



## **Rekomendacja nr 69/2011**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**z dnia 26 września 2011 r.**

### **w sprawie zakwalifikowania 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**

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.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska<sup>1</sup> Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest 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.

Na podstawie odnalezionych badań pierwotnych można wnioskować, że omalizumab jest skuteczną formą terapii pacjentów z ciężką astmą alergiczną i przyczynia się do występowania istotnych statystycznie różnic w porównaniu z placebo lub BSC (best supportive care - najlepszego leczenia podtrzymującego) w odniesieniu do ocenianych punktów końcowych: m.in. klinicznie istotna poprawa jakości życia AQLQ ( $\geq 0,5$ pkt.), częstość występowania klinicznie istotnych zaostrzeń, występowanie ciężkich zaostrzeń astmy, całościowa ocena skuteczności leczenia, zdarzenia związane z pogorszeniem astmy, pomiary czynnościowe układu oddechowego, ocena objawów astmy<sup>2</sup>.

Przychyłam się również do opinii ekspertów klinicznych, iż uzasadnione jest finansowanie terapii omalizumabem ze środków publicznych, jako że obecnie jest to jedyna metoda leczenia ciężkiej astmy alergicznej, działająca na podstawowy mechanizm choroby jakim jest alergia i przeciwciała IgE reagujące z alergenem. Lek przynosi poprawę u chorych leczonych nieskutecznie innymi mniej swoistymi lekami jak steroidy systemowe i leki immunosupresyjne. Lek ma mniej objawów niepożądanych w porównaniu z innymi metodami stosowanymi w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej.<sup>4</sup>



Program obejmuje leczenie dorosłych i młodzieży (powyżej 12 roku życia) z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową, z alergią na alergeny całoroczne, potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE. Można szacować, że do programu przystąpi 1000 pacjentów w pierwszym roku i odpowiednio 200 pacjentów w kolejnych latach.

### **Problem zdrowotny**

Astma jest przewlekłą chorobą dróg oddechowych, z nawracającymi napadami duszności i świstami o różnym nasileniu i różnej częstotliwości u poszczególnych chorych. Objawy mogą się pojawiać kilka razy dziennie lub kilka razy w tygodniu, u niektórych chorych ich nasilenie pojawia się w czasie wysiłku fizycznego lub w nocy. Przewlekłe zapalenie jest przyczyną nadreaktywności oskrzeli, prowadzącej do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występujących szczególnie w nocy i nad ranem. Napadom zwykle towarzyszy rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która często ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia.<sup>2</sup>

Chorobę cechuje przewlekły stan zapalny oskrzeli (zwłaszcza nacieki eozynofili, mastocytów, limfocytów T), powodujący ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe oraz ich nadreaktywność.<sup>2</sup>

U chorych uczulonych kontakt z alergenem prowadzi do wczesnej fazy reakcji alergicznej, zapoczątkowanej poprzez związanie antygeny ze specyficznymi przeciwciałami IgE na powierzchni mastocytów. Dochodzi do uwolnienia mediatorów (m.in. histaminy, enzymów proteolitycznych, heparyny) z ziarnistości tych komórek oraz wytwarzanych *de novo* (leukotrienów cysteinylowych, prostaglandyny D2, heparyny). Efektem działania mediatorów jest obturacja oskrzeli.<sup>2</sup>

W oparciu o wyniki ogólnopolskiego badania epidemiologicznego ECAP (przeprowadzonego w latach 2006-2008) częstość występowania astmy w Polsce oszacowano na 9% (grupa wiekowa 6-7 lat), 10% (grupa wiekowa 13-14 lat) oraz 7% (grupa wiekowa 20-44 lata). Według tych danych na astmę w Polsce chorować może ok. 4 mln osób. Częściej chorują mieszkańcy dużych miast w porównaniu z mieszkańcami wsi.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Astma jest chorobą nieuleczalną, ale prawidłowy proces leczenia pozwala ją na ogół kontrolować.

W leczeniu przewlekłym stosowane są przyjmowane regularnie leki kontrolujące przebieg choroby (glikokortykosteroidy wziewne i doustne, długo działające  $\beta$ 2-mimetyki wziewne, leki przeciwlukotrienowe, metyloksantyny w postaci o przedłużonym działaniu, monoklonalne przeciwciało anti-IgE, kromony) i leki przyjmowane doraźne (szybko działające  $\beta$ 2-mimetyki wziewne i krótko działające wziewne leki, krótko działające wziewne leki przeciwocholinergiczne).<sup>2</sup>

Omalizumab jest stosowany jako leczenie wspomagające do optymalnego leczenia standardowego astmy przewlekłej ciężkiej, które zdefiniowano w oparciu o aktualne wytyczne kliniczne obowiązujące w Polsce (GINA 2009). Jest ono również zgodne z wytycznymi NICE i obejmuje stosowanie co najmniej wziewnych kortykosteroidów w wysokiej dawce (> 1000  $\mu$ g beklometazonu) i długo działających  $\beta$ 2 agonistów oraz dodatkowo, w razie konieczności, antagonistów receptorów leukotrienowych, teofiliny, doustnych steroidów.<sup>2</sup>

Jeśli chodzi o najniższe koszty i największą skuteczność interwencji stosowanych w danym wskazaniu w Polsce, według stanowisk eksperckich nie ma obecnie technologii, z którą można porównać technologię wnioskowaną.<sup>2</sup>

Nie odnaleziono wytycznych postępowania w leczeniu astmy w Polsce. Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy (Global Initiative for Asthma- GINA) opracowała wytyczne postępowania do stosowaniu zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się.<sup>2</sup>

## Opis wnioskowanego świadczenia

Omalizumab był dotychczas dwukrotnie poddawany ocenie przez Agencję Oceny Technologii Medycznych.

W Rekomendacji Rady Konsultacyjnej z 19 lutego 2008 r. nie rekomendowano finansowania ze środków publicznych omalizumabu w leczeniu astmy alergicznej o ciężkim przebiegu uzasadniając to m.in. niską jakością i wiarygodnością dostępnych dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej omalizumabu w powyższym wskazaniu.

W Stanowisku nr 7/02/2009 z dnia 19 stycznia 2009 r. w sprawie finansowania omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu odpornej na leczenie, Rada Konsultacyjna zarekomendowała natomiast finansowanie ze środków publicznych omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy oskrzelowej o ciężkim przebiegu, odpornej na leczenie, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Powyższe uzasadniono faktem, iż omalizumab jest jedynym skutecznym preparatem w leczeniu IgE-zależnej astmy oskrzelowej odpornej na leczenie.

Omalizumab jest lekiem stosowanym w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania wewnętrznego. To rekombinowane, pochodzące od DNA humanizowane przeciwciało monoklonalne, które w sposób wybiórczy wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE). Omalizumab wiąże się z IgE i zapobiega wiązaniu IgE do receptora Fc $\epsilon$ RI o wysokim powinowactwie, zmniejszając ilość wolnej IgE, zdolnej do wyzwolenia kaskady alergicznej.<sup>2</sup>

Produkt leczniczy Xolair® wskazany jest do leczenia pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci ( w wieku od 6 do <12 lat).<sup>2</sup>

W leczeniu dorosłych i młodzieży, produkt wskazany jest do poprawy kontroli astmy w leczeniu wspomagającym u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergenów wziewnych oraz u pacjentów, 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 agonistą receptorów beta-2.<sup>2</sup>

W leczeniu dzieci Xolair® wskazany jest do stosowania w leczeniu skojarzonym, w celu lepszego kontrolowania objawów astmy u pacjentów z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergenów wziewnych, 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 agonistą receptorów beta-2.<sup>2</sup>

Wskazaniem, którego dotyczy wniosek jest leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10: J45) przy wykorzystaniu substancji czynnej omalizumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.<sup>2</sup>

Produkt leczniczy nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych.<sup>2</sup>

Program obejmie pacjentów powyżej 12 roku życia z ciężką, niekontrolowaną alergiczną astmą oskrzelową (wg GINA 2009) z alergią na alergenów całoroczne potwierdzoną punktowymi testami skórnymi lub testami swoistego IgE. Pacjenci kwalifikowani do programu muszą spełniać szczegółowo opisane kryteria włączenia (m.in. konieczność stosowania wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów, w połączeniu z innym lekiem kontrolującym astmę, częste stosowanie doustnych glikokortykosteroidów w przeszłości, całkowite IgE na poziomie 30-1500 IU/ml, stwierdzenie jednoznacznej reaktywności *in vitro* (RAST) na alergenów całoroczne u pacjentów ze stężeniem IgE poniżej 76 j.m./ml)

W przedmiocie zapisów programu terapeutycznego, przekazanego przez Ministra Zdrowia, Prezes Agencji nie wnosi do powyższego projektu uwag.

### **Efektywność kliniczna**

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania omalizumabu oceniono raporty złożone przez podmiot odpowiedzialny: „Analiza efektywności klinicznej preparatu omalizumab (Xolair®) w leczeniu astmy alergicznej” (2008 r.) oraz „Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym niekontrolowanej ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej” (2010). Przeprowadzono również własne wyszukiwania nowych dowodów naukowych. W tym celu przeszukano następujące bazy medycznej informacji naukowej: PubMed, Cochrane Library, Embase.

Celem pierwszego (2008 r.) przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku omalizumab u pacjentów z ciężką postacią astmy alergicznej. Populacja obejmowała osoby w wieku  $\geq 12$  roku życia ze zdiagnozowaną astmą o ciężkim przebiegu. Ocenianą interwencją stanowił omalizumab, jako terapia dodana do terapii standardowej, natomiast komparatorem była terapia standardowa (plus placebo)- przede wszystkim wziewne kortykosteroidy (ICS) i długodziałające leki z grupy  $\beta_2$ - agonistów (LABA). Oceniano następujące punkty końcowe: jakość życia, subiektywną ocenę skuteczności leczenia przez lekarza i pacjenta, częstość występowania zaostrzenia choroby, częstość hospitalizacji z powodu zaostrzeń, redukcję lub odstawienie kortykosteroidów wziewnych, występowanie i nasilenie działań niepożądanych, wartości parametrów obrazujących funkcję płuc: FEV1 oraz PEF.

W przedmiotowej analizie tylko jedno z uwzględnionych badań dotyczyło ciężkiej astmy alergicznej, niewłaściwie kontrolowanej pomimo wysokich dawek ICS + LABA. We wszystkich badaniach porównywano zastosowanie standardowej terapii przeciwastmatycznej (podawanej z placebo) ze standardową terapią w połączeniu z omalizumabem.

Poprawa jakości życia pacjentów z astmą została zmierzona w analizie podmiotu odpowiedzialnego za pomocą kwestionariusza Juniper AQLQ (Asthma Quality Of Life Questionnaire). Poprawa powyżej 0,5 punktu jest definiowana jako istotna klinicznie różnica. Wyniki metaanalizy wskazują, że zarówno uwzględniając fazę redukcji dawki wziewnych GKS (RR=1,30; 95CI%: 1,14; 1,49), jak i bez uwzględnienia tej fazy (RR=1,20; 95CI%: 1,08; 1,33) nastąpiła istotnie statystyczna poprawa jakości życia o co najmniej 0,5 punktu.

W trzech badaniach włączonych do analizy uwzględniono redukcję dawki kortykosteroidów. Wyniki metaanalizy wykazały, że pacjenci stosujący omalizumab mieli większą szansę na redukcję dawki kortykosteroidu o połowę w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki metaanalizy 2 badań wskazują również, że pacjenci stosujący omalizumab mieli większą szansę na całkowite odstawienie kortykosteroidów (RR [95%CI]= 1,90 [1,47; 2,46]).

W grupie leczonej z zastosowaniem omalizumabu prawdopodobieństwo wystąpienia hospitalizacji z powodu wystąpienia zaostrzeń astmy było mniejsze niż w grupie stosującej placebo. Ponadto większy odsetek pacjentów ocenił stan swojego zdrowia, jako bardzo dobry/znakomity w grupie pacjentów stosujących omalizumab wraz ze standardową terapią w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo.

Analizując dostępne badania, w fazie redukcji dawki wziewnych kortykosteroidów, zaobserwowano znamienne statystycznie różnice (pomiędzy grupą placebo a omalizumabem). W jednym z badań po 16 tyg. leczenia wartość FEV1 wzrosła o 4,33% (od 68,2% do 72,53%) w grupie leczonej omalizumabem, podczas gdy dla grupy placebo ten wzrost wyniósł 1,4% (od 67,7% do 69.1%),  $p=0,019$ .

Celem drugiego (2010 r.) przeglądu systematycznego była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Xolair® (omalizumab) w leczeniu wspomagającym przewlekłej, ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej, nieskutecznie kontrolowanej pomimo przyjmowania dużych dobowych

dawkę kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptorów  $\beta_2$ -adrenergicznych. Populacja obejmowała chorych  $\geq 12$  roku życia, z ciężką, przewlekłą astmą alergiczną, nie uzyskujących kontroli choroby pomimo stosowania optymalnego leczenia według 4 stopnia wytycznych GINA (wziewne kortykosteroidy w dużej dawce dziennej [powyżej 1000  $\mu\text{g}$  BDP] plus LABA). Interwencję stanowił omalizumab stosowany jako leczenie wspomagające standardową terapię medyczną. Komparatorem branym pod uwagę była optymalna standardowa terapia medyczna, przeprowadzana według uznanych wytycznych leczenia astmy (GINA lub zgodne). Oceniano następujące punkty końcowe: śmiertelność z powodu astmy, zaostrzenia astmy istotne klinicznie i ciężkie; jakość życia związana z astmą; wizyty medyczne i hospitalizacje związane z astmą; objawy astmy oceniane przez lekarza i pacjentów; pomiary czynnościowe płuc oraz zużycie leków ratunkowych.

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w oparciu o dwa badania z randomizacją, porównujące omalizumab z placebo lub optymalną standardową terapią. Wyniki z pierwszego badania opisano wyłącznie dla subpopulacji pacjentów z ciężką astmą. Dodatkowo wyniki rozpatrywano w subpopulacji pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie omalizumabem (pacjenci, którzy uzyskali w 27 tyg. badania poprawę w ogólnej ocenie jakości życia większą lub równą 0,5 punktu).

W obu badaniach oceniano klinicznie istotne zaostrzenia astmy, zdefiniowane jako pogorszenie objawów wymagające zastosowania leczenia systemowego kortykosteroidami. Wyniki przedstawiono jako częstość występowania (CW 95%CI) klinicznych istotnie zaostrzeń astmy, czyli liczbę zdarzeń przypadających na 1 pacjenta w okresie obserwacji (12 mc-y oraz 7 mc-y).

Na podstawie wyników badań możemy wnioskować, że pacjenci uzyskujący odpowiedź na leczenie omalizumabem charakteryzowali się zmniejszonym ryzykiem wystąpienia zaostrzeń astmy o prawie 64%: częstość względna wystąpienia zaostrzeń wyniosła 0,365 (95% CI: 0,244; 0,546) i wynik ten był istotny statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Podano również odsetki pacjentów, uzyskujących poprawę jakości życia na końcu okresu obserwacji. Zarówno w przypadku oceny prowadzących badanie, jak i pacjentów, całościowa ocena skuteczności leczenia wskazywała na istotnie lepszą skuteczność omalizumabu ( $p < 0,001$  w przypadku obu ocen).

Przedstawione pomiary czynnościowe układu oddechowego (ocenę PEF- szczytowego przepływu wydechowego) wskazują, iż wskaźnik ten był istotnie wyższy w grupie pacjentów leczonych omalizumabem w porównaniu do placebo:  $p=0,042$ .

Poprawa objawów choroby była oceniana w obu badaniach - w grupie omalizumabu odnotowano istotnie wyższą zmianę w stosunku do wartości wyjściowej całkowitego wyniku oceny objawów astmy w porównaniu do kontroli. W obu badaniach odnotowano statystycznie istotną poprawę FEV1 w grupie otrzymującej omalizumab w porównaniu do grupy kontrolnej.

Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w ocenie zużycia leków ratunkowych oraz częstości występowania odrębnie niezaplanowanych wizyt lekarskich, wizyt na oddziale pomocy doraźnej bądź hospitalizacji.

W odnalezionych badaniach wtórnych uwzględniano pacjentów z populacji mieszanej (umiarkowana-ciężka astma alergiczną). W przeglądzie Cochrane Collaboration z 2008 r. raportowano osobno wyniki dla subpopulacji pacjentów z ciężką astmą alergiczną (2 badania). Wnioskowanie przedstawione w przeglądzie Cochrane jest zbliżone do przeprowadzonego w analizie z 2010 r. przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny.

W procesie wyszukiwania własnego analitycy AOTM nie zidentyfikowali dodatkowych dowodów, które powinny zostać uwzględnione w analizach.

## Bezpieczeństwo stosowania

Ocena stosowania na podstawie Charakterystyki produktu leczniczego (CHPL)

Xolair® nie jest wskazany w leczeniu nagłych zaostrzeń astmy, ostrego skurczu oskrzeli lub stanu astmatycznego.<sup>3</sup>

Działania produktu nie badano u pacjentów z zespołem hiper-IgE lub alergiczną aspergilozą oskrzelowo-płucną, 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 także stosowania produktu leczniczego Xolair® u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, stanami wywołanymi pośrednio przez kompleksy immunologiczne lub z wcześniej istniejącymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.<sup>3</sup>

Podczas przyjmowania omalizumabu wystąpić mogą miejscowe lub układowe reakcje alergiczne typu I, w tym anafilaksja i wstrząs anafilaktyczny, również po długim okresie stosowania. Większość takich 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.

W badaniach klinicznych reakcje anafilaktyczne występowały rzadko.<sup>3</sup>

U pacjentów leczonych humanizowanymi przeciwciałami monoklonalnymi, w tym omalizumabem, zaobserwowano chorobę posurowiczą i objawy ją przypominające, które należą do opóźnionych reakcji alergicznych typu III. Przypuszczalny mechanizm patofizjologiczny polega na tworzeniu się kompleksu immunologicznego i osadu w wyniku reakcji przeciwciała przeciwko omalizumabowi.

Leki przeciwhistaminowe i kortykosteroidy mogą okazać się przydatne w zapobieganiu lub leczeniu przedmiotowego zaburzenia oraz należy poradzić pacjentom, aby informowali o jakichkolwiek podejrzanych objawach.<sup>3</sup>

U pacjentów z ciężką astmą rzadko wystąpić może układowy zespół hipereozynofilii lub alergiczne eozynofilowe ziarniniakowe zapalenie naczyń (zespół Churga-Straussa), z których oba są zwykle leczone kortykosteroidami podawanymi ogólnie.<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

Całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej w programie badań klinicznych z produktem Xolair® była porównywalna do częstości występowania tych chorób w populacji ogólnej.<sup>3</sup>

Kontrolowane badania kliniczne oraz trwające badanie obserwacyjne wskazywały na różnicę w liczbie przypadków ATE (ang. Arterial thromboembolic events). Do ATE zaliczono: udar, przemijający napad niedokrwienności, zawał mięśnia sercowego, niestabilną dusznicę bolesną, jak również zgon z powodów sercowo-naczyniowych (w tym zgon o niewyjaśnionej etiologii). W badaniach klinicznych częstość występowania ATE w grupie pacjentów, którzy leczeni byli produktem Xolair® wynosiła 6,29 (17/2703 pacjentolat) i 3,42 w grupie kontrolnej (6/1755 pacjentolat). W modelu Coxa (ang. Cox proportional hazards model), nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem produktu Xolair® a ryzykiem wystąpienia ATE (współczynnik zagrożenia wynosił 1,86 dla przedziału ufności 95%; 0,73-4,72). W badaniu obserwacyjnym, współczynnik ATE wynosił 5,59 (79/14140 pacjentolat) w grupie pacjentów, którzy leczeni byli produktem Xolair® i 3,71 (31/8366 pacjentolat) w grupie kontrolnej. W analizie wielowymiarowej oceniającej wyjściowe czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem produktu Xolair® a ryzykiem wystąpienia ATE (współczynnik zagrożenia wynosił 1,11 dla przedziału ufności 95%; 0,70-1,76).<sup>3</sup>

W badaniach klinicznych liczba płytek krwi u kilku pacjentów była poniżej dolnej granicy normy laboratoryjnej. Żadne z tych zmian nie były związane z epizodami krwawienia lub zmniejszeniem stężenia hemoglobiny.<sup>3</sup>

U pacjentów z grup przewlekłego wysokiego ryzyka zakażeń robakami pasożytującymi w jelicie badanie kontrolowane placebo wykazało niewielkie zwiększenie częstości występowania zakażeń w grupie omalizumabu, które nie było statystycznie istotne. Przebieg, nasilenie choroby oraz odpowiedź na leczenie nie uległy zmianie.<sup>3</sup>

#### Informacje z innych źródeł

W analizie efektywności klinicznej podmiotu odpowiedzialnego (2008 r.) za najczęstsze działania niepożądane uznano: bóle głowy, zapalenie nosogardła, zakażenia górnych dróg oddechowych (bakteryjne i wirusowe), zapalenie gardła. W grupie leczonej omalizumabem zaobserwowano istotne statystycznie wyższe ryzyko reakcji miejscowych związanych z drogą podania leku.<sup>2</sup>

Na korzyść omalizumabu przemawiają natomiast odsetki pacjentów, u których uniknięto zaostrzeń oraz u których pojawiły się zaostrzenia wielokrotne (obie różnice pomiędzy grupami są istotne statystycznie).<sup>2</sup>

W oparciu o wyniki analizy podmiotu odpowiedzialnego (2010 r.), w grupie leczonej omalizumabem obserwowano istotne statystycznie wyższe ryzyko występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków ( $p = 0,0195$ , metaanaliza 3 bad.) i wyższe ryzyko reakcji w miejscu iniekcji ( $p=0,0004$ , metaanaliza 5 bad.).<sup>2</sup>

W oparciu o wyniki badań wtórnych uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa stosowania omalizumabu, istotnymi statystycznie działaniami niepożądanymi, których ryzyko jest wyższe w grupie leczonej omalizumabem są przypadki działań niepożądanych związanych z leczeniem i odsetek działań niepożądanych związanych z iniekcją.<sup>2</sup>

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w punktach końcowych: częstość występowania bólów głowy, częstość występowania pokrzywki, liczba pacjentów z jakimkolwiek działaniem niepożądanym, wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych.<sup>2</sup>

W komunikatach FDA oraz Prescrire odnaleziono informacje dotyczące kardiotoxyczności, reakcji anafilaktycznych, częstszego występowania nowotworów oraz poronień.

W udostępnionej części raportu PSUR14 z lutego 2011 zawarto informacje dotyczące m.in. działań niepożądanych takich, jak: anafilaksja, działania niepożądane sercowo-naczyniowe, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, nowotwory. W ramach tymczasowego uzupełnienia raportu z badania EXCELS (luty 2009) zwrócono uwagę na wyższą liczbę przypadków poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych w grupie przyjmującej Xolair®, w szczególności mózgowo naczyniowych, ogólny wskaźnik częstości wyniósł 2,96 (95%CI: 0,99; bd) dla porównania pomiędzy grupą przyjmującą Xolair® i grupą nie stosującą leku. W ostatnim, tymczasowym uzupełnieniu raportu z badania EXCELS (luty 2010), wskaźnik potwierdzonych przypadków nowotworów pierwotnych ujawniających się w czasie trwania badania był podobny w grupie przyjmującej Xolair® i grupie nie stosującej leku dla wszystkich nowotworów oraz dla nowotworów z wykluczeniem nieczerniakowych raków skóry.<sup>2</sup>

#### **Efektywność kosztowa**

Analiza ekonomiczna (2008 r.) przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny budziła liczne zastrzeżenia metodologiczne i nie wydawała się być wiarygodna. Przyjęty horyzont czasowy został osobno potraktowany w zależności od rozpatrywanej analizy (28 tygodniowy i roczny w analizie kosztów konsekwencji; roczny, 3-,5-letni oraz do śmierci w analizie efektywności kosztów), choć okres obserwacji do którego odnosi się analiza wynosił 28 tygodni. Niejasne były niektóre założenia modelu. Koszty terapii omalizumabem zostały znacznie zaniżone, a różnica w efektach zdrowotnych zawyżona. Wyliczony inkrementalny współczynnik efektywności kosztów jest niski (w perspektywie 3-

letniej wyniósł ■■■ zł, zaś w perspektywie 5-letniej (■■■ zł.), 3- krotnie niższy niż przedstawiony w poprzedniej analizie (ICER=■■■/QALY) oraz przedstawiony w odnalezionych opracowaniach dotyczących efektywności klinicznej omalizumabu (m.in. SMC: £30995/QALY).

Narodowy Fundusz Zdrowia również przedstawił w lutym 2009 r. zastrzeżenia i uwagi odnoszące się do wiarygodności analizy ekonomicznej, w tym uwagi dotyczące błędów obliczeniowych.

Z uwagi na powyższe odstąpiono od ponownego przedstawiania wyników z przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny analizy ekonomicznej. W poniższej ocenie wykorzystania substancji czynnej omalizumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego skoncentrowano się na opublikowanych doniesieniach dotyczących efektywności ekonomicznej omalizumabu.

Wyniki badań i przeglądów przeprowadzonych w oparciu o dane referencyjne pochodzące z krajów o odmiennych systemach opieki zdrowotnej (np.: USA, Kanada, etc.) nie mogą być w bezpośredni sposób przeniesione na warunki polskie. Jednakże wnioskowanie z odnalezionych dowodów naukowych wskazuje, iż omalizumab, pomimo wysokiego kosztu za QALY, może okazać się kosztowo-efektywny lub generować oszczędności, jeśli zastosowany zostanie w precyzyjnie określonej populacji pacjentów.

Wyjątek stanowiła jedna z analiz (Wu 2007), której autorzy uznali, że omalizumab przy jego aktualnej cenie nie jest kosztowo efektywny wśród pacjentów z ciężką astmą w USA.

#### **Wybrane doniesienia dotyczących efektywności ekonomicznej omalizumabu**

Bahadori 2010 - koszt terapii omalizumabem, jako terapii dodanej do optymalnego leczenia astmy, oszacowano na kwotę dodatkowych 57 600\$ za 0,76 QALY, ICER = 75 568\$. Zaznaczono, że jest to stosunkowo wysoka kwota za QALY. Omalizumab, chociaż drogi, okazał się kosztowo-efektywny u precyzyjnie określonych pacjentów. Wnioski z przeglądu wskazują, że najczęściej stosowana terapia z wykorzystaniem ICS jest wysoko kosztowo-efektywna. W dodatku u pacjentów z niekontrolowaną astmą pomimo przyjmowanych ICS, terapia skojarzona ICS+LABA w jednym inhalatorze jest wygodna, bezpieczna i kosztowo-efektywna. Uproszczona strategia z użyciem budesonidu i formoterolu do podtrzymywania i leczenia objawowego okazała się również stosowana, bezpieczna i co najmniej tak kosztowo-efektywna jak salmeterol/fluticasone z salbutamolem. Omalizumab, chociaż drogi, okazał się kosztowo-efektywny u precyzyjnie określonych pacjentów.

W badaniu Dal Negro 2011, oceniającym rzeczywiste koszty użyteczności terapii z zastosowaniem omalizumabu w skojarzeniu z najlepszą standardową terapią u pacjentów z astmą we Włoszech, wyniki efektów zdrowotnych dla każdego pacjenta zostały przekształcone tak, aby odzwierciedlały roczny horyzont czasowy. Wyniki badania wskazują na wzrost miesięcznych kosztów terapii po dodaniu omalizumabu o 350 € związany ze wzrostem korzyści zdrowotnych 0,21 QALY w ciągu roku. Obliczony współczynnik kosztów- użyteczności wyniósł 26 000€/QALY. Autorzy badania uznali, iż omalizumab dodany do najlepszej dotychczasowej terapii ciężkiej, przewlekłej astmy wiąże się ze wzrostem kosztów uzasadnionym uzyskanymi korzyściami zdrowotnymi.

Celem badania Campbell 2010 była ocena kosztów i konsekwencji zastosowania omalizumabu w porównaniu do standardowej terapii z perspektywy płatnika w USA. Średnie zdyskontowane koszty oraz QALY w horyzoncie czasowym do zgonu wyniosły odpowiednio 83 400 \$ i 13,87 QALY dla standardowej terapii oraz 174 500 \$ i 14,19 QALY dla omalizumabu stosowanego w skojarzeniu ze standardową terapią. Obliczony współczynnik kosztów- użyteczności wyniósł ok. 287 200\$/ QALY w populacji ogółem oraz 172 300\$/QALY w populacji pacjentów odpowiadających na leczenie omalizumabem. Według autorów badania efektywność kosztowa omalizumabu jest zbliżona do efektywności kosztowej innych leków biologicznych stosowanych w chorobach przewlekłych.



Aktualna cena produktu leczniczego Xolair® (omalizumab) wynosi ■■■ PLN (cena *ex factory*). Wg informacji przekazanej przez podmiot odpowiedzialny sprzedaż preparatu Xolair w roku 2011 od stycznia do sierpnia wynosi około ■■■ opakowań.

Produkt leczniczy Xolair® jest przeznaczony do długotrwałego leczenia. W zależności od stężenia IgE oraz masy ciała pacjenta stosuje się każdorazowo dawkę 75 - 600mg co 2 lub 4 tyg. (szczegółowe tabele dotyczące określania odpowiedniej dawki znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego). W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Xolair® wykazuje skuteczność po co najmniej 12-16 tygodniach leczenia.

Uwzględniając dane kosztowe przedstawione przez podmiot odpowiedzialny oraz informacje dotyczące dawkowania koszt podawania omalizumabu w terapii trwającej 16 tyg. można określić w przedziale ok. ■■■ – ■■■ PLN (przy założeniu minimalnej dawki 75 mg co 4 tyg. oraz maksymalnej dawki 600 mg co 2 tyg.).

### **Wpływ na budżet płatnika**

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono raport przekazany przez podmiot odpowiedzialny – „Analiza wpływu na budżet NFZ wprowadzenia programu leczenia omalizumabem dla pacjentów z astmą alergiczną o ciężkim przebiegu” (2008).

Narodowy Fundusz Zdrowia przedstawił w lutym 2009 r. uwagi dotyczące błędów w założeniach i wyliczeniach w przedłożonej analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet płatnika. We wrześniu 2011 r. NFZ przedstawił opinię, w której zweryfikował ww. analizę, uznając dokument za niewiarygodny. Podstawowe zastrzeżenia odnosiły się do zaproponowanego w opisie programu kryteria kwalifikacji pacjentów, oszacowań dotyczących liczby pacjentów przystępujących do programu oraz zakładanego rozkładu liczby pacjentów przystępujących do programu w poszczególnych latach.

Z uwagi na powyższe, odstąpiono od ponownego przedstawiania wyników z przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny analizy wpływu na budżet. Przedstawiono natomiast opinię Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczącą skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych, zakwalifikowania ocenianej substancji czynnej omalizumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego.

Zgodnie ze stanowiskiem eksperckim, na podstawie przeprowadzonego badania „Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce” oraz liczby chorych na ciężką astmę alergiczną leczonych w poszczególnych ośrodkach w Polsce, szacuje się że liczba pacjentów kwalifikowanych do objęcia programem będzie wynosiła ok. ■■■ osób.

Narodowy Fundusz Zdrowia na potrzeby dokonanej analizy przyjął, że do programu przystąpi ■■■ pacjentów w pierwszym roku i odpowiednio ■■■ pacjentów w poszczególnych kolejnych latach. Przyjęto również, że pozytywną odpowiedź na leczenie omalizumabem otrzymamy dla 60% pacjentów. Zgodnie z zapisem projektu programu dotyczącym monitorowania leczenia, ocena skuteczności terapii z decyzją o kontynuacji lub zaprzestaniu dalszego leczenia dokonywana jest po 16, 52 i 104 tyg. leczenia. Czas leczenia określa lekarz prowadzący na podstawie kryteriów wyłączenia. Po upływie 24 miesięcy leczenia omalizumabem, może ono być przerwane, a pacjent powinien być obserwowany w zakresie kontroli astmy przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy. W przypadku istotnego pogorszenia kontroli astmy, pacjent może być ponownie włączony do programu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, preparat Xolair® jest dawkowany na podstawie wyjściowego stężenia IgE (j.m./ml), oznaczanego przed rozpoczęciem leczenia oraz masy ciała pacjenta (kg). Preparat może być podawany co 2 lub co 4 tygodnie, natomiast maksymalna zalecana dawka omalizumabu wynosi 600 mg co 2 tygodnie.

Ponieważ NFZ nie posiada danych/informacji dotyczących średniej dawki jaka może być stosowana u pacjenta, któremu lek jest podawany co 2 lub 4 tygodnie, w analizie założono, że łączna dawka leku przyjęta przez pacjentów w ciągu 4 tygodni będzie wynosiła od 150- 1200 mg. Założono procentowy udział pacjentów otrzymujących poszczególne dawki leku od 15- 40%. Opierając się na powyższych założeniach obliczono średni roczny koszt leczenia jednego pacjenta na około ■■■ PLN.

Zgodnie z przedstawionym opisem programu terapeutycznego Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej, roczny ryczałt za diagnostykę został oszacowany na podstawie określonych w opisie programu terapeutycznego badań diagnostycznych. Łączny koszt ryczałtu za diagnostykę oraz świadczeń związanych z przyjęciem pacjenta do szpitala, w zależności od schematu dawkowania leku, będzie wynosił od ■■■ PLN do ■■■ PLN.

Biorąc pod uwagę koszt substancji czynnej, koszty kwalifikacji pacjentów do programu, monitorowania terapii i przyjmując dane dotyczące populacji zakwalifikowanej do leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego koszt realizacji programu będzie wynosił ok. ■■■ PLN w pierwszym roku realizacji programu i będzie sukcesywnie wzrastał w kolejnych pięciu latach (odpowiednio do ■■■ PLN, ■■■ PLN, ■■■ PLN, ■■■ PLN) .

Należy podkreślić fakt, iż oszacowanie kosztów programu dokonane przez NFZ oparto na cenie preparatu ■■■ PLN (1 fiołka 150 mg). Natomiast wg. danych podmiotu odpowiedzialnego obecna cena netto produktu leczniczego Xolair® wynosi ■■■ PLN. Podmiot odpowiedzialny jest gotowy do zaoferowania rozwiązania obniżającego koszty całkowite programu terapeutycznego w przypadku refundacji preparatu Xolair® zarówno poprzez obniżenie ceny, jak i rozwiązanie dzielenia ryzyka.

Jednocześnie, zgodnie z informacjami przekazanymi przez NFZ, z powodu braku wiarygodnych danych dotyczących liczby pacjentów, którzy mogliby zostać objęci terapią omalizumabem w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego oraz danych dotyczących możliwych do zastosowania dawek leku, uzależnionych od poziomu IgE oraz masy ciała, koszty realizacji programu mogą być znacznie wyższe niż wykazane powyżej<sup>2</sup>.

### **Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach**

Rekomendacje kliniczne<sup>2</sup>

WAO - World Allergy Organization; White Book on Allergy 2011. Terapia przeciwciałami anti-IgE jest opcją terapeutyczną zarezerwowaną dla pacjentów z podwyższonym stężeniem IgE i aktualnie wskazana jest dla pacjentów z ciężką astmą alergiczną, u których nie uzyskano kontroli choroby przy użyciu glikokortykosteroidów wziewnych. Omalizumab zmniejsza częstość występowania ciężkich zaostrzeń astmy oraz konieczność nieplanowanych wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji u chorych z astmą alergiczną od umiarkowanej do ciężkiej.

Wielka Brytania, SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network; British Guideline on the Management of Asthma 2011. Omalizumab może być stosowany w leczeniu dorosłych i dzieci powyżej 6 lat, w następującym przypadku: pacjenci przyjmujący wysokie dawki wziewnych steroidów i długo działających agonistów-β<sub>2</sub>, którzy mają zaburzenia czynności płuc z częstymi zaostrzeniami, a także z alergią jako ważną przyczyną astmy. Leczenie omalizumabem należy rozpoczynać tylko w specjalistycznych ośrodkach z doświadczeniem w ocenie i leczeniu chorych na astmę ciężką i trudną. Możliwość wystąpienia miejscowych reakcji skórnych. Ze względu na ryzyko reakcji anafilaktycznej, omalizumab powinien być stosowany u pacjentów w zakładach opieki zdrowotnej pod bezpośrednim nadzorem lekarza.

GINA; Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2010 (update). Terapia przeciwciałami anti-IgE jest opcją terapeutyczną zarezerwowaną wyłącznie dla pacjentów z wysokim poziomem IgE w surowicy. Aktualnie jest wskazana dla pacjentów z ciężką alergiczną astmą, u których nie udało się uzyskać kontroli choroby poprzez przyjmowanie wziewnych glikokortykosteroidów, choć stosowane dawki przeciwciał anti-IgE były różne w zależności od

badania. Poprawa kontroli nad astmą przejawia się rzadszymi objawami choroby, rzadszym stosowaniem leków ratunkowych oraz rzadszymi zaostrzeniami.

Wielka Brytania, NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence; NICE technology appraisal guidance 133; Omalizumab for severe persistent allergic asthma 2010. Omalizumab jest rekomendowany w leczeniu ciężkiej przewlekłej astmy alergicznej (za pośrednictwem IgE), jako leczenie skojarzone z terapią standardową, u dorosłych i młodzieży (od 12 lat), ze zdiagnozowaną ciężką postacią niestabilnej astmy.

Stany Zjednoczone, National Heart Lung and Blood Institute; Michigan Quality Improvement Consortium Guideline; General Principles for the Diagnosis and Management of Asthma 2010). Leczenie omalizumabem może być uwzględnione w przypadku braku kontroli objawów astmy przy zastosowaniu standardowej terapii.

Stany Zjednoczone, National Heart Lung and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3; Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 2007). Omalizumab jest zalecany do rozważenia w leczeniu alergii u dzieci od 12 roku życia lub dla dorosłych w 5 lub 6 etapie leczenia ciężkiej astmy. Lekarze klinicyści, nadzorujący podawanie omalizumabu powinni posiadać odpowiednie przygotowanie oraz wyposażenie do identyfikacji i leczenia, mogącej wystąpić anafilaksji. Gdy rozważane się leczenie omalizumabem, zalecana jest konsultacja z lekarzem specjalistą.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych<sup>2</sup>

Wielka Brytania, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2011). Produkt leczniczy Xolair® (omalizumab) w dawkach: 150 mg, 75 mg, roztwór do wstrzykiwań. Wskazanie: leczenie dorosłych i młodzieży (od 12 lat) oraz dzieci (6 do <12 lat) z astmą IgE zależną. Stosowanie leku jest ograniczone do pacjentów, u których stosowane jest leczenie sterydami, i u których wszystkie inne metody leczenia zawiodły.

Australia, PBAC(2010). Wskazanie dla leczenia produktem leczniczym Xolair® (150 mg, proszek do wstrzykiwań)- leczenie początkowe i kontynuowane, pacjentów z niekontrolowaną ciężką astmą alergiczną, w wieku od 12 lat, którzy spełniają określone kryteria. Rekomendacja wpisania na listę leków wyskospecjalistycznych (Section 100; Highly Specialised Drugs Program).<sup>2</sup> W listopadzie 2009 r. odrzucono wniosek o wpis na listę leków dla początkowego i kontynuowanego leczenia pacjentów z niekontrolowaną ciężką astmą alergiczną, w wieku od 12 lat, którzy spełniają określone kryteria z powodu źle dobranych kryteriów włączenia do populacji leczonej, niepewnych korzyści klinicznych, a także wysokiego i nieakceptowalnego współczynnika kosztów do efektywności.

Szwecja, TLV - Dental and Pharmaceutical Benefits Agency; Review of medicines against asthma, COPD and coughs 2007. Xolair® zachowuje status leku refundowanego, wskazania: stosowanie tylko u pacjentów z ciężką astmą alergiczną. Kryterium kwalifikacji do zastosowania leczenia omalizumabem jest wystąpienie kilku okresów pogorszenia objawów choroby, pomimo codziennego podawania steroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającymi lekami rozszerzającymi oskrzela.

Kanada, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2006. Omalizumab nie jest rekomendowany do umieszczania na liście leków finansowanych ze środków publicznych.

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS) 2006. HAS aprobuje umieszczenie omalizumabu na liście leków rekomendowanych. Oczekuje się, że ponowna ocena rzeczywistych korzyści klinicznych produktu leczniczego będzie bazowała na wynikach badań, przewidzianych w planie zarządzania ryzykiem, w szczególności w odniesieniu do długoterminowego bezpieczeństwa. Lek wskazany w leczeniu skojarzonym, celem poprawy kontroli astmy u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej, z przewlekłą ciężką astmą alergiczną, którzy mają dodatni wynik testu skórnoego lub reaktywność in vitro na całoroczne alergeny wziewne, oraz upośledzoną czynność płuc (FEV1 <80% wartości teoretycznej), a także częste objawy w ciągu dnia lub przebudzenia nocne oraz pacjenci, którzy mieli wiele udokumentowanych ciężkich zaostrzeń astmy pomimo dużej dziennej dawki kortykosteroidów

wziewnych, a także długo działających wziewnych agonistów beta-2. Leczenie preparatem Xolair® należy rozważyć jedynie u pacjentów z astmą IgE zależną.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 30 marca 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8537-153/KKU/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w przedmiocie zakwalifikowania 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”, na podstawie art. 31 a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, zmodyfikowanego pismem z dnia 22 czerwca 2011 r. (znak: MZ-PLE-460-8537-186/KKU/11) oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 84/2011 z dnia 26 września 2011 r. w sprawie zakwalifikowania 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.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 84/2011 z dnia 26 września 2011 r., w sprawie w sprawie zakwalifikowania 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.
2. Raport AOTM-OT-430-3, Xolair® (omalizumab) w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej, raport w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego, 2011.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.
4. Opinia prof. dr hab. n. med. P. Kuny, Klinika Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.