



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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**

Nr: OT.422.28.2019

Data ukończenia: 5 kwietnia 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Europharm Limited)

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018, poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Europharm Limited

## Wykaz wybranych skrótów

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>AEs</b>                    | Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )   |
| <b>Agencja / AOTMiT</b>       | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| <b>ChPL</b>                   | Charakterystyka Produktu Leczniczego  |
| <b>EMA</b>                    | ang. <i>European Medicines Agency</i>   |
| <b>FDA</b>                    | ang. <i>Food and Drug Administration</i>  |
| <b>FEV1</b>                   | Natężona objętość wydechowa w pierwszej sekundzie (ang. <i>forced volume in first second</i> )  |
| <b>ICD-10</b>                 | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ) |
| <b>ICS</b>                    | kortykosteroidy wziewne   |
| <b>Komparator</b>             | Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  |
| <b>Lek</b>                    | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)   |
| <b>MZ</b>                     | Ministerstwo Zdrowia  |
| <b>NFZ</b>                    | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| <b>NNTB</b>                   | Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>numer needed to treat to benefit</i> )           |
| <b>Obwieszczenie</b>          | Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych                 |
| <b>MZ</b>                     |   |
| <b>OMA</b>                    | Omalizumab  |
| <b>PEF</b>                    | Szczytowy przepływ wydechowy (ang. <i>peak expiratory flow</i> )  |
| <b>r. ż.</b>                  | Rok życia   |
| <b>SAE</b>                    | ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>severe adverse event</i> )   |
| <b>Technologia</b>            | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)  |
| <b>Ustawa o świadczeniach</b> | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)                      |
| <b>Wytyczne AOTMiT</b>        | Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.   |

## Spis treści

|   |           |
|---|-----------|
| Wykaz wybranych skrótów .....   | 3         |
| Spis treści .....   | 4         |
| <b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2. Podsumowanie .....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>4. Problem decyzyjny .....</b>   | <b>10</b> |
| 4.1. Problem zdrowotny.....   | 10        |
| 4.2. Technologia wnioskowana .....  | 13        |
| 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....   | 13        |
| 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....   | 13        |
| <b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją .....</b>                                     | <b>14</b> |
| <b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>  | <b>17</b> |
| 6.1. Opis metodyki.....   | 17        |
| 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....   | 18        |
| 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....   | 18        |
| 6.2.2. Ograniczenia .....   | 19        |
| 6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej .....  | 20        |
| <b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>   | <b>24</b> |
| <b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>   | <b>24</b> |
| <b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>  | <b>25</b> |
| <b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b> | <b>26</b> |
| <b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>     | <b>27</b> |
| <b>12. Piśmiennictwo .....</b>  | <b>30</b> |
| <b>13. Załączniki.....</b>  | <b>31</b> |
| 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....   | 31        |
| 13.2. Diagramy selekcji badań .....   | 33        |

---

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

14.03.2019 r., PLD.46434.754.2019.1.AK

---

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Xolair (omalizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka à 150 mg/ml
  - Wnioskowane wskazanie: astma oskrzelowa alergiczna (ICD10: J45.0) IgE-zależna w populacji pacjentów poniżej 12 roku życia.
- 

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
  - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
- 

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- koszt wnioskowanej terapii: ██████████ netto
-

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena 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.

Podstawę podjęcia prac stanowi: zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 07 marca 2019 r., znak PLD.46434.754.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 14.03.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach 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. Wniosek dotyczy pacjenta pediatrycznego (wiek 10 lat).

Produkt leczniczy Xolair podlegał ocenie Agencji we wskazaniu w ramach uzgodnionego programu lekowego: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IGE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45.0). Zarówno Rada Przejrzystości w Stanowisku nr 104/2016 z dn. 26 września 2016 r. (pod warunkiem zaproponowania instrumentu podziału ryzyka, jaki zagwarantuje efektywność kosztową) jak Prezes Agencji w Rekomendacji nr 62/2016 z dn. 30 września 2016 r. uznali za zasadne finansowanie omalizumabu ze środków publicznych. Omalizumab był oceniany w ramach programu lekowego w populacji pacjentów powyżej 6 rż.

### Problem zdrowotny

ICD-10: J.45 – dychawica oskrzelowa, astma oskrzelowa (łac. *asthma bronchiale*)

Astmę definiuje się jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie 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 alergicznej (dotyczącej przede wszystkim dzieci i młodych dorosłych) leżą mechanizmy IgE-zależne. U chorych z alergią kontakt z alergenem skutkuje wczesną fazą reakcji alergicznej, co wynika ze związania antygeny z przeciwciałami IgE na powierzchni mastocytów. Następuje uwolnienie mediatorów (m.in. enzymów proteolitycznych, heparyny, histaminy) z ziarnistości tych komórek oraz wytwarzanych *de novo* (leukotrienów cisteinylowych, prostaglandyny D2, heparyny). Skutkiem działania mediatorów następuje obturacja oskrzeli.

W klasyfikacji ciężkości astmy, stopień 4 to astma ciężka. Objawy dzienne występują codziennie, dochodzi do częstych zaostrzeń, u chorego dochodzi do ograniczenia aktywności fizycznej. Ponadto często występują objawy nocne. Czynność płuc mierzona PEF lub FEV<sub>1</sub> spada poniżej 60%, a zmienność PEF osiąga wartości ponad 30%.

### Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

#### Skuteczność kliniczna

W badaniu Teach 2015, wskaźnik występowania jesiennych zaostrzeń astmy był istotnie niższy w grupie omalizumab w porównaniu do placebo (11,3% vs 21,0%, OR=0,48, 95%CI: 0,25-0,92; pacjenci przechodzący kroki 2-5 terapii), ale nie było istotnej różnicy między grupami OMA i ICS (8,4% vs 11,1%, OR=0,73, 95%CI: 0,33-1,4; pacjenci przechodzący kroki 2-4 terapii). Autorzy wskazują również, że omalizumab poprawił odpowiedź INF- $\alpha$  na infekcje rinowirusem, a w grupie OMA większy wzrost INF- $\alpha$  był związany z mniejszą ilością zaostrzeń astmy (OR=0,14, 95%CI: 0,01-0,88)

W badaniu Odajima 2015 pierwszorzędnym punktem końcowym było sprawdzenie czy średni poziom wolnych IgE w surowicy wyniesie  $\leq 25$  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 da snu nocnego autorzy interpretują jako istotnie lepsze. Wskaźniki zaostrzeń astmy oraz hospitalizacji z powodu astmy spadły o 69,2% oraz 78,2% odpowiednio w porównaniu do początku badania ( $p < 0,001$ ). Oceny jakości życia również istotnie poprawiła się ( $p < 0,001$ ). Dodatkowo 11 pacjentów (28,9%) miało zredukowaną dawkę leków kontrolujących astmę.

W fazie przedłużonej badania Odajima 2015 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 lepsze w porównaniu do początku badania podstawowego.

#### **Skuteczność praktyczna**

W odnalezionych badaniach obserwacyjnych stwierdzono korzystny wpływ omalizumabu w populacji dzieci z ostrą astmą alergiczną na badane punkty końcowe w dotyczące: kontroli astmy, odsetka zaostrzeń i ataków astmy, liczby hospitalizacji z powodu astmy czy obniżenia dawki wziewnych kortykosteroidów.

Zdaniem ekspertów klinicznych w oparciu o obserwacje własne i doniesienia literatury, leczenie omalizumabem jest skuteczne zarówno w leczeniu dorosłych jak i dzieci.

#### **Bezpieczeństwo**

W badaniu Teach 2015 przynajmniej jedno AEs raportowano u 54,5% pacjentów w grupie OMA i 54,8% pacjentów w grupie placebo ( $p > 0,99$ ; pacjenci przechodzący kroki 2-5 terapii) w fazie interwencji. 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.

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 oraz zapalenie żołądka i jelit. SAE doświadczyło 6 pacjentów (hospitalizacja) w czasie okresu leczenia, w 5 przypadkach z powodu zaostrzenia astmy oraz 1 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 ( $\geq 10$  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 była obrzęk w miejscu iniekcji.

#### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego 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.

#### **Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ**

Koszt wnioskowanej terapii wynosi [REDAKTOWANO].

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 alergiczej IgE-zależnej (ICD-10 J45.0) oraz ciężkiej astmy eozynofilowej (ICD-10 J45)” dla pacjentów powyżej 12 rż, urzędowa cena zbytu wynosi 1470,15 zł (roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, opakowanie: 1 ampułkostrzykawka 1 ml).

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, prawdopodobnym komparatorem może być BSC.

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść 10-200 osób.

Koszt jednego opakowania leku Xolair (omalizumab) wynosi [REDAKTOWANO] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 3 cykli terapii produktem Xolair (omalizumab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANO] zł netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 10 do 200 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [REDAKTOWANO] netto do [REDAKTOWANO] netto.

#### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej**

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych w ocenianym wskazaniu.

Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają rozważenie zastosowania omalizumabu w populacji dzieci z ostrą niekontrolowaną astmą alergiczną. Minimalny wiek pacjentów to 5 lat, według wytycznych brytyjskich

### Opinie ekspertów

Poniżej w tabeli przedstawiono stanowiska własne ekspertów klinicznych dotyczące omalizumabu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 1. Opinia własna ekspertów dot. finansowania technologii ze środków publicznych**

| Ekspert   | Opinia   |
|---|--|
| <b>Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk</b><br>Konsultant Krajowy w dz. alergologii                     | „Powinna być udostępniona dla dzieci powyżej szóstego roku życia zgodnie z wytycznymi.”  |
| <b>Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ</b><br>Konsultant Wojewódzka w dz. alergologii         | „Asthma ciężka stanowi istotne obciążenie dla pacjenta jego rodziny i systemu opieki zdrowotnej. Wynika to ze znacznego nasilenia objawów choroby, kosztów leków, istotnego upośledzenia codziennej aktywności, jakości życia i ograniczenia w pełnieniu ról społecznych oraz pracy zawodowej. Z punktu widzenia systemów opieki zdrowotnej obciążenia wynikają z częstych zaostrzeń, potrzeby hospitalizacji, nieplanowanych, dodatkowych wizyt lekarskich oraz zużycia leków. W Polsce koszty ambulatoryjnego leczenia zaostrzeń w badaniu COAX oszacowano w 2004 roku na 247 PLN, natomiast koszty hospitalizacji z powodu zaostrzenia na 3988 PLN” |
| <b>Dr n. med. Andrzej Dąbrowski</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii                      | „W tej grupie astmy alergiczej b. ciężkiej pomimo wysokich dawek leków przebieg kliniczny rzadko ulega radykalnej poprawie. Leki biologiczne są obecnie najbardziej skuteczną terapią uwarunkowaną poznaniem działaniem w procesach patofizjologicznych astmy alergiczej. Ta grupa leków jest też bezpieczna w obserwowanej praktyce klinicznej.”  |
| <b>Dr hab. Med. prof. nadzw. GUMed. Marek Niedożytko</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii | „Według mnie leczenie jest dobrze znane w świecie od kilkunastu lat. Jego skuteczność nie budzi wątpliwości, znajduje się w światowych zaleceniach leczenia astmy (GINA).”   |



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 07 marca 2019 r., znak PLD.46434.754.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 14.03.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- 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.

Jednocześnie z informacji z załącznika do ww. pisma zlecającego oraz informacji przekazanych z MZ wynika, że wniosek dotyczy pacjenta pediatrycznego (wiek – 10 lat).

Produkt leczniczy Xolair podlegał ocenie Agencji we wskazaniu w ramach uzgodnionego programu lekowego: leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J45.0). Zarówno Rada Przejrzystości w Stanowisku nr 104/2016 z dn. 26 września 2016 r. (pod warunkiem zaproponowania instrumentu podziału ryzyka, jaki zagwarantuje efektywność kosztową) jak i Prezes Agencji w Rekomendacji nr 62/2016 z dn. 30 września 2016 r. uznali za zasadne finansowanie omalizumabu ze środków publicznych. Omalizumab był oceniany w ramach programu lekowego w populacji pacjentów powyżej 6 rż.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

ICD-10: J45.0 dychawica oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn uczuleniowych (astma alergiczna)

Astmę definiuje się jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie 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 alergicznej (dotyczącej przede wszystkim dzieci i młodych dorosłych) leżą mechanizmy IgE-zależne (astma alergiczna IgE-zależna). U chorych z alergią kontakt z alergenem skutkuje wczesną fazą reakcji alergicznej, co wynika ze związania antygeny z przeciwciałami IgE na powierzchni mastocytów. Następuje uwolnienie mediatorów (m.in. enzymów proteolitycznych, heparyny, histaminy) z ziarnistości tych komórek oraz wytwarzanych *de novo* (leukotrienów cysteinylowych, prostaglandyny D2, heparyny). Skutkiem działania mediatorów następuje obturacja oskrzeli.

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 wyzwalaniu objawów choroby.

[Źródło: OT.4351.26.2016]

#### Epidemiologia i obciążenie chorobą

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%. 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.

Częstość występowania ciężkiej postaci astmy jest szacowana na 2,4-10% wśród chorych na astmę w zależności od kraju badania, badanej populacji i przyjętych kryteriów rozpoznania. Częściej na ciężką astmę chorują kobiety, osoby, u których stwierdzono nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy i substancje pochodne). Uważa się, że większość chorych na ciężką astmę to alergicy (w badaniu ENFUMOSA ok. 65%). Wśród alergii najczęściej w tej grupie stwierdza się uczulenie na roztocze kurzu domowego, pleśnie, alergeny karalucha i kota.

[Źródło: OT.4351.26.2016]

#### Obraz kliniczny

Objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą nie występować poza napadami i zaostrzeniami astmy. Do objawów podmiotowych zalicza się: duszność (głównie wydechowa), ściskanie w klatce piersiowej, świszczący oddech, kaszel, współistnienie objawów innych chorób alergicznych (najczęściej nieżyty nosa). Do objawów przedmiotowych zalicza się objawy osłuchowe (świsty, furczenia, wydłużony wydech). Przy nasileniu duszności możliwe jest zaobserwowanie pracy dodatkowych mięśni oddechowych i tachykardię.

[Źródło: OT.4351.26.2016]

Tabela 2. Objawy i konsekwencje choroby najbardziej dotkliwe dla pacjenta z ocenianym wskazaniem wg ekspertów klinicznych

| Ekspert  | Opinia  |
|--|---|
| Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk<br>Konsultant Krajowy w dz. alergologii             | „Nieprawidłowo rozpoznana i nieleczona astma prowadzi do istotnego pogorszenia jakości życia, niewydolności oddychania, inwalidztwa i możliwości zgonu. Przekłada się na koszty bezpośrednie choroby, a także koszty pośrednie (opuszczone dni w szkole) i zaangażowanie rodziny w opiekę nad pacjentem.” |
| Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ<br>Konsultant Wojewódzka w dz. alergologii | „Niekontrolowane napady astmy – ciężkiej duszności<br>Ograniczenie w wykonywanym wysiłku  |

|  |   |
|--|---|
|  | Ciężkie objawy niepożądane związane z długoletnim stosowaniem sterydów doustnych – cukrzyca, otyłość<br>Utrwalona obturacja – powoduje zaburzenie funkcji płuc<br>Alienacja w środowisku rówieśniczym – wynikająca z częstych hospitalizacji, ograniczeń w aktywnościach ruchowych dziecka” |
| <b>Dr n. med. Andrzej Dąbrowski</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii                       | „Zagrożenie pogorszeniem objawów astmy grożącym życiu, postępująca utrata czynnościowa płuc co wpływa na niską aktywność fizyczną oraz stany przewlekłej depresji.”   |
| <b>Dr hab. Med. prof. nadzw. GUMed. Marek Niedośzytko</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii | „Zaostrzenia choroby wymagające hospitalizacji, wizyt u lekarza POZ, alergologa. Wpływa to na życie całej rodziny – zwolnienia lekarskie rodziców, wiele opuszczonych dni w szkole chorych dzieci.”   |

### Diagnostyka

Na rozpoznanie astmy składają się:

- wywiad;
- objawy przedmiotowe (jeśli występują);
- zaobserwowanie w badaniach pomocniczych: zmniejszonego PEF lub zwiększonej dobowej zmienności PEF, odwracalnej obturacji płuc albo - w przypadku braku obturacji - nadreaktywności oskrzeli w spirometrycznej próbie prowokacyjnej.

[Źródło: OT.4351.26.2016]

### Leczenie i cele leczenia

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.

Schemat wdrożonego leczenia powinien być uzależniony od aktualnego stopnia kontroli astmy oraz dotychczasowego leczenia. Wyróżnia się pięć stopni leczenia.

Tabela 3. Stopnie leczenia kontrolującego (przewlekłego) u dorosłych chorych na astmę

| Stopień leczenia | Schemat leczenia  |   |
|------------------|---|---|
|                  | I wyboru  | II wyboru (opcje)   |
| <b>stopień 1</b> | -   | rozważyć GKS wziewny w małej dawce  |
| <b>stopień 2</b> | GKS wziewny w małej dawce   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• LTRA</li> <li>• teofilina w małej dawce</li> </ul>   |
| <b>stopień 3</b> | GKS wziewny w małej dawce + LABA  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• GKS wziewny w średniej lub dużej dawce</li> <li>• GKS wziewny w małej dawce + LTRA</li> <li>• GKS wziewny w małej dawce + teofilina</li> </ul> |
| <b>stopień 4</b> | GKS wziewny w średniej lub dużej dawce + LABA                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• dołączyć tiotropium*</li> <li>• GKS wziewny w dużej dawce + LTRA</li> <li>• GKS wziewny w dużej dawce + teofilina</li> </ul>                   |
| <b>stopień 5</b> | GKS wziewny w średniej lub dużej dawce + LABA + leczenie dodatkowe (np. anty-IgE) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• dołączyć tiotropium*</li> <li>• dołączyć GKS doustny w małej dawce</li> </ul>  |

\*u chorych z zaostrzeniami w wywiadzie

GKS – glikokortykosteroid, LABA – długo działający  $\beta_2$ -mimetyk (wziewny), LTRA – antagonist receptoru leukotrienowego

W leczeniu przewlekłym do leków kontrolujących przebieg choroby zaliczają się:

- długo działające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne (LABA): formoterol, salmeterol;
- glikokortykosteroidy (GKS) wziewne: beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazon;
- glikokortykosteroidy (GKS) doustne: prednizon, prednizolon, metyloprednizolon;
- preparaty złożone LABA + GKS w jednym inhalatorze: formoterol+budezonid, salmeterol+flutykazon;
- długo działające leki przeciwcholinergiczne: tiotropium (alternatywa dla LABA, gdy mała dawka GKS wziewnego nie wystarcza do kontroli astmy);
- leki przeciwleukotrienowe: montelukast, zafirlukast;

- metyloksantyny o przedłużonym uwalnianiu: teofilina;
- przeciwciało anti-IgE: omalizumab.

W leczeniu przewlekłym do leków stosowanych doraźnie zaliczają się:

- szybko i krótko działające  $\beta_2$ -mimetyki wziewne: salbutamol, fenoterol, formoterol, terbutalina;
- krótko działające wziewne leki przeciwcholinergiczne: bromek ipratropium;
- leczenie w warunkach szpitalnych.

W leczeniu zaostrzeń do schematów postępowania zaliczają się:

- podanie szybko i krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków wziewnych: salbutamol, fenoterol, formoterol, terbutalina;
- podanie krótko działających wziewnych leków przeciwcholinergicznych: bromek ipratropium;
- leczenie w warunkach szpitalnych;
- podanie tlenu;
- glikokortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo;
- podanie siarczanu magnezu;
- podanie krótko działającej metyloksantyny: teofilina;
- podanie antybiotyków (w przypadku bakteryjnego zakażenia układu oddechowego).

[Źródło: OT.4351.26.2016]

### Przebieg naturalny i rokowanie

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). Gdy astma rozpocznie się w wieku dorosłych, cechuje ją cięższy przebieg oraz charakter niealergicznego. Zaostrzenia występujące w przebiegu astmy, mogą rozwijać się stopniowo lub gwałtownie. Przy rozwoju stopniowym objawy narastają w czasie (w ciągu godzin, dni lub tygodni); w tym przypadku odpowiedź na leczenie jest powolna. Przy rozwoju gwałtownym choroby objawy rozwijają się szybko (w ciągu minut lub godzin); w tym przypadku odpowiedź na leczenie jest najczęściej szybsza. Zaostrzenia mogą przebiegać łagodnie, umiarkowanie lub ciężko. Nielezione zaostrzenie może doprowadzić do śmierci chorego. Skutkiem astmy wieloletniej, nielezionej lub źle leczonej jest postępujące i nieodwracalne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

[Źródło: OT.4351.26.2016]

Tabela 4. Rokowania pacjentów w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

| Ekspert   | Opinia  |
|---|---|
| <b>Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk</b><br>Konsultant Krajowy w dz. alergologii                     | „Pacjent prawidłowo zakwalifikowany i odpowiadający na leczenie („responder”) ma bardzo dobre rokowanie dla osiągnięcia kontroli choroby.”  |
| <b>Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ</b><br>Konsultant Wojewódzka w dz. alergologii         | „Ciężka astma alergiczna, niekontrolowana wystarczająco za pomocą standardowej terapii prowadzi do trwałego remodelingu – przebudowy płuc. Prowadzi to do trwałej obturacji – ograniczenia przepływu powietrza – które ogranicza bądź uniemożliwia wykonywanie codziennych aktywności życiowych, uczestniczenia w życiu społecznym – absencją w szkole związana z licznymi hospitalizacjami.” |
| <b>Dr n. ed.. Andrzej Dąbrowski</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii                      | „Astma o przebiegu (fenotypie) b. ciężkim klinicznie może prowadzić do przedwczesnych zgonów, inwalidztwa, zmniejszyć możliwości nauki i osiągnięcia rozwoju. Przyczynia się do postaw depresji, wycofania oraz niskiej jakości życia - ACQ.”   |
| <b>Dr hab. Med. prof. nadzw. GUMed. Marek Niedożytko</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii | „U większości chorych dochodzi do upośledzenia funkcji płuc, dochodzi do częstych zaostrzeń, po czasie do rozstrzeni oskrzeli. W latach późniejszych rozwija się POChP, nakładanie astmy i POChP – ACO. W tej jednostce chorobowej zaostrzenia choroby są znaczenie częstsze, jak również współchorobowość na nadciśnienie, cukrzycę, chorobę wieńcową.”                                      |

## 4.2. Technologia wnioskowana

### 4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

|   |  |
|---|--|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka</b>                     | Xolair (omalizumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka à 150 mg/ml   |
| <b>Kod ATC</b>  | R03DX05  |
| <b>Substancja czynna</b>                                  | omalizumab   |
| <b>Wnioskowane wskazanie</b>                              | astma oskrzelowa alergiczna (ID10: J45.0) IgE-zależna, w populacji pacjentów poniżej 12 roku życia   |
| <b>Dawkowanie</b>   | Na podstawie początkowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg) określa się właściwą dawkę produktu leczniczego Xolair oraz częstość jej podawania. Przed podaniem początkowej dawki leku u pacjentów należy oznaczyć całkowite stężenie IgE w surowicy za pomocą jednego z dostępnych testów, w celu ustalenia dawki. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach. |
| <b>Droga podania</b>                                      | podskórnice  |
| <b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b> | 3 cykle leczenia (3 miesiące)  |
| <b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>              | Omalizumab 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.  |

[Źródło: ChPL Xolair, zlecenie MZ]

### 4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

|   |  |
|---|--|
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>   | EMA, data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005<br>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 czerwca 2015<br>Numer pozwolenia dopuszczenia do obrotu: EU/1/05/319/001  |
| <b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w astmie alergicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do &lt;12 lat). Leczenie produktem leczniczym Xolair należy rozważyć jedynie u pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E).</li> <li>• Przewlekłą pokrzywką spontaniczną - 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.</li> </ul>  |
| <b>Status leku sierocego<sup>1</sup></b>      | Nie  |
| <b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.</li> <li>• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.)</li> <li>• Plan zarządzania ryzykiem - Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w planie zarządzania ryzykiem przedstawionym w dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach</li> </ul> |

[Źródło: ChPL Xolair]

<sup>1</sup> EMA: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm> [data dostępu: 02.04.2019 r.]

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu *Golicki 2010* respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 7. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

| Ekspert/uzyskany stan   |   | Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk<br>Konsultant Krajowy w dz. alergologii |                  | Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ<br>Konsultant Wojewódzka w dz. alergologii |                  | Dr n. med. Andrzej Dąbrowski<br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii |                  | Dr hab. Med. prof. nadzw. GUMed. Marek Niedożytko<br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii |                  |
|-------------------------|---|--|------------------|--|------------------|---|------------------|--|------------------|
|                         |   | Stan przed leczeniem   | Stan po leczeniu | Stan przed leczeniem   | Stan po leczeniu | Stan przed leczeniem  | Stan po leczeniu | Stan przed leczeniem   | Stan po leczeniu |
| Zdolność poruszania się | Brak problemów z chodzeniem                                 |  | X                |  | X                | X   | X <sup>A</sup>   |  | X                |
|                         | Jakieś problemy z chodzeniem                                | X  |                  | X  |                  |   |                  | X  |                  |
|                         | Brak możliwości chodzenia                                   |  |                  |  |                  |   |                  |  |                  |
| Samoopieka              | Brak problemów z samoopieką                                 |  | X                |  | X                | X   | X <sup>A</sup>   |  | X                |
|                         | Jakieś problemy z samoopieką                                |  |                  | X  |                  |   |                  | X  |                  |
|                         | Brak możliwości mycia lub ubierania się                     | X  |                  |  |                  |   |                  |  |                  |
| Zwykłe czynności        | Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności            |  | X                |  | X                | X   | X <sup>A</sup>   | X  | X                |
|                         | Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych |  |                  | X  |                  |   |                  |  |                  |
|                         | Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych    | X  |                  |  |                  |   |                  |  |                  |

|  |                                      |              |              |              |              |              |              |              |              |
|--|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Ból/dyskomfort</b>  | Brak odczuwania bólu i dyskomfortu   |              | X            |              | X            |              | X            |              | X            |
|  | Umiarkowany ból lub dyskomfort       | X            |              | X            |              |              |              | X            |              |
|  | Krańcowy ból lub dyskomfort          |              |              |              |              | X            |              |              |              |
| <b>Niepokój/przygnębienie</b>  | Brak niepokoju i przygnębienia       |              | X            |              | X            |              | X            |              | X            |
|  | Umiarkowany niepokój i przygnębienie |              |              |              |              | X            |              |              |              |
|  | Krańcowy niepokój lub przygnębienie  | X            |              | X            |              |              |              | X            |              |
| <b>Użyteczność stanu*</b> (zgodnie z formularzem EQ5D)   |                                      | <b>0,188</b> | <b>1,000</b> | <b>0,535</b> | <b>1,000</b> | <b>0,436</b> | <b>1,000</b> | <b>0,581</b> | <b>1,000</b> |
| * Użyteczność podano na podstawie publikacji <i>Golicki 2010</i> w oparciu o odpowiedzi ekspertów.<br>A – ekspert nie zaznaczył odpowiedzi, prawdopodobnie stan po leczeniu w tym zakresie w opinii eksperta nie zmienia się |                                      |              |              |              |              |              |              |              |              |

Tabela 8. Opinie ekspertów – Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>2</sup>

| <b>Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia</b> | <b>Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk</b><br>Konsultant Krajowy w dz. alergologii | <b>Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ</b><br>Konsultant Wojewódzka w dz. alergologii  | <b>Dr n. med. Andrzej Dąbrowski</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii  | <b>Dr hab. Med. prof. nadzw. GUMed. Marek Niedożytko</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii   |
|---|---|--|---|---|
| <b>Przedwczesny zgon</b>                                  | X   | X  | X   | X   |
| <b>Niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>            | X   | X  |   |   |
| <b>Niezdolność do pracy</b>                               | X   |  | X   | X   |
| <b>Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba</b>       | X   | X  | X   | X   |
| <b>Obniżenie jakości życia</b>                            | X   | X  | X   | X   |
| <b>Uzasadnienie</b>                                       | -   | „W przypadku astmy ciężkiej istotne koszty społeczne związane są z tak zwanymi kosztami pośrednimi wynikającymi z istotnej chorobowości i absencji chorobowej, zmniejszenie produktywności, leczenie powikłań choroby lub konsekwencji stosowanego | „Znany jest dobrze i udokumentowany przebieg kliniczny astmy b. ciężkiej o podłożu alergicznym powiązany z obecnością sp. IgE.” | „Astma ciężka powoduje obniżenie jakości życia, zaostrzenia choroby mogą doprowadzić do zgonu, progresja choroby do POChP w wieku dorosłym prowadzi do niewydolności oddechowej.” |

<sup>2</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

|   |   |   |  |   |
|---|---|---|--|---|
| <b>Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia</b> | <b>Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk</b><br>Konsultant Krajowy w dz. alergologii | <b>Dr hab. n. med. Ewa Czarnobiliska prof. UJ</b><br>Konsultant Wojewódzka w dz. alergologii  | <b>Dr n. med. Andrzej Dąbrowski</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii | <b>Dr hab. Med. prof. nadzw. GUMed. Marek Niedożytko</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii |
|   |   | leczenia (GKS systemowe: osteoporoza, cukrzyca, otyłość) oraz długotrwałej niezdolności do efektywnej nauki i przedwczesnych zgonów." |  |   |

Tabela 9. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

| <b>Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej</b>           | <b>Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk</b><br>Konsultant Krajowy w dz. alergologii  | <b>Dr hab. n. med. Ewa Czarnobiliska prof. UJ</b><br>Konsultant Wojewódzka w dz. alergologii  | <b>Dr n. med. Andrzej Dąbrowski</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii   | <b>Dr hab. Med. prof. nadzw. GUMed. Marek Niedożytko</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii   |
|---|--|---|--|---|
| <b>Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia</b>            |  |   |  |   |
| <b>Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia</b>           | X  | X   | X  | X   |
| <b>Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi</b>                           | X  |   | X  | X   |
| <b>Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość</b> |  |   |  |   |
| <b>Uzasadnienie</b>   | „Omalizumab posiada rejestrację do terapii ciężkiej astmy alergicznej u pacjentów od 6. roku życia, u których nie można uzyskać kontroli choroby. Utrata kontroli astmy jest stanem, zagrażającym życiu pacjenta.” | „Najcięższe postacie astmy, astma trudna do leczenia, astma sterydozależna wymagają diagnostyki, opieki i włączenia optymalnej terapii (w tym najnowszych metod terapii biologicznej w ramach programów terapeutycznych) w wysokospecjalizowanych ośrodkach referencyjnych. Jest to jedyna metoda ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia pacjenta.” | „Astma alergiczna o przebiegu b. ciężkim grozi zaostrzeniami mogącymi zagrażać życiu i uniemożliwiać aktywność uczenia się lub pracy. Leczenie biologiczne Omalizumabem może poprawić stan kliniczny i zmienić rokowanie.” | „Zmniejszenie częstości zaostrzeń może prowadzić do zmniejszenia ryzyka zgonu. Prowadzi do poprawy stanu zdrowia, poprawy funkcjonowania chorego i jego rodziny.” |



## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania omalizumabu u pacjentów pediatrycznych do 12 rż., z oskrzelową astmą alergiczną (ICD-10: J45.0) IgE-zależną przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 27-28.03.2019 r. Wyszukiwanie badań eksperymentalnych ograniczono do badań opublikowanych od 2015 roku (data wyszukiwania we włączonym przeglądzie badań eksperymentalnych z metaanalizą – styczeń 2015), dla pozostałych typów publikacji nie ograniczono zakresu czasu publikacji.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** pacjenci z astmą oskrzelową alergiczną (ICD10: J45.0) IgE-zależna do 12 rż. (włączano badania, w których średni wiek pacjentów  $\leq 12$  lat)

**Interwencja:** omalizumab (Xolair)

**Komparator:** dowolny

**Punkty końcowe:** dowolne klinicznie istotne

**Typ badań:** przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania eksperymentalne, badania obserwacyjne

**Inne:** badania opublikowane w języku angielskim, pełnotekstowe publikacje.

## 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączono 2 badanie pierwotne oraz 1 przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczące skuteczności klinicznej oraz 6 badań pierwotnych do analizy skuteczności praktycznej, tj.:

- Rodrigo 2015 (przeegląd systematyczny badań klinicznych z metaanalizą),
- Teach 2015 (wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, 3-ramienne),
- Odajima 2015 (wieloośrodkowe, jednoramienne, niekontrolowane, opisane w 2. publikacjach – Odajima 2015 oraz Odajima 2017),
- Deschildre 2013 (badanie obserwacyjne, wieloośrodkowe),
- Folqué 2018 (badanie obserwacyjne, jednośrodkowe),
- Giubergia 2019 (badanie obserwacyjne, prospektywne, jednośrodkowe),
- Licari 2017 (badania obserwacyjne, wieloośrodkowe),
- Pitrez 2017 (Badanie obserwacyjne, retrospektywne),
- Har 2019 (Badanie obserwacyjne, retrospektywne - analiza historii chorób pacjentów).

### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

| Badanie   | Metodyka   | Populacja   | Punkty końcowe  |
|---|--|---|---|
| <p><b>Teach 2015</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>NIH/NIAID, Novartis, GlaxoSmithKline, Mylan</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe,</li> <li>- liczba ramion - 3,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- podwójnie zaślepienie,</li> <li>- hipoteza: brak informacji</li> <li>- okres obserwacji: 90 dni</li> <li>- <u>interwencje:</u><br/>Grupa OMA: kortykosteroid + omalizumab<br/>Grupa PLC: kortykosteroid + placebo<br/>Grupa ICS: zwiększenie dawki kortykosteroidu + placebo (całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 1000 µg ekwiwalentu propionianu flutykazonu)</li> </ul> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci w wieku 6-17 lat,</li> <li>- Zdiagnozowana astma lub objawy astmy trwające dłużej niż 1 rok, lub zaostrzenie astmy (wymagające systemowych kortykosteroidów) lub hospitalizacja w poprzedzających 19 miesiącach,</li> <li>- Pozytywny wynik testu skórniego dla przynajmniej 1 całorocznego alergenu</li> <li>- Masa ciała i całkowity poziom IgE odpowiedni do dawkowania omalizumab</li> <li>- Uczęszczanie do szkoły rozpoczynające się w sierpniu lub wrześniu,</li> <li>- Miejsce zamieszkania w spisie ludności o niskich dochodach w określonych obszarach śródmiejskich</li> <li>- Ubezpieczenie obejmujące standardowe leki</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u><br/>Grupa OMA – 223 pacjentów<br/>Grupa ICS – 155 pacjentów<br/>Grupa 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)</p> | <p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zaostrzenia astmy (pogorszenie kontroli wymagające kortykosteroidów lub hospitalizacji w ciągu 90 dni od rozpoczęcia roku szkolnego uczestnika badania)</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zaostrzenia wywołane przez wirusy - zaostrzenia związane z wirusem wykrytym za pomocą próbek śluzu nosowego.</li> <li>- Ciężkość objawów astmy (definiowana jako najwyższa wartość spośród następujących 3 zmiennych: liczba dni ze świstem, ucisk w klatce piersiowej lub kaszel; liczba nocy z zaburzeniami snu w wyniku astmy; liczba dni, w których uczestnik musiał zwolnić lub przerwać zabawę/aktywność fizyczną w okresie dwóch tygodni) związaną z infekcją wirusową.</li> <li>- Liczba zaostrzeń ocenianych co miesiąc z wirusowymi infekcjami dróg oddechowych i bez nich.</li> <li>- pDC częstość krwi obwodowej.</li> <li>- Ekspresja FcεRI na pDC we krwi obwodowej.</li> <li>- Odpowiedź IFN-α na RV, grype i stymulację gardikimodu w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej.</li> <li>- RV, grypa i indukowana przez gardikimod ekspresja genów regulatorowych IFN-α w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej.</li> <li>- Koszty.</li> <li>- Pomiary spirometryczne.</li> <li>- Composite Asthma Severity Index.</li> <li>- Miary kontroli astmy (w tym wyniki ACT i CACT).</li> <li>- Nieobecności w szkole.</li> <li>- Oszacowania przestrzegania zaleceń terapeutycznych.</li> </ul> |

| Badanie   | Metodyka   | Populacja   | Punkty końcowe   |
|---|--|---|--|
|   |  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dane bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane).</li> <li>- Poziomy alergenów domowych</li> </ul>   |
| <b>Odajima 2015</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- wielośrodkowe,</li> <li>- liczba ramion - 1,</li> <li>- nierandomizowane,</li> <li>- niezaślepienie,</li> <li>- hipoteza: brak informacji</li> <li>- okres obserwacji: 24 tyg. leczenia + 16 tyg. obserwacji (Odajima 2017 – 22,1-128,0 tyg.)</li> <li>- interwencja: OMA 75-375 mg co 2 lub 4 tyg. w podaniu podskórnym</li> </ul> | <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek 6-15 lat</li> <li>- diagnoza ciężkiej uporczywej astmy alergicznej</li> <li>- niekontrolowana astma pomimo leczenia (zdefiniowana jako spełniająca przynajmniej jedno z kryteriów: 1. Objawy astmy codziennie, 2. Objawy w nocy przynajmniej w 2 w ciągu ostatnich 14 dni, 3. Ograniczenie dziennej aktywności przynajmniej w 2 w ciągu ostatnich 14 dni)</li> <li>- przynajmniej dwa udokumentowane zaostrzenia astmy wymagające leczenia podwojenie dawki podtrzymującej ICS przez przynajmniej 3 dni i/lub systemowe kortykosteroidy (doustnie lub dożylnie) w historii, w tym jeden w ciągu w poprzedzających 12 mies.</li> <li>- pacjenci wykazują uczulenie IgE na jeden z całorocznych aeroalergenów, wykazują co najmniej 12% FEV1 w ciągu 30 minut od przyjęcia krótko działającego agonisty β2 (SABA) i mają całkowity poziomy IgE w surowicy 30 -1300 IU/ml i masę ciała 20-150 kg, aby umożliwić optymalne dawkowanie omalizumabu</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>38 pacjentów (Odajima 2017 ukończyło 35 pacjentów)</p> | <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- czy średnia geometryczna poziomu wolnego IgE w surowicy w 24. tygodniu wynosiła ≤25 ng/ml</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zmiana po 24 tyg. w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni całkowity wynik objawów astmy obejmujący ocenę poranną, dzienną i nocną (0 = brak objawów, 1 = świszczący oddech lub ucisk w klatce piersiowej, 3 = łagodny atak astmy, 6 = umiarkowany atak astmy, 9 = ciężki atak astmy) i wynik kaszlu (0 = nie lub 1 = tak);</li> <li>• średni dzienny wynik aktywności (0 = nieograniczona, 6 = nieznacznie ograniczona, 12 = nieomal ograniczona, 18 = całkowicie ograniczona);</li> <li>• średni wynik snu nocnego (0 = dobry sen, 3 = odczuwanie objawów nocnych, ale zdolny do snu, 6 = czasami przebudzenie się w nocy, 9 = trudności ze spaniem).</li> </ul> </li> <li>- Jakość życia mierzona kwestionariuszem specyficznym dla astmy.*</li> <li>- Średnie zużycie leków ratunkowych i kontrolujących astmę, parametry oddechowe (m.in. PEF, FEV1).</li> <li>- Zmiany w stosunku do wartości wyjściowych wskaźników klinicznie istotnych zaostrzeń astmy (definiowanych jako pogorszenie objawów astmy, które wymagały podwojenia dawki podtrzymującej ICS przez co najmniej 3 dni i/lub systemowych [doustnych lub dożylnych] kortykosteroidów), hospitalizacji i interwencji pogotowia z powodu astmy.</li> <li>- bezpieczeństwo</li> </ul> |
| <p><u>Skróty:</u></p> <p>FEV1 – natężona objętość wydechowa w pierwszej sekundzie (ang. forced volume in first second), ICS- wziewne kortykosteroidy (ang. inhaled corticosteroid), OMA – omalizumab, pDC – (ang. plasmacytoid Dendritic Cells), PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow), PLC – placebo, RV - rinowirus SABA - krótko działający agonista β2</p> <p>* „QOL questionnaire for pediatric patients with bronchial asthma and their parents or caregivers-short form version 2008 (Gifu)”. Kwestionariusz składa się z domeny fizycznej (suma składników ataku astmy, niestabilności objawów, obciążenia wysiłkowego) i domeny emocjonalnej (suma składników obciążenia emocjonalnego i akceptacji astmy), przy czym każdy składnik składający się z 2 elementów punktowanych między 1 i 5 (1 = poważne upośledzenie; 5 = brak upośledzenia)</p> |  |   |  |

## 6.2.2. Ograniczenia

Badanie skuteczności klinicznej omalizumabu Odajima 2015 było badaniem jednoramiennym.

Badania skuteczności klinicznej włączały w populacji do badania dzieci w wieku powyżej 12 rż., niemniej jednak średnia wieku populacji pacjentów była poniżej 12 rż (Odajima 2015 – 10,7 lat; Teach 2015 – 10,2 lat).

## 6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

### Skuteczność kliniczna

#### Badania wtórne

Tabela 11. Charakterystyka i wyniki odnalezionego przeglądu systematycznego

| Badanie  | Metodyka  | Kryteria selekcji  | Wyniki i wnioski  |
|--|---|--|---|
| <p><b>Rodrigo 2015</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u><br/>Novartis Uruguay, S.A.</p>   | <p><b>Cel:</b> zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa podskórnego omalizumabu jako terapii wspomagającej w populacji pediatrycznej w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej astmy alergicznej</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do stycznia 2015</p> | <p><b>Populacja:</b> pacjenci w wieku 6-18 lat z alergiczną astmą</p> <p><b>Interwencja:</b> podskórnie omalizumab (OMA) w dowolnej dawce</p> <p><b>Komparatory:</b> placebo jako terapia dodana do kortykosteroidów (doustnie lub pozajelitowo)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b><br/><u>pierwszorzędowy</u> – zaostrzenia astmy (zdefiniowane jako przyjęcia do szpitala, wizyty na oddziale ratunkowych, zwiększenie dawki leków ratunkowych lub stosowanie kortykosteroidów);<br/><u>drugorzędowe</u> – zaprzestanie stosowania steroidów (wziewnych, doustnych, lub obu), czynność płuc (FEV1 – natężona objętość wydechowa w pierwszej sekundzie; szczytowy przepływ wydechowy – PEF), stosowanie leków ratunkowych, objawy astmy, jakość życia, zdarzenia niepożądane, SAE (ciężkie zdarzenie niepożądane, zdefiniowane jako każde nieprzewidziane zdarzenie medyczne, które czasami skutkuje śmiercią, zagraża życiu, wymaga hospitalizacji pacjenta lub prowadzi do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności / nieudolności).</p> <p><b>Metodyka:</b> randomizowane badania kontrolowane placebo,</p> <p><b>Inne:</b> bez ograniczeń językowych; pacjenci mogli mieć inne leczenie, tak długo jak było one takie samo w każdym ramieniu</p> | <p><b>Włączone badania:</b> 3 badania RCT podwójnie zaślepienie</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- podczas stabilnej fazy OMA obniża liczbę pacjentów z przynajmniej jednym istotnym zaostrzeniem astmy - 26,7% vs 40,6%, NNTB = 7 (95% CI: 5, 11)</li> <li>- podczas fazy redukcji steroidów, OMA obniża liczbę pacjentów z przynajmniej jednym zaostrzeniem – RR = 0,48 (95%CI: 0,38, 0,61), NNTB = 6 (95%CI: 4, 8) oraz średnią liczbę zaostrzeń astmy na pacjenta - MD = -0,44 (95%CI: -0,72, -0,17) w porównaniu do placebo</li> <li>- częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w grupie OMA (5,2%) i placebo (5,6%), nie było dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości, czy nowotworu.</li> </ul> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> przegląd systematyczny z metaanalizą wykazał, że u dzieci w wieku szkolnym i młodzieży z umiarkowaną lub ciężką astmą alergiczną, niekontrolowaną pomimo stosowania zalecanego leczenia steroidem wziewnym, podskórne zastosowanie omalizumab 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.</p> <p>Wyniki analizowanych 3 badań były podobne do tych odnotowanych u dorosłych i młodzieży, potrzeba jest więcej badań w populacji pediatrycznej.</p> |
| <p>Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, FEV1 – natężona objętość wydechowa w pierwszej sekundzie (ang. forced volume in first second), NNTB –liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. numer needed to treat to benefit), PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow), SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (severe adverse event)</p> |   |  |   |

#### Badania pierwotne

Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki włączonych pierwotnych badań skuteczności klinicznej.

W badaniu Teach 2015, wskaźnik występowania jesiennych zaostrzeń astmy był istotnie niższy w grupie omalizumab w porównaniu do placebo (11,3% vs 21,0%, OR=0,48, 95%CI: 0,25-0,92; pacjenci przechodzący

kroki 2-5 terapii), ale nie było istotnej różnicy między grupami OMA i ICS (8,4% vs 11,1%, OR=0,73, 95%CI: 0,33-1,4; pacjenci przechodzący 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%, 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%, OR=0,05; 95%CI: 0,002–0,98; pacjenci przechodzący kroki 2-4 terapii).

Autorzy wskazują również, że omalizumab poprawił odpowiedź INF- $\alpha$  na infekcje rinowirusem, a w grupie OMA większy wzrost IFN- $\alpha$  był związany z mniejszą ilością zaostrzeń astmy (OR=0,14, 95%CI: 0,01-0,88)

W badaniu Odajima 2015 pierwszym punktem końcowym było sprawdzenie czy średni poziom wolnych IgE w surowicy wyniesie  $\leq 25$  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 da snu nocnego autorzy interpretują jako istotnie lepsze. Wskaźniki zaostrzeń astmy oraz hospitalizacji z powodu astmy spadły o 69,2% oraz 78,2% odpowiednio w porównaniu do początku badania ( $p < 0,001$ ). Oceny jakości życia również istotnie poprawiła się ( $p < 0,001$ ). Dodatkowo 11 pacjentów (28,9%) miało zredukowaną dawkę leków kontrolujących astmę. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności klinicznej w badaniu Odajima 2015

| Punkt końcowy                                     | Wartość początkowa średnia (SD) | 24 tyg. średnia (SD)       | Zmiana (95% CI)                 |
|---|---------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Średni poziom wolnych IgE w surowicy [ng/ml]      | 778,7                           | 15,6<br>(95%CI: 13,8-17,5) | -                               |
| Całkowity wynik objawów astmy [punkty]            | 21,9 (20,27)                    | 8,3 (11,48)                | -13,6 (19,23)<br>(-20,0, -7,3)  |
| Wynik dziennej aktywności [punkty]                | 21,0 (17,87)                    | 3,9 (7,98)                 | -17,1 (17,90)<br>(-23,0, -11,2) |
| Wynik snu nocnego [punkty]                        | 9,2 (9,82)                      | 2,8 (6,39)                 | -6,4 (11,29)<br>(-10,1, -2,7)   |
| Liczba dawek/tabletek leków ratujących na tydzień | 6,6 (11,17)                     | 2,2 (4,82)                 | -4,4<br>(-6,9, -1,9)            |
| Poranny PEF (L/min)                               | 246,2 (72,22)                   | 269,3 (95,59)              | 22,4<br>( $p < 0,05$ )          |
| FEV1 (% przewidywany)                             | 90,3 (19,34)                    | 89,7 (23,1)                | -                               |

Skróty:  
FEV1 – natężona objętość wydechowa w pierwszej sekundzie (ang. forced volume in first second), PEF – szczytowy przepływ wydechowy (ang. peak expiratory flow),

W fazie przedłużonej badania (badanie podstawowe – Odajima 2015; badanie przedłużone – 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 lepsze w porównaniu do początku badania podstawowego.

### **Skuteczność praktyczna**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia, w których oceniano skuteczność praktyczną i/lub bezpieczeństwo omalizumabu u dzieci: Deschildre 2013, Folqué 2018, Giubergia 2019, Licari 2017, Pitrez 2017 i Har 2019.

Skrócona charakterystyka badań i podsumowanie wyników zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Charakterystyka i podsumowanie wyników badań obserwacyjnych.

| Tytuł           | Metodyka                                 | Populacja   | Skuteczność praktyczna   | Bezpieczeństwo  |
|-----------------|--|---|--|---|
| Deschildre 2013 | Badanie obserwacyjne wieloośrodkowe (12) | N=104<br>Wiek (średnia): 11,9 lat (zakres: 11,3-12,5)<br><br>Okres obserwacji:<br>- 20 tyg. (n=101)<br>- 52 tyg. (n=92) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Poprawa kontroli astmy (<math>p &lt; 0,0001</math>):               <ul style="list-style-type: none"> <li>Dobrze kontrolowanej z 0% w momencie rozpoczęcia badania do 53% w 20 tyg. i 67% w 52 tyg.</li> <li>Częściowo kontrolowanej z 18% w momencie rozpoczęcia badania do 30% w 20 tyg. i 25% w 52 tyg.</li> </ul> </li> </ul> | Ogólnie, co najmniej 1 zdarzenie niepożądane obserwowano u 47 pacjentów. Najczęstszym ZN był ból w miejscu podania (n=23), który doprowadził do przerwania leczenia u 1 pacjenta i reakcje miejscowe u 10 innych pacjentów. |

|                       |   |  |  |  |
|-----------------------|---|--|--|--|
|                       |   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niekontrolowanej z 82% w momencie rozpoczęcia badania do 17% w 20 tyg. i 8% w 52 tyg.</li> <li>• Spadek odsetka zaostrzeń o 72% i odsetka hospitalizacji o 88,5%</li> <li>• Poprawa FEV<sub>1</sub> o 4,9% po 12 mies. (p=0,023),</li> <li>• Obniżenie dawki wziewnych kortykosteroidów o 30% (p&lt;0,001).</li> </ul>  | Raportowano również astenia po iniekcji (n=6), ból głowy (n=3), ból brzucha (n=3), omdlenia wazowagalne (n=3). Poważne ZN związane z omalizumabem, które doprowadziły do przerwania leczenia u 6 pacjentów to: pokrzywka (n=1), anafilaksja (n=1) i reakcje układowe związane z bólem brzucha lub bólem mięśni, zmęczeniem lub bólem głowy (n=4). Powrót do leczenia omalizumabem udało się uzyskać u 2 z tych pacjentów. U 6 pacjentów zaprzestano podawania omalizumabu z uwagi na istotne działania niepożądane |
| <b>Folqué 2018</b>    | badanie obserwacyjne, jednośrodkowe               | N=48,<br>Wiek (średnia): 11,52 lat (zakres: 5-17).<br><br>Mediana follow-up wyniosła 2,9 lat (zakres: 0,5-6) | 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. Poprawa w funkcjonowaniu płuc. Średnie wartości FEV <sub>1</sub> i FEF <sub>25-75%</sub> przed leczeniem wynosiły odpowiednio: 79,88 i 62,94. Po 6 mies. leczenia zaobserwowano istotne statystycznie zmiany, FEV <sub>1</sub> wyniósł 92,29 natomiast FEF <sub>25-75%</sub> 76,31 (p=0,0001). | Wszystkie dawki leku były dobrze tolerowane, nie zaobserwowano żadnych reakcji w miejscu podania. Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych omalizumabu.   |
| <b>Giubergia 2019</b> | badanie obserwacyjne, prospektywne, jednośrodkowe | N=17<br>Wiek (mediana): 11,5 roku (zakres 8,2-16)  | Odsetek zaostrzeń spadł o 48,5% (p = 0.009) a ostrych ataków o 100 % (p = 0.001) Przed leczeniem omalizumabem, 16 pacjentów (94%) doświadczało zaostrzeń, podczas gdy po leczeniu było to 10 (59%) pacjentów (p = 0.005). Żaden z pacjentów nie był hospitalizowany. Dawka wziewnych kortykosteroidów zmniejszyła się o 20% (0,002). Liczba pacjentów przyjmujących stale doustnie kortykosteroidy (p = 0.01), salbutamol (p = 0.001) i doustne kortykosteroidy (p = 0.003) również zmniejszyły się.   | Brak wpływu na czynność płuc. U 2 pacjentów zaobserwowano łagodne działania niepożądane.   |
| <b>Licari 2017</b>    | Badania obserwacyjne, wielośrodkowe (13)          | N=47<br>Wiek (średnia): 11,7 lat (zakres: 6-21)  | Zaobserwowano istotną redukcją liczby zaostrzeń astmy w trakcie leczenia omalizumabem w porównaniu z poprzednim rokiem: 1,03 vs 7,2 po 6 mies. (p<0.001) i 0,8 po 12 mies. (p<0.001). Przyjęcia do szpitala zostały zmniejszone o 96%. Po 12 mies. FEV <sub>1</sub> poprawił się jak również zaobserwowano efekt zmniejszenia dawki przyjmowanych kortykosteroidów.  | Nie zaobserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych w ciągu 12 mies.   |
| <b>Pitrez 2017</b>    | Badanie obserwacyjne, retrospektywne              | N=14<br>Wiek (średnia): 9,2 lat (± 1,8)  | Terapia omalizumabem istotnie poprawiła kontrolę astmy wg kwestionariusza GINA wypełnianego na każdej wizycie (P<0.0001). Odnotowano zmniejszoną liczbę hospitalizacji u 70% (P = 0.02) pacjentów, 1 umożliwił odstawienie doustnych steroidów u 8 na 9 (89%) pacjentów (P = 0.004).   | Brak informacji  |

|   |  |   |              |  |
|---|--|---|--------------|--|
| <b>Har 2019</b>   | Badanie obserwacyjne, retrospektywne (analiza historii chorób pacjentów) | N=89<br>Wiek (średnia):<br>Omalizumab: 10 lat (zakres: 6-16), n=30<br>Omalizumab+SCIT: 10 lat (zakres: 6-15), n=29<br>SCIT: 11 lat (zakres: 7-15), n=30 | Nie oceniano | W grupie SCIT 19 SR (1,2% iniekcji) wystąpiło u 10 pacjentów (33%).<br>W grupie omalizumabu 3 SR (0,4% iniekcji) wystąpiły u 3 pacjentów (10%).<br>W grupie przyjmującej łącznie omalizumab i SCIT wystąpił 3 SR (0,3% iniekcji) u 3 pacjentów (10%).<br>Częstotliwość SR w grupie omalizumabu i grupie terapii skojarzonych były istotnie statystycznie niższe w porównaniu do grupy SCIT (odpowiednio p=0,045 i p=0,011).<br>Różnice w odsetkach SR u dzieci, które przyjęły omalizumab i dzieci, które stosowały terapię skojarzoną nie były istotne statystycznie (p=0,73) |
| <p>Skróty:</p> <p>FEV<sub>1</sub> - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. forced expiratory volume in 1 second)</p> <p>FEF<sub>25-75%</sub> – wymuszony przepływ wydechowy przy 25-75% wymuszonej pojemności życiowej (Forced Expiratory Flow)</p> <p>SCIT – immunoterapia podskórna (ang. subcutaneous immunotherapy)</p> <p>GINA - Global Initiative for Asthma</p> <p>SR – reakcja ogólnoustrojowa (ang. systemic reactions)</p> <p>ZN – zdarzenie niepożądane</p> |  |   |              |  |

W odnalezionych badaniach obserwacyjnych stwierdzono korzystny wpływ omalizumabu w populacji dzieci z ostrą astmą alergiczną na badane punkty końcowe w dotyczące: kontroli astmy, odsetka zaostrzeń i ataków astmy, liczby hospitalizacji z powodu astmy czy obniżenia dawki wziewnych kortykosteroidów.

### Opinie ekspertów

W poniższej tabeli zaprezentowano skuteczność praktyczną opisaną przez ekspertów klinicznych.

**Tabela 14. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych**

| Ekspert   | Opinia   |
|---|--|
| <p><b>Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk</b><br/>Konsultant Krajowy w dz. alergologii</p>                     | <p>„Program lekowy (B45) jest prowadzony od 2012 roku u pacjentów na ciężką astmę – obserwacje nad prawie 1000 pacjentami leczonymi omalizumabem są pozytywne (wysoka efektywność kliniczna i dobry profil bezpieczeństwa).”</p>   |
| <p><b>Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ</b><br/>Konsultant Wojewódzka w dz. alergologii</p>         | <p>„Dowody z badań RTC i RWE potwierdzają skuteczność omalizumab u dzieci z niekontrolowaną astmą pod względem zmniejszenia dawki i stosowania kortykosteroidów doustnych, wziewnych. Omalizumab zmniejsza częstość występowania zaostrzeń astmy, zmniejsza częstość hospitalizacji oraz pozwala na powrót dzieci do szkoły”</p> |
| <p><b>Dr n. med. Andrzej Dąbrowski</b><br/>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii</p>                      | <p>„W zgodnej opinii klinicznej opartej na obserwacjach klinicznych Omalizumab jest skuteczny w leczeniu dzieci z astmą ciężką i przyczynia się do osiągnięcia poprawy przebiegu klinicznego oraz bezpieczeństwa i jakości życia chorych.”</p>   |
| <p><b>Dr hab. Med. prof. nadzw. GUMed. Marek Niedożytko</b><br/>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii</p> | <p>„Moje doświadczenie oparte jest na leczeniu osób dorosłych, gdzie leczenie jest bardzo skuteczne, zapobiega zaostrzeniom astmy, hospitalizacjom, poprawa kontrolę choroby i jakość życia. Dane z literatury mówią również o jego dużej skuteczności u dzieci.”</p>  |

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Teach 2015 przynajmniej jedno AEs raportowano u 54,5% pacjentów w grupie OMA i 54,8% pacjentów w grupie placebo ( $p > 0,99$ ; pacjenci przechodzący kroki 2-5 terapii) w fazie interwencji. Przynajmniej jedno AEs raportowano u 43,5% pacjentów w grupie ICS i 53,3% w grupie PLC ( $p = 0,3$ ; pacjenci przechodzący kroki 2-4 terapii). Przypadki anafilaksji stopnia 1 wystąpiły: 3 w grupie ICS, 2 w grupie PLC oraz 3 w grupie OMA. 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.

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. SAE doświadczyło 6 pacjentów (hospitalizacja) w czasie okresu leczenia, w 5 przypadkach z powodu zaostrzenia astmy oraz 1 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 ( $\geq 10$  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 była obrzęk w miejscu iniekcji.

### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego 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.

1. ▼Xolair nie podlega dodatkowemu monitorowaniu.
2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005 r.
3. Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do przeglądu: 491 pacjentów w pierwotnych badaniach klinicznych.
4. Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: brak

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Xolair (omalizumab) jest wskazany do stosowania w astmie alergicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat), u pacjentów z astmą wywołaną za pośrednictwem IgE (immunoglobulina E).

**Tabela 15. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg ekspertów klinicznych**

| Ekspert  | Opinia   |
|--|--|
| <b>Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk</b><br>Konsultant Krajowy w dz. alergologii                      | „Pacjenci leczeni omalizumabem w ramach programu lekowego od 2012 roku osiągnęli znaczące korzyści zdrowotne. Lek w tej grupie chorych charakteryzuje się zadawalającym profilem bezpieczeństwa. W programie leczonych było ok. 1000 osób”                   |
| <b>Dr hab. n. med. Ewa Czarnobilska prof. UJ</b><br>Konsultant Wojewódzka w dz. alergologii          | „Omalizumab jest lekiem o udokumentowanym profilu bezpieczeństwa. 10 lat obserwacji klinicznej w Polsce, 15 lat na świecie wykazało, iż nie ma podwyższonego ryzyka wystąpienia nowotworów, anafilaksji, chorób sercowo-naczyniowych, chorób pasożytniczych” |
| <b>Dr n. med. Andrzej Dąbrowski</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii                       | „Ryzyko stosowania Omalizumabu jest niskie a korzyści są wyraźne.”   |
| <b>Dr hab. Med. prof. nadzw. GUMed. Marek Niedoszytko</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii | „Stosunek jakości do ryzyka jest bardzo dobry. Powikłania są rzadkie, leczenie jest bezpieczne, a poprawa w jakości życia bardzo duża.”  |

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



## 9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

| Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia | Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia |
|---|--|
| 3 cykle leczenia                                  | ██████████   |

Koszt wnioskowanej terapii wynosi ██████████

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 rż, urzędowa cena zbytu wynosi 1470,15 zł (roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, opakowanie: 1 ampułkostrzykawka 1 ml).

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, prawdopodobnym komparatorem może być BSC.

## 10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść 10-200 osób.

Tabela 16. Przewidywana liczebność populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

| Ekspert   | Opinia   |
|---|--|
| <b>Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk</b><br>Konsultant Krajowy w dz. alergologii                     | „10-20 osób”   |
| <b>Dr hab. n. med. Ewa Czarnobiliska prof. UJ</b><br>Konsultant Wojewódzka w dz. alergologii        | „W całej Polsce ok. 40 dzieci poniżej 12 r. wymaga leczenia omalizumabem.”   |
| <b>Dr n. med. Andrzej Dąbrowski</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii                      | „W grupie wiekowej 10-12 lat w skali kraju pacjentów z b. ciężką astmą nie ma dużo - max. ok. 100-200 chorych..”   |
| <b>Dr hab. Med. prof. nadzw. GUMed. Marek Niedożytko</b><br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii | „Opierając się na doświadczeniach u dorosłych liczba dorosłych wymagających leczenia wynosi około 10 do 20 na milion mieszkańców, u dzieci do 5 na milion mieszkańców..” |

Koszt jednego opakowania leku Xolair (omalizumab) wynosi [redacted] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 3 cykli terapii produktem Xolair (omalizumab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [redacted] netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 10 do 200 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [redacted] netto do [redacted] netto.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wpływ na wydatki NFZ

|  | Min        | Max        | Źródło              |
|--|------------|------------|---------------------|
| Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię | 10         | 200        | Opinie ekspertów    |
| Koszt netto za opakowanie, ampułkostrzykawka à 150 mg/ml                                   | [redacted] | [redacted] | Zgodnie z wnioskiem |
| Koszt netto 3 miesięcznej terapii w przeliczeniu na 1 pacjenta                             | [redacted] | [redacted] |                     |
| Wydatki netto NFZ 3 miesięcznej terapii  | [redacted] | [redacted] | Obliczenia własne   |

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Institute for Health and Care Excellence, [www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/)
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, [www.sign.ac.uk/](http://www.sign.ac.uk/)
- Guidelines International Network, [www.g-i-n.net/](http://www.g-i-n.net/)
- Global Initiative for Asthma, [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne, [www.pta.med.pl](http://www.pta.med.pl)
- National Asthma Council Australia, [www.astmahandbook.org.au](http://www.astmahandbook.org.au)
- European Respiratory Society, [www.ersnet.org/](http://www.ersnet.org/)
- American Thoracic Society, [www.thoracic.org/](http://www.thoracic.org/)
- Canadian Thoracic Society, [www.cts-sct.ca/](http://www.cts-sct.ca/)
- Pubmed, [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.04.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji dotyczących leczenia astmy u dzieci w wieku do 12 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionej rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

| Organizacja, rok (kraj/region)         | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
| <b>NACA 2019 (Australia)</b>           | <b>Omalizumab</b> wymieniony jako opcja terapeutyczna w leczeniu ostrej astmy u dzieci.<br>W Australii stosowany jako terapia uzupełniająca w niekontrolowanej ostrej astmie alergicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci $\geq 6$ lat.   |
| <b>GINA 2018 (Świat)</b>               | <b>Omalizumab</b> wymieniony w algorytmie leczenia "Krok 5: Opieka specjalistyczna i/lub leczenie uzupełniające"<br><b>Omalizumab</b> jako jedna z opcji terapeutycznych u pacjentów w wieku $\geq 6$ lat z umiarkowaną lub ostrą astmą alergiczną, której nie można kontrolować innymi lekami wymienionymi w "Kroku 4" (np. średnie dawki wziewnych kortykosteroidów) (poziom dowodu A, tj. badanie RCT i meta-analizy),<br><b>Omalizumab</b> jako jedna z opcji terapeutycznych u pacjentów w wieku $\geq 6$ lat z ostrą astmą alergiczną z podwyższonym poziomem IgE (poziom dowodu A, tj. badanie RCT i meta-analizy).   |
| <b>CTS 2017 (Kanada)</b>               | Można rozważyć <b>omalizumab</b> u pacjentów w wieku powyżej 6 lat z ostrą astmą, która nie może być kontrolowana pomimo wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów i co najmniej jeden inny lek kontrolujący i którzy są uczuleni na minimum jeden całoroczny alergen i posiadają poziom IgE w surowicy pomiędzy 30-1300 IU/ml (wiek 6-11 lat) lub 30-700 IU/ml (12 lat i więcej).<br>W związku ze znanym ryzykiem działań ubocznych związanych z wysokimi dawkami wziewnych kortykosteroidów u dzieci, <b>omalizumab</b> powinien być uwzględniony u dzieci i młodzieży, u których powtarzają się zaostrzenia lub u których kontrola astmy jest niewystarczająca w przypadku zmiany dawek wziewnych kortykosteroidów z wysokich na średnie oraz co najmniej jeden inny lek kontrolujący.  |
| <b>BTS/SIGN 2016 (Wielka Brytania)</b> | <b>Omalizumab</b> podawany podskórnie może zredukować szkodliwy wpływ sterydów bez jednoczesnego wpływu na zwiększenie ryzyka działań niepożądanych.<br>Terapia <b>omalizumabem</b> powinna być prowadzona w specjalistycznych placówkach mających doświadczenie w ocenie i leczeniu pacjentów z ostrą i trudną w leczeniu astmą.<br><br><u>Poziom dowodów:</u><br><i>Dla pacjentów w wieku 5-12 lat:</i><br>1++ Wysokiej jakości meta-analizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego<br>2++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych<br>Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem występowania czynników zakłócających lub błędem systematycznym oraz wysokim prawdopodobieństwem, że ten związek jest przypadkowy<br><i>Dla pacjentów w wieku &lt;5 lat brak poziomu dowodów.</i> |
| <b>ERS/ATS 2014 (Europa/USA)</b>       | U pacjentów z ciężką postacią astmy alergicznej zaleca się udział w badaniu klinicznym z wykorzystaniem <b>omalizumabu</b> u dzieci (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów).<br>Dzieci $\geq 6$ roku życia powinni mieć potwierdzoną IgE-zależną astmą alergiczną, która nie poddaje się leczeniu pomimo adekwatnej terapii farmakologicznej i nefarmakologicznej oraz unikania alergenów.<br>Odpowiedź na leczenie powinna być oceniana globalnie, przez lekarza prowadzącego, który powinien brać pod uwagę poprawę kontroli astmy, redukcję zaostrzeń i nieplanowanego korzystania z pomocy medycznej oraz poprawę jakości życia. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie po 4 miesiącach terapii, uzyskanie korzyści z dalszego stosowania <b>omalizumabu</b> jest mało prawdopodobne.   |

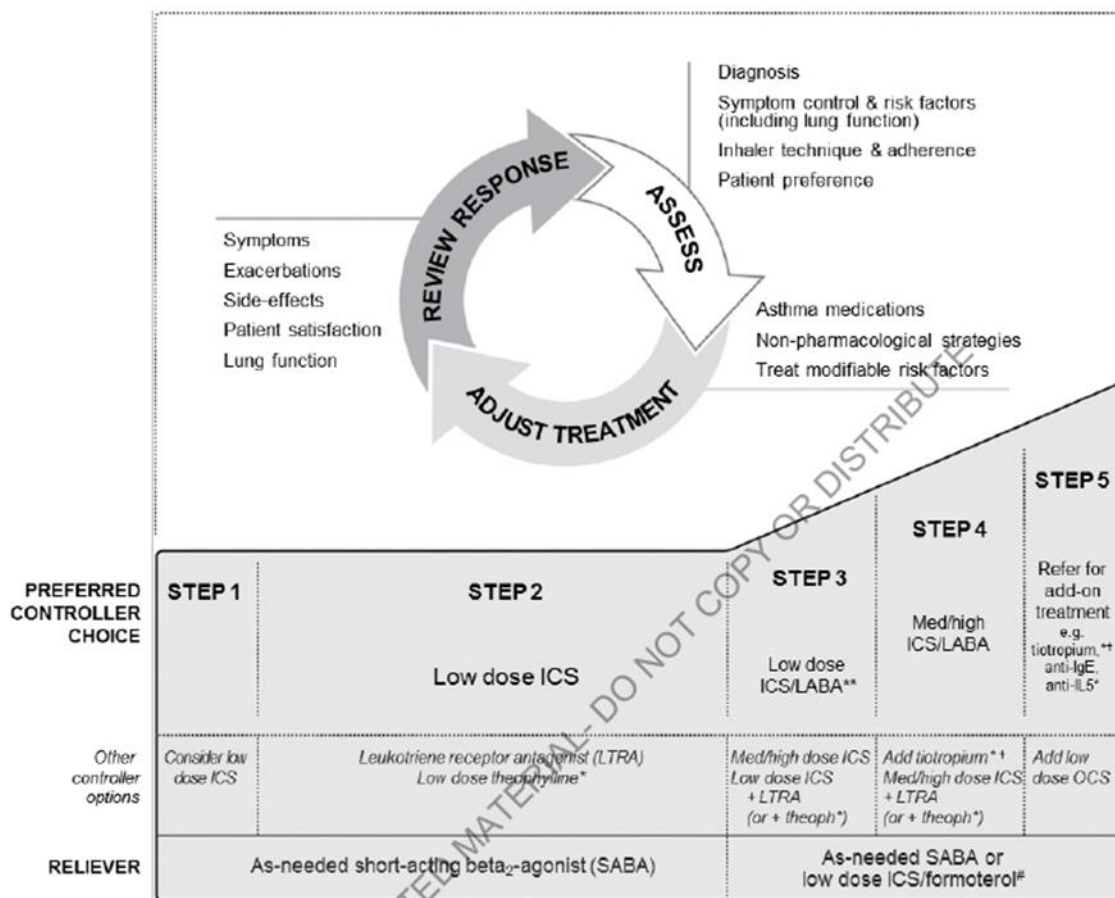
Wszystkie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają rozważenie zastosowania omalizumabu w populacji dzieci z ostrą niekontrolowaną astmą alergiczną. Minimalny wiek pacjentów to 5 lat, według wytycznych brytyjskich.

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 19. Opinie ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce**

| Ekspert                              | Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk<br>Konsultant Krajowy w dz. alergologii  | Dr hab. n. med. Ewa Czarnobiliska prof. UJ<br>Konsultant Wojewódzka w dz. alergologii   | Dr n. med. Andrzej Dąbrowski<br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii  | Dr hab. Med. prof. nadzw. GUMed. Marek Niedośzytko<br>Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii  |
|--------------------------------------|---|---|--|--|
| <b>Interwencje stosowane obecnie</b> | „Na rycinie powyżej [rycina pod tabelą] wskazano leki stosowane w astmie ciężkiej w zależności od stopnia ciężkości i kontroli choroby zgodnie z wytycznymi GINA z 2018 roku. Leczenie biologiczne stosujemy w piątym kroku terapii, a omalizumab jest zarejestrowany i rekomendowany do stosowania u dzieci poniżej 12. roku życia.” | „- wziewne kortykosteroidy: beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazon, mometazon<br>- inne kortykosteroidy: metyloprednizolon, triamcynolon<br>- leki beta-2-adrenergiczne (produkty jednoskładnikowe i złożone z kortykosteroidami)<br>- leki antycholinergiczne<br>- kromony<br>- teofilina<br>- antagoniści receptorów leukotrienowych”              | „W kategorii astmy b. ciężkiej występuje stale ryzyko zaostrzeń pomimo zastosowania całej gamy terapii farmakologicznych : tj. dużych dawek glikokortykosteroidów (GKS) wziewnie i leków rozszerzających oskrzela oraz leków wspomagających np. leukotrienów i teofiliny. Chorzy w tym stadium astmy mają częste zaostrzenia wymagające stosowania GKS doustnie i często wymagają hospitalizacji.” | „Sterydy doustne, sterydy w nebulizacji, nebulizacja z betamimetyków i cholinolityków, antyhistaminiki, metyloksantyny, hospitalizacja w oddziale pediatrii, alergologii dziecięcej, leczenie sanatoryjne” |
| <b>Interwencje najtańsze</b>         | „Nie ma jednoznacznej odpowiedzi na to pytanie. Obowiązuje indywidualne podejście do każdego pacjenta, ale oczywiście efektywność kliniczno-kosztowa powinna być brana pod uwagę.”  | „- SABA (wziewne beta2-mimetyki krótkodziałające)<br>- LABA (wziewne beta2-mimetyki długodziałające)<br>- ICS (glikokortykoidy wziewne)<br>- ksantyny<br>- leki przeciwleukotrienowe”   | „Najtańsze leczenie to GKS doustnie, jednak o ograniczonej skuteczności i długoterminowo o licznych działaniach niepożądanych oraz liczne leki rozszerzające oskrzela.”  | „Sterydy doustne – obaczone silnymi działaniami niepożądanymi do końca życia leczonych”  |
| <b>Interwencje najskuteczniejsze</b> | „Każda z wymienionych technologii jest skuteczna, jeśli pacjent jest właściwie zdiagnozowany, wyedukowany i leczony”  | „Omalizumab jest pierwszym i jedynym lekiem biologicznym zatwierdzonym dla pacjentów z astmą w wieku 6-11 lat przez EMA w 2009 r. i US FDA w 2016 r. Omalizumab zmniejsza częstość występowania zaostrzeń astmy, ogranicza zużycie OCS, ICS, zmniejsza częstość hospitalizacji oraz pozwala na powrót dzieci do szkoły”                                       | „W tej grupie chorych z astmą alergiczną b. ciężką stosowane strategie farmakologiczne nie przynoszą dobrych efektów i chorzy poza ograniczeniem aktywności wymagają często kosztownych hospitalizacji.”   | „Sterydy doustne”  |
| <b>Interwencje rekomendowane</b>     | „W Polsce omalizumab jest podawany pacjentom powyżej 12 roku z ciężką astmą alergiczną IgE zależną w ramach programu lekowego (B45).”   | „Omalizumab jest pierwszym i jedynym lekiem biologicznym zatwierdzonym dla pacjentów z astmą w wieku 6-11 lat przez EMA w 2009 r. i US FDA w 2016 r. GINA (Global Initiative for Asthma) zaleca dodanie omalizumabu u pacjentów ≥6 lat z astmą alergiczną niekontrolowaną o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego podczas standardowej terapii w stopniu 5” | „Dla tej grupy chorych z astmą alergiczną b. ciężką i w wieku > 12r.ż. rekomendowane i dostępne są terapie biologiczne: Program lekowy - Omalizumab dla chorych spełniających kryteria tj. ST. IgE w surowicy 30-1500IU/ml lub dla chorych z obecną eozynofilią we krwi Program lekowy - Mepolizumab.”   | „Dzieci powyżej 5 roku życia i dorośli sterydy doustne - OCS anty IgE, anty IL5”   |

**Box 3-5. Stepwise approach to control symptoms and minimize future risk**



Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne oraz opinie ekspertów, identyfikacja komparatora nie była możliwa. Wobec powyższego jako prawdopodobny komparator przyjęto BSC (najlepsza terapia podtrzymująca, ang. *Best Supportive Care*).

## 12. Piśmiennictwo

### Badania

- Deschildre 2013** Deschildre A et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *The European respiratory journal* Nov 2013;42(5):1224-33
- Folqué 2018** Folqué MM et al. 'Real-life' experience in asthmatic children treated with omalizumab up to six-years follow-up. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018 Nov 30. pii: S0301-0546(18)30144-7.
- Giubergia 2019** Giubergia V et al. Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma: Report of a local experience. *Archivos argentinos de pediatria* Apr 2019;117(2):e115-e120
- Har 2019** Har D, Lee MJ. Systemic reaction rates with omalizumab, subcutaneous immunotherapy, and combination therapy in children with allergic asthma. *Allergy and asthma proceedings* Jan 2019;40(1):35-40
- Licari 2017** Licari A et al. Omalizumab in Children with Severe Allergic Asthma: The Italian Real-Life Experience. *Current respiratory medicine reviews* Mar 2017;13(1):36-42
- Odajima 2015** Odajima H, et al. Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy. *Allergology International* 2015,64: 364-370
- Odajima 2017** Odajima H, et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergology International* 2017, 66(1):106-115
- Pitrez 2017** Pitrez PM et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. *Pediatric pulmonology* Nov 2017;52(11):1408-1413
- Rodrigo 2015** Rodrigo GJ, et al. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 551–556
- Teach 2015** Teach SJ, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations *Allergy Clin Immunol*. 2015, 136(6): 1476–1485

### Rekomendacje kliniczne

- NACA 2019** National Asthma Council Australia. Monoclonal antibody therapy for severe asthma. National Asthma Council Australia; Melbourne: 2018.  
Australian Asthma Handbook. National Asthma Council Australia. Management - Children. Version 2.0. <https://www.astmahandbook.org.au/uploads/5ca43ed18cafd.pdf> [dostęp: 04.04.2019]
- GINA 2018** Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018 GINA Report. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> [dostęp: 04.04.2019]
- CTS 2017** FitzGerald M et al. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. *Canadian Journal Of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine* 2017, VOL. 1, NO. 4, 199–221.
- BTS/SIGN 2016** SIGN 153. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. September 2016. Scottish Intercollegiate Guidelines Network and British Thoracic Society. <https://www.sign.ac.uk/assets/sign153.pdf> [dostęp: 04.04.2019]
- ERS/ATS 2014** International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. ATS / ERS Task Force Report. *Eur Respir J* 2014 43:343-373.

### Pozostałe publikacje

- ChPL Xolair** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xolair (data dostępu: 18.03.2019 r.)
- Golicki 2010** Golicki D et al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. *Value in Health* 2010 (13), 2: 289-297.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia 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. 2018.19)
- OT.4351.26.2016** 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. Data ukończenia: 16 września 2016 r.

## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed badań wtórnych (ostatnie wyszukiwanie: 27.03.2019 r.)

| Search | Kwerenda   | Liczba trafień |
|--------|--|----------------|
| #24    | Search #21 or #23  | 17             |
| #23    | Search #19 and #22   | 8              |
| #22    | Search ("systematic review"[Title/Abstract] OR "meta-analysis"[Title/Abstract] OR metaanalysis[Title/Abstract])  | 204622         |
| #21    | Search #11 or #18 Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis   | 16             |
| #19    | Search #11 or #18  | 392            |
| #18    | Search #4 and #9 Filters: Child: 6-12 years; Child: birth-18 years; Newborn: birth-1 month; Infant: birth-23 months; Infant: 1-23 months; Preschool Child: 2-5 years | 302            |
| #12    | Search #4 and #9   | 1264           |
| #11    | Search #4 and #9 and #10   | 211            |
| #10    | Search (child*[Title/Abstract] OR pediatr*[Title/Abstract] OR paediatr*[Title/Abstract] OR juvenile[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract])                        | 1863827        |
| #9     | Search #5 or #8  | 166222         |
| #8     | Search "Asthma"[Mesh]  | 122192         |
| #5     | Search asthma[Title/Abstract]  | 140271         |
| #4     | Search #1 or #3  | 2189           |
| #3     | Search "Omalizumab"[Mesh]  | 1369           |
| #1     | Search (xolair[Title/Abstract] OR omalizumab[Title/Abstract])  | 1989           |

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (PubMed) badań skuteczności klinicznej (ostatnie wyszukiwani: 28.03.2019 r.)

| Nr  | Kwerenda   | Liczba trafień |
|-----|--|----------------|
| #49 | Search #41 or #42 Filters: Publication date from 2015/01/01 to 2019/12/31  | 22             |
| #48 | Search #41 or #42  | 98             |
| #42 | Search #10 or #17 Filters: Clinical Trial  | 78             |
| #39 | Search #10 or #17  | 392            |
| #41 | Search #39 and #40   | 50             |
| #40 | Search trial[Title/Abstract]   | 542282         |
| #17 | Search #5 and #8 Filters: Child: birth-18 years; Newborn: birth-1 month; Infant: birth-23 months; Infant: 1-23 months; Preschool Child: 2-5 years; Child: 6-12 years | 302            |
| #11 | Search #5 and #8   | 1264           |
| #10 | Search #5 and #8 and #9  | 211            |
| #9  | Search (child*[Title/Abstract] OR pediatr*[Title/Abstract] OR paediatr*[Title/Abstract] OR juvenile[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract])                        | 1864117        |
| #8  | Search #6 or #7  | 166247         |
| #7  | Search "Asthma"[Mesh]  | 122204         |
| #6  | Search asthma[Title/Abstract]  | 140295         |
| #5  | Search #3 or #4  | 2189           |
| #4  | Search "Omalizumab"[Mesh]  | 1369           |
| #3  | Search (xolair[Title/Abstract] OR omalizumab[Title/Abstract])  | 1989           |

**Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane badań skuteczności klinicznej (ostatnie wyszukiwanie: 28.03.2019 r.)**

| Nr | Kwerenda   | Liczba trafień |
|----|--|----------------|
| #1 | (omalizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)   | 650            |
| #2 | MeSH descriptor: [Omalizumab] explode all trees  | 205            |
| #3 | #1 or #2   | 650            |
| #4 | (asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)   | 25867          |
| #5 | MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees  | 10870          |
| #6 | #4 or #5   | 25872          |
| #7 | (child* OR pediatr* OR paediatr* OR juvenile OR young):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 197600         |
| #8 | #3 and #6 and #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and Apr 2019, in Trials 44  | 44             |

**Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (PubMed) badań skut. praktycznej (ostatnie wyszukiwanie: 28.03.2019 r.)**

| Nr  | Kwerenda   | Liczba trafień |
|-----|--|----------------|
| #51 | Search #48 or #50  | 60             |
| #50 | Search #39 and #49   | 56             |
| #49 | Search ("cross-sectional"[Title/Abstract] OR retrospective[Title/Abstract] OR observational[Title/Abstract] OR cohort[Title/Abstract] OR "case-control"[Title/Abstract]) | 1294939        |
| #48 | Search #10 or #17 Filters: Observational Study   | 13             |
| #39 | Search #10 or #17  | 392            |
| #17 | Search #5 and #8 Filters: Child: birth-18 years; Newborn: birth-1 month; Infant: birth-23 months; Infant: 1-23 months; Preschool Child: 2-5 years; Child: 6-12 years     | 302            |
| #11 | Search #5 and #8   | 1264           |
| #10 | Search #5 and #8 and #9  | 211            |
| #9  | Search (child*[Title/Abstract] OR pediatr*[Title/Abstract] OR paediatr*[Title/Abstract] OR juvenile[Title/Abstract] OR young[Title/Abstract])                            | 1864117        |
| #8  | Search #6 or #7  | 166247         |
| #7  | Search "Asthma"[Mesh]  | 122204         |
| #6  | Search asthma[Title/Abstract]  | 140295         |
| #5  | Search #3 or #4  | 2189           |
| #4  | Search "Omalizumab"[Mesh]  | 1369           |
| #3  | Search (xolair[Title/Abstract] OR omalizumab[Title/Abstract])  | 1989           |

**Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane badań skuteczności praktycznej (ostatnie wyszukiwanie: 28.03.2019 r.)**

| Nr | Kwerenda  | Liczba trafień |
|----|---|----------------|
| #1 | (omalizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)  | 650            |
| #2 | MeSH descriptor: [Omalizumab] explode all trees   | 205            |
| #3 | #1 or #2  | 650            |
| #4 | (asthma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)  | 25867          |
| #5 | MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees   | 10870          |
| #6 | #4 or #5  | 25872          |
| #7 | (child* OR pediatr* OR paediatr* OR juvenile OR young):ti,ab,kw (Word variations have been searched)                            | 197599         |
| #8 | ("cross-sectional" OR retrospective OR observational OR cohort OR "case-control"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 256800         |
| #9 | #3 and #6 and #7 and #8, in Trials  | 31             |



## 13.2. Diagramy selekcji badań

### Badania skuteczności klinicznej i praktycznej

