnych reakcji w miejscu podania, ani żadnych działań niepożądanych omalizumabu.

Giubergia 2019

W zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności odnotowano istotne statystycznie różnice po zastosowaniu leczenia w porównaniu ze stanem na początku badania:

- odsetek zaostrzeń spadł o 48,5% (p = 0,009) a ostrych ataków o 100 % (wskazano wartość parametru p-value p = 0,001);

- przed leczeniem omalizumabem, 16 pacjentów (94%) doświadczało zaostrzeń, podczas gdy po leczeniu było to 10 (59%) pacjentów (wskazano wartość parametru p-value $p=0,005$);
- dawka wziewnych kortykosteroidów zmniejszyła się o 20% (wskazano wartość parametru p-value $p=0,002$);
- liczba pacjentów przyjmujących stale doustnie kortykosteroidy (wskazano wartość parametru p-value $p=0,01$), salbutamol (wskazano wartość parametru p-value $p=0,001$) i doustne kortykosteroidy (wskazano wartość parametru p-value $p=0,003$) również zmniejszyła się.

Żaden z pacjentów nie był hospitalizowany. W zakresie profilu bezpieczeństwa odnotowano brak wpływu na czynność płuc. U 2 pacjentów zaobserwowano łagodne działania niepożądane.

Licari 2017

W zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności odnotowano istotne statystycznie różnice po zastosowaniu leczenia w porównaniu ze stanem na początku badania:

- zaobserwowano istotną redukcję liczby zaostrzeń astmy w trakcie leczenia omalizumabem w porównaniu z poprzednim rokiem: 1,03 vs 7,2 po 6 mies. (wskazano wartość parametru p-value $p<0,001$) i 0,8 po 12 mies. ($p<0,001$);
- zaobserwowano efekt zmniejszenia dawki przyjmowanych kortykosteroidów (wskazano wartość parametru p-value $p=0,001$);
- przyjęcia do szpitala zostały zmniejszone o 96% (brak danych nt. wartości parametru p-value);
- po 12 mies. poprawił się FEV1 (brak danych nt. wartości parametru p-value).

W zakresie bezpieczeństwa stosowania OMA nie zaobserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 mies.

Pitrez 2017

W zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności odnotowano istotne statystycznie różnice po zastosowaniu leczenia w porównaniu ze stanem na początku badania

- terapia omalizumabem poprawiła kontrolę astmy według kwestionariusza GINA wypełnianego na każdej wizycie (wskazano wartość parametru p-value $p<0,0001$);
- odnotowano zmniejszoną liczbę hospitalizacji u 70% (wskazano wartość parametru p-value $p=0,02$) pacjentów;
- raportowano odstawienie doustnych steroidów u 8 na 9 (89%) pacjentów (wskazano wartość parametru p-value $p=0,004$).

W badaniu brak jest danych nt. bezpieczeństwa.

Har 2019

W badaniu oceniano profil bezpieczeństwa omalizumabu:

- w grupie SCIT 19 reakcji ogólnoustrojowych (ang. *systemic reactions*, SR) (1,2% iniekcji) wystąpiło u 10 pacjentów (33%);
- w grupie omalizumabu 3 SR (0,4% iniekcji) wystąpiły u 3 pacjentów (10%);
- w grupie przyjmującej łącznie OMA i SCIT wystąpiły 3 SR (0,3% iniekcji) u 3 pacjentów (10%);
- częstotliwość SR w grupie omalizumabu i grupie terapii skojarzonych były istotnie statystycznie niższe w porównaniu do grupy SCIT (wskazano wartość parametru p-value odpowiednio $p=0,045$ i $p=0,011$);

- różnice w odsetkach SR u dzieci, które przyjęły omalizumab i dzieci, które stosowały terapię skojarzoną nie były istotne statystycznie.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Xolair, 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.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących omalizumabu na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency* – EMA) i Agencji ds. Żywności i Leków, (ang. *Food and Drug Administration* – FDA).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że wnioskowany lek zarejestrowano w analizowanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Podstawowe ograniczenia analizy są związane z następującymi kwestiami:

- badanie skuteczności klinicznej omalizumabu Odajima 2015 było badaniem jednoramiennym;
- badania skuteczności klinicznej włączały w populacji do badania dzieci w wieku powyżej 12 r.ż., niemniej jednak średnia wieku populacji pacjentów była poniżej 12 r.ż. (Odajima 2015 – 10,7 lat; Teach 2015 – 10,2 lat).

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano aktywnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej możliwych do zastosowania.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.19) produkt leczniczy Xolair (omalizumab) jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego „leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)” dla pacjentów powyżej 12 r.ż., urzędowa cena zbytu wynosi 1 470,15 zł (roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, opakowanie: 1 ampułkostrzykawka 1 ml). Natomiast zgodnie z wnioskiem koszt netto jednego opakowania leku Xolair (omalizumab) wynosi

Koszt netto 3 miesięcznej terapii w przeliczeniu na 1 pacjenta wynosi:

- przy uwzględnieniu ceny zgodnie z wnioskiem – [REDAKTOWANE];
- przy uwzględnieniu ceny zgodnie z obwieszczeniem MZ – 13 231,35 zł.

W analizowanym wskazaniu nie zidentyfikowano leków generycznych dla produktu leczniczego Xolair (omalizumab).

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

W celu oszacowania wpływu finansowania ocenionej technologii na budżet płatnika publicznego przyjęto wielkość populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów klinicznych wskazujących zakres od 10 do 200 osób rocznie.

Wydatki netto płatnika publicznego 3 miesięcznej terapii w zależności od przyjętej liczebności populacji docelowej będą wynosić:

- przy uwzględnieniu ceny zgodnie z wnioskiem od [REDAKTOWANO] w wariantcie minimalnym do [REDAKTOWANO] w wariantcie maksymalnym;
- przy uwzględnieniu ceny zgodnie z obwieszczeniem MZ od 132 313,50 zł w wariantcie minimalnym do 2 646 270,00 zł w wariantcie maksymalnym.

Ograniczenia

Należy mieć na uwadze duże rozbieżności dotyczące liczebności populacji docelowej wskazane w opiniach ekspertów klinicznych – w zakresie od 10 do 200 pacjentów rocznie. Z uwagi na duży rozrzut oszacowań eksperckich dot. populacji rzeczywiste wydatki płatnika publicznego związane z finansowaniem ocenianej technologii mogą się różnić od powyższych oszacowań. Wobec powyższego obliczenia mają charakter poglądowy i należy je traktować z ostrożnością.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do ocenianej technologii:

- National Aged Care Alliance NACA 2019 (Australia);
- Global Initiative for Asthma GINA 2018 (międzynarodowe);
- Canadian Thoracic Society CTS 2017 (Kanada);
- British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network BTS/SIGN 2016 (Wielka Brytania);
- European Respiratory Society/American Thoracic Society ERS/ATS 2014 (Europa/USA).

Wszystkie przedstawione wytyczne wymieniają oamlizumab jako opcję terapeutyczną u dzieci z ostrą niekontrolowaną astmą alergiczną w wieku do 12 lat. Najczęściej rekomendacje zalecają stosowanie omalizumabu u dzieci od 6 r.ż., natomiast minimalny wiek pacjentów pediatrycznych wskazany w wytycznych wynosi 5 lat (BTS/SIGN 2016).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.03.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.754.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Xolair (omalizumab) we wskazaniu: astma oskrzelowa alergiczna (ICD-10: J45.0) IgE-zależna w populacji pacjentów poniżej 12 roku życia, finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 90/2019 z dnia 8 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekových, leku Xolair

(omalizumab) we wskazaniu: astma oskrzelowa alergiczna (ICD-10: J45.0) IgE-zależna w populacji pacjentów poniżej 12 roku życia oraz raportu nr OT.422.28.2019, Xolair (omalizumab) we wskazaniu: astma oskrzelowa alergiczna (ICD-10: J45.0) IgE-zależna w populacji pacjentów poniżej 12 roku życia. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.