



**Stanowisko 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**

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.

Uzasadnienie

Omalizumab jest jedynym skutecznym lekiem w populacji, do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie omalizumabu umożliwia 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.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 01.04.2011 (znak pisma: MZ-PL-460-8537-153/KKU/11), zmienionego pismem z dnia 29.06.2011 (znak pisma: MZ-PL-460-8537-186/KKU/11).

Dotychczas Rada Konsultacyjna dwukrotnie rozpatrywała zasadność finansowania programu leczenia ciężkiej astmy alergicznej omalizumabem.^{4,5} W ostatnim stanowisku, z dnia 19 stycznia 2009 r., Rada rekomendowała finansowanie omalizumabu ze środków publicznych, ze względu na skuteczność tego leku i jego korzystny wpływ na jakość życia chorych na ciężką astmę.⁵ Pozytywnie zaopiniowany program nie został jednak uruchomiony i przedmiotem niniejszego stanowiska jest kolejny, zmodyfikowany projekt programu. Ponadto Radzie Konsultacyjnej przedstawiono nowe dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Problem zdrowotny

Zgodnie z przedstawionym projektem program adresowany jest do wąskiej populacji osób w wieku od 12. roku życia, z rozpoznaniem ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10: J45), w przypadku których konieczne jest stosowanie wysokich dawek wziewnych kortykosteroidów, w połączeniu z innym lekiem (długo działającym agonistą receptora beta-2-adrenergicznego, lekiem



antyleukotrienowym lub pochodną teofiliny). Kryteriami kwalifikacji do programu są również, między innymi, całkowite IgE w zakresie 30-1500 IU/ml oraz obecność co najmniej trzech z sześciu zdefiniowanych w opisie świadczenia objawów złej kontroli astmy.^{1,2}

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, charakteryzującą się nadreaktywnością oskrzeli prowadzącą do rozlanych stanów obturacyjnych dolnych dróg oddechowych. Klinicznie, astma objawia się nawracającymi epizodami świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej i kaszlu, występującymi szczególnie w nocy i nad ranem. W ok. 90% schorzenie ma podłoże alergiczne i zaostrzenie choroby jest wyzwalane poprzez ekspozycję na odpowiedni alergen. W odpowiedzi zapalnej biorą udział przeciwciała IgE, które powodują degranulację komórek tucznych w tkankach, uwolnienie mediatorów zapalenia i objawy charakterystyczne dla astmy. Na podstawie obrazu klinicznego wyróżnia się 4 stadia astmy, różniące się ciężkością oraz wymaganą terapią farmakologiczną.^{1,3}

Opiniowany program adresowany jest do pacjentów w stadium 4 wg GINA³ (z ang.: *Global Initiative For Asthma* - Światowa Inicjatywa Zwalczenia Astmy) – z przewlekłą, ciężką astmą. W tym stadium choroby objawy występują codziennie, częste są zaostrzenia i objawy nocne, aktywność fizyczna jest ograniczona, a wskaźnik natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) pozostaje na poziomie poniżej 60% wartości należnej.^{1,2} Astma w tej fazie choroby wiąże się, w opinii ekspertów klinicznych, z przewlekłym cierpieniem (wywoływanym przez duszności), obniżeniem jakości życia, niezdolnością do pracy i samodzielnej egzystencji oraz ryzykiem przedwczesnego zgonu.¹

Według szacunków ekspertów klinicznych, w tym Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, w Polsce na ciężką astmę alergiczną IgE zależną cierpi ok. 1000-2000 chorych, przy czym kryteria leczenia omalizumabem w programie spełnia ok. 200 chorych.¹

Obecna standardowa terapia

Astmy nie można wyleczyć, ale prawidłowe leczenie na ogół pozwala kontrolować chorobę. Zgodnie z wytycznymi GINA w terapii astmy stosuje się postępowanie pięciostopniowe, w którym na każdym etapie leczenia zastosowanie mają edukacja i kontrola środowiska, doraźne stosowanie leków z grupy szybko działających agonistów receptora beta-2-adrenergicznego oraz – w zależności od stopnia kontroli objawów – tzw. „leki kontrolujące”, do których należą: glikokortykosteroidy wziewne i doustne, długo działające β2-mimetyki wziewne, leki przeciwleukotrienowe, metyloksantyny w postaci o przedłużonym działaniu, monoklonalne przeciwciała anti-IgE i kromony.^{1,3}

Wśród leków, które zgodnie z wytycznymi należy dodać do dotychczasowej terapii w piątym, najwyższym stopniu leczenia astmy (jeśli leczenie stopnia czwartego nie zapewnia już wystarczającej kontroli objawów), wymienia się niskie dawki doustnych glikokortykosteroidów i przeciwciała anti-IgE (jedyne zarejestrowany lek z tej grupy to obecnie omalizumab, stanowiący interwencję lekową w ocenianym programie).^{1,3} Kwalifikacji do opiniowanego programu mają podlegać wyłącznie osoby, u których zawiodły próby kontroli objawów w postaci częstego stosowania doustnych glikokortykosteroidów (w tym w okresie ostatnich 6 miesięcy) - w tej populacji pacjentów, poza kontynuacją terapii standardowej, nie istnieje obecnie alternatywa dla leczenia omalizumabem.¹

Opis świadczenia

Zgodnie z przedstawionym opisem interwencję terapeutyczną w programie stanowi podawanie omalizumabu (obecnie dostępny jest jeden produkt leczniczy – Xolair), w dawce od 75 do 600 mg, w 1 do 4 wstrzyknięć; szczegółowy schemat dawkowania będzie określany na podstawie wyjściowego stężenia IgE i masy ciała pacjenta, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Xolair.^{1,2}

Omalizumab (Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, kod ATC: R03DX05) jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ludzkiej IgE i blokującym w ten sposób wiązanie jej z receptorami na komórkach tucznych. Omalizumab zmniejsza ilość wolnych IgE zdolnych do wywołania kaskady alergicznej. Produkt Xolair po raz pierwszy został dopuszczony do obrotu na terytorium UE w 2005 roku.¹⁰

Produkt Xolair jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do 12 lat), jedynie u tych pacjentów, w przypadku których wiadomo, że astma została wywołana za pośrednictwem IgE. Wskazaniem do stosowania omalizumabu u dorosłych i młodzieży (od 12. roku życia) jest: poprawa 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 alergeny wziewne, 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 receptora beta-2-adrenergicznego. U dzieci (w wieku od 6 do 12 lat) omalizumab 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 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 agonistą receptora beta-2-adrenergicznego.¹⁰ Opiniowany program obejmuje wyłącznie stosowanie omalizumabu w pierwszym z wymienionych wskazań, tj. u dorosłych i młodzieży od 12 r.ż.^{1,2}

Leczenie omalizumabem nie jest obecnie finansowane ze środków publicznych.

Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dwie analizy efektywności klinicznej (przeglądy systematyczne), z których jedna (z 2010 r.) ukierunkowana była na ocenę efektywności omalizumabu w populacji chorych z ciężką astmą alergiczną i cechowała się wyższą jakością.¹

Do przeglądu systematycznego z 2010 r. włączono dwa badania z randomizacją, o akronimach ETOPA (wyniki dla subpopulacji) i INNOVATE, w których pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, cierpiących na ciężką astmę alergiczną IgE-zależną, nieskutecznie kontrolowaną dużymi dawkami dobowymi wziewnych kortykosteroidów w skojarzeniu z długo działającymi agonistami receptora beta2-adrenergicznego, leczono omalizumabem dodanym do leczenia standardowego lub poddawano wyłącznie terapii standardowej (w badaniu INNOVATE z dodatkiem placebo).¹ Okres obserwacji w przedstawionych badaniach wynosił 7 mies. w badaniu ETOPA i 12 miesięcy w badaniu INNOVATE. Istotne różnice, na korzyść leczenia omalizumabem w porównaniu z interwencją kontrolną, wystąpiły w odniesieniu do następujących punktów końcowych: częstość występowania zaostrzeń „istotnych klinicznie”^{*} [iloraz częstości: 0,55 (95% CI: 0,31; 0,98) – meta-analiza 2 RCT], wystąpienie ciężkiego zaostrzenia astmy [RR=0,64 (95% CI: 0,44; 0,93); NNT=11 (95% CI: 6; 64)], dobra lub bardzo dobra całościowa ocena skuteczności leczenia przez pacjenta [RR=1,43 (95% CI: 1,23; 1,79); NNT=5 (95% CI: 4; 9)], dobra lub bardzo dobra całościowa ocena skuteczności leczenia przez badacza [RR=1,41 (95% CI: 1,17; 1,71); NNT=6 (95% CI: 4; 13)], wystąpienie zdarzenia związanego z pogorszeniem astmy[†] [iloraz częstości: 0,597 (95% CI: 0,380; 0,938)] oraz poprawa objawów astmy (w badaniu INNOVATE w skali Wasserfallena; w badaniu ETOPA – nie podano kryteriów). Wykazano również korzystny wpływ leczenia omalizumabem na jakość życia, mierzoną w skalach AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) i mini-AQLQ, oraz parametry spirometryczne (FEV1 i PEF). Nie wykazano natomiast statystycznie istotnych różnic w stopniu zużycia leków ratunkowych, częstości niezaplanowanych wizyt lekarskich oraz wizyt na oddziale pomocy doraźnej bądź hospitalizacji.^{1,11-13}

Wyniki dotyczące skuteczności omalizumabu w populacji pacjentów z ciężką astmą alergiczną, uzyskane w opublikowanym przeglądzie systematycznym *Cochrane Collaboration* z 2008 roku, były zbliżone do wyników przedstawionych w analizie przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny.^{1,14}

* okres pogorszenia choroby wymagający systemowego leczenia kortykosteroidami;

† wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia z następujących: przyjmowanie kortykosteroidów lub antybiotyków ≥ 2 dni; przerwa w pracy lub nauce trwająca ≥ 2 dni lub istotne zmniejszenie aktywności osoby niepracującej; nieplanowana wizyta u lekarza oraz hospitalizacja lub wizyta na oddziale pomocy doraźnej

We wszystkich aktualnych wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowanych przez Agencję – w tym *World Allergy Organization* (2011), *GINA* (2010), *National Heart, Lung and Blood Institute* (2007), *NICE* (2010) oraz *British Thoracic Society* i *SIGN* (2011) – zalecano stosowanie omalizumabu w ściśle wyselekcjonowanych populacjach pacjentów.^{1,3,6-9}

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Xolair najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem omalizumabu u pacjentów w wieku ≥ 12 lat są odczyny w miejscu podania leku, w tym ból w miejscu podania, obrzęk, rumień i świąd oraz bóle głowy. Rzadko występuje reakcja anafilaktyczna.¹⁰

Z analizy bezpieczeństwa przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny (poszerzonej względem analizy skuteczności o dodatkowe badania, przeprowadzone w szerszej populacji chorych na astmę), jak również z innych, opublikowanych przeglądów systematycznych wynika, że u chorych leczonych omalizumabem występuje istotnie wyższe niż w grupach kontrolnych ryzyko działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków ogółem oraz działań niepożądanych związanych z iniekcją.¹

Rada Konsultacyjna wzięła ponadto pod uwagę zgromadzone przez Agencję wyniki badań wtórnych, komunikaty bezpieczeństwa, ostatni raport PSUR i doniesienia dotyczące zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły w badaniach trwających i niepublikowanych; zasięgnięto również opinii ekspertów klinicznych w zakresie stosunku korzyści do ryzyka. W opinii Rady korzyści ze stosowania omalizumabu przeważają nad ryzykiem, pod warunkiem, że lek stosowany jest pod bezpośrednią kontrolą lekarza (np. w ramach krótkiej hospitalizacji – przede wszystkim ze względu na ryzyko wstrząsu anafilaktycznego).

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Z uwagi na liczne zastrzeżenia co do wiarygodności analizy ekonomicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny w 2009 r. ocenę opłacalności oparto na wynikach analiz opublikowanych (w tym przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych). Wyniki odnalezionych badań ekonomicznych wskazują, iż omalizumab, pomimo wysokiego kosztu uzyskania roku życia w pełnym zdrowiu (QALY), może okazać się kosztowo-efektywny lub generować oszczędności, jeśli zastosowany zostanie w precyzyjnie określonej populacji pacjentów, która odniesie największą korzyść z leczenia. Autorzy jednej z odnalezionych analiz stwierdzili, że omalizumab przy jego aktualnej cenie (w 2007 r.) nie jest kosztowo efektywny wśród pacjentów z ciężką astmą w USA.^{1,15-20}

Obecna cena *ex factory* produktu leczniczego Xolair (omalizumab) wynosi [REDAKTOWANE] zł. Uwzględniając dane kosztowe przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny oraz informacje dot. dawkowania zaczerpnięte z ChPL koszt podawania omalizumabu w terapii trwającej 16 tyg. można określić w przedziale ok. [REDAKTOWANE] zł (przy założeniu minimalnej dawki 75 mg co 4 tyg. oraz maksymalnej dawki 600 mg co 2 tyg).

[REDAKTOWANE]¹

Analiza wpływu na budżet przedstawiona w 2009 roku przez podmiot odpowiedzialny nie spełniała minimalnych kryteriów wiarygodności. Zgodnie z oszacowaniami Narodowego Funduszu Zdrowia, w których uwzględniono koszt substancji czynnej, koszty kwalifikacji pacjentów do programu, koszty monitorowania terapii oraz oszacowania eksperckie dotyczące liczebności populacji spełniających kryteria kwalifikacji do leczenia w ramach programu zdrowotnego (ok. 1000 osób), koszt realizacji programu będzie wynosił ok. [REDAKTOWANE] zł w pierwszym roku realizacji programu, a następnie będzie wzrastał (odpowiednio do [REDAKTOWANE] zł, [REDAKTOWANE] zł, [REDAKTOWANE] zł, [REDAKTOWANE] zł) w kolejnych pięciu latach realizacji programu.¹

Pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania omalizumabu w ściśle wyselekcjonowanych populacjach chorych na astmę wydały agencje szwajcarska (SMC; 2011 r.), australijska (PBAC; 2010 r.), szwedzka (TLV; 2007 r.) i francuska (HAS; 2006 r.), natomiast agencja kanadyjska (CADTH; 2006) rekomendowała niefinansowanie omalizumabu w leczeniu pacjentów z przewlekłą astmą,

od umiarkowanej do ciężkiej, ze względu na nieopłacalność stosowania tego leku we wskazanej populacji.¹

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Rada nie wnosi uwag do zapisów programu.

Piśmiennictwo

1. Raport nr AOTM-OT-430-3 „XOLAIR® (omalizumab) w leczeniu ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej”. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, wrzesień 2011.
2. Zmodyfikowany projekt terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE zależnej (ICD-10: J45) po wyłączeniu populacji pacjentów w przedziale wiekowym od 6-go do 12-go roku życia. Załącznik nr 2 do Raportu nr AOTM-OT-430-3.
3. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2010. © 2010 Global Initiative for Asthma. <http://www.ginasthma.org/>
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania ze środków publicznych omalizumabu (Xolair®) w leczeniu astmy alergicznej o ciężkim przebiegu z dnia 19 lutego 2008 r.
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Stanowisko 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.
6. World Allergy Organization. White Book on Allergy 2011.
7. National Heart Lung and Blood Institute. General Principles for the Diagnosis and Management of Asthma 2010.
8. NICE Technology Appraisal Guidance 133. Omalizumab for severe persistent allergic asthma. Issue date: November 2007. Review date: August 2010. <http://www.nice.org.uk/TA133>
9. British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guideline on the Management of Asthma. A national clinical guideline. May 2008, revised May 2011.
10. Charakterystyka produktu leczniczego Xolair 75 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; Xolair 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
11. 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. *Respir Med.* 2008;102(10):1371-1378.
12. 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(3):309-316.
13. 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(5):592-596.
14. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003559. DOI: 10.1002/14651858.CD003559.pub3.
15. Bahadori K, Quon BS, Doyle-Waters MM, Marra C, Fitzgerald JM. A systematic review of economic evaluations of therapy in asthma. *J Asthma Allergy.* 2010 Aug 13;3:33-42.
16. Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandstrom T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Curr.Med.Res.Opin.* 2006; 22 (9):1765-1776.
17. Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J. Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma. *Allergy* 2007; 62 (2):149-153.
18. Sullivan SD, Turk F. An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. *Allergy.* 2008 Jun;63(6):670-84. *Allergy* 2008; 63: 670–684.
19. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy* 2010; 65 (9):1141-1148.
20. Dal Negro RW, Pradelli L, Tognella S, Micheletto C, Iannazzo S. Cost-utility of add-on omalizumab in difficult-to-treat allergic asthma in Italy. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 43 (2):45-53.