



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland Sp. z o. o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o. o. 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o. o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACQ	kwestionariusz kontroli astmy (Asthma Control Questionnaire)
ACT	kwestionariusz oceny kontroli astmy (Asthma Control Test)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRI	zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (Asthma Deterioration-Related Incidents)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
ANAES	kryteria kontroli astmy wg French National Agency for Accreditation and Evaluation in Healthcare)
AQLQ	kwestionariusz jakości życia związanej z astmą (Asthma Quality of Life Questionnaire)
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMI	wskaźnik masy ciała (body mass index)
BDP	dipropionian beklometazonu
BRT	próba rozkurczowa (bronchial reversibility test)
BSC	najlepsza terapia standardowa (best standard care)
CACT	kwestionariusz oceny kontroli astmy (Childhood Asthma Control Test)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DPI	inhalator proszkowy
ECAP	Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FeNO	tlenek azotu w wydychanym powietrzu
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (forced expiratory volume in 1 second)
FVC	pojemność życiowa płuc (forced vital capacity)
GAR	Global Asthma Report
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GCP	dobra praktyka kliniczna (good clinical practice)
GETE	skala oceny skuteczności leczenia (Global Evaluation of Treatment Effectiveness)
GINA	Global Initiative for Asthma
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	jakość życia związana ze zdrowiem (Health Related Quality of Life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ICS	wziewne kortykosteroidy (inhaled corticosteroid)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	wskaźnik częstości występowania zdarzenia (incidence rate ratio)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention to treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LABA	długodziałający agonści receptorów β_2 (long acting beta agonist)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LOCF	analiza kowariancji z imputacją danych ostatnią obserwacją (last observation carried forward)

LTRA	leki modyfikujące leukotrieny (ang. leukotriene receptor antagonist)
LY	lata życia (life years)
mAbs	przeciwciała monoklonalne (ang. monoclonal antibodies)
MD	różnica średnich (mean difference)
MEM	model efektów mieszanych (mixed effect model)
mITT	zmodyfikowana analiza ITT (modified intention to treat)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OCS	doustne kortykosteroidy (oral corticosteroid)
OMA	omalizumab
OR	iloraz szans (odds ratio)
PEF	szczytowy przepływ wydechowy (peak expiratory flow)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PITT	primary intention to treat
PKB	produkt krajowy brutto
pMDI	inhalator ciśnieniowy z dozownikiem
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POChP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
ppb	liczba części na miliard
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie MZ z dnia 18.12.2013 r. ws sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie MZ z dnia 02.04.2012 r. ws minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (risk difference)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SABA	krótko działający agoniści receptorów β_2 (short acting beta agonist)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TASS	skala oceny objawów astmy (ang. Total Asthma Symptom Severity Score)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wersja 3.0. Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
Zmiana dawki ICS	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	44

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	44
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	47
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	51
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	58
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	60
6.4.	Komentarz Agencji	60
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	63
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	64
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	65
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	67
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	67
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	67
12.	Kluczowe informacje i wnioski	68
13.	Źródła.....	72
14.	Załączniki.....	74

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 03.08.2016 r.
PLA.4600.62.2016.8.KKU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Xolair (omalizumab)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xolair (Omalizumabum) roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 amp.-strzyk., EAN 5909990708406
 - Xolair (Omalizumabum) roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 amp.-strzyk. , EAN 5909990708376
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Wielka Brytania

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xolair, 1 ampułko-strzykawka z 0,5 ml roztworu zawierająca 75 mg omalizumabu, EAN 5909990708376 Xolair, 1 ampułko-strzykawka z 1 ml roztworu zawierająca 150 mg omalizumabu, EAN 5909990708406
Kod ATC	R03DX05
Substancja czynna	omalizumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem”
Dawkowanie	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. Na podstawie wyników tych oznaczeń każdorazowo można zastosować od 75 do 600 mg produktu leczniczego Xolair w 1 do 4 wstrzyknięciach.
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora FcεRI (receptor IgE o wysokim powinowactwie), w ten sposób zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej. Leczenie omalizumabem pacjentów z atopią spowodowało znaczne zmniejszenie liczby receptorów FcεRI na bazofilach.

Źródło: ChPL Xolair

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25.10.2005, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i starsi)</u> Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc (FEV1 <80%) jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.</p> <p><u>Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)</u> Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.</p>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	NIE

Źródło: ChPL Xolair

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p>	<p>Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Xolair (omalizumab) we wskazaniu; leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej ze środków publicznych, u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc FEV1 poniżej 80 % oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta 2.</p> <p>Rada proponuje utworzenie dla preparatu Xolair nowej grupy limitowej z proponowanym bezpłatnym poziomem odpłatności. Ze względu na niezakończony program badań Excels, którego wyniki wskazują na możliwość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia omalizumabem ze strony układu sercowo-naczyniowego a także ze strony ośrodkowego układu nerwowego, Rada proponuje ponowne rozpatrzenie zasadności stosowania tego produktu leczniczego za 3 lata. Rada proponuje RSS dalej idący niż zaproponowany przez wnioskodawcę.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W licznych badaniach klinicznych udokumentowano jego skuteczność w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w rozpatrywanej populacji pacjentów. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna a udokumentowane poważne działania niepożądane, nieliczne. Pomimo kosztu [redacted] zł za QALYG przy dodaniu omalizumabu do standardowej terapii, Rada uważa, że rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach a także pozytywny aspekt społeczny tego leczenia/obniżenia częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość urodzenia dziecka, możliwość zmniejszenia lub odstawienia glikokortykosteroidów i związane z tym un knięcie działań niepożądanych przy tym leczeniu/może być opłacalne dla płatnika publicznego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p>	<p>Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Xolair (omalizumab) we wskazaniu; leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej ze środków publicznych, u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne oraz u pacjentów, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc FEV1 poniżej 80 % oraz u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta 2.</p> <p>Rada proponuje utworzenie dla preparatu Xolair nowej grupy limitowej z proponowanym bezpłatnym poziomem odpłatności. Ze względu na niezakończony program badań Excels, którego wyniki wskazują na możliwość występowania działań niepożądanych w trakcie leczenia omalizumabem ze strony układu sercowo-naczyniowego a także ze strony ośrodkowego układu nerwowego, Rada proponuje ponowne rozpatrzenie zasadności stosowania tego produktu leczniczego za 3 lata. Rada proponuje RSS dalej idący niż zaproponowany przez wnioskodawcę.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W licznych badaniach klinicznych udokumentowano jego skuteczność w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w rozpatrywanej populacji pacjentów. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna a udokumentowane poważne działania niepożądane, nieliczne. Pomimo kosztu [redacted] zł za QALYG przy dodaniu omalizumabu do standardowej terapii, Rada uważa, że rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach a także pozytywny aspekt społeczny tego leczenia/obniżenia częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość urodzenia dziecka, możliwość zmniejszenia lub odstawienia glikokortykosteroidów i związane z tym un knięcie działań niepożądanych przy tym leczeniu/może być opłacalne dla płatnika publicznego.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 48/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/1 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J.45)”. Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W licznych badaniach klinicznych udokumentowano jego skuteczność w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w populacji pacjentów ujętej w kryteriach włączenia proponowanego programu lekowego. Terapia omalizumabem posiada zadowalający profil bezpieczeństwa. Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach, a także aspekt społeczny leczenia (zmniejszenie częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość zmniejszenia zużycia lub odstawienia glikokortykosterydów i związane z tym unknienie działań niepożądanych związanych z tym leczeniem) świadczą o tym, że refundowanie przedmiotowej technologii lekowej może być opłacalne z perspektywy społecznej. Z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka koszt za 1 QALYG (dodatkowy rok życia skorygowany o jakość) przy dodaniu omalizumabu do standardowej terapii wynosi ██████████ zł z perspektywy NFZ oraz ██████████ zł z perspektywy NFZ+pacjent. Wyniki te nie wskazują na opłacalność, jednak nie obejmują one perspektywy społecznej, uwzględniającej aspekt społeczny.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 49/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376; w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J.45)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Xolair, omalizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,5 ml, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708376 w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J.45)”.</p> <p>Omalizumab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w leczeniu IgE zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie, rekomendowanym przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe. W licznych badaniach klinicznych udokumentowano jego skuteczność w poprawie stanu klinicznego i jakości życia w populacji pacjentów ujętej w kryteriach włączenia proponowanego programu lekowego. Terapia omalizumabem posiada zadowalający profil bezpieczeństwa. Pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania tego preparatu w innych krajach, a także aspekt społeczny leczenia (zmniejszenie częstości hospitalizacji, możliwość powrotu do pracy zawodowej, możliwość zmniejszenia zużycia lub odstawienia glikokortykosterydów i związane z tym unknienie działań niepożądanych związanych z tym leczeniem) świadczą o tym, że refundowanie przedmiotowej technologii lekowej może być opłacalne z perspektywy społecznej. Z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka koszt za 1 QALYG (dodatkowy rok życia skorygowany o jakość) przy dodaniu omalizumabu do standardowej terapii wynosi ██████████ zł z perspektywy NFZ oraz ██████████ zł z perspektywy NFZ+pacjent. Wyniki te nie wskazują na opłacalność, jednak nie obejmują one perspektywy społecznej, uwzględniającej aspekt społeczny.</p>
<p>Stanowisko RK nr 84/2011 z dnia 26 września 2011 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10: J45)” przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Omalizumab jest jedynym skutecznym lekiem w populacji, do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie omalizumabu umożliwiło poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wąskiej grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia omalizumabem jest względnie bezpieczna i jest rekomendowana przez międzynarodowe i polskie towarzystwa alergologiczne. Pomimo braku wiarygodnego oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu, wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych, jak również rekomendacje dotyczące finansowania omalizumabu w innych krajach pozwalają wnioskować, że stosowanie omalizumabu w ściśle wyselekcjonowanej grupie pacjentów, zgodnie z kryteriami kwalifikacji do opiniowanego programu, może być opłacalne dla płatnika publicznego.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTM nr 69/2011 z dnia 26 września 2011 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10: J45) przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do argumentów podanych przez Radę Konsultacyjną w stanowisku Rady.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Xolair 75 mg - █████ zł Xolair 150 mg – █████ zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca, 1102.0 Omalizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) pacjenci od 6 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg aktualnych wytycznych GINA) z alergią na alergeny całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE;</p> <p>2) konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów (u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej >1000 mcg, u dzieci 6 i <12 lat >400 mcg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę (długo działający agonista receptora β-2 adrenergicznego lub modyf kator leukotrienów lub pochodna teofiliny);</p> <p>3) całkowite stężenie IgE w surowicy 30-1500 IU/ml, jeśli, biorąc pod uwagę masę ciała pacjenta, możliwe jest ustalenie dawki omalizumabu zgodnej z tabelą dawkowania;</p> <p>4) stwierdzenie jednoznacznej reaktywności <i>in vitro</i> (RAST) na alergeny całoroczne u pacjentów z całkowitym stężeniem IgE w surowicy poniżej 76 j.m./ml;</p> <p>5) spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów:</p> <p>a) objawy niekontrolowanej astmy (brak kontroli astmy w kwestionariuszu kontroli astmy ACQ >1.5 pkt),</p> <p>b) 2 lub więcej epizodów zaostrzeń w roku wymagających stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub zwiększania ich dawki na okres dłuższy niż 3 dni lub wymagających stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów w nebulizacji >2000 mcg/d w przeliczeniu na BUD,</p> <p>c) hospitalizacja lub leczenie w ramach Szpitalnego Oddziału Ratunkowego lub konieczność wentylacji mechanicznej w ciągu ostatnich 12 miesięcy z powodu zaostrzenia astmy,</p> <p>d) utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (FEV1 <60% w.n. lub najlepszego wyniku po odstawieniu B2 mimetyków) u chorych \geq 12 r.ż., u dzieci w wieku poniżej 12 lat dopuszcza się brak wyniku spirometrii,</p> <p>e) pogorszenie jakości życia z powodu astmy (średnia punktów w teście kontroli jakości życia chorego na astmę mini-AQLQ < 5,0 punktów lub odpowiednio, w grupie wiekowej 6-11 lat, mini p-AQLQ < 5,0 punktów);</p>

	7) masa ciała 20-150 kg; 8) niepalenie tytoniu; 9) wykluczenie innych mechanizmów (chorób współistniejących) powodujących ciężki przebieg astmy innych niż reakcja organizmu na całoroczne alergeny wziewne, z wyłączeniem: choroby dróg oddechowych wynikającej z nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSAIDs Exacerbated Respiratory Disease, NERD/astma aspirynowa); nieinwazyjnej aspergilozy oskrzelowo-płucnej, o ile istnieją kliniczne dowody na to, że alergia istotnie wpływa na ciężki przebieg astmy; przewlekłego zapalenia zatok obocznych nosa.
Uwagi analityków	Kluczową zmianą wprowadzoną przez nowy program lekowy jest objęcie leczeniem pacjentów w wieku 6-11 lat.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy zgodne z wnioskowanym wskazaniem. Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Aktualnie wnioskodawca nie zaproponował RSS. We wniosku z 2012 r. wnioskodawca składał propozycję RSS.

3.2. Problem zdrowotny

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 cysteininowych, 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 wyzwaniu objawów choroby [Kupryś-Lipińska i in. 2015]

Epidemiologia

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

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 [Kupryś-Lipińska i in. 2015].

Etiologia i patogeneza

Przewlekły stan zapalny oskrzeli (przede wszystkim nacieki eozynofili, mastocytów, limfocytów T) powoduje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność. Ograniczenie przepływu powietrza wynika ze:

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

Główne czynniki ryzyka zachorowania na astmę dzieli się na czynniki osobnicze (predyspozycje genetyczne, płeć żeńska u dorosłych oraz płeć męska u dzieci, rasa czarna, otyłość) oraz czynniki środowiskowe (alergeny, czynniki zawodowe o działaniu uczulającym, dym tytoniowy, wirusowe zakażenia układu oddechowego, środowisko życia, status ekonomiczno-społeczny, dieta).

Do czynników wyzwalających napady i zaostrzenia astmy lub powodujących ich utrzymywanie się zaliczane są: alergeny, zanieczyszczenia powietrza, zakażenia układu oddechowego, wysiłek fizyczny, bardzo silne emocje, zmiany pogody, szczególne pokarmy (w tym dodatki do żywności), leki (β -bloker, kwas acetylosalicylowy i niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne), dym tytoniowy.

Klasyfikacja

Tabela 6. Podział astmy ze względu na stopień kontroli choroby (wg GINA)

Kryterium	Stopnie kontroli astmy		
	Astma kontrolowana muszą być spełnione wszystkie kryteria	Astma częściowo kontrolowana musi być spełnione ≥ 1 kryterium w ≥ 1 tygodniu	Astma niekontrolowana
objawy dzienne	nie częściej niż 2 razy w tygodniu	częściej niż 2 razy w tygodniu	≥ 3 kryteria astmy częściowo kontrolowanej spełnione w którymkolwiek tygodniu
ograniczenie aktywności życiowej	nie ma	jakikolwiek	
objawy nocne, przebudzenie	nie występują	Jakikolwiek	
potrzeba leczenia doraźnego	nie częściej niż 2 razy w tygodniu	częściej niż 2 razy w tygodniu	
czynność płuc (PEF lub FEV ₁)	prawidłowa	<80% wn. lub wm.	
zaostrzenia	nie występują	częściej niż raz w roku*	1 w którymkolwiek tygodniu*

* każdy tydzień z zaostrzeniem astmy uznaje się za tydzień z astmą niekontrolowaną.
wm. – wartość maksymalna u chorego, wn. – wartość niezależna.

Tabela 7. Klasyfikacja ciężkości astmy (dotyczy jedynie chorych przez rozpoczęciem leczenia)

Stopień ciężkości	Objawy dzienne	Objawy nocne	Czynność płuc	
			PEF lub FEV ₁	Zmienność PEF
Stopień 1 – astma sporadyczna	<ul style="list-style-type: none"> • <1 raz w tygodniu • zaostrzenie krótkotrwałe 	≤ 2 razy w miesiącu	$\geq 80\%$	<20%
Stopień 2 – astma przewlekła lekka	<ul style="list-style-type: none"> • > 1 raz w tygodniu, ale < 1 raz dziennie • zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność 	>2 razy w tygodniu	$\geq 80\%$	20-30%
Stopień 3 – astma przewlekła umiarkowana	<ul style="list-style-type: none"> • codzienne • konieczność inhalacji krótko działającego B2-mimetyku codzienne • zaostrzenia mogą zaburzać sen i utrudniać dzienną aktywność 	>1 raz w tygodniu	60-80%	>30%
Stopień 4 – astma	<ul style="list-style-type: none"> • codzienne • częste zaostrzenia 	częste	$\leq 60\%$	>30%

przewlekła ciężka	• ograniczenie aktywności fizycznej			
-------------------	-------------------------------------	--	--	--

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.

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.

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

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

*u chorych z zaostrzeniami w wywiadzie

GKS – glikokortykosteroid, LABA – długo działający β_2 -mimetyk (wziewny), LTRA – antagonist receptorów leukotrienowych

W leczeniu przewlekłym do leków kontrolujących przebieg choroby zaliczają się:

- długo działające β_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 β_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 β_2 -mimetyków wziewnych: salbutamol, fenoterol, formoterol, terbutalina;
- podanie krótko działających wziewne 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).

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, nieleczonej lub źle leczonej jest postępujące i nieodwracalne ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe.

Źródło: raport AOTM-OT-4351-2/2012, Szczeklik 2015

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac wystąpiono do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 16 września 2016 r. uzyskano dwie opinie, jednak żadna z nich nie została dopuszczona z uwagi na konflikt interesów.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse - www.guidelines.gov

- The National Institute for Health and Care Excellence - www.nice.org.uk
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - www.sign.ac.uk
- Guidelines International Network - www.g-i-n.net

Wykorzystano również wyniki wyszukiwania rekomendacji przeprowadzonych przez wnioskodawcę.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.08.2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje																		
GINA 2016	<p>Ciężka astma wymaga leczenia według 4. lub 5. stopnia terapii w celu utrzymania kontroli objawów.</p> <p>STOPIEŃ 4. — małe dawki kortykosteroidów wziewnych z formoterolem w jednym inhalatorze w leczeniu podtrzymującym i doraźnym lub średnie dawki kortykosteroidów wziewnych/LABA w leczeniu podtrzymującym i SABA na żądanie <i>Inne opcje:</i> tiotropium w inhalatorze u pacjentów ≥ 12 lat z zaostrzeniami w historii; duże dawki kortykosteroidów wziewnych/LABA, ale obserwuje się więcej działań niepożądanych, a dodatkowe korzyści są niewielkie; dodatkowy lek kontrolujący, na przykład LTRA lub teofiliny o powolnym uwalnianiu (u dorosłych) <i>Dzieci (6–11 lat):</i> skierowanie chorego do specjalisty</p> <p>STOPIEŃ 5. — skierowanie chorego do specjalisty w celu dalszej diagnostyki i zastosowania dodatkowego leczenia Dodatkowe leczenie obejmuje tiotropium w inhalatorze u pacjentów z zaostrzeniami w historii (wiek ≥ 12 lat), anti-IgE (omalizumab) w przypadku ciężkiej astmy alergicznej oraz mepolizumab (anty-IL5) w ostrej astmie eozynofilowej (wiek ≥ 12 lat) Wyniki leczenia mogą ulec poprawie, jeśli terapia prowadzona jest w oparciu o wyniki (cytologiczne) płwociny, w przypadku dostępności tego badania. <i>Inne opcje:</i> niektórzy chorzy mogą odnieść korzyści z zastosowania małych dawek kortykosteroidów doustnych, pojawiają się jednak długotrwałe ogólnoustrojowe działania niepożądane</p>																		
NACA 2015	<p>W leczeniu astmy trudnej w leczeniu lub jako leczenie dodatkowe w przypadku ciężkiej postaci astmy obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • omalizumab • leki antycholinergiczne rozszerzające oskrzela (bromek ipratropium, tiotropium) • siarczan magnezu • teofilina (aminofilina, teofilina). <p>Leczenie omalizumabem może być rozważane u dorosłych i nastolatków z ciężką postacią astmy alergicznej (np. częste hospitalizacje w wywiadzie lub cykle terapii doustnymi kortykosterydami pomimo dobrej adherencji i poprawnego użycia inhalatora oraz stosowania wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów/LABA).</p>																		
ERS/ATS 2014	<p>U pacjentów z ciężką postacią astmy alergicznej zaleca się udział w badaniu klinicznym z wykorzystaniem omalizumabu u dorosłych (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów) i u dzieci (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów).</p> <p>Dorośli i dzieci ≥ 6 roku życia powinni mieć potwierdzoną IgE-zależną astmą alergiczną, która nie poddaje się leczeniu pomimo adekwatnej terapii farmakologicznej i niefarmakologicznej oraz unikania alergenów.</p> <p>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 omalizumabu jest mało prawdopodobne.</p> <p>Wśród innych leków stosowanych w terapii ciężkiej postaci astmy wymienia się: metotreksat, antybiotyki makrolidowe, leki przeciwgrzybicze, termoplastykę oskrzeli.</p>																		
SIGN/BTS 2014	<p>Omalizumab może być podawany w 5. stopniu leczenia u dorosłych i dzieci >5 lat z ciężką astmą alergiczną (u pacjentów przyjmujących wysokie dawki ICS i LABA, którzy mają ograniczone funkcje płuc oraz mają częste ataki astmy).</p>																		
NHLBI 2012	<p>Zalecenia dla osób 5-11 roku życia w terapii utrzymującej się mimo leczenia astmy</p> <table border="1" data-bbox="357 1809 1407 2024"> <thead> <tr> <th></th> <th>Krok 2</th> <th>Krok 3</th> <th>Krok 4</th> <th>Krok 5</th> <th>Krok 6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leczenie preferowane</td> <td>Niskie dawki ICS</td> <td>Niskie dawki ICS + LTRA lub LTRA, teofilina</td> <td>Średnie dawki ICS + LABA</td> <td>Wysokie dawki ICS + LABA</td> <td>Wysokie dawki ICS + LABA + doustne kortykosteroidy</td> </tr> <tr> <td>Leczenie alternatywne</td> <td>Kromoglikan, LTRA, teofilina</td> <td>LUB Średnie</td> <td>Średnie dawki ICS + LTRA lub</td> <td>Wysokie dawki ICS + LTRA lub</td> <td>Wysokie dawki ICS + LTRA lub teofilina + doustne</td> </tr> </tbody> </table>		Krok 2	Krok 3	Krok 4	Krok 5	Krok 6	Leczenie preferowane	Niskie dawki ICS	Niskie dawki ICS + LTRA lub LTRA, teofilina	Średnie dawki ICS + LABA	Wysokie dawki ICS + LABA	Wysokie dawki ICS + LABA + doustne kortykosteroidy	Leczenie alternatywne	Kromoglikan, LTRA, teofilina	LUB Średnie	Średnie dawki ICS + LTRA lub	Wysokie dawki ICS + LTRA lub	Wysokie dawki ICS + LTRA lub teofilina + doustne
	Krok 2	Krok 3	Krok 4	Krok 5	Krok 6														
Leczenie preferowane	Niskie dawki ICS	Niskie dawki ICS + LTRA lub LTRA, teofilina	Średnie dawki ICS + LABA	Wysokie dawki ICS + LABA	Wysokie dawki ICS + LABA + doustne kortykosteroidy														
Leczenie alternatywne	Kromoglikan, LTRA, teofilina	LUB Średnie	Średnie dawki ICS + LTRA lub	Wysokie dawki ICS + LTRA lub	Wysokie dawki ICS + LTRA lub teofilina + doustne														

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje				
	dawki ICS teofilina teofilina kortykosteroidy				
	Rozważyć odczulanie podskórne u pacjentów z uporczywą astmą alergiczną				
	Zalecenia dla osób ≥ 12 roku życia w leczeniu utrzymującej się mimo leczenia astmy				
	Krok 2	Krok 3	Krok 4	Krok 5	Krok 6
Leczenie preferowane	Niskie dawki ICS	Niskie dawki ICS + LABA lub Średnie dawki ICS	Średnie dawki ICS + LABA	Wysokie dawki ICS + LABA Oraz	Wysokie dawki ICS + LABA + doustne kortykosteroidy Oraz
Leczenie alternatywne	Kromogl kan, LTRA, teofilina	Niskie dawki ICS + LTRA lub teofilina lub zileuton	Średnie dawki ICS + LTRA lub teofilina lub zileuton	Rozważyć omalizumab u pacjentów, którzy mają alergię	Rozważyć omalizumab u pacjentów, którzy mają alergię
	Rozważyć odczulanie podskórne u pacjentów z uporczywą astmą alergiczną				
CTS 2012	SABA są zalecane w celu ulżenia objawom. Osoby w wieku 12 lat i starszą z astmą umiarkowaną do ciężkiej (zwłaszcza ci, którzy są podatni na zaostrzenia i mają słabą kontrolę choroby), którzy przyjmują ICS / LABA zarejestrowane również do stosowania w przerywaniu objawów mogą być stosowane. LTRA są lekami drugiego rzutu w monoterapii w łagodnym astma. Jeśli astma nie jest wystarczająco kontrolowana przez małych dawek kortykosteroidów wziewnych, dodatkowe leczenie powinno być brane pod uwagę. U dzieci ≥ 6 lat powinno zmienić terapię ICS do średniej dawki przed dodaniem terapii wspomagającej, takiej jak LABA lub LTRA. U dzieci w wieku 12 lat w wieku lat i u dorosłych, LABA należy najpierw rozważyć jako terapię wspomagającą. LABA należy stosować tylko w połączeniu z ICS. Zwiększenie ICS do dawki średniej lub dodanie LTRA są trzeciej linią leczenia. Teofilina może być uważana za czwartą linię leczenia u dorosłych. Ciężka niekontrolowana astma może wymagać dodatkowego leczenia prednizonem. Omalizumab może być stosowany u osób powyżej 12 roku życia z astmą alergiczną pomimo przyjmowania wysokich dawek ICS oraz odpowiedniej terapii dodatkowej z lub bez prednizonu				

Wytyczne GINA nie podają wprost informacji o możliwości zastosowania omalizumabu w populacji dzieci od 6 do 12 rż. Wytyczne europejskie ERS/ATS zalecają uczestnictwo dzieci w badaniu klinicznym natomiast brytyjskie SIGN/BTS rekomendują stosowanie omalizumabu u pacjentów powyżej 5 rż. Wytyczne amerykańskie NHLBI i kanadyjskie CTS wspominają jedynie o stosowaniu omalizumabu w populacji pacjentów powyżej 12 rż. W australijskich wytycznych NACA brak jest informacji o stosowaniu omalizumabu w populacji poniżej 12 rż.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 16 września 2016 r. uzyskano dwie opinie, jednak żadna z nich nie została dopuszczona z uwagi na konflikt interesów.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Z 2016 r. poz. 79), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje zamieszczone w Załączniku 1.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Optymalna standardowa terapia, w której skład wchodzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wziewne kortykosteroidy: beklometazon, budezonid, cyklezonid, flutykazon, mometazon, - inne kortykosteroidy: metyloprenizolon, triamcynolon, - leki beta-2-adrenergiczne (produkty jednoskładnikowe i złożone z kortykosteroidami): fenoterol, formoterol, salbutamol, salmeterol, beklometazon + formoterol, budezonid + formoterol, propionian flutykazonu + salmeterol, - leki antycholinergiczne (produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi): bromek ipratropium, bromek ipratropium + fenoterol, - kromony: kromoglikan sodu, - teofilina, - antagoniści receptorów leukotrienowych: montelukast. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aktualne wytyczne GINA, 2. Dostępne dane z randomizowanych badań klinicznych, 3. Dane dotyczące leków finansowanych w Polsce z budżetu państwa 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poprawnie dobrany komparator, właściwe uzasadnienie. 2. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych 3. Spójność wyboru komparatorów w poszczególnych analizach zachowana

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy deklarowanym przez wnioskodawcę jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa omalizumabu w ciężkiej astmie alergicznej IgE zależnej w ramach programu lekowego. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICO.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci powyżej 6 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową, pomimo stosowania wysokich dawek ICS (u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i więcej >1000 µg, u dzieci powyżej 6 i <12 lat >400 µg dipropionianu beklometazonu na dobę lub innego wziewnego glikokortykosteroidu w dawce równoważnej) w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę	niespełnienie kryteriów włączenia	Kryteria włączenia mniej szczegółowe niż przedstawione w projekcie programu lekowego. Brak kryteriów wykluczenia zgodnych z zawartymi w programie lekowym.
Interwencja	omalizumab podawany zgodnie z ChPL stosowany jako leczenie wspomagające standardową terapię medyczną	niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag.
Komparatory	optymalna standardowa terapia medyczna (opisana szczegółowo w APD wnioskodawcy)	niespełnienie kryteriów włączenia	Wybór komparatora poprawny.
Punkty końcowe	częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy, częstość ciężkich zaostrzeń astmy, ocena kontroli objawów choroby, jakość życia, zmiana parametrów czynnościowych płuc, odpowiedź na leczenie, częstość nieplanowych hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym, zużycie leków ratunkowych, inne odnalezione w badaniach klinicznych ocena bezpieczeństwa na podstawie raportowanych w badaniach wszystkich zdarzeń niepożądanych	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	Punkty końcowe poprawne, zgodne z kryteriami oceny skuteczności i monitorowania w programie lekowym.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych badania opublikowane w formie pełnotekstowej,	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2010 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) raporty badań klinicznych listy do redakcji	Brak uwag.
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline, Embase i Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 24.11.2015.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji oraz metodologii badań. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 11 sierpnia.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 5 badań porównujących omalizumab z placebo i BSC (Chanez 2010, Lanier 2009/Kulus 2010, EXTRA, INNOVATE, PROSE) i badań porównujących omalizumab z placebo (Hoshino 2012, ETOPA, EXALT, QUALITX).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Interwencja (I) i komparator (K)	Populacja i kryteria włączenia
Chanez 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma SAS	wieloośrodkowe (6), Francja N=31 Okres obserwacji: 16 tyg. Badanie RCT, DB Podtyp AOTM: IIA Hipoteza: superiority Typ analizy: ITT Jadad: 5	I: omalizumab (dawkowanie zgodnie z ChPL) + BSC (20) K: placebo + BSC (11)	Populacja: – pacjenci (≥ 18 lat) z przewlekłą, ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, ciężka, przewlekła, niekontrolowana astma alergiczna, FEV₁ < 80% wartości należnej, częste dzienne objawy (≥ 4 dni w tygodniu) lub wybudzenia nocne (≥ 1 tygodniowo), wielokrotne ciężkie zaostrzenia astmy (≥ 2), ciężkie zaostrzenia astmy wymagające niezaplanowanych interwencji medycznych systemowymi kortykosteroidami lub hospitalizacji/wizyty na oddziale ratunkowym w poprzednim roku, stosowanie wysokich dawek ICS (> 1000 µg dipropionianu beklometazonu lub równoważnika) i LABA, alergia na całoroczny alergen (dodatni test skórny punktowy lub reaktywność in vitro na alergen, test radioalergosorpcji), całkowity poziom IgE w surowicy ≥ 30 i ≤ 700 IU/ml
Hoshino 2012 <u>Źródło finansowania:</u> -	jednoośrodkowe, Japonia N=30 Okres obserwacji: 8 tyg. - faza wstępna. 16 tyg. - faza randomizowana Badanie RCT, OL Podtyp AOTM: IIA Hipoteza: superiority Typ analizy: ITT Jadad: 2	I: omalizumab 150-300 mg co 4 tyg. lub 225-375 mg co 2 tyg. (>0,016 mg/kg/IgE) + BSC (14) K: BSC (16)	Populacja: – pacjenci (20-75 lat) z przewlekłą, ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek 20-75 lat, ciężka astma alergiczna z objawami, niekontrolowana pomimo stosowania wysokich dawek ICS + LABA, ≥ 1 wybudzenie nocne w tygodniu oraz dzienne objawy wymagające zastosowania leków ratunkowych ≥ 2 razy w tygodniu, dodatni wynik testu skórno-punktowego dla ≥ 1 całorocznego alergenu (alergeny sierści kota, psa, roztoczy kurzu), całkowity poziom IgE w surowicy ≥ 30 i ≤ 700 IU/ml, odwracalność FEV₁ ≥ 12% po inhalacji 200 µg salbutamolu, spadek o 20% FEV₁ spowodowany metacholiną < 8 mg/ml (próba prowokacyjna z metacholiną), stosowanie ≥ 400 µg flutykazonu lub odpowiednika i LABA przez 8 tygodni,

<p>Lanier 2009 Kulus 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p>wieloośrodkowe (90), międzynarodowe (Argentyna, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Polska, Afryka Płd., USA)</p> <p>N=246 (subgrupa z ciężką astmą), przy czym w populacji mITT 235</p> <p>Okres obserwacji: 8 tyg. - faza wstępna, 52 tyg. - faza randomizowana (24 tyg. faza stałej dawki ICS + 28 tyg. faza dopasowania dawki ICS)</p> <p>Badanie RCT, DB</p> <p>Podtyp AOTM: IIA</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Typ analizy: mITT (pacjenci pochodzący z Unii Europejskiej po wykluczeniu pacjentów z ośrodków, które nie spełniały zasad GCP)</p> <p>Jadad: 5</p>	<p>I: omalizumab 75-375 mg co 2 lub 4 tyg. + BSC (159) K: placebo + BSC (76)</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci (6-12 lat) z umiarkowaną do ciężkiej niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną do analizy włączono jedynie wyniki subgrupy pacjentów z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 6-12 lat, • umiarkowana do ciężkiej astma alergiczna, niedostatecznie kontrolowana pomimo stosowania co najmniej średnich dawek ICS (≥ 200 μg propionianu flutykazonu lub odpowiednika), do analizy włączono jedynie subgrupę z ciężką astmą niedostatecznie kontrolowaną pomimo stosowania wysokich dawek ICS (≥ 500 μg propionianu flutykazonu lub odpowiednika), • występowanie dziennych lub nocnych objawów astmy, • wzrost FEV₁ $\geq 12\%$ po 4 wziewach (4 x 100 μg) lub nebulizacji do 5 mg a buterolu, • historia zaostrzeń (≥ 2 w ciągu roku, ≥ 3 w ciągu 2 lat lub ≥ 1 ciężkie zaostrzenie wymagające hospitalizacji w roku poprzedzającym włączenie do badania), • waga 20-150 kg, • całkowity poziom IgE w surowicy 30-1300 IU/ml, • dodatni wynik testu skórno punktowego dla co najmniej 1 całorocznego alergenu i/lub pozytywny test radioalergosorpcji
<p>ETOPA</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p>wieloośrodkowe (49), międzynarodowe (Francja, Niemcy, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka Brytania)</p> <p>N=164 (subgrupa z ciężką astmą)</p> <p>Okres obserwacji: 4 tyg. - faza wstępna, 52 tyg. - faza randomizowana</p> <p>Badanie RCT, OL</p> <p>Podtyp AOTM: IIA</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Typ analizy: ITT</p> <p>Jadad: 1</p>	<p>I: omalizumab 150-375 mg co 2 lub 4 tyg.+ BSC (115) K: BSC (49)</p>	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci (12-75 lat) z przewlekłą, umiarkowaną do ciężkiej, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną, do analizy włączono jedynie wyniki subgrupy pacjentów z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną, astmą alergiczną <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 12-75 lat, • przewlekła (> 2 lata), umiarkowana do ciężkiej alergiczna astma (wg wytycznych NHLBI), do analizy włączeni jedynie pacjenci z ciężką astmą, • astma niedostatecznie kontrolowana (≥ 1 wizyta na oddziale ratunkowym/hospitalizacja i ≥ 1 przypadek użycia dodatkowych OCS z powodu astmy w ostatnim roku), • odwracalność FEV₁ $\geq 12\%$ 30 minut po inhalacji 200 μg salbutamolu (dawka do 400 μg podawana za pomocą inhalatora lub do 5 mg podawana za pomocą nebulizatora), • przyjmowanie ≥ 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ (wiek < 18 lat) lub ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{d}$ (dorośli) dipropionianu beklometazonu lub odpowiednika, do analizy włączeni jedynie pacjenci przyjmujący > 1000 $\mu\text{g}/\text{d}$ BDP, • dodatni wynik testu skórno punktowego dla co najmniej 2 klinicznie istotnych antygenów, • całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml

<p>EXALT <u>Źródło finansowa:</u> <u>nia:</u> Novartis Pharma AG</p>	<p>wieloośrodkowe (106), międzynarodowe (14) N=404 Okres obserwacji: 32 tyg. Badanie RCT, OL Podtyp AOTM: IIA Hipoteza: superiority Typ analizy: mITT (wszyscy randomizowani pacjenci, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik oceny skuteczności) Jadad: 3</p>	<p>I: omalizumab 75-300 mg co 4 tyg. lub 225-375 mg co 2 tyg. + BSC (271) K: BSC (133)</p>	<p>Populacja: – pacjenci (12-75 lat) z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 12-75 lat, • przewlekła, ciężka astma alergiczna, • ≥ 2 ciężkie zaostrzenia astmy (wymagające leczenia systemowymi kortykosteroidami) pomimo stosowania $\geq 800 \mu\text{g}$ BDP lub odpowiednika i LABA w ciągu 3 lat przed włączeniem do badania, • ≥ 1 ciężkie zaostrzenie astmy w ciągu poprzedniego roku, • waga 20-150 kg, • całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml, • dodatni wynik testu skórno punktowego lub testu radioalergosorpcji dla co najmniej jednego całorocznego alergenu, • odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ w ciągu 30 min. od zastosowania 2-4 x 100 μg salbutamolu, • FEV1 40-80% wartości należnej, • pacjenci mogli przyjmować leki przeciwastmatyczne (np. OCS, teofilinę, antyleukotreiny, kromony), jeżeli podawanie było stabilne > 4 tyg. przed randomizacją, dozwolone także było stosowanie LABA jako leków ratunkowych
<p>EXTRA <u>Źródło finansowa:</u> <u>nia:</u> Genentech, Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>wieloośrodkowe (197), USA, Kanada N=850 Okres obserwacji: 4 tyg. - faza wstępna, 48 tyg. - faza randomizowana Badanie RCT, DB Podtyp AOTM: IIA Hipoteza: superiority Typ analizy: ITT Jadad: 5</p>	<p>I: omalizumab >0,008 mg/kg/IgE co 2 tyg. lub >0,016 mg/kg/IgE co 4 tyg. + BSC (427) K: placebo + BSC (421)</p>	<p>Populacja: – pacjenci (12-75 lat) z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 12-75 lat, • przewlekła, ciężka astma (> 1 rok), • astma niedostatecznie kontrolowana pomimo terapii wysokimi dawkami ICS i LABA (z/bez dodatkowych leków kontrolujących astmę), • ≥ 1 nocne wybudzenie w tygodniu, • dzienne objawy wymagające zastosowania leków ratunkowych ≥ 2 dni w tygodniu w ciągu 4 tyg. poprzedzających włączenie do badania oraz 2 następujących po sobie tyg. w ciągu 4 tyg. przed randomizacją, • ≥ 1 zaostrzenie astmy w ciągu ostatniego roku (definiowane jako nasilenie objawów astmy wymagające podania systemowych kortykosteroidów), • stosowanie $\geq 500 \mu\text{g}$ flutykazonu (inhalator suchego proszku) 2 razy dziennie lub odpowiednika oraz LABA (salmeterol 50 μg BID lub formoreol 12 μg BID) przez ≥ 8 tyg. przed włączeniem do badania, • dodatni wynik testu skórno punktowego lub testu radioalergosorpcji dla istotnego aeroalergenu udokumentowany 12 miesięcy przed włączeniem do badania, • FEV1 40-80% wartości należnej, • całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml, • waga 30-150 kg

INNOVATE <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG	wieloośrodkowe (108), międzynarodowe (14) N=482 Okres obserwacji: 8 tyg. - faza wstępna, 28 tyg. - faza randomizowana, 16 tyg. - faza przedłużona Badanie RCT,DB Podtyp AOTM: IIA Hipoteza: superiority Typ analizy: PITT (po randomizacji wprowadzono zmiany do protokołu, które skutkowały usunięciem z badania 13% pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia) Jadad: 5	I: omalizumab >0,016 mg/kg/IgE + BSC (209) K: placebo + BSC (210)	Populacja: – pacjenci (12-75 lat) z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek 12-75 lat, dodatni wynik testu skórno punktowego na ≥ 1 aeroalergen, całkowity poziom IgE w surowicy ≥ 30 i ≤ 700 IU/ml, ciężka przewlekła astma wymagająca regularnego stosowania ≥ 1000 $\mu\text{g/d}$ BDP lub odpowiednika oraz LABA, FEV1 $\geq 40\%$ i $\leq 80\%$ wartości należnej i obecne objawy astmy, odwracalność FEV1 $\geq 12\%$ 30 minut po inhalacji do 400 μg salbutamolu lub nebulizacji do 5 mg salbutamolu, ≥ 2 zaostrzenia astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów lub 1 ostre zaostrzenie (definiowane jako spadek PEF/FEV1 $< 60\%$ wartości należnej, wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów) prowadzące do hospitalizacji lub leczenia na oddziale ratunkowym w ciągu ostatniego roku, pomimo stosowania wysokich dawek ICS oraz LABA, przyjmowanie dodatkowych leków, w tym teofiliny, antyleukotrienów, doustnych $\beta 2$-antagonistów, regularnie przez > 4 tyg. przed randomizacją było dozwolone, podtrzymujące OCS (≤ 20 mg/d) dozwolone, jeżeli w przeciągu ostatniego roku wystąpiło co najmniej 1 zaostrzenie astmy
PROSE <u>Źródło finansowania:</u> National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Novartis, GlaxoSmithKline	wieloośrodkowe, USA N=513 Okres obserwacji: 16-36 tyg. - faza wstępna, 16 tyg. - faza randomizowana Badanie RCT, DB Podtyp AOTM: IIA Hipoteza: superiority Typ analizy: mITT (randomizowani pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie i dla których dostępny był co najmniej jeden wyn k skuteczności) Jadad: 4	I: omalizumab + BSC (278) do analizy włączono jedynie 145 pacjentów z grupy leczonych terapią w stopniu 5 wg EPR-3 K: placebo + BSC (97), ICS + BSC (138) do analizy włączono jedynie 50 pacjentów z grupy placebo + BSC leczonych terapią w stopniu 5 wg EPR-3	Populacja: – pacjenci (6-17 lat) z astmą alergiczną, do analizy włączeni jedynie pacjenci z ciężką astmą leczeni terapią w stopniu 5 wg EPR-3 Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek 6-17 lat, astma alergiczna, diagnoza astmy postawiona co najmniej rok przed włączeniem do badania; w przypadku pacjentów, u których astmę zdiagnozowano w przeciągu poprzedzającego roku, potwierdzone występowanie objawów astmy przez co najmniej rok przed włączeniem do badania, waga oraz całkowity poziom IgE surowicy mieszczący się w zakresie tabeli dawkowania omalizumabu, dodatni wynik testu skórno punktowego na co najmniej 1 alergen całoroczny, ≥ 1 zaostrzenie astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacja w ciągu ostatniego roku, uczęszczanie do szkoły, ubezpieczenie obejmujące standardowe leki, zamieszkanie w wyznaczonych obszarach miejskich o niskich dochodach na mieszkańca

QUALITX <u>Źródło</u> <u>finansowa</u> <u>nia:</u> -	wieloośrodkowe, Brazylia N=116 Okres obserwacji: 20 tyg. Badanie RCT, OL Podtyp AOTM: IIA Hipoteza: superiority Typ analizy: ITT Jada: 2	I: omalizumab 150-375 mg co 2 lub 4 tyg. + BSC (78) K: BSC (38)	Populacja: – pacjenci (12-75 lat) z ciężką, niedostatecznie kontrolowaną astmą alergiczną Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • ciężka, przewlekła, niedostatecznie kontrolowana astma pomimo stosowania wysokiej dawki ICS (≥ 500 $\mu\text{g/d}$ flutykazonu lub odpowiedn ka) i LABA, • wiek 12-75 lat, • waga 20-150 kg, • całkowity poziom IgE w surowicy 30-700 IU/ml, • dodatni wynik testu skórno punktowego na ≥ 1 aeroalergen
--	--	---	--

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy włączono 9 badań randomizowanych, w tym 5 podwójnie zaślepionych (*Chanez 2010, Kulus 2010, EXTRA, INNOVATE, PROSE*) i 4 *open label* (*Hoshino 2012, ETOPA, EXALT, QUALITX*).

Badanie ETOPA ocenione zostało na 1 punkt w skali Jadad, badania Hoshino 2012 i QUALITX na 2 punkty, badanie PROSE na 4 punkty, badania Chanez 2010, Kulus 2010, EXTRA i INNOVATE na 5 punktów, badanie EXALT na 3 punkty.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Fragmenty z AKL wnioskodawcy (s. 144-146):

- Cztery badania zostały przeprowadzone metodą próby otwartej – Hoshino 2012, ETOPA, EXALT, QUALITX. Brak zaślepienia w badaniach mógł wpłynąć na uzyskane wyniki, szczególnie w odniesieniu do subiektywnych punktów końcowych.
- We wszystkich badaniach, jako interwencję pacjenci otrzymywali omalizumab i BSC a jako komparator placebo/brak omalizumabu i BSC. Dawka omalizumabu dostosowywana była w oparciu o poziom IgE oraz masę ciała pacjenta (dawkowanie szerzej opisane w Analizie Problemu Decyzyjnego).
- Badania oceniano za pomocą skali Jadad. Badanie PROSE otrzymało 4 punkty, a obniżona ocena wynikała z wątpliwości, co do poprawności przeprowadzenia zaślepienia (badanie opisano jako wykonane metodą podwójnie ślepej próby, jednak pielęgniarki podające omalizumab i placebo znały przynależność pacjentów do poszczególnych grup; podkreślono, że nie odgrywały one dalszej roli w badaniu). Badanie EXALT otrzymało 3 punkty, a niższa nota wynikała z braku zaślepienia. Badania Hoshino 2012 i QUALITX uzyskały po 2 punkty w skali Jadad, a niższa ocena wynikała z braku zaślepienia oraz braku opisu metody randomizacji. Najniższą ocenę (1 punkt) otrzymało badanie ETOPA, co wynikało z braku zaślepienia, braku opisu metody randomizacji oraz braku opisu pacjentów wykluczonych z badania.
- W większości badań wyniki analizowano w populacji ITT, jednak w badaniu Lanier 2009/Kulus 2010, EXALT i PROSE przedstawiano wyniki dla populacji mITT. W pierwszym z badań modyfikacja polegała na włączeniu chorych pochodzący z Unii Europejskiej, po wykluczeniu pacjentów z ośrodków, które nie spełniały zasad GCP. W badaniach EXALT i PROSE modyfikacja polegała na włączeniu wszystkich randomizowanych pacjentów, dla których dostępny był co najmniej jeden wynik oceny skuteczności. W badaniu INNOVATE zastosowano analizę PITT – dla populacji chorych włączonych do badania po wprowadzeniu zmian do protokołu. Zmiana w protokole badania INNOVATE wynikała z różnic pomiędzy grupami w częstości występowania zaostrzeń w roku poprzedzającym badanie. Ze względu na kliniczną istotność tego parametru zdecydowano się na przeprowadzenie korekty w analizie głównego punktu końcowego uwzględniając zidentyfikowane różnice.
- Dla badania w populacji dzieci w wieku 6-12 lat dostępne były dwie publikacje: Lanier 2009 i Kulus 2010. Publikacja główna to Lanier 2009, w której opisano metodykę badania oraz łączne wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa w populacji dzieci z umiarkowaną i ciężką astmą. W publikacji Kulus 2010 przedstawiono wcześniej zaplanowaną analizę wyników jedynie dla subgrupy z ciężką astmą. Do analizy klinicznej włączono jedynie wyniki przedstawione w publikacji Kulus 2010, natomiast metodykę badania przedstawiono za Lanier 2009.
- Jednym z ograniczeń analizy jest zaczerpnięcie wszystkich wyników dla badania ETOPA z analizy post hoc dla subpopulacji pacjentów z ciężką astmą (Niven 2008). Wyniki z analiz post hoc charakteryzują się niższą wiarygodnością. Dla badania INNOVATE również przedstawiono wyniki z analizy post hoc (Humber 2008), ale dotyczące jedynie odsetka dni bez objawów astmy oraz dni z kontrolą objawów astmy. Także dla badania EXALT z analizy post hoc przedstawiono dodatkowo wyniki dla większości punktów końcowych w populacjach pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie/zakończenie przyjmowania OCS oraz utrzymanie/zwiększenie przyjmowania OCS w czasie trwania badania.
- W badaniach Chanez 2010 i Hoshino 2012 główne punkty końcowe były związane z mechanizmem choroby oraz mechanizmem działania omalizumabu (zmiana oraz kinetyka zmiany ekspresji FCεRI na komórkach bazofilii oraz pDC2 obecnych we krwi, zmiana grubości ścian dróg oddechowych w obrazie CT, obecność eozynofili w indukowanej płwocinie) i nie uwzględniono ich w niniejszej analizie

klinicznej, gdyż nie spełniały kryteriów włączenia. Należy także zwrócić uwagę na niewielką liczebność populacji w badaniach Chanez 2010 i Hoshino 2012 (odpowiednio 31 i 30 pacjentów).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu ETOPA nie podano odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania.
- Większość badań była sponsorowana przez firmy farmaceutyczne, głównie przez firmę Novartis.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Jakościowa synteza wyników w analizie wnioskodawcy została przeprowadzona zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa omalizumabu zgodnie z zaleceniami QUOROM.

Z założenia stosowano model z efektami stałymi (*fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ($I^2 > 50\%$), stosowano model z efektami losowymi (*random effect*).

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Fragmenty z AKL wnioskodawcy (s. 144-146):

- Ograniczeniem analizy jest różny czas trwania terapii w zakwalifikowanych badaniach:
 - 16 tygodni: Chanez 2010, Hoshino 2012, PROSE,
 - 20 tygodni: QUALITX,
 - 28 tygodni: INNOVATE,
 - 32 tygodnie: EXALT,
 - 48 tygodni: EXTRA,
 - 52 tygodnie: ETOPA, Lanier 2009/Kulus 2010
- Badania włączone do analizy różniły się także wiekiem zakwalifikowanych pacjentów. Do 5 badań kwalifikowano pacjentów w wieku 12-75 lat (ETOPA, EXALT, EXTRA, INNOVATE, QUALITX), do badania Hoshino 2012 włączono pacjentów w wieku 20-75 lat, a do badania Chanez 2010 pacjentów powyżej 18. roku życia. Do badań Lanier 2009/Kulus 2010 oraz PROSE kwalifikowano dzieci, odpowiednio w wieku 6-12 lat oraz 6-17 lat. Łączna analiza danych ze wszystkich badań pozwoliła na uzyskanie wyników dla populacji zgodnej z kryteriami programu lekowego.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wysoka heterogeniczność badań
- Nie przeprowadzono analizy przeżycia (czy zastosowana terapia wpływa na obniżenie śmiertelności u chorych na astmę).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w niniejszej analizie klicznej znajduje się w Tabeli 11 w AKW.

Kliniczne istotne zaostwienie astmy

Tabela 13. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: częstość klinicznie istotnych zaostżeń

Badanie	Omalizumab			Kontrola			IRR (95%CI) P
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	

ETOPA (52 tyg.)	1,26	b.d.	115	3,06	b.d.	49	0,410 (0,288; 0,583) p<0,001	0,59 (0,47; 0,74) p<0,0001 I ² =65%
EXALT (32 tyg.)	0,55	b.d.	272	0,98	b.d.	128	0,57 (0,417; 0,778) p<0,001	
EXTRA (48 tyg.)	0,66	b.d.	427	0,88	b.d.	421	0,75 (0,61; 0,92) p=0,006	
INNOVATE (28 tyg.)	0,68	1,4	209	0,91	1,7	210	0,738 (0,552; 0,998) p=0,042	
Kulus 2010 (52 tyg.)	0,73	b.d.	159	1,44	b.d.	76	0,504 (0,350; 0,725) p<0,001	

Metaanaliza danych ze wszystkich badań potwierdziła istotnie mniejszą częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do grupy kontrolnej (IRR=0,59; 95% CI: 0,47; 0,74; p<0,0001), pomimo iż dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością (I²=65%).

W populacji dzieci (Kulus 2010) częstość występowania zaostrzeń oceniano dwukrotnie: po 24 tyg. (po fazie stałej dawki steroidów) oraz po 52 tyg. (po zakończeniu fazy dopasowywania dawki steroidów). Po 24 tyg. częstość występowania klinicznych zaostrzeń wynosiła 0,42 w grupie omalizumabu i 0,63 w grupie BSC (IRR=0,662; 95% CI: 0,441; 0,995; p=0,047), a po 52 tyg. odpowiednio 0,73 i 1,44 (IRR=0,504; 95% CI: 0,350; 0,725; p<0,001). W okresie od 25 do 52 tyg. badania częstość klinicznie istotnych zaostrzeń wyniosła 0,29 u pacjentów leczonych omalizumabem i 0,77 u pacjentów z grupy kontrolnej (IRR=0,372; 95% CI: 0,243; 0,568; p<0,001). W ciągu 52 tygodni 92% klinicznie istotnych zaostrzeń astmy leczonych było OCS.

Tabela 14. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: klinicznie istotne zaostrzenie astmy*

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
PROSE (16 tyg.)	21	138	15,1	15	46	32,8	0,017	0,47 (0,26; 0,86) p=0,0091	-0,17 (-0,35; -0,03) p=0,02

* zdefiniowane jako pogorszenie kontroli astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacji w ciągu 90 dni terapii

W badaniu PROSE, w populacji dzieci w wieku 6-17 lat, oceniano występowanie zaostrzeń zdefiniowanych jako pogorszenie kontroli astmy wymagające zastosowania systemowych kortykosteroidów lub hospitalizacji w ciągu 90 dni terapii. Analiza danych wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do grupy BSC (RR=0,47; 95% CI: 0,26; 0,86; p=0,0091).

Zaostrzenie astmy

Tabela 15. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: klinicznie istotne zaostrzenie astmy

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Chanaz 2010 (16 tyg.)	11	20	55	4	11	36,4	0,458	0,85 (0,73; 0,99) p=0,04	-0,06 (-0,13; -0,00) p=0,04
EXTRA (48 tyg.)	152	427	35,6	179	421	42,5	0,063		
QUALITX (20 tyg.)	34	78	43,6	20	38	52,6	0,429		

Metaanaliza danych z trzech badań wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy u pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (RR=0,85; 95% CI: 0,73; 0,99; p=0,04).

Brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym: liczba zaostrzeń astmy. Szczegółowe wyniki w Tabeli 16 w AKW.

Ciężkie zaostrzenia astmy

Tabela 16. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: częstość ciężkich zaostrzeń astmy

Badanie	Omalizumab	Kontrola	IRR (95%CI)
---------	------------	----------	-------------

	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p	
EXALT (32 tyg.)	0,24	b.d.	272	0,42	b.d.	128	0,56 (0,341; 0,924) p=0,023	0,53 (0,38; 0,73) p=0,0001
INNOVATE (28 tyg.)	0,24	0,81	209	0,48	1,18	210	0,499 (0,321; 0,777) p=0,002	

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

Tabela 17. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: ciężkie zaostrzenie astmy

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
INNOVATE (28 tyg.)	35	209	16,8	55	210	26,2	0,024	0,60 (0,43; 0,84) p=0,003	-0,06 (-0,13; -0,03) p=0,003
EXALT (32 tyg.)	15	274	5,5	14*	128	10,9	0,062		

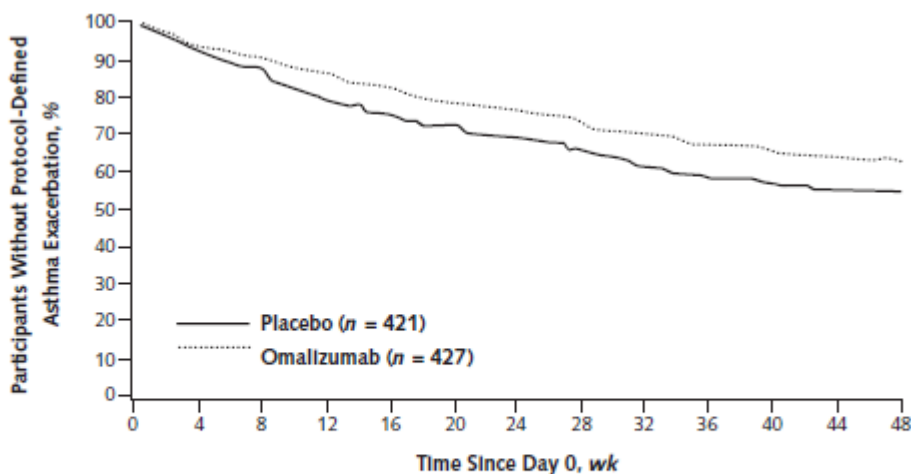
*jeden pacjent miał zaostrzenie astmy sklasyfikowane jako poważne, jednak nie spełniało ono kryteriów poważnego zaostrzenia (hospitalizacja <24 godziny)

Metaanaliza danych wykazała istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia ciężkiego zaostrzenia astmy u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do pacjentów z grupy placebo (RR=0,60; 95% CI: 0,43; 0,84; p=0,003).

Czas do pierwszego zaostrzenia astmy

Stwierdzono, iż omalizumab znacząco wydłuża czas do pierwszego zaostrzenia astmy w porównaniu do optymalnej terapii standardowej (HR=0,74; 95% CI: 0,60; 0,93; p=0,008).

Ryc. 1 Czas do pierwszego zaostrzenia astmy w badaniu EXTRA



Participants at risk, n

Placebo	421	386	354	310	288	269	255	233	215	203	189	183	162
Omalizumab	427	394	372	349	325	303	291	278	264	246	238	227	198

Zaostrzenie astmy związane z infekcją wirusową

Tabela 18. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: co najmniej jedno zaostrzenie związane z infekcją wirusową

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
PROSE (16 tyg.)	13	133	10	11	45	24	0,021	0,40 (0,19;0,83) p=0,01	-0,15 (-0,28; -0,01) p=0,03

Analiza danych z badania wskazała na istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzenia związanego z infekcją wirusową wśród pacjentów (dzieci w wieku 6-17 lat) leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą BSC (RR=0,40; 95% CI: 0,19; 0,83; p=0,01)

Zaostrzenie astmy w zależności od wystąpienia zaostrzenia w fazie wstępnej badania

Tabela 19. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: zaostrzenie astmy w zależności od wystąpienia zaostrzenia w fazie wstępnej badania (PROSE)

Zaostrzenie astmy w fazie wstępnej	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Tak	15	80	18,9	13	24	53	0,001	0,35 (0,19; 0,62) p=0,0004	-0,35 (-0,57; -0,14) p=0,001

Wyniki analizy wskazują, iż ryzyko wystąpienia zaostrzenia w grupie pacjentów, u których zdiagnozowano zaostrzenie w fazie wstępnej badania (dzieci 6-17 lat) było istotnie mniejsze wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=0,35; 95% CI: 0,19; 0,62; p=0,0004). Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia zaostrzenia pomiędzy grupami omalizumabu i BSC wśród pacjentów, u których nie zdiagnozowano zaostrzenia w fazie wstępnej badania. Szczegółowe wyniki w Tabeli 20 w AKW.

Zaostrzenie astmy w zależności od charakterystyki pacjentów

Brak istotnych statystycznie różnic w ocenie punktu końcowego „zaostrzenie astmy w zależności od charakterystyki pacjentów (PROSE)” pod względem występowania następujących parametrów: zaostrzenie w fazie wstępnej badania, liczba eozynofili ≥ 320 komórek/ μ l, stężenie IgE ≥ 255 IU/ml, wiek ≥ 10 lat, FeNO $\geq 23,5$ ppb, % wartości należytnej FEV1 $\geq 90,8\%$, percentyl BMI $\geq 85\%$, rasa hiszpańska, Afroamerykanie, płeć żeńska. Szczegółowe wyniki w Tabeli 21 w AKW.

Jakość życia związana ze zdrowiem

Tabela 20. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: jakość życia wg kwestionariusza AQLQ

Badanie	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Ogólny wynik							
ETOPA (52 tyg.)	1,32	b.d.	99	0,17	b.d.	37	1,15 p<0,001
INNOVATE (28 tyg.)	0,91	b.d.	204	0,46	b.d.	205	0,45 p<0,001
EXTRA (48 tyg.)	1,15	1,19	427	0,92	1,19	421	0,23 (0,07; 0,39) p=0,005
QUALITX (20 tyg.)	1,3	0,88	78	-0,1	0,62	38	1,40 (1,12; 1,68) p<0,001
Objawy							
ETOPA (52 tyg.)	1,31	b.d.	99	0,19	b.d.	37	1,12 p<0,001
INNOVATE (28 tyg.)	0,9	b.d.	204	0,4	b.d.	205	0,50 p<0,001
QUALITX (20 tyg.)	1,2	1,75	77	-0,2	1,2	36	1,40 (0,85; 1,95) p<0,001
Aktywność							
ETOPA (52 tyg.)	1,38	b.d.	99	0,29	b.d.	37	1,09 p<0,001
INNOVATE (28 tyg.)	0,91	b.d.	204	0,46	b.d.	205	0,45 p<0,001
QUALITX (20 tyg.)	1,3	0,88	77	-0,2	0,6	36	1,50 (1,22; 1,78) p<0,001
Środowisko							
ETOPA (52 tyg.)	1,19	b.d.	99	-0,03	b.d.	37	1,22 p<0,001
INNOVATE (28 tyg.)	0,89	b.d.	203	0,44	b.d.	205	0,45 p<0,001
QUALITX (20 tyg.)	1,2	1,75	77	0	1,2	36	1,20 (0,65; 1,75) p<0,001
Emocje							

ETOPA (52 tyg.)	1,37	b.d.	99	0,09	b.d.	37	1,28 p<0,001	-
INNOVATE (28 tyg.)	0,95	b.d.	204	0,57	b.d.	205	0,38 p=0,002	-
QUALITX (20 tyg.)	1,3	1,75	77	0	0,6	36	1,30 (0,86; 1,74) p<0,001	-

Ogólny wynik oceny jakości życia uległ większej poprawie w grupie omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną we wszystkich badaniach. Średnia różnica zmian pomiędzy grupami wynosiła od 0,23 do 1,40 punktów i w każdym z badań była istotna statystycznie. Metaanaliza z badań EXTRA i QUALITX charakteryzowała się bardzo dużą heterogenicznością ($I^2=98\%$), a jej wyniki wnioskodawca przedstawił jedynie w celach poglądowych. Oceny objawów, aktywności, wpływu środowiska oraz stanu emocjonalnego wskazywały na istotnie większą poprawę jakości życia u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej.

W badaniu EXTRA wykonano dwie analizy całkowitego wyniku kwestionariusza z zastosowaniem dwóch metod statystycznych: modelu efektów mieszanych oraz analizy kowariancji z imputowaniem danych ostatnią dostępną wartością (LOCF). Obie analizy dały zgodny wynik: odpowiednio MD=0,29 (95% CI: 0,15; 0,43) oraz MD=0,23 (95% CI: 0,07; 0,39).

Brak informacji na temat istotności statystycznej różnic we wszystkich domenach w badaniu Hoshino 2012. Szczegółowe wyniki w Tabeli 22 w AKW.

Ponadto brak jest informacji na temat istotności statystycznej różnic w jakości życia ocenianych wg kwestionariusza Mini – AQLQ w populacji pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem (ETOPA). Niemożliwe wnioskowanie odnośnie przewagi którejkolwiek z technologii. Szczegółowe wyniki w Tabeli 23 w AKW.

Tabela 21. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia (poprawa AQLQ \geq 0,5 lub 1 lub 1,5 punktu)

Punkt końcowy	Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
odsetek pacjentów - poprawa AQLQ \geq 0,5 pkt	ETOPA (52 tyg.)	76	99	76,5	15	37	41,7	<0,001	1,29 (1,04; 1,60) p=0,02 I ² =73%	0,016 (0,03; 0,29) p=0,01 I ² =79%
	EXTRA (48 tyg.)	290	427	67,8	257	421	61	0,042		
	INNOVATE (28 tyg.)	124	204	60,8	98	205	47,8	0,008		
odsetek pacjentów - poprawa AQLQ \geq 1 pkt	ETOPA (52 tyg.)	55	99	55,1	9	37	25	0,003	1,91 (1,48; 2,47) p<0,0001	0,23 (0,15; 0,30) p<0,0001
	INNOVATE (28 tyg.)	92	204	45,1	51	205	24,9	<0,001		
odsetek pacjentów - poprawa AQLQ \geq 1,5 pkt	ETOPA (52 tyg.)	45	99	45,9	5	37	13,9	<0,001	3,11 (1,13; 8,60) p=0,03 I ² =75%	0,27 (0,07; 0,46) p=0,008 I ² =88%
	INNOVATE (28 tyg.)	56	204	27,5	35	205	17,1	0,011		
	QUALITX (20 tyg.)	30	72	41,9	1	36	2,8	<0,001		

Poprawa AQLQ \geq 0,5 punktu

We wszystkich badaniach zaobserwowano istotnie większy odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w populacji chorych leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną. Pomimo dużej heterogeniczności danych ($I^2=73\%$), metaanaliza wskazała na istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wśród pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z BSC (RR=1,29; 95% CI: 1,04; 1,60; p=0,02).

W badaniu QUALITX raportowano odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia w odniesieniu jedynie do aktywności pacjenta ocenianej w kwestionariuszu AQLQ. Odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą aktywności po 12 i po 20 tyg. badania był większy w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (odpowiednio 56,3% vs 25,7%; RR= 2,28; 95% CI: ,25; 4,15; p=0,0072 oraz 70,3% vs 22,2%; RR=3,19; 95% CI: 1,70; 5,98; p=0,0003).

Poprawa AQLQ \geq 1 punkt

W badaniach ETOPA i INNOVATE przedstawiono odsetek osób osiągających poprawę jakości życia wg kwestionariusza AQLQ o co najmniej 1 punkt. Metaanaliza danych wykazała niemal dwukrotnie większe

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

W badaniu ETOPA dodatkowo analizowano odsetek pacjentów osiągających omawiany punkt końcowy wśród pacjentów odpowiadających na leczenie zgodnie z Mini-AQLQ. Poprawę wyniku AQLQ o co najmniej 1 punkt zaobserwowano u 73,5% pacjentów z grupy omalizumabu odpowiadających na leczenie. Prawdopodobieństwo poprawy było istotnie większe wśród tych pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną (RR=3,01; 95% CI: 1,68; 5,41; p=0,0002).

Poprawa AQLQ $\geq 1,5$ punktu

Odsetek osób osiągających poprawę jakości życia wg kwestionariusza AQLQ o co najmniej 1,5 punktu raportowano w badaniach ETOPA, INNOVATE i QUALITX. We wszystkich badaniach istotnie większy odsetek pacjentów z grupy omalizumabu osiągnął ten punkt końcowy w porównaniu z grupą BSC. Metaanaliza danych wykazała większe prawdopodobieństwo poprawy wyniku AQLQ $\geq 1,5$ punktu wśród pacjentów leczonych omalizumabem (RR=3,11; 95% CI: 1,13; 8,60; p=0,03). Dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością (I²=75%) i należy je ostrożnie interpretować.

W badaniu ETOPA dodatkowo analizowano odsetek pacjentów osiągających omawiany punkt końcowy wśród pacjentów odpowiadających na leczenie zgodnie z Mini-AQLQ. Poprawę wyniku AQLQ o $\geq 1,5$ punktu zaobserwowano u 60,3% pacjentów z grupy omalizumabu odpowiadających na leczenie. Prawdopodobieństwo poprawy było istotnie większe wśród tych pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną (RR=4,48; 95% CI: 1,94; 10,34; p=0,0004).

Odpowiedź na leczenie wg GETE

Tabela 22. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odpowiedź na leczenie wg GETE

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Ocena badacza									
Chanez 2010 (16 tyg.)	8	17	47	3	9	33,3	0,683	2,01 (1,28; 3,13) p=0,002 I ² =87%	0,34 (0,14; 0,54) p<0,0001 I ² =91%
EXALT (32 tyg.)	199	259	76,8	25	104	24,0	<0,001		
INNOVATE (28 tyg.)	126	209	60,5	90	210	42,8	<0,001		
Kulus 2010 (52 tyg.)	118	159	74,2	42	76	55,3	<0,001		
QUALITX (20 tyg.)	44	59	74,6	4	29	13,8	<0,001		
Ocena pacjenta									
EXALT (32 tyg.)	207	259	35,1	29	103	28,2	<0,001	1,91 (1,24; 2,94) p=0,004 I ² =85%	0,35 (0,13; 0,58) p=0,002 I ² =90%
INNOVATE (28 tyg.)	134	209	64,3	91	210	43,3	<0,001		
QUALITX (20 tyg.)	48	59	81,4	14	29	48,2	<0,001		

W ocenie badaczy, pacjenci otrzymujący omalizumab częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż pacjenci z grupy kontrolnej – w większości badań, także w populacji dzieci w wieku 6-12 lat (Kulus 2010), prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było wyższe w tej grupie pacjentów (jedynie w badaniu Chanez 2010 nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy badanymi grupami). Pomimo bardzo dużej heterogeniczności danych (I²=87%), która mogła wynikać z różnic w charakterystykach populacji, metaanaliza danych ze wszystkich badań potwierdziła ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=2,01; 95% CI: 1,28; 3,13; p=0,002). W populacji dzieci wskaźnik RR wynosił 1,34 (95% CI: 1,08; 1,68); p=0,0093.

Również w ocenie pacjenta odpowiedź na leczenie częściej stwierdzano w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej. We wszystkich badaniach prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie było znamienne większe w grupie omalizumabu. Wyniki te potwierdziła metaanaliza danych, pomimo bardzo dużej heterogeniczności danych (I²=85%). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w ocenie pacjenta było prawie dwukrotnie większe wśród pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z pacjentami przyjmującymi BSC (RR=1,91; 95% CI: 1,24; 2,94; p=0,004).

Tabela 23. Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odpowiedź na leczenie wg GETE w 16 tygodniu oraz 16 i 32 tygodniu badania (EXALT)

Horyzont czasowy	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Ocena badacza									
16 tyg.	190	272	69,6	29	128	22,7	<0,001	3,08 (2,22; 4,29) p<0,0001	47,20 (38,12; 56,27) p<0,0001
16 i 32 tyg.	171	272	62,9	18	128	14,1	<0,001	4,47 (2,89; 6,93) p<0,0001	48,81 (40,48; 57,13) p<0,0001
Ocena pacjenta									
16 tyg.	193	262	73,7	33	94	35,1	<0,001	2,10 (1,58; 2,79) p<0,0001	38,56 (27,53; 49,58) p<0,0001

Dodatkowo w badaniu EXALT oceniano odpowiedź na leczenie w 16 tygodniu oraz za-równo w 16 jak i 32 tygodniu badania. W ocenie badacza prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie w 16 tygodniu oraz w 16 i 32 tygodniu badania było istotnie większe wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio RR=3,08; 95% CI: 2,22; 4,29; p<0,0001 oraz RR=4,47; 95% CI: 2,89; 6,93; p<0,0001). W ocenie pacjenta również wykazano istotną przewagę omalizuma-bu pod względem odpowiedzi na leczenie w 16 tyg. badania.

Ocena stopnia skuteczności leczenia wg GETE

Tabela 24 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: ocena stopnia skuteczności leczenia wg GETE

Skuteczność	Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Ocena badacza										
niska/pogorszenie	INNOVATE (28 tyg.)	23	209	10,8	61	210	28,9	<0,001	0,29 (0,14; 0,59) p=0,0007 I ² =54%	-0,27 (-0,48; -0,06) p=0,01 I ² =76%
	QUALITX (20tyg.)	5	59	8,5	14	29	48,3	<0,001		
niska	QUALITX (20tyg.)	5	59	8,5	13	29	44,8	<0,001	0,19 (0,07; 0,48) p=0,0005	-0,36 (-0,56; -0,17) p=0,0002
Ocena pacjenta										
niska	QUALITX (20tyg.)	1	59	1,7	7	29	24,1	<0,001	0,07 (0,01; 0,54) p=0,0110	-0,22 (-0,38; -0,07) p=0,006

W ocenie badaczy wykazano istotną przewagę omalizumabu nad kontrolą (BSC) pod względem mniejszego ryzyka niskiej skuteczności leczenia lub pogorszenia astmy (RR=0,29; 95% CI: 0,14; 0,59; p=0,0007; I²=54%). Nie stwierdzono istotnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia umiarkowanej skuteczności leczenia pomiędzy badanymi grupami.

W ocenie pacjenta nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem i pacjentami z grupy kontrolnej pod względem prawdopodobieństwa umiarkowanej skuteczności oraz niskiej skuteczności lub pogorszenia astmy (p<0,05)

Brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym w domenie „Ocena badacza” – umiarkowana – wynik metaanalizy badań INNOVATE i QUALITX oraz pogorszenie w badaniu QUALITX.

Brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym w domenie „Ocena pacjenta” – umiarkowana i niska/pogorszenie – wynik metaanalizy badań INNOVATE i QUALITX oraz pogorszenie w badaniu QUALITX.

Tabela 25 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: trwałość odpowiedzi na leczenie lub braku odpowiedzi na leczenie wg GETE w 16 i 32 tygodniu badania (EXALT)

Ocena	Omalizumab	Kontrola	p	RR	RD
-------	------------	----------	---	----	----

odpowiedzi	n	N	% (95% CI)	n	N	% (95% CI)		(95%CI) p	(95%CI) p
Trwałość odpowiedzi	171	187	91,4 (87,4; 95,5)	18	28	64,3 (46,5; 82,0)	0,001	1,42 (1,08; 1,88) p=0,0135	0,27 (0,09; 0,45) p=0,003
Trwałość braku odpowiedzi	44	71	62,0 (50,7; 73,3)	57	63	90,5 (83,2; 97,7)	<0,001	0,68 (0,56; 0,84) p=0,0002	-0,29 (-0,42; -0,15) p<0,0001

Analiza wyników badania wykazała, iż u istotnie większego odsetka pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z BSC stwierdzono trwałość odpowiedzi na leczenie (91,4% vs 64,3%). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi było znacznie większe w grupie omalizumabu (RR=1,42; 95% CI: 1,08; 1,88; p=0,0135).

Trwałość braku odpowiedzi stwierdzono u istotnie mniejszego odsetka pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z kontrolą (62,0% vs 90,5%; RR=0,68; 95% CI: 0,56; 0,84; p=0,0002).

Zdarzenia związane z pogorszeniem astmy (ADRI)

W grupie omalizumabu stwierdzono mniejszą częstość występowania analizowanych zdarzeń oraz krótsze mediany ich trwania. Jednakże badanie nie miało wystarczającej mocy, aby można było zaobserwować różnice pomiędzy grupami. Analiza danych nie wykazała istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia poszczególnych części ADRI pomiędzy pacjentami przyjmującymi omalizumab a pacjentami z grupy kontrolnej (p>0,05). Szczegółowe wyniki w Tabeli 31 w AKW.

Dodatkowo wnioskodawca analizował roczną częstość występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy wśród pacjentów odpowiadających na leczenie zgodnie z kwestionariuszem Mini-AQLQ. Roczna częstość występowania ADRI w grupie pacjentów przyjmujących omalizumab i odpowiadających na leczenie wynosiła 4,71. Stwierdzono redukcję częstości wystąpienia ADRI o ok. 50% (IRR=0,505; 95% CI: 0,310; 0,821; p<0,01).

Ponadto stwierdzono brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym „Składowe części ADRI” w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie w porównaniu do grupy kontrolnej. Szczegółowe wyniki w Tabeli 32 w AKW.

Wizyty związane z astmą

Tabela 26 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: częstość wizyt związanych z astmą

Badanie	Omalizumab			Kontrola			IRR (95%CI) p	
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
Wizyty związane z astmą ogółem								
EXALT (32 tyg.)	0,35	b.d.	272	0,83	b.d.	128	0,40 (0,244; 0,654) p<0,001	0,47 (0,32; 0,67) p<0,0001
INNOVATE (28 tyg.)	0,24	b.d.	209	0,43	b.d.	210	0,561 (0,325; 0,968) p=0,038	
Hospitalizacje								
EXALT (32 tyg.)	0,05	b.d.	272	0,14	b.d.	128	0,33 (0,118; 0,937) p=0,037	0,45 (0,24; 0,84) p=0,01
INNOVATE (28 tyg.)	0,06	b.d.	209	0,12	b.d.	210	0,540 (0,250; 1,166) p=0,117	

Metaanaliza danych z badań EXALT i INNOVATE dotycząca wizyt związanych z astmą ogółem wykazała istotnie mniejszą częstość występowania tego zdarzenia w grupie pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi optymalną terapię standardową (IRR=0,47; 95% CI: 0,32; 0,67; p<0,0001). W badaniu EXALT oceniano ten punkt końcowy także wśród pacjentów odpowiadających na leczenie po 16 tygodniach leczenia. W grupie omalizumabu częstość wizyt związanych z astmą ogółem wynosiła 0,22, a w grupie kontrolnej 0,48 (IRR=0,454; 95% CI: 0,227; 0,908; p=0,026).

W badaniu INNOVATE oceniano częstość występowania nieplanowanych wizyt lekarskich. Stwierdzono tendencję w kierunku mniejszej częstości występowania tego zdarzenia wśród pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z kontrolą (IRR=0,546; 95% CI: 0,71; 1,10; p=0,090).

Metaanaliza danych z badań EXALT i INNOVATE wskazała na mniejszą częstość występowania hospitalizacji wśród pacjentów przyjmujących omalizumab w porównaniu z BSC (IRR=0,45; 95% CI: 0,24; 0,84; p=0,01). W badaniu EXALT oceniano ten punkt końcowy także wśród pacjentów odpowiadających na leczenie po 16 tygodniach leczenia. W grupie omalizumabu częstość hospitalizacji wynosiła 0,02, a w grupie kontrolnej 0,17 (IRR=0,118; 95% CI: 0,029; 0,475; p=0,003).

Brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym Nieplanowane wizyty lekarskie (INNOVATE - 28 tyg.) oraz Wizyty na oddziale ratunkowym (INNOVATE - 28 tyg.). Szczegółowe wyniki w Tabeli 33 w AKW.

Tabela 27 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: wizyty związane z astmą (INNOVATE)

Punkt końcowy	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Wizyty związane z astmą ogółem	50	209	23,9	93	210	44,3	<0,001	0,54 (0,41; 0,72) p<0,0001	-0,20 (-0,29; -0,11) p<0,0001
Hospitalizacje	13	209	6,2	25	210	11,9	0,06	0,52 (0,27; 0,99) p=0,0476	-0,06 (-0,11; -0,00) p=0,04
Nieplanowane wizyty lekarskie	28	209	13,4	54	210	25,7	0,002	0,52 (0,34; 0,79) p=0,0020	-0,12 (-0,20; -0,05) p=0,001

Dodatkowo w badaniu INNOVATE raportowano także liczbę pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia. Ryzyko wystąpienia wizyty związanej z astmą ogółem, hospitalizacji i nieplanowanej wizyty lekarskiej było istotnie mniejsze wśród pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio RR=0,54; 95% CI: 0,41; 0,72; p<0,0001; RR=0,52; 95% CI: 0,27; 0,99; p=0,0476 oraz RR=0,52; 95% CI: 0,34; 0,79; p=0,002).

Ponadto stwierdzono brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym Wizyty na oddziale ratunkowym (INNOVATE) oraz Zmiana liczby niezaplanowanych wizyt lekarskich (Chanaz 2010). Szczegółowe wyniki w Tabelach 34 i 35 w AKW.

Objawy choroby

Poprawa objawów choroby

Tabela 28 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: poprawa objawów choroby wg kwestionariusza Wasserfallen (ETOPA)

Populacja	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Wszyscy pacjenci	-7,1	b.d.	115	-0,4	b.d.	49	6,6 (b.d.) p<0,05
Pacjenci odpowiadający na leczenie wg Mini-AQLQ	-8,1	b.d.	70	-0,4	b.d.	49	7,7 (b.d.) p<0,05

W badaniu ETOPA poprawę objawów choroby oceniano za pomocą kwestionariusza Wasserfallen, który składa się z 21 pytań oceniających najczęściej występujące objawy astmy, których nasilenie określa się przy pomocy 6. stopniowej skali, przy czym niższe wyniki oznaczają mniejsze nasilenie objawów. Zarówno wśród wszystkich pacjentów, jak i pacjentów odpowiadających na leczenie wg Mini-AQLQ zaobserwowano większy spadek wyniku kwestionariusza Wasserfallen w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (odpowiednio -7,1 vs -0,4 oraz -8,1 vs -0,4). Wykazano, iż różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie (p<0,05).

Tabela 29 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: poprawa objawów choroby wg skali TASS (EXTRA)

Omalizumab			Kontrola			Metoda statystyczna	MD (95%CI) p
śr.	SD	N	śr.	SD	N		
-1,56	b.d.	427	-1,3	b.d.	421	Analiza MEM	-0,26 (-0,42; -0,1)
						Analiza LOCF	-0,26 (-0,49; -0,01) p=0,038

W badaniu EXTRA poprawę objawów astmy oceniano przy użyciu skali TASS, która obejmuje ocenę dziennych, porannych i nocnych objawów. Wynik całkowity mieści się w zakresie od 0 do 9, przy czym wyższy wynik TASS wskazuje na większe natężenie objawów astmy. Autorzy badania analizowali wyniki przy użyciu dwóch metod statystycznych: MEM – model efektów mieszanych oraz LOCF – analiza kowariancji z imputacją danych

ostatnia obserwacją. Obie analizy wykazały istotnie większy spadek punktacji w skali TASS wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z kontrolą.

Dni z objawami / bez objawów astmy

Tabela 30 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: dni bez objawów/z kontrolą objawów astmy – analiza post hoc (INNOVATE)

Punkt końcowy	Omalizumab		Omalizumab (pacjenci odpowiadający na leczenie)		Kontrola		Istotność statystyczna
	śr.	N	śr.	N	śr.	N	
Dni bez objawów astmy	37,2%	209	45,8%	118	22,6%	210	p<0,001 dla obu porównań
Dni z kontrolą objawów astmy – def. 1*	47,9%	209	56,1%	118	35,3%	210	p<0,001 dla obu porównań
Dni z kontrolą objawów astmy – def. 2#	43,9%	209	50,8%	118	28%	210	p<0,001 dla obu porównań

*definicja 1: małe objawy (≤ 1 pkt w całkowitej ocenie objawów)

#definicja 2: dzień, w którym poranny PEF wyniósł $\geq 90\%$ wartości początkowej, wynik oceny dziennych objawów wyniósł ≤ 1 pkt, a nocnych objawów 0 pkt

Odsetek dni bez objawów choroby był najwyższy w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie (45,8%) i był statystycznie istotnie wyższy zarówno od wyniku dla ogólnej populacji (37,2%), jak i dla grupy kontrolnej (22,6%). Podobne zależności stwierdzono dla dni z kontrolą objawów astmy (wg obu definicji).

Brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym Dni z objawami astmy w ciągu tygodnia (Chanez 2010). Szczegółowe wyniki w Tabeli 39. AKW.

Tabela 31 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: dni z objawami astmy w ciągu dwóch tygodni (PROSE)

Punkt końcowy	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
Ogółem	1,4	1,53	138	1,9	1,49	46	-0,50 (-1,00; -0,05) p=0,05
Świszczący oddech	1,2	1,41	138	1,7	1,36	46	-0,50 (-0,96; -0,04) p=0,03
Zaburzenia snu	0,4	0,7	138	0,7	0,68	46	-0,30 (-0,53; -0,07) p=0,01

Analiza danych z badania wykazała występowanie mniejszej liczby dni z objawami choroby ogółem wśród pacjentów leczonych omalizumabem (wiek 6-17 lat) w porównaniu z BSC (1,4 vs 1,9). Wynik oscylował w granicach istotności statystycznej (MD=-0,50; 95% CI: -1,00; -0,05; p=0,05). Stwierdzono istotnie mniejszą liczbę dni ze świszczącym oddechem oraz zaburzeniami snu wśród pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z placebo (odpowiednio MD=-0,50; 95% CI: -0,96; -0,04; p=0,03 oraz MD=-0,30; 95% CI: -0,53; -0,07; p=0,01). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem występowania dni z zaburzeniami aktywności (p=0,28).

Brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym Zaburzenia aktywności. Szczegółowe wyniki w Tabeli 40 w AKW.

Nieobecność w szkole lub pracy

Brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym: nieobecność w szkole i pracy (Chanez 2010) oraz nieobecność w szkole (PROSE). Szczegółowe wyniki w Tabelach 41 i 42 w AKW.

Upośledzenie codziennej aktywności

Brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym: upośledzenie codziennej aktywności (Chanez 2010). Szczegółowe wyniki w Tabeli 43. AKW.

Wybudzenia nocne**Tabela 32 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: wybudzenia nocne (EXALT)**

Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
śr.	SD	N	śr.	SD	N	
-4,05	5,45	272	-2,72	5,38	128	-1,33 (-2,46; -0,20) p=0,0222

W badaniu EXALT analizowano średnią zmianę liczby wybudzeń nocnych w czasie trwania badania. Po 32 tygodniach leczenie liczba wybudzeń w grupie omalizumabu spadła średnio o 4,05, a w grupie kontrolnej o 2,72. Stwierdzono iż różnica zmian pomiędzy badanymi grupami była istotna statystycznie (MD=-1,33; 95% CI: -2,46; -0,20; p=0,0222).

Brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym: wybudzenia nocne (Chanez 2010). Szczegółowe wyniki w Tabeli 44. AKW.

Kontrola astmy**Tabela 33 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: kontrola astmy wg kwestionariusza ACQ (EXALT)**

Horyzont czasowy	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p
	śr.	SD	N	śr.	SD	N	
16 tyg.	-0,78	1,17	249	-0,11	1,06	104	-0,67 (-0,88; -0,46) p<0,001
32 tyg.	-0,91	1,25	238	-0,04	1,12	104	-0,87 (-1,09; -0,65) p<0,001

Po 16 tyg. terapii zaobserwowano istotnie większy spadek całkowitego wyniku ACQ w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (MD=-0,67; 95% CI: -0,88; -0,46; p<0,001). Wynik ten utrzymał się po 32 tyg. terapii. Stwierdzono spadek całkowitego wyniku ACQ o średnio 0,87 punktu w grupie omalizumabu w porównaniu pacjentami przyjmującymi BSC (MD=-0,87; 95% CI: -1,09; -0,65; p<0,001).

W grupie pacjentów odpowiadających na leczenie zaobserwowano wyższy spadek całkowitej punktacji ACQ w grupie omalizumabu (MD=-1,03; 95% CI: -1,18; -0,88 po 16 tyg. oraz -1,13 95% CI: -1,30; -0,95 po 32 tyg. terapii) w porównaniu z kontrolą (MD=-0,42; 95% CI: -0,75; -0,09 po 16 tyg. oraz MD=-0,45; 95% CI: -0,83; -0,07 po 32 tyg. terapii). W obu przypadkach różnice wobec grupy kontrolnej były istotne statystycznie (p<0,001).

Tabela 34 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: kontrola astmy wg ACT i CACT (PROSE)

Kwestionariusz	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI)
	śr.	SE	N	śr.	SE	N	
ACT (dzieci >12 rż)	22,8	0,29	b.d.	21,6	0,54	b.d.	1,28 (0,08; 2,48)
CACT (dzieci < 12 rż)	22,7	0,25	b.d.	22	0,42	b.d.	0,68 (-0,26; 1,62)

Wyniki z badania wskazują, iż dzieci w wieku powyżej 12 lat z grupy omalizumabu uzyskiwały wyższe wyniki kwestionariusza ACT niż dzieci z grupy kontrolnej (MD=1,28; 95% CI: 0,08; 2,48). Nie stwierdzona natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w populacji dzieci poniżej 12 r.ż. pod względem kontroli astmy wg kwestionariusz CACT (MD=0,68; 95% CI: -0,26; 1,62).

Brak różnic istotnych statystycznie w punkcie końcowym: akceptowalna/optymalna kontrola astmy wg ANAES (Chanez 2010). Szczegółowe wyniki w Tabeli 46. AKW.

Pomiary czynnościowe układu oddechowego**Bezwzględna zmiana FEV1 (l)****Tabela 35 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: bezwzględna zmiana FEV1 (l)**

Badanie	Omalizumab	Kontrola	MD (95%CI)

	śr.	SD	N	śr.	SD	N	p
EXALT (32 tyg.)	b.d.	b.d.	266	b.d.	b.d.	121	0,13 (0,03; 0,23) p=0,011

We wszystkich badaniach w grupie omalizumabu zaobserwowano wzrost wartości FEV1 (od 0,13 do 0,21 l), natomiast w grupie kontrolnej spadek lub niewielki wzrost (od -0,15 do 0,096 l). Średnia różnica zmian FEV1 wskazywała na przewagę omalizumabu we wszystkich badaniach. Istotność statystyczną wyniku stwierdzono jedynie w badaniu EXALT, w badaniu QUALITX wykazano tendencję w kierunku przewagi omalizumabu.

W badaniach ETOPA (52 tyg.), Hoshino 2012 (16 tyg.), INNOVATE (28 tyg.) brak danych o istotności statystycznej. W badaniu QUALITX (20 tyg.) brak różnic istotnych statystycznie. Szczegółowe wyniki w Tabeli 49 w AKW.

Odsetek naleźnej FEV1

Tabela 36 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: odsetek naleźnej FEV1

Badanie	Omalizumab			Kontrola			MD (95%CI) p	
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		
ETOPA (52 tyg.)	71,2*	b.d.	115	60,8*	b.d.	49	10,4 (b.d.) p<0,05	-
EXALT (32 tyg.)	68,1	19,41	266	63,7	17,27	121	4,4 (1,2; 7,6) p=0,007	2,29 (-0,40; 4,98) p=0,10 I ² =50%
Hoshino 2012 (16 tyg.)	73,5	11,9	14	68,6	9,6	16	4,9 (-2,91; 12,71) p=0,22	
PROSE (16 tyg.)	91,1	12,57	138	92,2	12,95	46	-1,1 (-5,39; 3,19) p=0,62	
INNOVATE (28 tyg.)	b.d.	b.d.	209	b.d.	b.d.	210	2,8 (b.d.) p=0,043	-

*wartości odczytane z wykresu przez wnioskodawcę

Ze względu na niewystarczającą ilość danych nie udało się przeprowadzić metaanalizy dla wszystkich badań, w których raportowano omawiany punkt końcowy. Wykonano metaanalizę jedynie dla badań EXALT, Hoshino 2012 i PROSE. Wyniki wskazują na brak istotnej różnicy pod względem odsetka naleźnej FEV1 wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami z grupy BSC (MD=2,29; 95% CI: -0,40; 4,98; p=0,10). Należy jednak zwrócić uwagę, iż dane charakteryzowały się dużą heterogenicznością (I²=50%), co mogło wynikać z różnic w populacjach pomiędzy badanymi.

Poranne PEF

Brak różnic istotnych statystycznie. Szczegółowe wyniki w tabeli 51 w AKW.

Współczynnik FEV₁/FVC

Brak różnic istotnych statystycznie. Szczegółowe wyniki w tabeli 52 w AKW.

Zużycie leków ratunkowych

Tabela 37 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: dzienna zmiana zużycia albuterolu (EXTRA)

Omalizumab			Kontrola			Metoda statystyczna	MD (95%CI) p
śr.	SD	N	śr.	SD	N		
-1,58	b.d.	427	-1,31	b.d.	421	Analiza MEM	-0,27 (-0,49; -0,04)
						Analiza LOCF	-0,28 (-0,60; 0,04) p=0,09

Wyniki badania wskazują, iż średni spadek zużycia albuterolu był większy wśród pacjentów przyjmujących omalizumab niż u pacjentów z grupy kontrolnej (-1,58 vs -1,31). Analizy MEM i LOCF dały odmienne wyniki odnośnie istotności statystycznej różnicy średniego zużycia pomiędzy grupami – zgodnie z analizą MEM różnica była istotna statystycznie (MD=-0,27; 95% CI: -0,49; -0,04), a w analizie LOCF nie wykazano istotności statystycznej wyniku (MD=-0,28; 95% CI: -0,60; 0,04; p=0,09). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem zmiany liczby ratunkowych podań SABA w badaniu Chaney 2010. Szczegółowe wyniki w tabeli 54 w AKW.

Zmiana dawki ICS

Brak różnic istotnych statystycznie. Szczegółowe wyniki w rozdziale 4.2.5.18 w AKW.

Zmiany w dawkowaniu doustnych kortykosteroidów (OCS)

Tabela 38 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: zmiana dawkowania doustnych kortykosteroidów po 32 tygodniach terapii (Siergiejko 2011)

Omalizumab				Kontrola				MD (95% CI) p
śr. wyjściowa dawka OCS, mg/d (SD)	śr. dawka OCS po 32 tyg. terapii, mg/d (SD)	zmiana, % (SD)	N	śr. wyjściowa dawka OCS, mg/d (SD)	śr. dawka OCS po 32 tyg. terapii, mg/d (SD)	zmiana, % (SD)	N	
13,1 (9,20)	8,4 (12,08)	-45,0 (50,22)	59	12,8 (10,71)	15,1 (13,26)	18,3 (85,13)	23	-63,3 (-100,38; -26,22) p=0,0012

Po 32 tygodniach terapii odnotowano w grupie omalizumabu zmniejszenie dawki OCS o 45% (SD 50,22), a w grupie BSC zwiększenie dawki OCS o 18,3% (SD 85,13). Wykazano istotną przewagę omalizumabu nad kontrolą pod względem redukcji dawki OCS (MD=-63,3; 95% CI: -100,38; -26,22; p=0,0012).

Tabela 39 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: zmiana zużycia doustnych kortykosteroidów w ciągu 32 tygodni terapii (Siergiejko 2011)

Punkt końcowy	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
utrzymanie/zwiększenie zużycia OCS	22	59	37,3	16	23	69,6	0,013	0,54 (0,35; 0,82) p=0,0042	-0,32 (-0,55; -0,1) p=0,005

Zmniejszenie zużycia OCS odnotowano u 30,5% pacjentów z grupy omalizumabu oraz u 17,4% pacjentów z grupy kontrolnej. Prawdopodobieństwo zmniejszenia zużycia OCS nie różniło się istotnie pomiędzy grupami (RR=1,75; 95% CI: 0,66; 4,63; p=0,2563). Zakończenie przyjmowania OCS w czasie trwania badania stwierdzono u 32,2% chorych leczonych omalizumabem oraz u 13% chorych z grupy kontrolnej, ale prawdopodobieństwo zakończenia przyjmowania OCS nie różniło się istotnie pomiędzy badanymi grupami (RR=2,74; 95% CI: 0,81; 7,55; p=0,1132). U istotnie mniejszego odsetka pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z BSC zaobserwowano utrzymanie lub zwiększenie zużycia OCS (37,3% vs 69,6%). Ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego było znacznie mniejsze wśród pacjentów przyjmujących badany lek (RR=0,54; 95% CI: 0,35; 0,82; p=0,0042).

W obu grupach pacjentów zaobserwowano, iż pacjenci, którzy zaprzestali stosowania doustnych kortykosteroidów do 16 tyg. terapii, po 32 tyg. terapii wciąż nie przyjmowali OCS.

W przypadku punktów końcowych: zmniejszenie zużycia OCS, zakończenie przyjmowania OCS nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. Szczegółowe wyniki w tabeli 56 w AKW.

Tabela 40 Porównanie skuteczności omalizumabu z kontrolą: ocena punktów końcowych badania EXALT w populacji pacjentów wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami – analiza post hoc

Punkt końcowy	Zmniejszenie/zakończenie przyjmowania OCS						MD (95% CI) p	Utrzymanie/zwiększenie przyjmowania OCS						MD (95% CI) p
	Omalizumab			Kontrola				Omalizumab			Kontrola			
	śr.	SD	N	śr.	SD	N		śr.	SD	N	śr.	SD	N	

całkowity wynik ACQ	-0,96	1,11	37	0,54	0,59	7	-1,50 (-2,06; -0,94) p<0,001	-	0,65	1,24	22	0,16	0,95	16	-0,81 (-1,51; -0,11) p=0,0287
---------------------	-------	------	----	------	------	---	------------------------------------	---	------	------	----	------	------	----	-------------------------------------

W analizie post hoc autorzy badania przedstawili wyniki dla punktów końcowych badania EXALT w populacjach pacjentów, u których stwierdzono zmniejszenie/zakończenie przyjmowania OCS oraz utrzymanie/zwiększenie przyjmowania OCS w czasie trwania badania. Statystycznie istotne różnice wykazano jedynie w przypadku całkowitego wyniku ACQ na korzyść omalizumabu.

W przypadku punktów końcowych: zmiana odsetka należnej FEV1, wybudzenia nocne w ciągu 2 tyg. poprzedzających ocenę nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, a w przypadku punktów końcowych: klinicznie istotne zaostrzenie astmy, wizyty związane z astmą ogółem brak informacji o istotności statystycznej. Szczegółowe wyniki w tabeli 57 w AKW.

Redukcja stężenia tlenu azotu w wydychanym powietrzu (FeNO)

W badaniu EXALT oceniano redukcję stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu (obniżenie stężenia FeNO jest wskaźnikiem zmniejszenia intensywności procesu zapalnego. Do analizy włączono łącznie 394 pacjentów, dla których wyjściowy poziom FeNO przekraczał granicę wykrywalności (≥ 5 ppb). Stwierdzono, iż w ciągu 48 tygodni badania redukcja FeNO była większa średnio o 4,24 ppb (95% CI: -7,29; -1,19) wśród pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z kontrolą.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 41. Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą

Punkt końcowy	Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
ZN prowadzące do rezygnacji z leczenia	EXALT (32 tyg.)	9*	274	3,3	0	128	0	0,063	2,22 (1,21; 4,06) p=0,01	0,02 (0,01; 0,03) p=0,004
	EXTRA (48 tyg.)	16	428	3,7	10	420	2,4	0,32		
	INNOVATE (28 tyg.)	11	245	4,5	4	237	1,7	0,114		
	Kulus 2010 (52 tyg.)	2	166	1,2	0	80	0	1		

*odnotowano jeszcze 2 zgony, jednak wystąpiły one 6 tygodni po zakończeniu leczenia

§jeden pacjent miał zaostrzenie astmy sklasyfikowane jako poważne, jednak nie spełniało ono kryteriów poważnego zaostrzenia (hospitalizacja <24 godziny)

Brak wyników istotnych statystycznie w punktach końcowych: co najmniej jedno ZN, poważne ZN, poważne ZN związane z zaostrzeniem astmy, poważne ZN niezwiązane z astmą, ZN związane z leczeniem, poważne ZN niezwiązane z astmą prowadzące do rezygnacji z leczenia, rezygnacja z leczenia z powodu zaostrzenia astmy, rezygnacja z leczenia z powodu ciężkiego zaostrzenia astmy, poważne zaostrzenie astmy, zgon związany z leczeniem. Szczegółowe wyniki w tabelach od 58 do 67 w AKW.

Zgony

Zgony ogółem raportowano w badaniu Kulus 2010 w populacji dzieci w wieku 6-12 lat. Nie stwierdzono przypadku zgonu w żadnej z badanych grup.

W badaniach EXALT i EXTRA raportowano przypadki zgonu związanego z leczeniem. Zgon związany z leczeniem stwierdzono u jednego pacjenta z grupy kontrolnej zarówno w badaniu EXALT, jak i EXTRA. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem ryzyka wystąpienia tego zdarzenia.

Tabela 42. Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: zgon związany z leczeniem

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	0	428	0	1	420	0,2	0,495	0,23	-

EXTRA (48 tyg.)	0	274	0	1*	128	0,8	0,318	(0,02; 2,12) p=0,19
-----------------	---	-----	---	----	-----	-----	-------	------------------------

*odnotowano jeszcze 2 zgony, jednak wystąpiły one 6 tygodni po zakończeniu leczenia

Zdarzenia niepożądane według klasyfikacji układów narządów

Tabela 43. Zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów narządów

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
		n	N	%	n	N	%			
Zaburzenia ucha i błędnika	EXTRA (48 tyg.)	10	428	2,3	25	420	6	0,009	0,39 (0,19; 0,81) p=0,0110	-3,62 (-6,29; -0,94) p=0,0081
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	EXTRA (48 tyg.)	93	428	21,7	122	420	29	0,014	0,75 (0,59; 0,95) p=0,0150	-7,32 (-13,16; -1,48) p=0,0141

Istotnie statystycznie różnice w prawdopodobieństwie wystąpienia zdarzeń niepożądanych stwierdzono jedynie w przypadku zaburzeń ucha i błędnika oraz zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia tych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów otrzymujących omalizumab w porównaniu do pacjentów z grupy BSC, odpowiednio RR=0,39 (95% CI: 0,19; 0,81; p=0,0110) oraz RR=0,75 (95% CI: 0,59; 0,95; p=0,0150).

Brak istotnych statystycznie różnic w punktach końcowych: Badania diagnostyczne, Cięża i połóg, Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne, Zaburzenia endokrynologiczne, Zaburzenia krwi i układu limfatycznego, Zaburzenia metabolizmu i żywienia, Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, Zaburzenia naczyń, Zaburzenia nerek i dróg moczowych, Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, Zaburzenia oka, Zaburzenia psychiczne, Zaburzenia serca, Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, Zaburzenia układu nerwowego, Zaburzenia układu odpornościowego, Zaburzenia układu pokarmowego, Zaburzenia układu rozrodczego i piersi, Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, Zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Szczegółowe wyniki w tabeli 69 w AKW.

Bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych

Tabela 44. Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	9	274	3,3	6	128	4,7	0,573	0,45 (0,22; 0,90) p=0,03	-0,03 (-0,05; -0,00) p=0,03
INNOVATE (28 tyg.)	4	245	1,6	13	237	5,5	0,026		

Bakteryjne zakażenie dróg oddechowych raportowano w badaniach EXALT i INNOVATE. Metaanaliza danych wskazała na mniejsze ryzyko wystąpienia tego zdarzenia u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (RR=0,45; 95% CI: 0,22; 0,90; p=0,03)

Gorączka

Tabela 45. Porównanie bezpieczeństwa omalizumabu z kontrolą: gorączka

Badanie	Omalizumab			Kontrola			p	RR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
EXALT (32 tyg.)	10	274	3,6	2	128	1,6	0,353	2,18 (1,09; 4,35) p=0,03	0,05 (-0,05; 0,15) p=0,29
Kulus 2010 (52 tyg.)	31	166	18,7	7	80	8,8	0,059		

tyg.)									$I^2=79%$
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	-----------

Metaanaliza danych wykazała, iż ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia było statystycznie większe w grupie omalizumabu niż w grupie kontrolnej (RR=2,18; 95% CI: 1,09; 4,35; p=0,03). Analiza bezwzględnej różnicy ryzyka wskazała jednak na brak istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami, jednak dane charakteryzowały się bardzo dużą heterogenicznością (RD=0,05; 95% CI: -0,05; 0,15; p=0,29; I²=79%). Duża heterogeniczność mogła wynikać z różnic w wyjściowym ryzyku pomiędzy badanymi grupami. Ze względu na bardzo dużą heterogeniczność wyniki analizy należy interpretować z odpowiednią ostrożnością.

Analiza wyników jedynie w populacji dzieci w wieku 6-12 lat wskazała na tendencję w kierunku większego ryzyka wystąpienia gorączki u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z grupą kontrolną (RR=2,13; 95% CI: 0,98; 4,64; p=0,0554).

Ponadto stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic w następujących punktach końcowych: Zapalenie nosogardła, Zapalenie zatok, Ostre zapalenie zatok, Zapalenie oskrzeli, Zapalenie gardła, Paciorkowcowe zapalenie gardła, Zakażenie dróg oddechowych, Zakażenie dolnych dróg oddechowych, Zakażenie górnych dróg oddechowych, Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, Ból głowy, Kaszel, Wymioty, Grypa, Ból pleców, Ból stawów, Ból w nadbrzuszu, Pokrzywka, Reakcja w miejscu podania, Refluks żołądkowo-przełykowy, Rak, Reakcja anafilaktyczna, Parametry życiowe oraz badania laboratoryjne oraz Inne zdarzenia niepożądane raportowane tylko w jednym badaniu. Szczegółowe wyniki w tabelach od 70 do 79, od 81 do 84 i od 86 do 94 w AKW.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez analityków Agencji nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań klinicznych, które powinny zostać włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Xolair

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym ból w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk, rumień oraz świąd. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do <12 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, gorączka oraz ból w nadbrzuszu. Większość tych działań miało łagodne lub umiarkowane nasilenie.

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produkt leczniczy Xolair nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.

Działania produktu leczniczego Xolair nie badano u pacjentów z zespołem hiper-IgE lub alergiczną aspergillozą oskrzelowo-płucną, bądź w zapobieganiu reakcjom anafilaktycznym, w tym także reakcjom wywołanym przez alergię pokarmowe, atopowe zapalenie skóry lub alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. Nie należy stosować produktu leczniczego Xolair w leczeniu tych chorób.

Nie badano stosowania produktu leczniczego Xolair u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność podając Xolair w tych populacjach pacjentów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje alergiczne typu I

Podczas przyjmowania omalizumabu mogą wystąpić miejscowe lub ogólnoustrojowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, również po długim okresie stosowania. Większość z tych reakcji występowała w ciągu 2 godzin od pierwszego i kolejnego wstrzyknięcia produktu leczniczego Xolair, ale niektóre występowały po 2 godzinach i nawet po ponad 24 godzinach od wstrzyknięcia. Z tego względu produkty lecznicze stosowane w leczeniu reakcji anafilaktycznych powinny być zawsze dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu produktu leczniczego Xolair. Należy poinformować pacjentów, że takie reakcje są możliwe i że w razie wystąpienia reakcji alergicznych należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną. Anafilaksja w wywiadzie niezwiązana z omalizumabem może być czynnikiem ryzyka anafilaksji po zastosowaniu produktu Xolair.

W badaniach klinicznych przeciwciała przeciwko omalizumabowi wykryto u niewielkiej liczby pacjentów. Znaczenie kliniczne przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Xolair nie jest dobrze poznane.

Choroba posurowicza

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym omalizumabem, zaobserwowano chorobę posurowiczą i objawy przypominające chorobę posurowiczą, które należą do opóźnionych reakcji alergicznych typu III. Przypuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się i osadzaniu kompleksu immunologicznego w wyniku powstania przeciwciał przeciwko omalizumabowi. Wystąpienie choroby zwykle miało miejsce po 1-5 dniach od podania pierwszego lub kolejnych wstrzyknięć, a także po dłuższym leczeniu. Do objawów sugerujących chorobę posurowiczą należą: zapalenie stawów, ból stawów, wysypka (pokrzywka lub inna postać), gorączka i uogólnione powiększenie węzłów chłonnych. Leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą okazać się przydatne w zapobieganiu lub leczeniu tego zaburzenia oraz należy poradzić pacjentom, aby informowali o jakichkolwiek podejrzanych objawach.

Zespół Churga-Straussa i zespół hipereozynofilii

U pacjentów z ciężką astmą może rzadko wystąpić układowy zespół hipereozynofilii lub alergiczne eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Straussa), które są zazwyczaj leczone kortykosteroidami podawanymi ogólnie.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych przeciwastmatycznymi produktami leczniczymi, w tym omalizumabem, może wystąpić lub rozwinąć się układowa eozynofilia i zapalenie naczyń. Zdarzenia te są zwykle związane ze zmniejszeniem dawki doustnie stosowanych kortykosteroidów.

U tych pacjentów, lekarze powinni uważać na rozwój znacznej eozynofilii, wysypki związanej z zapaleniem naczyń, zaostrzenia objawów ze strony płuc, nieprawidłowości w obrębie zatok przynosowych, powikłań dotyczących serca i (lub) neuropatii.

Należy rozważyć przerwanie stosowania omalizumabu w razie wystąpienia wszystkich ciężkich przypadków wymienionych powyżej zaburzeń układu immunologicznego.

Zarażenia pasożytnicze (jelitowe)

IgE może uczestniczyć w odpowiedzi immunologicznej na niektóre zarażenia pasożytami jelitowymi (robaczyce). U pacjentów z grup wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zarażeń w przypadku przyjmowania omalizumabu, mimo że przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie zarażenia nie uległy zmianie. Częstość występowania zarażeń pasożytami jelitowymi w całym programie badań klinicznych, który nie był przeznaczony do wykrywania takich zarażeń, wynosiła mniej niż 1 na 1 000 pacjentów. Należy jednak zachować ostrożność u pacjentów z grup wysokiego ryzyka zarażeń pasożytami jelitowymi, zwłaszcza jeśli pacjenci udają się w podróż na obszary, gdzie zarażenia pasożytami jelitowymi są endemiczne. Jeśli pacjenci nie odpowiadają na leczenie przeciw pasożytnicze, należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Xolair.

Źródło: ChPL Xolair

Ostrzeżenia i komunikaty

URPL

Do dnia 12.09.2016 r. na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa omalizumabu.

EMA

Do dnia 12.09.2016 r. na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (URPL) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa omalizumabu.

FDA

Na stronie internetowej FDA odnaleziono wstępny komunikat bezpieczeństwa z dnia 16.07.2009 [FDA 2009] oraz końcowy raport z dnia 26.09.2014 [FDA 2014] dotyczące ryzyka sercowo- i mózgowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem omalizumabu. Eksperti informują o nieznacznie zwiększonym ryzyku problemów sercowo-naczyniowych oraz mózgowo-naczyniowych wśród pacjentów z astmą leczonych produktem leczniczym Xolair oraz o dodaniu tej informacji do ulotki leku.

Dodatkowo wspomniano, iż we wcześniejszych badaniach klinicznych zaobserwowano nieznacznie podwyższone częstości występowania różnego rodzaju nowotworów u pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do pacjentów nie przyjmujących tego leku. Analiza 5-letniego badania bezpieczeństwa nie wykazała jednak różnicy w częstości występowania nowotworów pomiędzy tymi grupami. Ze względu na niedociągnięcia w sposobie zaprojektowania badania bezpieczeństwa eksperci nie mogli wykluczyć potencjalnie większego ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów przyjmujących omalizumab, dlatego dodano informację o tym ryzyku do ulotki produktu Xolair.

Odnaleziono także informacje z lipca 2007 roku, w której FDA [FDA 2007] wskazuje na ryzyko anafilaksji, objawiającej się skurczem oskrzeli, niedociśnieniem, omdleniem, pokrzywką i/lub obrzękiem gardła i języka po podaniu omalizumabu. Ze względu na ryzyko anafilaksji omalizumab powinien być podawany jedynie w zakładach opieki zdrowotnej pod ścisłym nadzorem. Eksperti wskazują także na konieczność poinformowania pacjenta o możliwości wystąpienia reakcji anafilaktycznej na lek.

Po wprowadzeniu leku na rynek w okresie od czerwca 2003 do grudnia 2006 stwierdzono 124 przypadki anafilaksji przy ekspozycji ok. 57 300 pacjentów (ok. 0,2%). Ze względu na dobrowolne raportowanie zdarzeń niepożądanych, możliwe jest, iż odsetek ten nie odzwierciedla rzeczywistej częstości występowania reakcji anafilaktycznej. Ok. 15% odnotowanych przypadków wymagało hospitalizacji.

Odnaleziono również informację [FDA 2016] o aktualizacji ulotki z dnia z czerwca 2016 r. FDA informuje m. in. o umieszczeniu informacji o najczęściej występujących działaniach niepożądanych ($\geq 3\%$) u pacjentów pediatrycznych: zapalenie nosogardła, ból głowy, gorączka, ból w nadbrzuszu, paciorkowcowe zapalenie gardła, zapalenie ucha środkowego, wirusowe zapalenie ukł. pokarmowego, pokłucie przez stawonoga i krwawienie z nosa.

Wyżej wymienione informacje są zbieżne z wnioskami z analizy klinicznej.

4.3. Komentarz Agencji

W odnalezionych przez wnioskodawcę publikacjach porównywano skuteczność i bezpieczeństwo omalizumabu z BSC. Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz wskazują na skuteczność omalizumabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej astmy alergicznej zarówno w populacji dorosłych, młodzieży (>12 lat), jak i dzieci w wieku 6-12 lat, a także na akceptowalny profil bezpieczeństwa. Wykazano, iż omalizumab zmniejsza częstość występowania zaostrzeń astmy, ogranicza zużycie ICS, zmniejsza częstość hospitalizacji. Wyniki odnalezionych metaanaliz były zgodne z wynikami uzyskanymi w analizie klinicznej wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

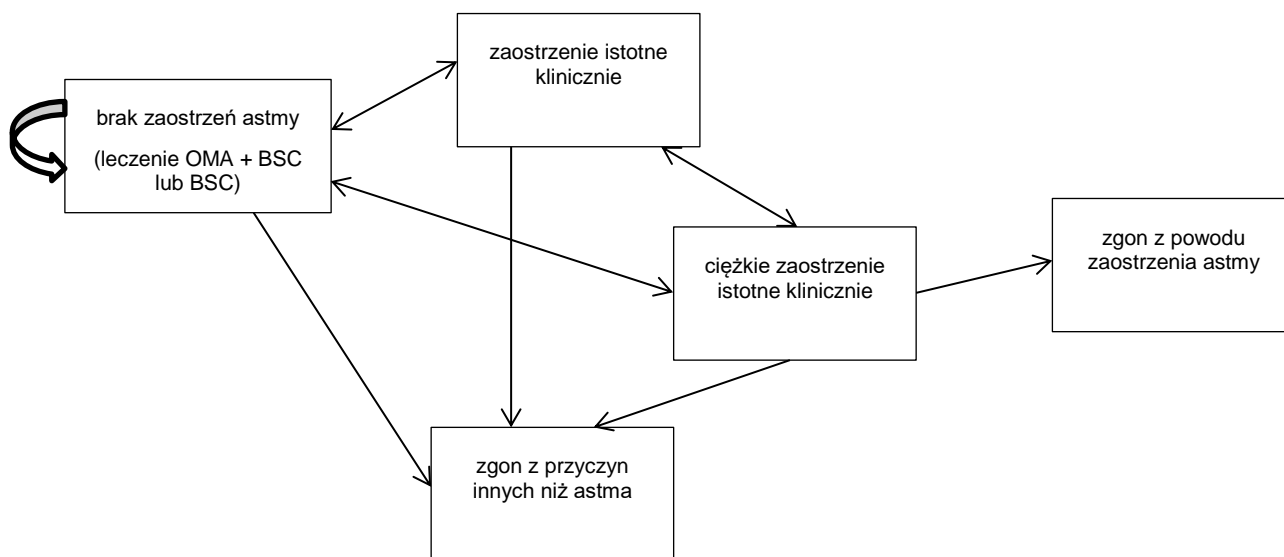
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy była ocena efektywności kosztowej omalizumabu (OMA) w ciężkiej astmie alergicznej IgE zależnej w ramach programu lekowego. W ramach analizy użyteczności kosztów przeprowadzono porównanie OMA + BSC vs. BSC. Oszacowania przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjenta), w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Wnioskodawca przedstawił model Markowa, którego schemat przedstawiono na rysunku poniżej. Początkowo wszyscy pacjenci znajdują się w stanie „brak zaostrzeń astmy”, otrzymując OMA + BSC lub samo BSC, w zależności od ramienia modelu. Pacjenci nieodpowiadający na leczenie OMA + BSC po 16 tyg. przechodzą na leczenie samym BSC. Pacjenci opowiadający się leczeni OMA + BSC otrzymują je łącznie przez 3 lata, następnie przechodzą na leczenie BSC. Zaostrzenia mogą wystąpić od drugiego cyklu modelu, tj. po 16 tyg. analizy.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono dane o odsetku pacjentów odpowiadających na leczenie OMA po 16 tyg. oraz dane o częstości zaostrzeń istotnych klinicznie, w tym ciężkich. Dla pacjentów ≥ 12 r.ż. dane pochodzą z badań INNOVATE, EXALT oraz metaanaliz wnioskodawcy. Dla pacjentów w wieku 6-11 lat analizę przeprowadzono w oparciu o badanie Kulus 2010. W analizie podstawowej przyjęto, że efekt OMA zanika natychmiast po zaprzestaniu leczenia.

Uwzględnione koszty

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

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności pacjentów ≥ 12 r.ż. bez zaostreżeń na podstawie badania INNOVATE. W populacji 6-11 lat przyjęto identyczne użyteczności jak w populacji ≥ 12 r.ż., mimo braku istotnych statystycznie różnic w badaniu Kulus 2010. Wnioskodawca wskazuje na utrudniony pomiar użyteczności u dzieci oraz istotne statystyczne różnice w skuteczności leczenia. Użyteczności zaostreżeń astmy za Lloyd 2007.

Dyskontowanie

5% dla kosztów, 3,5% dla efektów w scenariuszu podstawowym.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej – populacja 6-11 lat

Parametr	OPA + BSC	BSC
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	221 861,94	91 021,55
Koszt inkrementalny [zł]	130 840,40	
Efekt [QALY]	15,843	15,576
Efekt inkrementalny [QALY]	0,267	
ICUR [zł/QALY]	489 433,87	
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	236 430,52	105 567,41
Koszt inkrementalny [zł]	130 863,11	
Efekt [QALY]	15,843	15,576
Efekt inkrementalny [QALY]	0,267	
ICUR [zł/QALY]	489 518,82	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie OPA + BSC w miejsce BSC w populacji 6-11 lat jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania OPA + BSC vs. BSC wyniósł 489 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 490 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 47. Wyniki analizy podstawowej – populacja ≥ 12 r.ż.

Parametr	OPA + BSC	BSC
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	192 828,81	65 816,38
Koszt inkrementalny [zł]	127 012,44	
Efekt [QALY]	10,689	10,238
Efekt inkrementalny [QALY]	0,451	

Parametr	OPA + BSC	BSC
ICUR [zł/QALY]	281 335,93	
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	203 515,70	76 274,82
Koszt inkrementalny [zł]	127 240,88	
Efekt [QALY]	10,689	10,238
Efekt inkrementalny [QALY]	0,451	
ICUR [zł/QALY]	281 841,93	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie OPA + BSC w miejsce BSC w populacji ≥ 12 r.ż. jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania OPA + BSC vs. BSC wyniósł 281 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 282 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej w populacji 6-11 lat, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi dla opakowania 150 mg 97,09 zł z perspektywy NFZ i 96,79 zł z perspektywy wspólnej. Progowa cena zbytu netto dla opakowania 75 mg wynosi 48,55 zł z perspektywy NFZ i 48,40 zł z perspektywy wspólnej.

Podobnie przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej w populacji ≥ 12 r.ż., oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku wynosi dla opakowania 150 mg 476,39 zł z perspektywy NFZ i 473,47 zł z perspektywy wspólnej. Progowa cena zbytu netto dla opakowania 75 mg wynosi 238,20 zł z perspektywy NFZ i 236,74 zł z perspektywy wspólnej.

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

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

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości analizującą po 14 scenariuszy w każdej z rozważanych populacji. Najistotniejsze zmiany wyniku wiązały się z przyjęciem alternatywnego zestawu użyteczności (obniżenie ICUR) oraz założenia o ponownym leczeniu pacjentów po zakończeniu pierwszego udziału w programie (zwiększenie ICUR). Duży wpływ na wyniki miała też zmiana stóp dyskontowych. W żadnym ze scenariuszy analiz wrażliwości nie doszło do zmiany wnioskowania, tj. otrzymania ICUR poniżej progu użyteczności kosztowej.

Analiza wrażliwości prawidłowa.

¹ 125 955 zł/QALY

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Typ i strukturę modelu, technikę analityczną, horyzont czasowy, wybór komparatora uznano za prawidłowe. Wątpliwości może budzić założenie o wyłącznie jednej ocenie odpowiedzi na leczenie po 16 tyg., podczas gdy program lekowy zakłada dodatkowe oceny odpowiedzi po 52 i 104 tyg. leczenia. Wnioskodawca wskazuje, że w trzyletnich badaniach Chuchalin 2005 i Chung 2005 rezygnacja z leczenia następowała przede wszystkim na początkowych etapach terapii. Przyjęcie niezerowego rocznego odsetka pacjentów wypadających z programu prowadzi do zwiększenia ICUR.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów ekstrakcji danych. Odstąpiono od aktualizacji kosztów BSC z uwagi na niewielkie zmiany cen leków i znikomy wpływ na wynik końcowy (BSC jest stosowane w obydwu ramionach modelu). W dostarczonym modelu ekonomicznym odnaleziono błąd kodowania utrudniający zmianę kosztów diagnostyki (zawsze używana jest wartość c_diagn i c_diagn_adult z arkusza AP7-I summary).

Należy zaznaczyć, że w populacji 6-11 lat wnioskodawca przyjął różnice w użyteczności jak w populacji ≥ 12 r.ż., mimo braku istotnych statystycznie różnic w badaniach klinicznych. Wnioskodawca wskazuje, że ocena użyteczności u dzieci jest utrudniona, a wykazano istotne statystycznie różnice w odpowiedzi na leczenie.

W populacji 6-11 lat przyjęto, że wyjściowy wiek pacjentów wynosi 10 lat, natomiast w populacji ≥ 12 r.ż. wyjściowy wiek pacjentów to 46 lat. Zmiana wyjściowego wieku pacjentów ma umiarkowany wpływ na wyniki, czego dowodzi analiza wrażliwości wnioskodawcy. Różnica wartości ICUR pomiędzy populacjami wynika z przyjęcia znacznie wyższej śmiertelności w istotnych klinicznie ciężkich zaostrzeniach astmy u starszych pacjentów. W populacji 6-11 lat śmiertelność rośnie wraz z wiekiem, od 0,097% dla pacjentów do 11 r.ż. do

2,478% dla pacjentów powyżej 45 r.ż. W populacji ≥ 12 r.ż. przyjęto, że śmiertelność wynosi 2,478% niezależnie od wieku pacjentów. Stosowanie OMA pozwala uniknąć zaostrzeń astmy prowadzących do zgonu, zatem im większa śmiertelność związana z zaostrzeniami, tym mniejszy ICUR.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł 11 analiz ekonomicznych dotyczących ocenianego leku, z czego w 6 zastosowano model Markowa. Różnice w zyskanych QALY wynosiły 0,34-0,40 w populacji 6-11 lat oraz 0,1-1,46 dla populacji ≥ 12 r.ż. Wnioskodawca wskazuje na znaczne różnice w założeniach odnalezionych analiz, w szczególności inny czas leczenia, użyteczności stanów zdrowia oraz śmiertelność z powodu astmy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych preparatu Xolair (omalizumab) w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej w ramach programu lekowego u chorych powyżej 6. roku życia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne – Narodowego Funduszu Zdrowia. Nie analizowano perspektywy NFZ i pacjenta, gdyż jedyny koszt różniący analizy z perspektywy NFZ oraz NFZ i pacjenta stanowi koszt terapii standardowej i porad z nią związanych, nie ma on jednak wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

Obecnie omalizumab jest finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0) (Załącznik B.44.)”, gdzie populację stanowią pacjenci od 12 r.ż.

Analizą objęto okres 2 lat od momentu wprowadzenia leku do programu lekowego zgodnie z horyzontem decyzji wydawanej przez Ministra Zdrowia dla nowych leków (patrz art. 11 ust. 3 pkt 3 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).

Analizowano dwa scenariusze: istniejący (refundacja omalizumabu w ramach programu lekowego u chorych powyżej 12. roku życia) oraz nowy (refundacja omalizumabu w ramach zmodyfikowanego programu lekowego u chorych powyżej 6. roku życia).

Obecnie omalizumab znajduje się w wykazie leków refundowanych (grupa limitowa 1102.0 Omalizumab), tym samym nie jest konieczne tworzenie odrębnej grupy limitowej dla tego leku. Lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Założenia analizowanych scenariuszy

Scenariusz podstawowy

Populację w grupie młodzieży (>12 lat) i dorosłych określono na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.** ane te odzwierciedlają rzeczywistą liczbę pacjentów w programie lekowym. Zgodnie z protokołami w listopadzie 2015 roku w programie leczenia ciężkiej astmy alergicznej omalizumabem znajdowały się 423 osoby. Założono, iż w pierwszym roku analizy liczba ta będzie odpowiadała liczbie pacjentów w grupie młodzieży i dorosłych.

Na podstawie danych z protokołów Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej dotyczących liczby pacjentów włączonych do programu lekowego leczenia ciężkiej astmy alergicznej w okresie od października 2014 r. do listopada 2015 r. oszacowano roczny przyrost liczby pacjentów w wieku >12 lat w programie lekowym. Obliczono, iż liczba pacjentów w wieku >12 lat w programie lekowym w ciągu roku wzrasta o ok. 22,6%. W związku z powyższym w 2. roku BIA liczba pacjentów w programie lekowym w wieku >12 lat będzie wynosiła 519 osób.

Liczbę dzieci w wieku 6-12 lat oszacowano na podstawie polskich danych populacyjnych oraz epidemiologicznych, a także danych z badań epidemiologicznych pochodzących z innych krajów. W obliczeniach uwzględniono odsetek pacjentów ze zdiagnozowaną astmą, astmą ciężką, niekontrolowaną pomimo stosowania ICS/LABA, odsetek pacjentów z astmą alergiczną, odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń, udział pacjentów niepalących oraz pacjentów mieszczących się w obrębie tabeli dawkowania, a także odsetek pacjentów leczonych doustnymi kortykosteroidami. Oszacowano, iż do programu lekowego włączonych zostanie 44 dzieci.

Założono, iż w pierwszym roku BIA do programu włączonych zostanie 70% dzieci (31 osób), natomiast w kolejnym roku populacja dzieci będzie wynosiła 44 osoby.

W analizie przyjęto również, iż całkowita liczba pacjentów w programie lekowym w roku będzie stała (na miejsce pacjentów, którzy zostaną wyłączeni z leczenia, przyjmowani będą kolejni pacjenci z ciężką astmą alergiczną).

Scenariusz minimalny

W scenariuszu minimalnym założono włączenie do programu lekowego mniejszej liczby dzieci w wieku 6-12 lat. Obliczono procentową różnicę pomiędzy liczbą pacjentów powyżej 12 roku życia oszacowaną na podstawie danych epidemiologicznych oraz liczbą pacjentów w programie lekowym podaną w protokole Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej (67,0%). O taki sam odsetek pomniejszono liczbę dzieci w wieku 6-12 lat kwalifikujących się do programu lekowego obliczoną na podstawie danych epidemiologicznych. Zgodnie z opisanymi wyliczeniami, założono, iż do programu lekowego kwalifikuje się 15 dzieci. Podobnie jak w scenariuszu podstawowym przyjęto, iż w pierwszym roku BIA do programu włączonych zostanie 70% dzieci (11 pacjentów), natomiast w kolejnym roku populacja dzieci będzie wynosiła 15 osób.

Scenariusz maksymalny

Liczbę pacjentów w scenariuszu maksymalnym obliczono na podstawie zmienności w scenariuszu minimalnym. Założono, że liczba pacjentów w drugim roku analizy w scenariuszu maksymalnym zmieni się o taką samą liczbę jak w scenariuszu minimalnym (29). Liczbę dodanych pacjentów rozłożono jednak proporcjonalnie pomiędzy dzieci oraz młodzież i dorosłych. Uwzględniając tempo przyrostu liczby pacjentów powyżej 12 roku życia w programie oraz założenie, iż w pierwszym roku BIA do programu włączonych zostanie 70% dzieci obliczono, iż łączna populacja w pierwszym roku będzie wynosiła 478 pacjentów (33 dzieci i 445 dorosłych), a w drugim roku 592(46 dzieci i 546 dorosłych).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Oszacowania populacji

Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Populację obejmującą wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana oszacowano w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Xolair oraz odnalezione dane epidemiologiczne.

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat).

Dorośli i młodzież (w wieku >12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne oraz, u których stwierdzono zmniejszoną czynność płuc (FEV₁ <80%), jak również częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz, u których wielokrotnie udokumentowano ciężkie zaostrzenia astmy występujące pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

Dzieci (w wieku od 6 do <12 lat)

Produkt leczniczy Xolair jest wskazany do stosowania w leczeniu wspomagającym, w celu poprawy kontroli astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną wybudzeń w nocy oraz u których występują liczne ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym, wziewnym agonistą receptorów beta-2.

Na podstawie danych zebranych przez GUS określono liczbę osób w Polsce w przedziałach wiekowych 6-12 lat (dzieci) oraz >12 lat (młodzież i dorośli). Odsetek pacjentów chorujących na astmę w określonych populacjach obliczono na podstawie danych z polskiego badania ECAP.

Częstość występowania astmy alergiczej obliczono dla obu grup pacjentów przyjmując odsetek pacjentów z astmą alergiczną na podstawie publikacji Moore 2007 (71,0%). **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.** Odsetek pacjentów z nadwrażliwością na alergeny całoroczne obliczono w oparciu o dane z badania Beck 2015 (60,0% - średnia częstość alergii na alergeny sierści kota, sierści psa, alergenów kurzu u pacjentów z dodatnim testem alergicznym).

Odsetek dzieci z astmą ciężką podano za Guilbert 2014 (5,0%), a w grupie dorosłych za Bulow 2014 (8,1%). Ponadto założono, iż astmę niekontrolowaną stwierdza się u 28,0% dzieci oraz 36,4% młodzieży i dorosłych, z czego u 82,7% chorych stosuje się leczenie ICS/LABA.

Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Populację, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana stanowią pacjenci leczeni w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego leczenia astmy ciężkiej IgE zależnej omalizumabem.

Zgodnie z aktualnymi informacjami ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia zawartymi w protokole z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej z dnia 19 listopada 2015 roku w programie lekowym uczestniczy 423 pacjentów, w tym 390 ma status „w toku”, 33 ma status „zakwalifikowany”, a 54 pacjentów ma status „zakończony”.

Populacja docelowa, zgodna z wnioskiem refundacyjnym

Populację docelową stanowią pacjenci kwalifikujący się do proponowanego programu lekowego leczenia ciężkiej astmy IgE zależnej omalizumabem.

Przy oszacowaniu populacji korzystano z polskich danych populacyjnych oraz epidemiologicznych, a także z badań epidemiologicznych pochodzących z innych krajów. W obliczeniach uwzględniono odsetek pacjentów ze zdiagnozowaną astmą, astmą ciężką, niekontrolowaną pomimo stosowania ICS/LABA, odsetek pacjentów z astmą alergiczną, odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń, udział pacjentów niepalących oraz pacjentów mieszczących się w obrębie tabeli dawkowania, a także odsetek pacjentów leczonych doustnymi kortykosteroidami.

Na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego określono liczebność populacji polskiej w przedziałach wiekowych 6-12 lat oraz >12 lat.

Odsetek pacjentów z astmą w określonych przedziałach wiekowych określono na podstawie polskiego badania epidemiologicznego ECAP przeprowadzonego w latach 2006-2009.

Założono, iż częstość występowania astmy w grupie wiekowej 6-7 lat będzie odpowiadała częstości dla grupy 6-12 lat, częstość występowania astmy dla grupy 13-14 lat będzie odpowiadała częstości dla pacjentów w wieku 13-18 lat, a częstość w grupie 20-44 lat będzie odpowiadała częstości dla całej populacji dorosłych (>18 lat). Ostatecznie, częstość występowania astmy w populacji dzieci obliczono bazując na danych dotyczących rozkładu populacji w miastach i na wsiach (GUS) dla wymienionych grup wiekowych.

Zgodnie z badaniem przeprowadzonym na terenie województwa łódzkiego niedodiagnozowanie astmy wśród dzieci i dorosłych jest duże i wynosi odpowiednio 71% oraz 49%. W związku z tym przyjęto, iż odsetek osób ze zdiagnozowaną astmą w grupie 6-12 lat wynosi 29%, a w grupie >12 lat – 51%.

Odsetek pacjentów z ciężką astmą w populacji powyżej 12 r.ż. przyjęto na podstawie badania Bulow 2014. W badaniu tym ciężką astmę określano u dorosłych na podstawie zrealizowanych recept oraz rejestru pacjentów stosujących omalizumab w oparciu o 2 kryteria:

- recepta na ICS (średnia dzienna dawka >800 mg budesonidu lub równoważnika, co odpowiada wysokiej dawce ICS) oraz co najmniej jedna recepta na inny lek kontrolujący astmę, w tym LABA, ksantyny, LTRA w okresie roku obserwacji lub recepta na inhalator ICS/LABA;
- przydzielony kod w rejestrze pacjentów odpowiadający terapii omalizumabem.

Zgodnie z przyjętymi kryteriami, które odpowiadają leczeniu stopnia 5. wg GINA, częstość występowania astmy ciężkiej wśród młodzieży i dorosłych wynosi 8,1%. Częstość występowania astmy wśród dzieci ustalono na poziomie 5%, zgodnie z publikacją Guilbert 2014 (ciężka astma zdefiniowana jako utrzymujące się objawy choroby pomimo stosowania wysokich dawek ICS lub OCS).

Odsetek pacjentów z ciężką astmą niekontrolowaną oszacowano na 28,0% wśród dzieci oraz na 36,4% w oparciu o wyniki szwedzkiego badania epidemiologicznego i duńskiego rejestru chorych.

Jednym z kryteriów programu lekowego jest konieczność stosowania wysokich dawek ICS w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę. Odsetek pacjentów przyjmujących ICS/LABA w obu analizowanych grupach wiekowych oszacowano na podstawie badania duńskiego rejestru chorych, w którym odsetek pacjentów z ciężką astmą stosujących ICS/LABA wynosił 82,7%.

Przy oszacowaniu populacji docelowej wzięto także pod uwagę odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarza. Na podstawie badania Hekking 2014, w którym analizowano procent zrealizowanych recept, założono, iż 74% pacjentów stosuje się do zaleceń lekarza.

Ważnym kryterium stosowania omalizumabu jest zdiagnozowanie astmy o podłożu alergicznym. W badaniu Moore 2007 u 71% pacjentów stwierdzono pozytywny wynik testu skórniego dla co najmniej jednego alergenu, co świadczy o atopii. **Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.** Dodatkowo w oparciu o dane dotyczące odsetka chorych z nadwrażliwością na alergeny sierści kota, sierści psa i alergeny kurzu w populacji z dodatnim testem alergicznym, oszacowano odsetek pacjentów z alergią na alergeny całoroczne na 60%.

Odsetek osób niepalących w całej populacji Polski przyjęto za raportem z ogólnopolskiego badania ankietowego na temat postaw wobec palenia tytoniu z 2013 roku, w którym podano, iż do nałogowego palenia przynależy się 27% badanych powyżej 15 r.ż.. Założono, iż w grupie dzieci w wieku 6-12 lat 100% stanowią osoby niepalące.

Na podstawie danych odnośnie całkowitego stężenia IgE wśród pacjentów z astmą oszacowano odsetek pacjentów mieszczących się w obrębie tabeli dawkowania (zakres IgE 30-1500 IU/ml). W badaniu TENOR odsetek pacjentów z $IgE \leq 30$ IU/ml wynosił 21,3%. Nie odnaleziono danych odnośnie udziału pacjentów z $IgE > 1500$ IU/ml. Na podstawie wykresu rozkładu IgE w populacji chorych na astmę z amerykańskiego rejestru chorych można jednak oszacować, iż odsetek ten jest niewielki, dlatego zdecydowano się go pominąć. Założono więc, iż udział pacjentów mieszczących się w obrębie tabeli dawkowania wynosi 78,7%.

Ostatnim z kryteriów wziętych pod uwagę przy szacowaniu populacji docelowej był odsetek pacjentów leczonych doustnymi kortykosteroidami (OCS). Na podstawie badania TENOR założono, iż 47,2% chorych na ciężką astmę przyjmuje OCS.

Po uwzględnieniu wyżej wymienionych danych epidemiologicznych oszacowano populację docelową pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego na 1282 osoby (44 chorych w wieku 6-12 lat, 1238 chorych w wieku >12 lat).

Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana, przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej

Ze względu na duże rozbieżności w liczebności populacji oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych a rzeczywistą liczbą pacjentów w obecnym programie lekowym leczenia alergicznej astmy ciężkiej IgE zależnej omalizumabem, założono, iż liczebność w grupie młodzieży i dorosłych będzie zgodna z rzeczywistą liczbą pacjentów w programie lekowym (423 pacjentów), natomiast liczebność w grupie w wieku dzieci 6-12 lat będzie zgodna z oszacowaniem epidemiologicznym (44 pacjentów).

Dodatkowo na podstawie wzrostu liczby pacjentów w programie lekowym w ostatnim roku oszacowano liczebność populacji młodzieży i dorosłych w drugim roku BIA.

W przypadku populacji dzieci założono, iż w pierwszym roku do programu lekowego zostanie włączonych 70% docelowej populacji dzieci (31 pacjentów), w drugim roku w programie będzie 44 dzieci.

Kategorie kosztów

W ramach oceny kosztów terapii i zużycia zasobów związanych z terapią omalizumabem oraz optymalną terapią standardową uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- a) koszty nabycia omalizumabu oraz koszty podania leku;
- b) koszty leczenia farmakologicznego w ramach terapii standardowej;
- c) koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym;
- d) koszty związane z leczeniem istotnych klinicznie zaostrzeń astmy, w tym zaostrzeń ciężkich;
- e) koszty związane z wizytami u lekarza w celu kontroli choroby i przepisania leków w ramach terapii standardowej.

Ze względu na krótki horyzont analizy, w kalkulacjach kosztów nie uwzględniono zgonów.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1 282	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	423	519
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	454	563

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

	I rok BIA		II rok BIA	
	Dzieci	Młodzież i dorośli	Dzieci	Młodzież i dorośli
Scenariusz istniejący				
Koszty leków				
Omalizumab (zł)	0,00	22 542 849,75	0,00	27 639 494,04
Terapia standardowa (zł)	106 674,43	1 616 738,60	151 408,86	1 982 262,11
Koszty leków ogółem (zł)	106 674,43	24 159 588,34	151 408,86	29 621 756,14
Inne koszty medyczne				
Koszty programu lekowego (zł)	0,00	535 272,66	0,00	656 290,83
Koszty związane z terapią standardową (zł)	6 041,28	81 469,80	8 574,72	99 889,06
Koszty zaosterzeń dla terapii omalizumabem (zł)	0,00	445 521,72	0,00	546 248,37
Koszty zaosterzeń dla terapii standardowej (zł)	47 327,40	0,00	67 174,37	0,00
Inne koszty medyczne ogółem (zł)	53 368,68	1 062 264,18	75 749,09	1 302 428,25
Razem (zł)	160 043,11	25 221 852,52	227 157,96	30 924 184,40
Koszt całkowity (zł)		25 381 895,63		31 149 645,42
Scenariusz nowy				
Koszty leków				
Omalizumab (zł)	1 731 778,95	22 542 849,75	2 458 008,83	27 639 494,04
Terapia standardowa (zł)	106 674,43	1 616 738,60	151 408,86	1 982 262,11
Koszty leków ogółem (zł)	1 838 453,37	24 159 588,34	2 609 417,69	29 621 756,14
Inne koszty medyczne				
Koszty programu lekowego (zł)	39 228,02	535 272,66	55 678,48	656 290,83
Koszty związane z terapią standardową (zł)	6 041,28	81 469,80	8 574,72	99 889,06
Koszty zaosterzeń dla terapii omalizumabem (zł)	26 000,02	445 521,72	36 903,25	546 248,37
Koszty zaosterzeń dla terapii standardowej (zł)	0,00	0,00	0,00	0,00
Inne koszty medyczne ogółem (zł)	71 269,32	1 062 264,18	101 156,45	1 302 428,25
Razem (zł)	1 909 722,69	25 221 852,52	2 710 574,14	30 924 184,40
Koszt całkowity (zł)		27 131 575,21		33 634 758,54
Koszty inkrementalne				
Koszty leków				

	I rok BIA		II rok BIA	
	Dzieci	Młodzież i dorośli	Dzieci	Młodzież i dorośli
Omalizumab (zł)	1 731 778,95	0,00	2 458 008,83	0,00
Terapia standardowa (zł)	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty leków ogółem (zł)	1 731 778,95	0,00	2 458 008,83	0,00
Inne koszty medyczne				
Koszty programu lekowego (zł)	39 228,02	0,00	55 678,48	0,00
Koszty związane z terapią standardową (zł)	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty zaostrzeń dla terapii omalizumabem (zł)	26 000,02	0,00	36 903,25	0,00
Koszty zaostrzeń dla terapii standardowej (zł)	-47 327,40	0,00	-67 174,37	0,00
Inne koszty medyczne ogółem (zł)	17 900,64	0,00	25 407,36	0,00
Razem (zł)	1 749 679,59	0,00	2 483 416,19	0,00
Koszt całkowity (zł)	1 749 679,59		2 483 416,19	

Analiza inkrementalna wykazała zwiększenie wydatków płatnika o 1,7 mln zł w I roku oraz 2,5 mln zł w II roku. Zwiększenie kosztów wynikało z włączenia do programu lekowego dzieci w wieku 6-12 lat, analiza nie wykazała zmiany w kosztach leczenia młodzieży i dorosłych. Większość kosztów stanowiły koszty omalizumabu – 99% w I i II roku.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 51. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Korzystano z polskich danych populacyjnych oraz epidemiologicznych, a także z badań epidemiologicznych pochodzących z innych krajów.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z okresem obowiązywania decyzji o refundacji.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Nie zwracano się o udostępnienie danych z NFZ. W niniejszym problemie decyzyjnym kluczowe wydają się dane z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Biologicznego Ciężkiej Astmy Alergicznej oraz polskich dane populacyjne oraz epidemiologiczne
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 6.1.1 niniejszej AWA

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizy wrażliwości: analizy scenariuszy minimalnego i maksymalnego (ze względu na liczebność populacji)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Model wnioskodawcy skonstruowany poprawnie, uwzględniono wszystkie kategorie kosztowe. Dane wejściowe aktualne na dzień złożenia wniosku refundacyjnego. Nie zidentyfikowano błędów w obliczeniach.

Jedynym niepewnym elementem modelu jest oszacowanie populacji docelowej, gdyż zostało oparte na danych epidemiologicznych. Jednakże wnioskodawca przedstawił analizę scenariuszy skrajnych, co daje odbiorcy wiedzę odnośnie marginesów błędów w oszacowaniu populacji.

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności – art. 14 ustawy o refundacji – lek będzie dostępny w ramach programu lekowego.

Lek pozostanie w grupie limitowej 1102.0 Omalizumab.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

W opinii autorów analizy, jej ograniczeniem jest znaczna rozbieżność liczebności populacji oszacowanej na podstawie danych epidemiologicznych oraz rzeczywistej liczby pacjentów z ciężką astmą alergiczną leczonych w ramach istniejącego programu lekowego. Rozbieżność może wynikać z czynników pozaepidemiologicznych takich jak świadomość dostępności leczenia, czy leczenia innymi metodami. W scenariuszu podstawowym założono liczebność populacji młodzieży i dorosłych z ciężką astmą alergiczną zgodną z rzeczywistą liczbą pacjentów w istniejącym programie lekowym, natomiast populację dzieci w wieku 6-12 lat obliczono na podstawie danych epidemiologicznych. Rozbieżności dotyczące liczebności populacji uwzględniono w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

W analizie nie rozważono potencjalnego zmniejszenia intensywności leczenia kontrolującego (terapii standardowej), w tym zużycia leków doraźnych w czasie stosowania omalizumabu. Założenie to może prowadzić do nieznacznego przeszacowania łącznych kosztów leczenia.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusz minimalny

Analiza inkrementalna wykazała zwiększenie wydatków płatnika o 620,9 tys. zł w I roku oraz 846,6 tys. zł w II roku. Zwiększenie kosztów wynikało z włączenia do programu lekowego dzieci w wieku 6-12 lat, analiza nie wykazała zmiany w kosztach leczenia młodzieży i dorosłych. Zdecydowaną większość kosztów stanowiły koszty omalizumabu – 99% w I i II roku.

Scenariusz maksymalny

Analiza inkrementalna wykazała zwiększenie wydatków płatnika o 1,8 mln zł w I roku oraz 2,6 mln zł w II roku. Zwiększenie kosztów wynikało z włączenia do programu lekowego dzieci w wieku 6-12 lat, analiza nie wykazała zmiany w kosztach leczenia młodzieży i dorosłych. Zdecydowaną większość kosztów stanowiły koszty omalizumabu – 99% w I i II roku.

Tabela 52. Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz minimalny i maksymalny

	I rok BIA		II rok BIA	
	Dzieci	Młodzież i dorośli	Dzieci	Młodzież i dorośli
Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz podstawowy				
Koszty leków				
Omalizumab (zł)	1 731 778,95	0,00	2 458 008,83	0,00
Terapia standardowa (zł)	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty leków ogółem (zł)	1 731 778,95	0,00	2 458 008,83	0,00
Inne koszty medyczne				

	I rok BIA		II rok BIA	
	Dzieci	Młodzież i dorośli	Dzieci	Młodzież i dorośli
Koszty programu lekowego (zł)	39 228,02	0,00	55 678,48	0,00
Koszty związane z terapią standardową (zł)	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty zaostrzeń dla terapii omalizumabem (zł)	26 000,02	0,00	36 903,25	0,00
Koszty zaostrzeń dla terapii standardowej (zł)	-47 327,40	0,00	-67 174,37	0,00
Inne koszty medyczne ogółem (zł)	17 900,64	0,00	25 407,36	0,00
Razem (zł)	1 749 679,59	0,00	2 483 416,19	0,00
Koszt całkowity (zł)	1 749 679,59		2 483 416,19	
Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz minimalny				
Koszty leków				
Omalizumab (zł)	614 502,21	0,00	837 957,56	0,00
Terapia standardowa (zł)	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty leków ogółem (zł)	614 502,21	0,00	837 957,56	0,00
Inne koszty medyczne				
Koszty programu lekowego (zł)	13 919,62	0,00	18 981,30	0,00
Koszty związane z terapią standardową (zł)	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty zaostrzeń dla terapii omalizumabem (zł)	9 225,81	0,00	12 580,65	0,00
Koszty zaostrzeń dla terapii standardowej (zł)	-16 793,59	0,00	-22 900,35	0,00
Inne koszty medyczne ogółem (zł)	6 351,84	0,00	8 661,60	0,00
Razem (zł)	620 854,05	0,00	846 619,15	0,00
Koszt całkowity (zł)	620 854,05		846 619,15	
Wyniki analizy inkrementalnej: scenariusz maksymalny				
Koszty leków				
Omalizumab (zł)	1 787 642,78	0,00	2 569 736,50	0,00
Terapia standardowa (zł)	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty leków ogółem (zł)	1 787 642,78	0,00	2 569 736,50	0,00
Inne koszty medyczne				
Koszty programu lekowego (zł)	40 493,44	0,00	58 209,32	0,00
Koszty związane z terapią standardową (zł)	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty zaostrzeń dla terapii omalizumabem (zł)	26 838,73	0,00	38 580,67	0,00
Koszty zaostrzeń dla terapii standardowej (zł)	-48 854,09	0,00	-70 227,76	0,00
Inne koszty medyczne ogółem (zł)	18 478,08	0,00	26 562,24	0,00
Razem (zł)	1 806 120,86	0,00	2 596 298,74	0,00
Koszt całkowity (zł)	1 806 120,86		2 596 298,74	

6.3.3. **Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. **Komentarz Agencji**

Włączenie do programu lekowego populacji dzieci w wieku od 6 do 12 rz spowoduje wzrost wydatków po stronie płatnika. Lek będzie dostępny dla pacjentów w programie lekowym, więc będzie bezpłatny. Jednak pacjent będzie ponosił koszty leków wchodzących w skład terapii standardowej (SABA, LABA, ICS, ksantyny, leki przeciwleukotrienowe, OCS).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analizę oparto na mechanizmie opisanym w pkt. 3 rozdziału 1, tj. założeniu redukcji ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego). W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu.

Wybór leku uwzględnionego w analizie wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla wymienionej substancji. Wymieniony lek jest stosowany w ramach programu lekowego, w związku z czym jest refundowany w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny). W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników tego leku spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, który mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Mając na uwadze specyfikę refundacji leków w programach lekowych (leki wydawane bezpłatnie), należy założyć, że wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – w tym wypadku oznacza to co najmniej 25% redukcję obowiązującej ceny urzędowej leku będącego przedmiotem niniejszej analizy.

Analizę przeprowadzono dla horyzontu czasowego, analogicznego dla horyzontu analizy wpływu na system opieki zdrowotnej (BIA).

Koszty refundacji trastuzumabu w latach 2013-2015 roku zamieszczono w Tabeli 53.

W scenariuszu minimalnym przyjęto, że koszty refundacji leku ulegną redukcji o 25% niższej z kwot przedstawionych w Tabeli 53., a w scenariuszu maksymalnym założono 25% redukcję wyższej z kwot przedstawionych w Tabeli 53. Dodatkowo wykonano korektę uwzględniającą obniżenie ceny zbytu netto preparatu Herceptin obowiązujące od lipca 2014 roku. Oszacowaną wartość redukcji zawiera Tabela 545.

Tabela 53. Koszty refundacji trastuzumabu w latach 2013-2015 roku [zł].

Substancja czynna	Refundacja 2013	Refundacja 2014		Refundacja 2015*
		01.01-30.06	01.07-31.12	
Trastuzumab	228 057 048	116 973 006	140 586 166	263 760 124

* oszacowano poprzez policzenie średniej miesięcznej sprzedaży z danych z okresu styczeń-sierpień 2015 i założeniu, że średnia będzie się utrzymywać do końca roku

Tabela 54. Redukcja rocznych kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania [zł].

Substancja czynna	Scenariusz minimalny*	Scenariusz maksymalny*
Trastuzumab	56 558 148	65 940 031

* po korekcie wynikającej z obniżki o 0,8% ceny zbytu netto preparatu Herceptin w obwieszczeniu obowiązującym od lipca 2014.

Zaproponowany mechanizm pozwoli na redukcję kosztów refundacji przekraczającą wzrost kosztów wynikających z refundacji preparatu Xolair (Tabela 546).

Tabela 55. Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem dodatkowym wynikającym z refundacji preparatu Xolair [zł].

Rok	Analiza bez RSS	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Scenariusz podstawowy BIA		
Inkrementalne koszty całkowite z BIA [zł]	1 749 680	2 483 416
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: minimalna [zł]	54 808 468	54 074 732
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: maksymalna [zł]	64 190 351	63 456 615

	Analiza bez RSS	
Rok	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Scenariusz minimalny BIA		
Inkrementalne koszty całkowite z BIA [zł]	620 854	846 619
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: minimalna [zł]	55 937 294	55 711 529
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: maksymalna [zł]	65 319 177	65 093 412
Scenariusz maksymalny BIA		
Inkrementalne koszty całkowite z BIA [zł]	1 806 121	2 596 299
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: minimalna [zł]	54 752 027	53 961 849
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: maksymalna [zł]	64 133 910	63 343 732

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 56. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy programu	Uwagi
<p>1. Kryteria włączenia do programu: (...) 5) spełnienie co najmniej 3 z poniższych kryteriów: (...) d) utrzymująca się obturacja dróg oddechowych (FEV1 <60% w.n. lub najlepszego wyn ku po odstawieniu B2 mimetyków) u chorych ≥ 12 r.ż., <u>u dzieci w wieku poniżej 12 lat dopuszcza się brak wyniku spirometrii</u>, (...) </p>	<p>Zapis niejednoznaczny. Nie sprecyzowano czy brak spirometrii u dzieci w wieku poniżej 12 lat oznacza spełnienie jednego z trzech wymaganych kryteriów kwalifikacyjnych.</p>
<p>2. Dawkowanie (...) <u>Lek powinien być podawany na oddziale alergologicznym lub pulmonologicznym</u>, ty ko przez lekarza specjalistę z zakresu alergologii lub pulmonologii, doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu ciężkiej astmy alergicznej oraz leczeniu anafilaksji. (...) </p>	<p>Przez „podanie na oddziale” można rozumieć konieczność hospitalizacji pacjenta, co wykluczałoby podanie w trybie ambulatoryjnym.</p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Xolairu we wskazaniu leczenie ciężkiej astmy alergicznej w populacji dzieci w wieku 6-12 lat przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie>
- Kanada – <http://www.cadth.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr>
- Australia – <http://www.health.gov.au>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.09.2016 przy zastosowaniu słów kluczowych: xolair i omalizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono **3 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną**. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 57. Rekomendacje refundacyjne dla Xolair

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2015 [NCPE 2015]	leczenie ciężkiej astmy alergicznej	Zalecenie: Eksperti nie rekomendują finansowania omalizumabu. Uzasadnienie: Analiza skuteczności i bezpieczeństwa wykazała korzyść ze stosowania omalizumabu u pacjentów z ciężką astmą alergiczną, jednak wykazano, że terapia ta nie jest efektywna kosztowo (ICER >45000 \$/QALY).
NICE 2013 [NICE 2013]	leczeniu ciężkiej astmy alergicznej	Zalecenie: NICE rekomenduje finansowanie omalizumabu we wskazaniu ciężka astma alergiczna u dorosłych i dzieci powyżej 6 roku życia , którzy wymagają częstego podawania OCS (≥4 razy w ostatnim roku) jako dodatek do standardowej terapii, po cenie ustalonej z producentem w ramach PAS (ang. <i>Patent Access Scheme</i>).
SMC 2011 [SMC 2011]	leczenie astmy alergicznej u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 6 roku życia	Zalecenie: Eksperti rekomendują finansowanie omalizumabu do ograniczonego stosowania u dorosłych, młodzieży (≥12 lat) i dzieci w wieku 6-12 lat z astmą Ig-E zależną. Stosowanie leku jest ograniczone do pacjentów stosujących systemowe steroidy, u których zawiodły wszystkie dostępne terapie astmy. Odpowiedź na leczenie powinna być określana po 16 tyg. terapii omalizumabem.
HAS 2010, 2006 [HAS 2010, HAS 2006]	omalizumab u dorosłych i młodzieży ≥12 roku życia z ciężką astmą alergiczną pomimo stosowania ICSi LABA, rozszerzenie wskazania o dzieci w wieku 6-12 lat	Zalecenie: Eksperti rekomendują włączenie omalizumabu do wykazu leków refundowanych oraz wykazu leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalach i instytucjach publicznych u dorosłych i młodzieży ≥12 roku życia oraz dzieci w wieku 6-12 lat z ciężką astmą alergiczną pomimo stosowania ICS i LABA. Stopa zwrotu: 65%.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 58. Warunki finansowania leku Xolair 75 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	wymagana zgoda	nie
Belgia	75%	wymagana zgoda	nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Dania	100%	w leczeniu szpitalnym	nie
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	35%	brak ograniczeń	nie
Francja	65%	brak ograniczeń	nie
Grecja	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	w leczeniu szpitalnym	nie
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	100%	w leczeniu szpitalnym	nie
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Tabela 59. Warunki finansowania leku Xolair 150 mg ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	wymagana zgoda	nie
Belgia	75%	wymagana zgoda	nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	100%	wymagana zgoda	nie
Cypr	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	89,7%	brak ograniczeń	nie
Dania	100%	w leczeniu szpitalnym	nie
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	35%	brak ograniczeń	nie
Francja	65%	brak ograniczeń	nie
Grecja	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	w leczeniu szpitalnym	nie
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	wymagana zgoda	nie
Portugalia	100%	w leczeniu szpitalnym	nie
Rumunia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Xolair jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 6 krajach finansowanie Xolair jest ograniczone do leczenia szpitalnego lub wymagana jest zgoda na leczenie. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 16 września 2016 r. uzyskano dwie opinie, jednak żadna z nich nie została dopuszczona z uwagi na konflikt interesów.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac wystąpiono do jednej organizacji reprezentującej pacjentów. Do dnia 16 września 2016 r. nie uzyskano odpowiedzi.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dnia 3 sierpnia 2016 r., dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: Xolair (omalizumabum) roztwór do wstrzykiwań, 150 mg, 1 amp.-strzyk., EAN 5909990708406 oraz Xolair (omalizumabum) roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 1 amp.-strzyk., EAN 5909990708376 we wnioskowanym wskazaniu „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej omalizumabem (ICD-10 J 45.0)”

Lek byłby stosowany w ramach programu lekowego z poziom odpłatności „bezpłatnie”

Obecnie omalizumab jest dostępny w ramach programu lekowego dla pacjentów powyżej 12 roku życia. Przedmiotowy program lekowy przewiduje natomiast stosowanie leku u pacjentów od 6 roku życia.

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 cysteinylowych, 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 FEV₁ spada poniżej 60%, a zmienność PEF osiąga wartości ponad 30%.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii medycznych należy zaliczyć substancje wchodzące w skład optymalnej terapii standardowej, tj. wziewne kortykosteroidy, inne kortykosteroidy, leki beta-2-adrenergiczne (produkty jednoskładnikowe i złożone z kortykosteroidami), leki antycholinergiczne (produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi), kromony, teofilina czy antagoniści receptorów leukotrienowych.

Skuteczność kliniczna

Metaanaliza danych z badań wykazała IS mniejszą częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń u pacjentów leczonych OMA w porównaniu z pacjentami przyjmującymi jedynie BSC - IRR=0,59 [95% CI: 0,47; 0,74], p<0,0001. Po 52 tyg. terapii częstość klinicznie istotnych zaostrzeń astmy była ok. dwukrotnie mniejsza wśród dzieci przyjmujących OMA w porównaniu z grupą BSC (0,73 vs 1,44; IRR=0,504 [95% CI 0,350; 0,725], p<0,001). W badaniu ETOPA oceniano również częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń wśród pacjentów odpowiadających na leczenie – w tej populacji częstość występowania analizowanego punktu końcowego w grupie OMA była o ok. 64% mniejsza niż w grupie BSC (IRR=0,365 [95% CI: 0,244; 0,546] p<0,001).

Na podstawie danych z badań Chaney 2010, EXALT i QUALITX wykazano także istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zaostrzeń astmy ogółem (RR=0,85 [95% CI: 0,73; 0,99], p=0,04), natomiast na podstawie badań EXALT i INNOVATE istotnie mniejszą częstość ciężkich zaostrzeń astmy (IRR=0,53 [95% CI: 0,38; 0,73], p=0,0001) oraz mniejsze ryzyko ich wystąpienia wśród pacjentów, którym podawano OMA w porównaniu z

BSC. OMA wydłużał także czas do 1. zaostrzenia astmy w porównaniu z BSC (HR=0,74 [95% CI: 0,60; 0,93] p=0,008).

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

Przeprowadzono także analizę odsetka pacjentów z klinicznie istotną poprawą jakości życia. Zaobserwowano istotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia klinicznie istotnej poprawy jakości życia wśród pacjentów przyjmujących OMA w porównaniu z BSC (RR=1,29; [95% CI: 1,04; 1,60] p=0,02). Metaanaliza danych wykazała także ponad 2x większe prawdopodobieństwo osiągnięcia klinicznie istotnej poprawy jakości życia w populacji pacjentów z grupy OMA odpowiadających na leczenie w porównaniu z kontrolą (RR=2,26 [95% CI: 1,52; 3,36] p=0,0001).

Odpowiedź na leczenie wg GETE definiowaną jako bardzo dobra lub dobra skuteczność terapii oceniano w badaniach Chaney 2010, EXALT, INNOVATE, Kulus 2010 i QUALITX. W ocenie badaczy, pacjenci otrzymujący OMA częściej uzyskiwali odpowiedź na leczenie niż pacjenci z grupy kontrolnej – w większości badań prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi było wyższe w grupie pacjentów leczonych OMA. W populacji dzieci w wieku 6-12 lat wskaźnik RR wynosił 1,34 [95% CI: 1,08; 1,68], p=0,0093. Metaanaliza danych ze wszystkich badań wykazała ponad dwukrotnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów leczonych OMA w porównaniu z BSC (RR=2,01 [95% CI: 1,28; 3,13] p=0,002). Również w ocenie pacjenta odpowiedź na leczenie częściej stwierdzano w grupie OMA niż w grupie kontrolnej (RR=1,91 [95% CI: 1,24; 2,94] p=0,004).

Trwałość odpowiedzi na leczenie wg GETE oceniano jedynie w badaniu EXALT w 16 i 32 tygodniu badania. Analiza wyników badania wykazała, iż u istotnie większego odsetka pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono trwałość odpowiedzi na leczenie (91,4% vs 64,3%). Prawdopodobieństwo osiągnięcia trwałej odpowiedzi było znamienne większe w grupie omalizumabu (RR=1,42 [95% CI: 1,08; 1,88] p=0,0135).

Roczną częstość występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy (ADRI) analizowano w badaniu ETOPA. Roczna częstość występowania zdarzeń związanych z pogorszeniem astmy była istotnie mniejsza u pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z grupą kontrolną i wynosiła odpowiednio 5,61 i 9,40. Stwierdzono redukcję częstości występowania ADRI o ok. 40% w grupie omalizumabu w porównaniu z BSC (IRR=0,597; 95% CI: 0,380; 0,938; p<0,05). Wśród pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie redukcja częstości wystąpienia ADRI wynosiła ok. 50% (IRR=0,505 [95% CI: 0,310; 0,821], p<0,01).

Na podstawie badań Chaney 2010, EXALT i INNOVATE wykazano istotne zmniejszenie częstości wizyt związanych z astmą ogółem oraz istotne zmniejszenie częstości hospitalizacji wśród pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z BSC (odpowiednio IRR=0,47 [95% CI: 0,32; 0,67] p<0,001 oraz IRR=0,45 [95% CI: 0,24; 0,84] p=0,01). Zgodnie z wynikami z badania INNOVATE ryzyko wystąpienia nieplanowanej wizyty lekarskiej było istotnie mniejsze wśród pacjentów leczonych omalizumabem (RR=0,52 [95% CI: 0,34; 0,79] p=0,002).

Poprawę objawów choroby oceniano w 3 badaniach za pomocą różnych kwestionariuszy. W badaniu ETOPA wykorzystano kwestionariusz Wasserfallen i wykazano większą poprawę objawów choroby w grupie OMA w porównaniu z BSC zarówno wśród wszystkich pacjentów, jak i pacjentów odpowiadających na leczenie (p<0,05). W badaniu EXTRA poprawę objawów astmy oceniano przy użyciu skali TASS i również stwierdzono istotną statystycznie poprawę choroby w grupie OMA w porównaniu z BSC (p<0,05). W badaniu INNOVATE oceniano poprawę objawów choroby przy użyciu dzienniczka pacjenta. Nie przedstawiono wyników oceny, stwierdzono jedynie istotną poprawę objawów choroby w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (p=0,039).

W analizie post hoc badania INNOVATE analizowano odsetek dni bez objawów astmy oraz dni z kontrolą objawów wśród wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu. Odsetek dni bez objawów choroby był najwyższy w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie (45,8%) i był statystycznie istotnie wyższy zarówno od wyniku dla ogólnej populacji (37,2%), jak i dla grupy kontrolnej (22,6%). Podobne zależności stwierdzono dla dni z kontrolą objawów astmy. Również w badaniu PROSE analizowano dni z objawami astmy. Analiza danych z badania wykazała występowanie mniejszej liczby dni z objawami choroby ogółem wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu z BSC (1,4 vs 1,9). Wynik oscylował w granicach istotności statystycznej (MD=-0,50 [95% CI: -1,00; -0,05] p=0,05).

Kontrolę astmy oceniano w 3 badaniach: Chanez 2010, EXALT oraz PROSE. W badaniu Chanez 2010 różnica pomiędzy grupami była jednak istotna statystycznie. W badaniu EXALT po 16 tyg. terapii zaobserwowano istotnie większy spadek całkowitego wyniku ACQ w grupie OMA w porównaniu z kontrolą (MD=-0,67 [95% CI: -0,88; -0,46], $p<0,001$). Wynik ten utrzymał się po 32 tyg. terapii. Stwierdzono spadek całkowitego wyniku ACQ o średnio 0,87 punktu w grupie omalizumabu w porównaniu z kontrolą (MD=-0,87; 95% CI: -1,09; -0,65; $p<0,001$). Wyniki z badania PROSE wskazywały, iż dzieci w wieku powyżej 12 lat z grupy omalizumabu uzyskiwały wyższe wyniki kwestionariusza ACT niż dzieci z grupy kontrolnej (MD=1,28; 95% CI: 0,08; 2,48). Nie stwierdzona natomiast istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami w populacji dzieci poniżej 12 r.ż. pod względem kontroli astmy wg kwestionariusz CACT (MD=0,68 [95% CI: -0,26; 1,62]).

W badaniach Chanez 2010, EXTRA, INNOVATE i QUALITX analizowano zużycie leków ratunkowych. Jedynie w badaniu EXTRA analiza MEM (model efektów mieszanych) wykazała istotnie większy średni spadek zużycia albuterolu w grupie OMA w porównaniu z BSC, jednak inna metoda statystyczna (analiza LOCF) nie potwierdziła tego wyniku.

Wśród pacjentów wymagających leczenia doustnymi kortykosteroidami (OCS), omalizumab istotnie zmniejszył zapotrzebowanie na OCS (redukcja dziennej dawki).

Analiza bezpieczeństwa

W analizie wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej: zaburzenia ucha i błędnika RR=0,39 [95% CI: 0,19; 0,81] $p=0,011$, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia RR=0,75 [95% CI: 0,59; 0,95] $p=0,0150$ oraz bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych RR=0,45 [95% CI: 0,22; 0,90], $p=0,03$.

Jednocześnie stwierdzono istotne statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z leczenia w populacji całkowitej RR=2,22 [95% CI: 1,21; 4,06] $p=0,01$ (brak istotnej różnicy pod względem wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy badanymi grupami w populacji dzieci w wieku 6-12 lat), a także gorączki u pacjentów z grupy omalizumabu w porównaniu z BSC - RR=2,18 [95% CI: 1,09; 4,35] $p=0,03$.

Stwierdzono natomiast brak znamiennej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi omalizumabem, a pacjentami otrzymującymi jedynie BSC pod względem wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych, w tym: co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, poważnych zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z astmą oraz niezwiązanych z astmą, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, rezygnacji z leczenia z powodu zaostrzeń astmy oraz ciężkich zaostrzeń astmy oraz zgonu związanego z leczeniem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza użyteczności kosztów, porównano OMA + BSC vs. BSC w dożywnym horyzoncie czasowym. W opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

ICUR dla porównania OPA + BSC vs. BSC w populacji 6-11 lat wyniósł 489 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 490 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. ICUR dla porównania OPA + BSC vs. BSC w populacji ≥ 12 r.ż. wyniósł 281 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 282 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności.

Progowa cena zbytu netto w populacji 6-11 lat wynosi dla opakowania 150 mg 97,09 zł z perspektywy NFZ i 96,79 zł z perspektywy wspólnej. Progowa cena zbytu netto dla opakowania 75 mg wynosi 48,55 zł z perspektywy NFZ i 48,40 zł z perspektywy wspólnej. W populacji ≥ 12 r.ż. progowa cena zbytu netto wynosi dla opakowania 150 mg 476,39 zł z perspektywy NFZ i 473,47 zł z perspektywy wspólnej. Progowa cena zbytu netto dla opakowania 75 mg wynosi 238,20 zł z perspektywy NFZ i 236,74 zł z perspektywy wspólnej. Wszystkie oszacowane wartości progowe są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Deterministyczna, jednokierunkowa analiza wrażliwości. Najistotniejsze zmiany wyniku wiązały się z przyjęciem alternatywnego zestawu użyteczności (obniżenie ICUR) oraz założenia o ponownym leczeniu pacjentów po zakończeniu pierwszego udziału w programie (zwiększenie ICUR). Duży wpływ na wyniki miała też zmiana stóp dyskontowych. W żadnym ze scenariuszy analiz wrażliwości nie doszło do zmiany wnioskowania, tj. otrzymania ICUR poniżej progu użyteczności kosztowej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza inkrementalna wykazała zwiększenie wydatków płatnika o 1,7 mln zł w I roku oraz 2,5 mln zł w II roku finansowania leku. Zwiększenie kosztów wynikało z włączenia do programu lekowego dzieci w wieku 6-12 lat, analiza nie wykazała zmiany w kosztach leczenia młodzieży i dorosłych. Większość kosztów stanowiły koszty omalizumabu – 99% w I i II roku.

Uwagi do zapisów programu lekowego

1. Niejednoznaczny zapis o dopuszczeniu braku wyniku spirometrii u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie sprecyzowano czy brak spirometrii u dzieci w wieku poniżej 12 lat oznacza spełnienie jednego z trzech wymaganych kryteriów kwalifikacyjnych.
2. Uwaga o wymogu podania leku na oddziale alergologicznym lub pulmonologicznym. Przez „podanie na oddziale” można rozumieć konieczność hospitalizacji pacjenta, co wykluczałoby podanie w trybie ambulatoryjnym.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne: NICE 2013, SMC 2011, HAS 2006/2010 i 1 rekomendację negatywną: NCPE 2015.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Chanez 2010 Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G et al. Omalizumab-induced decrease of Fc ϵ RI expression in patients with severe allergic asthma. *Respiratory medicine* 2010;104:1608-1617
- ETOPA Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701-708.
Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respiratory medicine* 2008;102:1371-1378
- EXALT Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66:671-67
Siergiejko Z, wiebocka E, Smith N et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Current medical research and opinion* 2011;27:2223-2228.
- EXTRA Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2011;154:573-582
- Hoshino 2012 Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2012;83:520-528
- INNOVATE Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-316.
Humbert M, Berger W, Rapatz G, Turk F. Add-on omalizumab improves day-to-day symptoms in inadequately controlled severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2008;63:592-596
- Kulus 2010 Kulus M, Hébert J, Garcia E, Fowler TA, Fernandez VC, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Current medical research and opinion* 2010;26:1285-1293
- Lanier 2009 Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *Journal of allergy and clinical immunology* 2009;124:1210-1216.
- Lloyd 2007 Lloyd A, Price D, Brown R. The impact of asthma exacerbations on health-related quality of life in moderate to severe asthma patients in the UK. *Primary Care Respiratory Journal* 2007;16:22-7.
- PROSE Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, Wildfire JJ, Gergen PJ, Cohen RT, Pongracic JA, Kerckmar CM, Khurana Hershey GK, Gruchalla RS, Liu AH, Zoratti EM, Kattan M, Grindle KA, Gern JE, Busse WW, Szeffler SJ. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Oct 23. pii:S0091-6749(15)01342-1
- Szczeklik 2015 Gajewski P. (red.), *Interna Szczeklika 2015*, Wydawnictwo, Kraków 2015
- QUALITX Rubin AS, Souza MA, Andrade LM, Ferreira F, Honda A, Matozo TM. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). *Journal of asthma* 2012;49:288-293

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- CADTH 2006 https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xolair_March7-06.pdf [dostęp 12.09.2016]
- CTS 2012 Loughheed MD, Leniere C, Ducharme FM, Liciskai C, Dell SD, Rowe BH, FitzGerald M, Leigh R, Watson W, Boulet LP; Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. *Can Respir J.* 2012 Nov-Dec;19(6):e81-8. Erratum in: *Can Respir J.* 2013 May-Jun;20(3):185.
- ERS/ATS 2014 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleeker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014 Feb;43(2):343-73
- GINA 2015 GINA, Global strategy for asthma management and prevention, Updated 2016. <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> [dostęp 14.09.2016]
- HAS 2006 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct_2170_xolair_ang.pdf [dostęp 12.09.2016]

HAS 2010	http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/xolair_ct_7237.pdf [dostęp 12.09.2016]
NACA 2015	http://www.astmahandbook.org.au/uploads/5756589e41598.pdf , http://www.astmahandbook.org.au/ [dostęp 13.09.2016]
NCPE 2015	http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/06/Omalizumab-Xolair-summary.pdf [dostęp 12.09.2016]
NHLBI 2012	https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthma_qrg.pdf [dostęp 13.09.2016]
NICE 2013	https://www.nice.org.uk/guidance/ta278/resources/omalizumab-for-treating-severe-persistent-allergic-asthma-review-of-technology-appraisal-guidance-133-and-201-82600619176645 [dostęp 12.09.2016]
SIGN/BTS 2014	British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Thorax. 2014 Nov;69 Suppl 1:1-192.
SMC 2011	https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/omalizumab_Xolair_ABBREVIATE_FINAL_May_2011_for_website.pdf [dostęp 12.09.2016]

Pozostałe publikacje

ChPL Xolair	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xolair (04.2016)
FDA 2007	http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126456.htm [dostęp 12.09.2016]
FDA 2009	http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm172218.htm [dostęp 12.09.2016]
FDA 2014	http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm414911.htm [dostęp 12.09.2016]
FDA 2016	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm418729.htm [dostęp 12.09.2016]
Kupryś-Lipińska 2015	Raport - Astma ciężka. Sytuacja pacjentów w Polsce. 2015. http://www.astma-alergia-pochp.pl/download/Raport_Astma_Ciezka_maj%202015.pdf [dostęp: 15.09.2016]

14. Załączniki

- Załącznik 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu
- Załącznik 2. Uzgodniony projekt programu lekowego