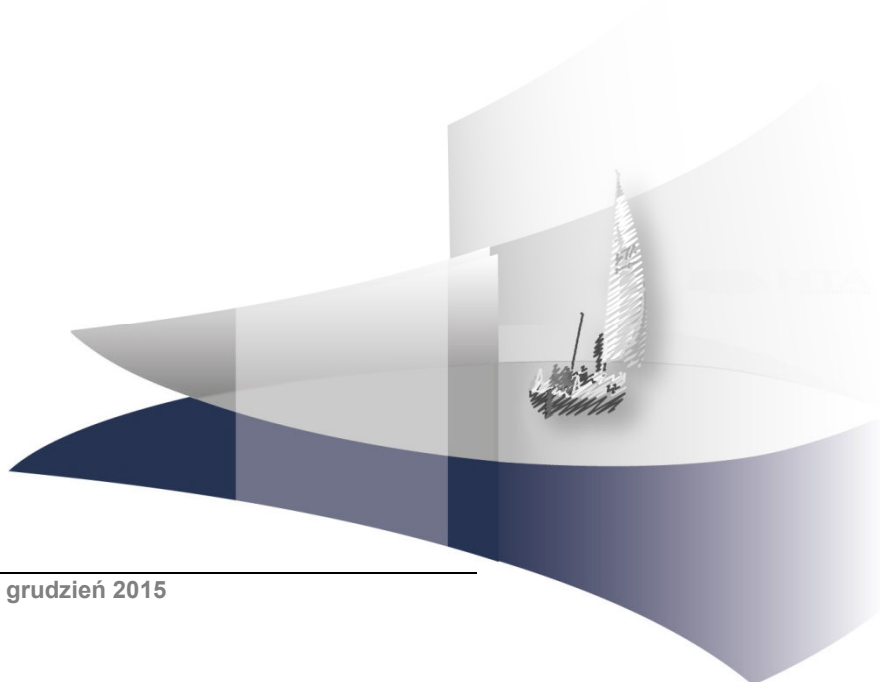
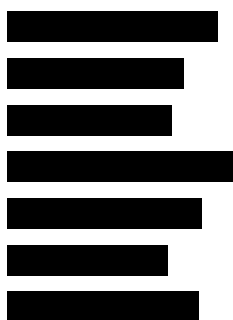


## **ANALIZA EKONOMICZNA**

### **OMALIZUMAB W TERAPII PRZEWLEKŁEJ POKRZYWKI SPONTANICZNEJ**

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

[Redacted text block]

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI .....</b>	<b>3</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE .....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel .....	11
1.2. Problem zdrowotny .....	12
1.2.1. Definicja .....	12
1.2.2. Wpływ na jakość życia .....	13
1.2.3. Leczenie CSU .....	14
1.2.4. Charakterystyka skal stosowanych do oceny nasilenia pokrzywki .....	15
1.3. Interwencja oceniana .....	16
1.4. Komparatory .....	18
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy .....	19
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>21</b>
2.1. Technika analityczna .....	21
2.1.1. Analiza kosztów-użyteczności .....	21
2.1.2. Analiza minimalizacji kosztów .....	21
2.2. Struktura modelu .....	22
2.3. Populacja docelowa .....	22
2.4. Perspektywa analizy .....	22
2.5. Horyzont czasowy analizy .....	23
2.6. Efekty zdrowotne .....	23
2.7. Koszty .....	23
2.8. <b>[REDAKOWANA]</b> .....	
2.9. Dyskontowanie .....	24
2.10. Korekta połowy cyklu .....	25
2.11. Próg opłacalności .....	25
2.12. Analiza wrażliwości .....	25
<b>3. CHARAKTERYSTYKA MODELU .....</b>	<b>28</b>
3.1. Założenia .....	28
3.2. Zasada działania .....	29
3.2.1. Remisja .....	30
3.2.2. Nawrót .....	30

<b>4. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>31</b>
4.1. Charakterystyka populacji .....	31
4.2. Efektywność interwencji .....	31
4.2.1. Rozkład pacjentów na stany w kolejnych cyklach modelu .....	31
4.2.2. Remisja .....	33
4.2.3. Przerywanie leczenia .....	34
4.2.4. Nawrót.....	34
4.3. Śmiertelność .....	35
4.4. Użyteczności stanów zdrowia .....	35
4.5. Zużycie zasobów.....	36
4.5.1. Xolair.....	36
4.5.2. Leki .....	36
4.5.3. Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje.....	36
4.6. Koszty.....	37
4.6.1. Xolair.....	38
[REDAKTOWANA]	
4.6.3. Koszt podania leku.....	38
4.6.4. Koszty pozostałych preparatów .....	39
4.6.5. Koszty wizyt w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej .....	40
4.6.6. Koszt hospitalizacji.....	41
<b>5. WYNIKI ANALIZY CUA DLA PORÓWNIANIA TERAPII OMA+BSC vs BSC.....</b>	<b>42</b>
5.1. Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych.....	42
5.2. Wyniki analizy podstawowej .....	42
[REDAKTOWANA]	
[REDAKTOWANA]	
5.3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości .....	45
[REDAKTOWANA]	
[REDAKTOWANA]	
5.4. Wyniki jednokierunkowej analiza wrażliwości .....	54
5.4.1. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	54
[REDAKTOWANA]	
[REDAKTOWANA]	
5.4.4. Podsumowanie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości .....	60
<b>6. WALIDACJA.....</b>	<b>61</b>
6.1. Walidacja wewnętrzna .....	61

6.2. Walidacja konwergencji.....	61
6.3. Walidacja zewnętrzna .....	61
<b>7. PODSUMOWANIE .....</b>	<b>62</b>
Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych.....	62
Podsumowanie oceny ekonomicznej.....	62
<b>8. WNIOSKI .....</b>	<b>64</b>
<b>9. OGRANICZENIA.....</b>	<b>65</b>
<b>10. DYSKUSJA .....</b>	<b>67</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>69</b>
<b>12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....</b>	<b>71</b>
<b>13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>74</b>
<b>14. ANEKS .....</b>	<b>77</b>
14.1. Wyniki analizy CMA dla porównania OMA vs CsA .....	77
14.1.1. Wyniki analizy podstawowej (4 tygodni).....	77
14.1.2. Wyniki analizy podstawowej (28 tygodnie).....	80
14.2. Rozkład pacjentów na stany w kolejnych cyklach modelu – analiza wrażliwości.....	83
	
	
14.4. Strategie wyszukiwania.....	84
14.4.1. Analizy ekonomiczne .....	84
14.4.2. Użyteczności.....	87

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AH1</b>	Leki przeciwhistaminowe, antagoniści receptora H1
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CIU</b>	Przewlekła pokrzywka idiopatyczna <i>Chronic Idiopathic Urticaria</i>
<b>CsA</b>	Cyklosporyna A
<b>CSU</b>	Przewlekła pokrzywka spontaniczna <i>Chronic Spontaneous Urticaria</i>
<b>CU</b>	Przewlekła pokrzywka <i>Chronic Urticaria</i>
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów-użyteczności <i>Cost-utility ratio</i>
<b>DDD</b>	Zdefiniowana dawka dobową <i>Defined daily dose</i>
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia <i>EuroQol 5D</i>
<b>FEV<sub>1</sub></b>	Natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa <i>Forced expiratory volume in 1 second</i>
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych <i>Health technology assessment</i>
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności <i>Incremental cost-utility ratio</i>
<b>IgE</b>	Immunoglobuliny E
<b>JGP</b>	System Jednorodnych Grup Pacjentów
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OMA</b>	Omalizumab
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości

*Probabilistic Sensitivity Analysis*

**QALY** Lata życia skorygowane jakością  
*Quality-adjusted life years*



**UAS** Skala oceny nasilenia pokrzywki  
*Urticaria Activity Score*

**UAS7** Tygodniowa skala oceny nasilenia  
pokrzywki  
*Urticaria Activity Score Over 7 Days*

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności omalizumabu (OMA, preparat Xolair) stosowanego w ramach programu lekowego w skojarzeniu z terapią standardową (BSC) w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1).

### ■ Metodyka

Zgodnie z proponowanymi zapisami programu lekowego, populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli i młodzież (wiek  $\geq 12$  lat) z przewlekłą pokrzywką spontaniczną (CSU, ICD-10: L50.1), trwającą przynajmniej 6 mies., o ciężkiej postaci (UAS7  $\geq 28$ , DLQI  $> 10$ ), oporną na leczenie zdefiniowane jako brak oczekiwanej poprawy kontroli objawów po przynajmniej 4-tygodniowej terapii obejmującej leki przeciwhistaminowe H1 II generacji (w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową) i dodane do nich leki przeciwleukotrienowe lub przeciwhistaminowe H2, a także konieczność włączania systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi.

Ocenianą w analizie interwencją jest omalizumab (Xolair) w dawce 150 lub 300 mg podawany we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie. Program lekowy zakłada leczenie trwające 28 tygodni (ostatnia dawka leku w 24. tygodniu), przy czym po wstępnej ocenie po 4. tygodniu leczenia chorzy, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na leczenie zostają wykluczeni z dalszej terapii. Jako komparatory przyjęto leczenie standardowe (BSC) oraz dodatkowo cyklosporynę A (CsA). Schematy leczenia (leki, dawkowanie oraz czas terapii) stosowane w ramach leczenia standardowego oszacowano na podstawie [REDACTED]

Efekty działania leków oszacowano na podstawie badań klinicznych włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej [REDACTED]. W przypadku porównania Xolair z BSC wykazano istotne statystycznie różnice w efektywności terapii, wobec czego dla tego porównania przeprowadzono analizę kosztów-żyteczności. W przypadku porównania z CsA nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie terapii, wykazano natomiast, że obie substancje są skuteczne w porównaniu z BSC. Wobec powyższego, w przypadku tego porównania wyłącznie zestawiono koszty leczenia.

Analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (NFZ + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki). Uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki, podanie leków, wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje, oraz w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości koszty pośrednie. Roczne stopy dyskontowe ustalono na 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wysokość progu opłacalności obowiązującą na dzień zakończenia analizy określono na kwotę 125 955 zł. Wartości użyteczności dla wszystkich stanów uwzględnionych w modelu wyodrębniono na podstawie badań klinicznych (w ramach przeprowadzonego przeglądu badań oceniających jakość życia nie odnaleziono publikacji spełniających wymagane kryteria).

W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

# 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności omalizumabu (OMA, preparat Xolair) stosowanego w ramach programu lekowego w skojarzeniu z terapią standardową (BSC) względem technologii opcjonalnych (BSC oraz dodatkowo cyklosporyna A). Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

### Populacja

Dorośli i młodzież ( $\geq 12$ . r.ż.) z ciężką (UAS7  $\geq 28$ , DLQI  $> 10$ ) przewlekłą pokrzywką spontaniczną CSU (CSU, ICD-10: L50.1) trwającą  $\geq 6$  mies., u których nie stwierdzono wystarczającej odpowiedzi na leczenie zdefiniowane, jako brak oczekiwanej poprawy kontroli objawów po przynajmniej 4-tygodniowej terapii obejmującej leki przeciwhistaminowe H1 II generacji (w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową) i dodane do nich leki przeciwleukotrienowe lub przeciwhistaminowe H2, a także konieczność włączania systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi.

### Interwencja

Omalizumab (OMA) stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (OMA w terapii dodanej do leczenia standardowego (BSC), w dawce 150 lub 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie).

### Komparatory

Leczenie standardowe (BSC), cyklosporyna (CsA) w terapii dodanej do leczenia standardowego (BSC), w schematach dawkowania stosowanych w dostępnych badaniach klinicznych (wyniki przedstawione w aneksie).

### Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## 1.2. Problem zdrowotny

W niniejszym rozdziale przedstawiono wybrane aspekty analizowanego problemu zdrowotnego, istotne z punktu widzenia niniejszej analizy ekonomicznej. Szczegółowy opis problemu zdrowotnego zamieszczono w analizie klinicznej [REDACTED]

### 1.2.1. Definicja

Zgodnie z definicją EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum, World Allergy Organization*) z 2013 roku pokrzywka to choroba charakteryzująca się występowaniem bąbla pokrzywkowego i/lub obrzęku naczyńioruchowego. W przypadku utrzymywania się objawów przez okres co najmniej 6 tyg. mówimy o pokrzywce przewlekłej (CU), którą z kolei – ze względu na czynnik wywołujący – dzielimy na spontaniczną i indukowaną (Rysunek 1). [1]

Zmiany skórne w postaci bąbla pokrzywkowego i/lub obrzęku naczyńioruchowego mogą pojawić się również w innych stanach chorobowych niż pokrzywka, i należy je od nich odróżnić. Do zaburzeń ogólnoustrojowych o podobnych objawach zaliczamy m.in.: reakcję anafilaktyczną czy wrodzony obrzęk naczyńioruchowy (Tabela 1). [1]

Zgodnie z aktualnie obowiązującą nomenklaturą w obrębie pokrzywki spontanicznej (CSU) wyodrębniono pokrzywki, których przyczyny nie są znane (przewlekła pokrzywka idiopatyczna (CIU), oraz pokrzywki, których przyczyna jest znana (pokrzywka infekcyjna). [1] U około 1/3 pacjentów z CIU istnieje podejrzenie, że ich choroba może mieć związek z procesami autoimmunologicznymi. [1]

Niniejsze opracowanie dotyczy przewlekłej pokrzywki spontanicznej (CSU) o nieznannej etiologii. Przez długi czas określenia CSU i CIU były utożsamiane. Aktualnie termin CSU jest uznawany za pojęcie szersze, obejmujące zarówno CIU, jak i pozostałe przypadki pokrzywki przewlekłej nieindukowanej. Tym niemniej w starszych badaniach klinicznych oraz w codziennej praktyce klinicznej oba określenia zazwyczaj odnoszą się do tej samej grupy schorzeń – CIU/CSU, których etiologia nie jest znana. W ramach klasyfikacji ICD-10 wyodrębniono kod L50.1 (pokrzywka idiopatyczna), jednak prawdopodobnie klasyfikacja nie uwzględnia aktualnych zmian w nazewnictwie, dlatego należy przyjąć, że kod L50.1 obejmuje także chorych ze zdiagnozowaną CSU. [1]

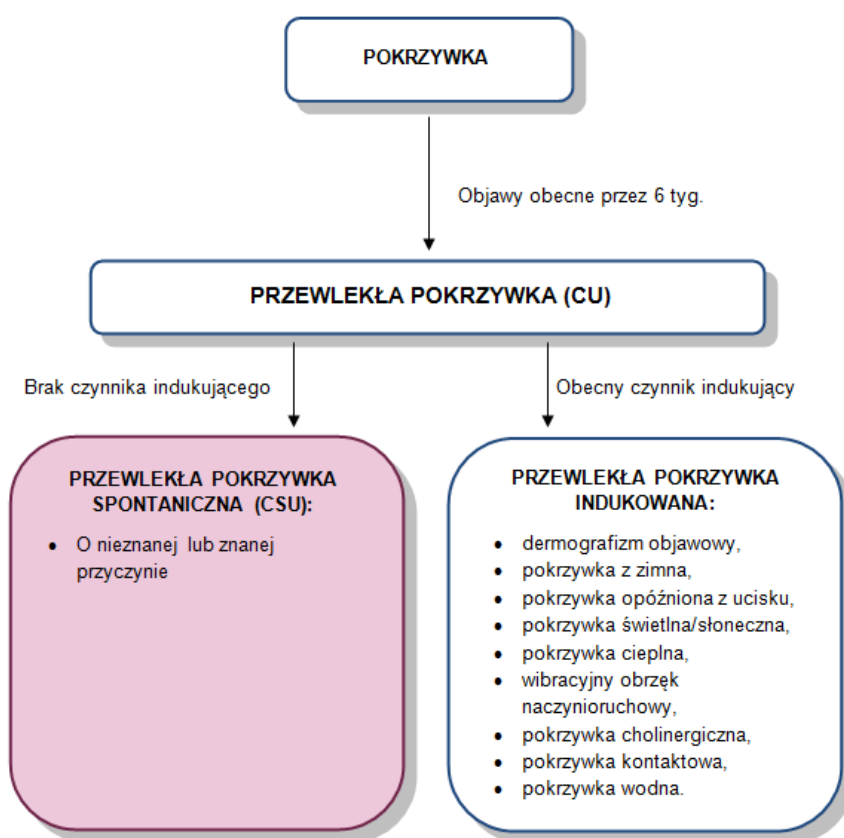
Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego OMA (Xolair) jest zarejestrowany w terapii CSU. W dostępnych badaniach klinicznych populacja chorych włączonych do badania nie obejmowała pacjentów z pokrzywką o znanej etiologii, co wykluczyło chorych z CSU o podłożu infekcyjnym. Populację pacjentów w badaniach stanowili zatem chorzy z CIU/CSU o nieznanym przyczynach. [1]

W ramach niniejszej analizy dla zarówno dla CIU jak i CSU bez znanej etiologii stosowano określenie „przewlekła pokrzywka spontaniczna” (CSU). [1]

**Tabela 1.**  
Zaburzenia ogólnoustrojowe, w których bąbel pokrzywkowy i/lub obrzęk naczynioruchowy mogą wystąpić jako objaw [1]

Zaburzenia ogólnoustrojowe przebiegające z objawami pokrzywki	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skórna mastocytoza plamisto-grudkowa (pokrzywka barwnikowa),</li> <li>• pokrzywkowe zapalenie naczyń,</li> <li>• obrzęk naczynioruchowy mediowany bradykininą (np. wrodzony obrzęk naczyniowy),</li> <li>• reakcja anafilaktyczna wywołana wysiłkiem,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS), takie jak: rodzinny zespół autozapalny związany z oziębieniem (FCAS), zespół Muckle'a-Wellsa (MWS), noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (NOMID),</li> <li>• zespół Schnitzlera,</li> <li>• zespół Gleicha,</li> <li>• zespół Wella.</li> </ul>

**Rysunek 1.**  
Podział pokrzywki [1]



### 1.2.2. Wpływ na jakość życia

CSU towarzyszy pogorszenie jakości życia. W badaniu O'Donnell 1997 wykazano, że pacjenci z CU doświadczają porównywalnych ograniczeń związanych z funkcjonowaniem społecznym, poziomem energii i stanem emocjonalnym, jak osoby z chorobą niedokrwienną serca, a dotyczące ich ograniczenia wynikające z zaburzeń snu są większe niż te u osób z chorobą niedokrwienną serca. Ponadto, zaobserwowano że CU znacząco wpływa na życie codzienne chorych, dotykając takich jego aspektów jak: praca, dbanie o dom, życie towarzyskie, relacje rodzinne, sfera seksualna, zainteresowania i spędzanie wolnego czasu. Z kolei w badaniu Baiardini 2003 wykazano, że jakość życia pacjentów z CU, mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36, jest istotnie statystycznie niższa w

porównaniu z osobami cierpiącymi na alergię układu oddechowego, w takich domenach jak: ogólne poczucie zdrowia, dolegliwości bólowe, funkcjonowanie fizyczne oraz aktywne pełnienie ról społecznych, co związane jest z powodowanymi chorobą ograniczeniami natury fizycznej i emocjonalnej. W tym samym badaniu oceniono także stopień satysfakcji z życia codziennego za pomocą skali SAT-P. Był on znamienne statystycznie niższy u chorych z CU w porównaniu z osobami cierpiącymi na alergię układu oddechowego. [1]

### 1.2.3. Leczenie CSU

Sposób leczenia pokrzywki możemy podzielić na nefarmakologiczny oraz farmakologiczny. Do pierwszej grupy zaliczamy działania mające na celu wyeliminowanie czynnika wywołującego pokrzywkę. Jest to często najskuteczniejsza metoda w przypadku pokrzywki ostrej oraz fizycznej. Jednak z powodu nierozpoznanej etiologii CSU, leczenie tym sposobem jest bardzo utrudnione. Jeśli pokrzywka ma charakter wtórny i stanowi objaw towarzyszący chorobie podstawowej, należy skupić się na wyleczeniu choroby, co powinno skutkować zmniejszeniem zmian skórnych.

Leczenie farmakologiczne opiera się na działaniu skierowanym na leczenie objawowe pokrzywki. Polega ono na zahamowaniu wydzielania mediatorów oraz upośledzeniu oddziaływania tych mediatorów na tkanki docelowe. Do grupy najczęściej stosowanych leków zaliczamy antagonistów receptora histaminowego H1 (AH1). AH1 drugiej (II) generacji, niewykazujące działania sedatywnego, podawane są jako leki pierwszego wyboru i w większości przypadków poprawiają stan pacjenta. Dodatkowo, dzięki działaniu przeciwzapalnemu, hamują oddziaływanie mediatorów komórek tucznych z tkankami docelowymi, przyczyniając się do zmniejszenia objawów towarzyszących pokrzywce. W przypadku braku skuteczności AH1 (w tym w dawce zwiększonej do maksymalnie czterokrotności) dawki standardowej) możliwe jest zastosowanie innych leków i terapii leczniczych:

- fototerapii – naświetlanie promieniowaniem UVA lub UVB przez okres 1–3 miesięcy połączone z podawaniem leków przeciwhistaminowych ma na celu zmniejszenie liczby mastocytów w górnych warstwach skóry właściwej,
- glikokortykosteroidów (GKS) – zaleca się ich stosowanie jedynie w przypadku zaostrzenia objawów pokrzywki, ponieważ leki te niosą ze sobą duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych,
- antagonistów receptora histaminowego H2 (AH2) – hamują wydzielanie histaminy z komórek tucznych poprzez blokowanie receptora histaminowego H2,
- antagonistów receptora leukotrienowego (LTRA) – ich działanie skierowane jest przeciwko receptorom leukotrienowym, których aktywacja podobnie jak w przypadku receptorów histaminowych H1 wywołuje efekt zapalny,
- cyklosporyny – stosowana ze względu na ukierunkowane działanie przeciwko mastocytom; hamuje wydzielanie mediatorów z komórek tucznych oraz jako jedyny lek tego typu upośledza wydzielanie histaminy z bazofili; ze względu na duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych należy ją stosować wyłącznie w przypadkach ciężkiej CSU,

- omalizumabu (OMA) – jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-IgE; OMA łącząc się z receptorem na powierzchni mastocytów, upośledza funkcję receptora IgE i tym samym spowalnia kaskadę zapalenia alergicznego. [1]

#### 1.2.4. Charakterystyka skal stosowanych do oceny nasilenia pokrzywki

Nasilenie pokrzywki można oceniać w oparciu o szereg różnych skal, które skupiają się na objawach pokrzywki ogółem (skala UAS7), na wybranych objawach, np. ocenie nasilenia świądu (skala ISS), lub na ocenie jakości życia chorych (skala DLQI). Skale, które najczęściej pojawiają się w badaniach klinicznych dla OMA i CsA, opisano poniżej (Tabela 2). [1]

**Tabela 2**  
Krótka charakterystyka skal stosowanych w ocenie nasilenia pokrzywki

Skala / Wskaźnik [ref]	Opis	Skala	Poprawę oznacza wynik
<b>Skale stosowane do oceny intensywności objawów</b>			
<b>UAS (Urticaria Activity Score), Skala oceny nasilenia pokrzywki [24]</b>	Ocena głównych cech lprzewlekłej pokrzywki spontanicznej przez pacjenta, liczby bąbli pokrzywkowych i intensywności świądu, według skali punktowej 0 do 3. Ocena może być przeprowadzona przez pacjenta.	0 pkt: brak, 1 pkt: <20 bąbli/24 godz.; łagodny świąd, 2 pkt: 20–50 bąbli/24 godz.; umiarkowany świąd, 3 pkt – >50 bąbli/24 godz.; intensywny świąd  Dzienna/dobowa punktacja w zakresie 0–6	malejący
<b>UAS7 (Urticaria Activity Score for 7 days), Tygodniowa skala oceny nasilenia pokrzywki [24]</b>	To wskaźnik oparty na UAS, gdzie sumuje się wyniki z 7 kolejnych dni	Punktacja w zakresie 0–42	malejący
<b>ISS (Itch Severity Score), Skala oceny nasilenia świądu [25, 26]</b>	Skala ISS zaliczana jest do skal wielowymiarowych oceniających intensywność świądu, składa się z 7 pytań dotyczących różnych domen życia pacjenta.	Sumaryczna punktacja w zakresie 0–21, gdzie 0 oznacza brak świądu, a 21 bardzo uciążliwy świąd.	malejący
<b>Severity Score Skala oceny nasilenia objawów choroby [27]</b>	Czteropunktowa skala wykorzystywana przez pacjenta do codziennej oceny intensywności bądź częstotliwości objawów. Punkty z pięciu kategorii są sumowane.	Liczba zmian: 0 pkt: brak, 1 pkt: 1-10; 2 pkt: 11-20, 3 pkt: >20  Liczba niezależnych zdarzeń: 0 pkt: brak, 1 pkt: 1; 2 pkt: 2 lub 3, 3 pkt: >3  Średnia wielkość zmiany w calach: 0 pkt: brak, 1 pkt: <½; 2 pkt: ½-1, 3 pkt: >1  Średni czas trwania zmiany w godzinach (h): 0 pkt: 0 h, 1 pkt: do 4h; 2 pkt: >4–12h, 3 pkt: >12h  Intensywność świądu: 0 pkt: brak, 1 pkt: łagodny; 2 pkt: umiarkowany, 3 pkt: intensywny	malejący
<b>SGA of relief (Subject's Global Assessment of relief) Ogólna samoocena ustępowania objawów [28]</b>	Pięciopunktowa skala stosowana przez pacjenta do ogólnej oceny ustępowania objawów	Objawy: 0 pkt: całkowicie ustąpiły, 1 pkt: znaczne ustąpiły, 2 pkt: umiarkowanie ustąpiły, 3 pkt – brak zmiany, 4 pkt – nasiliły się.	malejący

Skala / Wskaźnik [ref]	Opis	Skala	Poprawę oznacza wynik
<b>VAS (Visual Analogue Scale), Wizualna skala analogowa [25]</b>	Skala VAS zaliczana jest do jednowymiarowych skal. Pomiar intensywności objawu polega na wskazaniu jego wielkości na 10cm linii, gdzie jeden koniec oznaczono jako „brak” objawu, a drugi jako „największy do wyobrażenia” objaw.	X	malejący
<b>Kwestionariusze stosowane do oceny jakości życia pacjenta</b>			
<b>CU-Q2oL (Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire) Wskaźnik oceny jakości życia pacjentów z przewlekłą pokrzywką [29, 30]</b>	Prototypowy kwestionariusz stworzony we Włoszech składa się z 23 pytań dotyczących sześciu domen życia pacjenta i punktacja opiera się na podstawie skali Likerta. Poszczególne kraje adaptują skalę do swoich warunków. Polska adaptacja wskaźnika również składa się z 23 pytań podzielonych na 6 domen; punktację ustalono na podstawie 5 stopniowej skali Likerta.	Polska CU-Q2oL: Nigdy, rzadko, czasami, często, bardzo często.  Końcowa punktacja oceny skalowana do zakresu 0-100.	malejący
<b>DLQI (Dermatology Life Quality Index), Wskaźnik oceny jakości życia zależny od dolegliwości skórnych [31]</b>	Wskaźnik oceny jakości życia (sześciu domen) pacjentów z dolegliwościami skórnymi otrzymany na podstawie kwestionariusza składającego się z 10 pytań, na które odpowiada pacjent w skali 0–3.	Stopień wpływu objawów chorobowych na poszczególną domenę: 0 – minimalnie/brak, 1 – nieznacznie, 2 – umiarkowanie, 3 – znacząco/maksymalnie	malejący

### 1.3. Interwencja oceniana

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych, inne leki o działaniu ogólnym stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych (kod ATC: R03DX05). [1]

#### Mechanizm działania

OMA to rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z ludzką immunoglobuliną E (IgE) i tym samym zmniejsza stężenie wolnej IgE. Konsekwencją tego jest zmniejszenie liczby receptorów FcεRI znajdujących się na powierzchni mastocytów i bazofili. Nie jest jasne, w jaki sposób powoduje to zmniejszenie objawów CSU. [1]

#### Postać farmaceutyczna

- Postać będąca przedmiotem wniosku:
  - 150 mg roztwór do wstrzykiwań – klarowny do opalizującego, jasnożółty do brązowego roztwór. [1]



- Pozostałe postacie, niebędące przedmiotem wniosku:
  - 75 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – białawy liofilizowany proszek,
  - 150 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – białawy liofilizowany proszek,
  - 75 mg roztwór do wstrzykiwań – klarowny do opalizującego, jasnożółty do brązowego roztwór. [1]

#### Wskazania do stosowania:

- Wskazanie będące przedmiotem wniosku:
  - leczenie wspomagające przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dorosłych i młodzieży (w wieku  $\geq 12$  lat), u których nie stwierdzono wystarczającej odpowiedzi na leczenie AH1,
- pozostałe wskazania, niebędące przedmiotem wniosku:
  - leczenie wspomagające ciężkiej, przewlekłej astmy alergicznej (wywołanej za pośrednictwem IgE) u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci ( $\geq 6$  r.ż.), u których stwierdzono dodatni wynik testu skórniego lub reaktywność *in vitro* na całoroczne alergeny wziewne, jak również, częste objawy choroby występujące w ciągu dnia lub będące przyczyną przebudzeń w nocy oraz u których występują ciężkie zaostrzenia astmy pomimo przyjmowania dużych dobowych dawek kortykosteroidów wziewnych w skojarzeniu z długo działającym agonistą receptorów beta-2; dodatkowo, pacjenci dorośli i młodzież ( $\geq 12$  r.ż.) muszą wykazywać zmniejszoną czynność płuc ( $FEV_1 < 80\%$ ). [1]

#### Dawkowanie i sposób podawania w CSU

Dawkowanie będące przedmiotem wniosku: 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie. Produkt przeznaczony jest do podawania wyłącznie przez personel medyczny. [1]

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. [1]

#### Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane obserwowane u pacjentów związane ze stosowaniem OMA przedstawiono poniżej (Tabela 3). [1]

Tabela 3.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków zawierających OMA [1]

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
CSU (OMA stosowane w dawce 300 mg)	

X	zapalenie zatok, ból głowy, bóle stawów, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, infekcje górnych dróg oddechowych
<b>Astma alergiczna</b>	
gorączka**	ból głowy*, ból w nadbrzuszu**, reakcje w miejscu podania, takie jak obrzęk, zaczerwienienie, ból, świąd

\*Bardzo często u dzieci w wieku od 6 do <12 lat.

\*\* U dzieci w wieku 6 do <12 lat.

### Status rejestracyjny

OMA (produkt leczniczy Xolair) został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu na terytorium Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Novartis Europharm Limited przez Komisję Europejską dnia 25 października 2005 roku we wskazaniu obejmującym leczenie ciężkiej, przewlekłej astmy alergicznej. Dnia 28 lutego 2014 roku Komisja Europejska wydała zgodę na poszerzenie wskazania o leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej. [1]

### Status refundacyjny w Polsce

Produkt leczniczy I2Xolair jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w leczeniu ciężkiej, przewlekłej astmy alergicznej w ramach programu lekowego (B.44.; „Leczenie ciężkiej astmy alergicznej IgE-zależnej omalizumabem (ICD-10 J.45)”). Produkt leczniczy Xolair nie jest aktualnie finansowany w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej. [1]

### Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 4.  
Preparaty OMA dostępne w Polsce [1]

Preparat	Wytwórca
Xolair	Novartis Pharma GmbH

## 1.4. Komparatory

Na podstawie analizy wytycznych jako komparator dla OMA wskazano cyklosporynę (CsA). Zarówno OMA jak i CsA są rekomendowane do stosowania w terapii skojarzonej z BSC u pacjentów z CSU oporną na terapię m.in. AH1 II generacji. [redacted]

[redacted] większość pacjentów spełniających kryteria CIU odpornej na leczenie otrzymuje kombinacje preparatów (AH1, AH2, LTRA, GKS) wchodzących w skład leczenia standardowego. Wobec tego drugim komparatorem dla OMA dodanego do BSC powinna być dotychczasowa terapia stosowana przez pacjenta z CIU (terapia standardowa; BSC). W Polsce w ramach BSC w terapii CIU refundowane

są preparaty leków AH1 II generacji zawierające jedną z czterech substancji czynnych: cetyryzynę, lewocetyryzynę, loratadynę i desloratadynę. [1]

[REDAKTOR] oraz fakt, że cyklosporyna we wskazaniu „choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL” jest refundowana w Polsce jedynie poza wskazaniami (OFF-label). Porównanie to przedstawiono jako dodatkowe, by zachować spójność z analizą kliniczną i formalnymi wymaganiami minimalnymi względem analiz HTA. Za podstawowy wariant analizy przyjęto porównanie z BSC, natomiast wyniki porównania OMA z CsA zamieszczono w aneksie.

Szczegółowe uzasadnienie doboru komparatorów jest dostępne w ramach dokumentu do analizy klinicznej [REDAKTOR]

## 1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

W przeprowadzonej analizie klinicznej wykazano, że stosowanie OMA w dawce 150 lub 300 mg co 4 tygodnie skutecznie łagodzi objawy CSU oraz poprawia jakość życia u pacjentów, u których nie stwierdzono wystarczającej odpowiedzi na leczenie zdefiniowane jako brak oczekiwanej poprawy kontroli objawów po przynajmniej 4-tygodniowej terapii obejmującej leki przeciwhistaminowe H1 II generacji (w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową) i dodane do nich leki przeciwleukotrienowe lub przeciwhistaminowe H2, u których wystąpiła konieczność włączenia systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi.[1]

W porównaniu bezpośrednim OMA z PLC, dla aktywnego okresu badania, podczas którego podawano oceniane interwencje, przy równoczesnym stosowaniu BSC, wykazano szereg istotnych statystycznie różnic na korzyść OMA. Oceniana terapia w porównaniu z PLC dodanym do BSC znamienne statystycznie zmniejszała nasilenie objawów CSU wyrażone poprzez redukcję objawów pokrzywki w skali UAS7, redukcję objawów świądu w skali ISS oraz poprawę w skali dotyczącej liczby i wielkości bąbli pokrzywkowych pojawiających się w ciągu tygodnia. Stosowanie OMA w porównaniu z PLC dodanymi do BSC związane było z istotną statystycznie poprawą jakości życia mierzoną w skalach DLQI oraz CU-Q2OL, a także miało wpływ na zmniejszenie odsetka chorych z obrzękiem naczynioruchowym. [1]

Wobec powyższego zdecydowano o przeprowadzeniu analizy kosztów użyteczności dla porównania preparatu Xolair (OMA) z BSC.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących OMA względem CsA, natomiast badania dotyczące porównania obu leków z BSC cechują się znacznymi różnicami w zakresie okresu interwencji, charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz liczebności próby, które uniemożliwiają przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego z dostosowaniem. Analiza jakościowa wskazuje, że oba

preparaty cechują się udowodnioną skutecznością w zakresie redukcji nasilenia objawów CSU, w tym objawów świądu oraz liczby i wielkości bąbli. [1]

Dla porównania preparatu Xolair (OMA) z CsA zdecydowano na zestawienie kosztów obu terapii w horyzoncie czasowym 4 i 28 tygodni leczenia (ze względu na konstrukcję programu lekowego po 4 tygodniach część pacjentów zaprzestaje leczenia preparatem Xolair, natomiast maksymalny czas leczenia analizowaną interwencją – bez uwzględnienia nawrotów – wynosi 28 tygodni). Dodatkowo, w celu spełnienia minimalnych wymagań wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności przyjmując identyczne QALY dla obu terapii (wyniki porównania OMA vs CsA zamieszczono w aneksie). Wyniki QALY dla CsA zostały przyjęte na podstawie wyników analizy kosztów-użyteczności dla porównania OMA+BSC z BSC.

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

#### 2.1.1. Analiza kosztów-użyteczności

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0, 1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi. Interwencja oceniana będzie zdominowana przez komparator jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z wyższymi kosztami i mniejszymi efektami zdrowotnymi. W powyższych przypadkach nie wyznacza się ICUR.

W analizie kosztów-użyteczności wyznaczona zostaje cena progowa, rozumiana jako cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) będzie równy wysokości przyjętego progu opłacalności.

#### 2.1.2. Analiza minimalizacji kosztów

W przypadku analizy minimalizacji kosztów porównywane są wyłącznie koszty stosowanych technologii, przy założeniu braku różnic w wynikach zdrowotnych. Przez cenę progową rozumie się wówczas cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której różnica kosztów pomiędzy technologią wnioskowaną i opcjonalną jest równa zero.

Dodatkowo, w celu spełnienia minimalnych wymagań, znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest również wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY, przy założeniu identycznej wartości dla obu porównywanych schematów leczenia), oraz współczynników kosztów-użyteczności dla każdej z terapii:

$$CUR = \frac{Koszt}{QALY}$$

Przez cenę progową opartą na współczynnikach CUR rozumie się wówczas cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CUR technologii wnioskowanej nie jest wyższy od żadnego ze współczynników wyznaczonych dla technologii opcjonalnych.

## 2.2. Struktura modelu

W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności porównywanych schematów leczenia dostosowano do aktualnego programu leczenia model otrzymany od Podmiotu Odpowiedzialnego. Dostosowany model to kohortowy model Markowa z długością cyklu wynoszącą 4 tygodnie. Wybór takiego rodzaju modelu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego, którego ważnym elementem składowym jest zmiana wartości UAS7 związana z przebiegiem leczenia, a cechą charakterystyczną modeli Markowa jest możliwość uwzględnienia zmian aktywności choroby w czasie. Szczegółowy opis charakterystyki modelu zamieszczono w odrębnym rozdziale – rozdz. 3.

W celu przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów OMA vs CsA wyznaczono średni czas leczenia OMA w horyzoncie 4 i 28 tygodni (uwzględniając przerywanie terapii). Koszty OMA zestawiono następnie z kosztami terapii CsA przy założeniu równego średniego czasu trwania leczenia.

## 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dorośli i młodzież (wiek  $\geq 12$  lat) z przewlekłą pokrzywką spontaniczną (CSU, ICD-10: L50.1), trwającą przynajmniej 6 mies., o ciężkiej postaci (UAS7  $\geq 28$ , DLQI  $> 10$ ), oporną na leczenie zdefiniowane jako brak oczekiwanej poprawy kontroli objawów po przynajmniej 4-tygodniowej terapii obejmującej leki przeciwhistaminowe H1 II generacji (w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową) i dodane do nich leki przeciwleukotrienowe lub przeciwhistaminowe H2, a także konieczność włączania systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi.

## 2.4. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie

z perspektywy płatnika publicznego, co jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.[2]

## 2.5. Horyzont czasowy analizy

Koszty i skutki zdrowotne u osób z pokrzywką mogą pojawiać się w ciągu całego życia pacjenta, w związku z czym analiza podstawowa została przeprowadzona w dożywotnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości rozważono przyjęcie 5-letniego oraz 10-letniego horyzontu czasowego.

Analizę CMA dla porównania OMA vs CsA przedstawiono w 4- oraz 24-tygodniowym horyzoncie czasowym (ze względu na konstrukcję programu lekowego).

## 2.6. Efekty zdrowotne

Skuteczność porównywanych interwencji ustalono na podstawie wyników badań klinicznych włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej (ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL).

W analizie ekonomicznej uwzględniono możliwość wpływu leczenia na zmiany w proporcjach pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie. Oceniano również czas jaki pacjenci spędzali w poszczególnych stanach zdrowia oraz liczbę pacjentów doświadczających nawrotu choroby.

## 2.7. Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne obejmujące następujące kategorie:

- leki,
- podanie leków,
- wizyty ambulatoryjne,
- hospitalizacje.

Koszty pośrednie związane z utratą produktywności (absencja chorobowa) zostały uwzględnione w analizie wrażliwości.

Szczegółowy opis źródeł danych służących oszacowaniu kosztów dla poszczególnych kategorii zamieszczono w rozdziałach 4.5 i 4.6.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 2.9. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [2].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.



## 2.10. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu. Pomimo stosunkowo krótkiej długości cyklu (4 tygodnie) w niniejszym modelu zastosowano korektę połowy cyklu.

## 2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 125 955 zł. [3]

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

## 2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (czerwony punkt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (125 955 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla odsetków (np. przerywanie terapii), proporcji przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających strukturę (np. odsetek chorych w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku [0; 1]; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1;
- dla parametrów kosztowych (koszty leczenia standardowe, koszty wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji) przyjęto rozkład normalny z odchyleniem standardowym 20% wartości średniej. Koszty te zostały wyznaczone jako wartość średnia dla pewnej grupy chorych. Zgodnie z Centralnym Twierdzeniem Granicznym rozkład średniej zbliża się do rozkładu normalnego.
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta, ponieważ wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1.

### **Jednokierunkowa analiza wrażliwości**

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- źródła danych o efektach zdrowotnych,
- liczby cykli w badaniu,
- podawaną dawkę leku Xolair,
- źródła danych o prawdopodobieństwie remisji,
- horyzontu czasowego analizy,
- stóp dyskontowych,
- wykorzystania kosztów pośrednich.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.4.1.

### 3. CHARAKTERYSTYKA MODELU

Niniejszy model został opracowany na podstawie modelu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny. Dokonano modyfikacji przejścia pacjentów z  $6 < \text{UAS7} \leq 15$  po 4. tygodniu leczenia. W wersji oryginalnej pacjenci Ci kontynuowali leczenie do 24. tygodnia. Zgodnie z programem lekowym leczenie w tym okresie kontynuują tylko pacjenci, u których UAS7 osiągał wartość  $\leq 6$ . Dodano opcję terapii dawką leku zależną od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Zgodnie z programem lekowym dodano 7 cykl leczenia, oraz możliwość przeprowadzenia obliczeń dla obu scenariuszy - przy uwzględnieniu 6 lub 7 cykli leczenia. Zaktualizowano również parametry wejściowe charakterystyczne dla populacji Polski (patrz rozdz. 4).

#### 3.1. Założenia

Model Markowa zbudowany na potrzeby niniejszej analizy oparto na następujących założeniach:

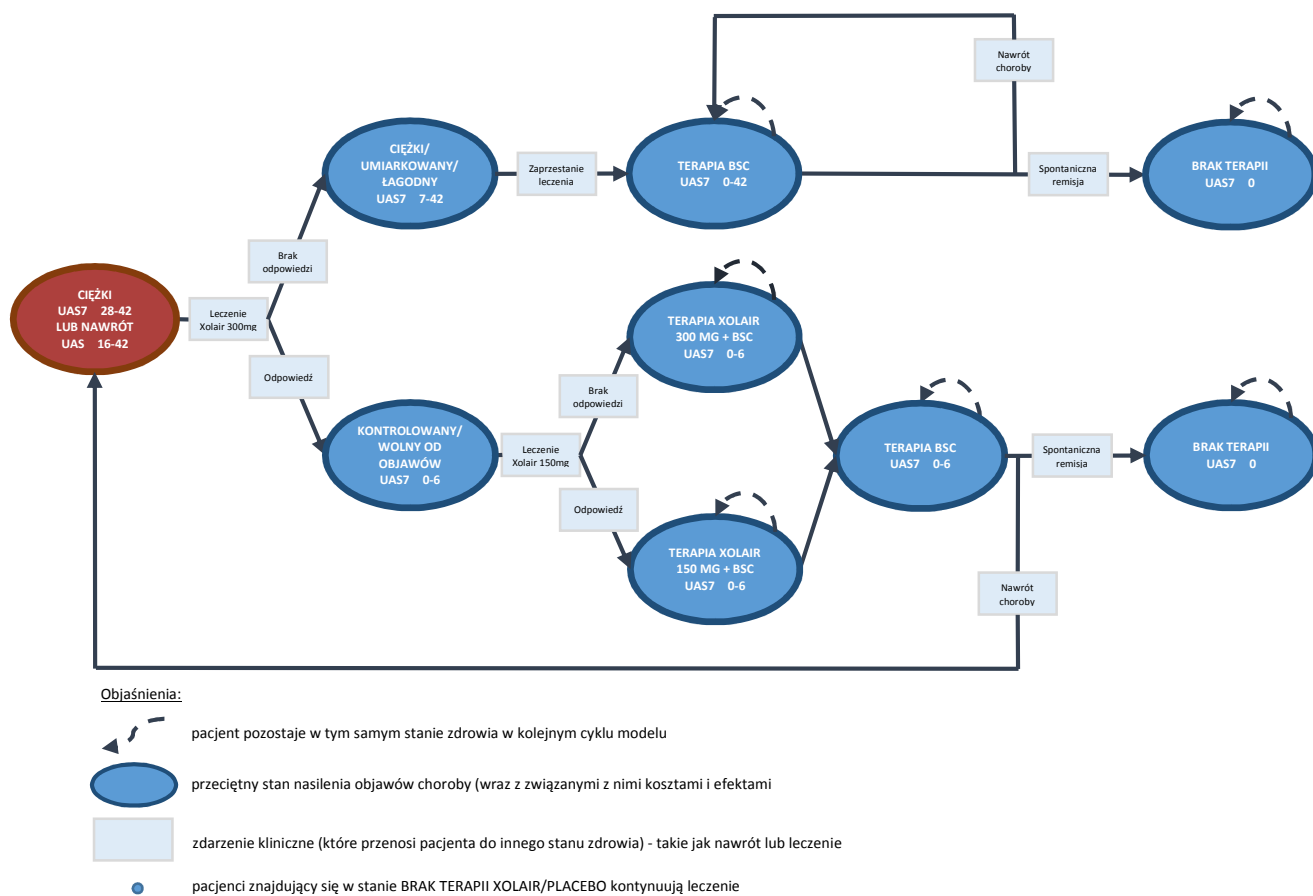
- długość cyklu w modelu wynosi 4 tygodnie, co odzwierciedla częstotliwość podawania omalizumabu,
- uwzględniono dożywotni horyzont czasowy. W analizie wrażliwości są dostępne również inne warianty (patrz rozdz. 2.5),
- koszty obliczono z perspektywy płatnika publicznego oraz z poszerzonej perspektywy płatnika publicznego (płatnik + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki), w wariantcie analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo koszty pośrednie (perspektywa społeczna),
- prawdopodobieństwa przejść do kolejnych stanów zaawansowania choroby wyznaczono w oparciu o wyniki odnalezionych badań klinicznych,
- bazowe prawdopodobieństwo nawrotu choroby wyznaczono w oparciu o dane z trwającego 16 tygodni okresu obserwacji (dane z próby klinicznej ASTERIA I i GLACIAL),
- pacjenci po nawrocie trafiają do stanu w jakim rozpoczęli leczenie (ciężki),
- u pacjentów z nawrotem poziom odpowiedzi na powtórne leczenie jest taki sam jak na leczenie pierwotne,
- bazowe prawdopodobieństwo spontanicznej remisji wyznaczono z użyciem regresji (wykorzystano odsetki pacjentów, którzy doświadczyli spontanicznej remisji dla każdego cyklu w badaniach Beltrani 2002 [4], Toubi 2004 [5] i van der Walk 2002 [6]),
- ryzyko zgonu określono na podstawie tablic trwania życia dla populacji ogólnej Polski 2014 (wg GUS), nie stwierdzono zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów z pokrzywką,
- założono, że przez cały czas trwania leczenia, niezależnie od stosowania Xolair/placebo, pacjent otrzymywał leczenie standardowe, którego schemat wyznaczono na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego,

- częstotliwość podawania leków ustalono w oparciu o założenia programu lekowego (Xolair) oraz wyniki przeprowadzonego badania ankietowego (dla leków terapii standardowej),

### 3.2. Zasada działania

Na potrzeby niniejszej analizy został zbudowany Model Markowa. Schemat modelu przedstawiony został na rysunku poniżej (Rysunek 2). Opis stanów zdrowia przedstawiono w tabeli (Tabela 5).

**Rysunek 2.**  
Model Markowa wykorzystany w niniejszej analizie.



**Tabela 5.**  
Opis stopni aktywności pokrzywki

Stopień aktywności pokrzywki	Charakterystyka stanu
Ciężki	Pacjenci charakteryzujący się UAS7 = 28-42
Umiarkowany	Pacjenci charakteryzujący się UAS7 = 16-27
Łagodny	Pacjenci charakteryzujący się UAS7 = 7-15
Kontrolowany	Pacjenci charakteryzujący się UAS7 = 1-6
Wolny od objawów	Pacjenci charakteryzujący się UAS7 = 0

Do modelu włączeni zostali chorzy w stanie ciężkim i poddani leczeniu.

Pacjenci po rozpoczęciu leczenia otrzymują dawkę 300 mg Xolair. Po 4 tygodniach następuje ocena skuteczności leczenia. Jeśli pacjenci uzyskają wystarczającą odpowiedź na leczenie (stan „kontrolowany”, lub „wolny od objawów”) kontynuują leczenie Xolair przez 28 tygodnie, Pozostali pacjenci zostają wyłączeni z leczenia preparatem Xolair i otrzymują wyłącznie leczenie standardowe (BSC). Pacjenci ci z pewnym prawdopodobieństwem mogą przejść do stanu spontanicznej remisji, natomiast w przypadku nawrotu nie otrzymywali leku Xolair. Pacjentom, którzy uzyskali wystarczającą odpowiedź w 4 tygodniu zostaje podana dawka 150 mg. Zgodnie z programem lekowym w kolejnych cyklach w zależności od reakcji pacjenta na poprzednią dawkę, otrzymuje on 150 mg (w przypadku odpowiedzi), lub 300 mg Xolair (w przypadku braku odpowiedzi). Ze względu na brak danych na temat skuteczności Omalizumabu po zmianie jego dawki, w modelu zostało przyjęte założenie iż leczenie jest kontynuowane u wszystkich pacjentów odpowiadających na podanie pierwszej dawki leku. Pacjenci w modelu otrzymują stałą dawkę od 8 do 24 tygodnia w zależności od reakcji na drugą dawkę (150 mg podaną w 4 tygodniu): 150 mg (w przypadku odpowiedzi), lub 300 mg (w przypadku braku odpowiedzi).

Po upływie 28. tygodnia leczenia pacjenci przekierowani są do stanu „terapia BSC”, w którym to stanie istnieje ryzyko nawrotu lub prawdopodobieństwo spontanicznej remisji (stany szerzej opisane w poniższych rozdziałach: 3.2.1, 3.2.2). W przypadku nawrotu pacjenci byli powtórnie poddawani pierwotnej terapii.

### **3.2.1. Remisja**

Remisja została zdefiniowana jako stan, w którym pacjent jest wolny od wszelkich objawów, pomimo braku terapii. Wszyscy pacjenci, niezależnie od poprzedniego stanu zdrowia, z takim samym prawdopodobieństwem mogą doświadczyć remisji.

### **3.2.2. Nawrót**

Nawrót może wystąpić u każdego pacjenta, który odpowiedział na leczenie ( $UAS7 < 7$ ), niezależnie od stosowanej wcześniej terapii. W modelu nawrót jest zdefiniowany jako stan zdrowia, przy którym wartość  $UAS7 \geq 16$ .

Model w każdym cyklu uwzględnia prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, i u których zaprzestano terapii. Dla takich pacjentów przyjęto założenie, że ryzyko nawrotu występuje już bezpośrednio po zakończeniu leczenia.

Po drugim zastosowaniu terapii pacjenci zostają zaklasyfikowani do tego samego stanu co po pierwszym podaniu leków („umiarkowany”, „kontrolowany” lub „wolny od objawów” dla BSC, oraz „kontrolowany” lub „wolny od objawów” dla Xolair).

## 4. DANE ŹRÓDŁOWE

### 4.1. Charakterystyka populacji

Parametrem mającym wpływ na śmiertelność w modelu jest wiek pacjentów. Jego wartość wyznaczono w oparciu o dane z prób klinicznych ASTERIA I, ASTERIA II oraz GLACIAL, które zostały przedstawione w tabelach poniżej (Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8).

Tabela 6.  
Średni wiek i liczebność pacjentów w podgrupach w badaniu Asteria I. [7]

	Placebo	Omalizumab 75 mg	Omalizumab 150 mg	Omalizumab 300 mg	Ogółem
Liczba pacjentów	80	77	80	81	318
Średni wiek [odchylenie standardowe]	40,4 [15,6]	40,7 [15,2]	41,1 [14,0]	42,4 [13,2]	41,2 [14,5]

Tabela 7.  
Średni wiek i liczebność pacjentów w podgrupach w badaniu Asteria II [8]

	Placebo	Omalizumab 75 mg	Omalizumab 150 mg	Omalizumab 300 mg	Ogółem
Liczba pacjentów	79	82	82	79	322
Średni wiek [odchylenie standardowe]	43,1 [12,5]	39,7 [15,0]	43,0 [13,2]	44,3 [13,7]	42,5 [13,7]

Tabela 8.  
Średni wiek i liczebność pacjentów w podgrupach w badaniu Glacial [9]

	Placebo	Omalizumab 300 mg	Ogółem
Liczba pacjentów	83	252	335
Średni wiek [odchylenie standardowe]	44,3 [14,7]	42,7 [13,9]	43,1 [14,1]

Średni wiek chorych we wszystkich badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie wynosił 42,3 roku. Wobec czego w modelu przyjęto wartość początkowego wieku kohorty zaokrągloną do 42 lat.

### 4.2. Efektywność interwencji

#### 4.2.1. Rozkład pacjentów na stany w kolejnych cyklach modelu

Do oceny efektywności leczenia wykorzystano dane z badań klinicznych włączonych do analizy [redacted] oceniającej skuteczność leku Xolair. Parametry wejściowe uwzględniono

zgodnie z modelem otrzymanym od Podmiotu Odpowiedzialnego (dane niepublikowane). [10]. Najważniejsze aspekty opisano poniżej.

Pacjenci na wejściu zostali przydzieleni do stanu związanego ciężką pokrzywką ( $28 \leq \text{UAS7} < 42$ ).

W strategii podstawowej stosowanej w modelu każda grupa pacjentów może w 4 tygodniu przejść do innego lub pozostać w obecnym stanie zdrowia.

Poniżej w tabelach przedstawiono uwzględniony w podstawowym wariacie analizie rozkład pacjentów na poszczególne stany w każdym z pierwszych 7-miu cykli modelu (z uwzględnieniem stosowanej terapii i stanu w jakim pacjent znajdował się na początku leczenia). Ze względu na to, że w badaniach oceniających efektywność leczenia Xolair ostatnia dawka leku podawana była w 20 i oceniana w 24 tygodniu (model z 6 cyklami), rozkład pacjentów w 28 tygodniu przyjęto identyczny jak w 24. W przypadku terapii preparatem Xolair, obliczenia dostosowano do programu lekowego, tj. jeśli po 4 tygodniach terapii pacjent pozostawał w stanach ciężkim, umiarkowanym lub łagodnym przerywano leczenie, oraz podawana dawka (150 mg lub 300 mg) leku Xolair była zależna od odpowiedzi na leczenie.

W podstawowym wariacie analizie przyjęto parametry wejściowe na podstawie łącznych wyników badania ASTERIA I (dla okresu badania 12 i 24 tygodni). Badanie to uzyskało najwyższą ocenę jakości metodologicznej w przeprowadzonej analizie klinicznej [REDACTED] (5/5 pkt w skali Jadad). Jako wariant analizie wrażliwości rozważono dodatkowo uwzględnienie łącznych wyników ASTERIA I i ASTERIA II (dla 12 tygodni) oraz wyników badania ASTERIA I (dla 24 tygodni) (Scenariusz 1). Jakość metodologiczna ASTERIA II została oceniona na 4/5 punktów w skali Jadad.

Rozkład pacjentów wyznaczony dla podstawowego wariantu analizie zamieszczono w tabelach poniżej ([REDACTED], [REDACTED]), natomiast analogiczne wartości wykorzystane w analizie wrażliwości zestawiono w aneksie (rozdz. 14.1).

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 4.2.2. Remisja

Prawdopodobieństwo remisji uwzględniono zgodnie z dokumentacją otrzymaną od Podmiotu Odpowiedzialnego [10]. Najważniejsze aspekty opisano poniżej.

Analizę prawdopodobieństwa przejścia do stanu remisji oparto o wyniki trzech publikacji, w których raportowano odsetek pacjentów doświadczających spontanicznej remisji: Beltrani 2004 [4] (wariant podstawowy), Toubi 2004 [5] (scenariusz 5 analizy wrażliwości), van der Valk 2002 [6] (scenariusz 6 i 7 analizy wrażliwości). Do zaczerpniętych danych zastosowano regresję aby wyznaczyć prawdopodobieństwo doświadczenia remisji w każdym z 4-tygodniowych cykli. Otrzymane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 11).

Tabela 11.  
Prawdopodobieństwo remisji.

Źródło	Proporcje pacjentów, którzy doświadczyli spontanicznej remisji w różnych punktach czasowych				
	1 rok	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
<b>Beltrani 2004 (wariant podstawowy)</b>	37,66%	66,48%	76,80%	84,67%	88,17%
<b>Toubi 2004 (scenariusz 5)</b>	34,02%	70,78%	83,14%	91,51%	94,68%
<b>van der Valk 2002 (pacjenci z CIU) (scenariusz 6)</b>	9,48%	34,00%	49,00%	64,14%	72,20%
<b>van der Valk 2002 (wszystkie typy pokrzywki) (scenariusz 7)</b>	12,34%	29,50%	40,08%	51,68%	58,46%

### 4.2.3. Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia uwzględniono zgodnie z dokumentacją otrzymaną od Podmiotu Odpowiedzialnego [10]. Najważniejsze aspekty opisano poniżej.

Model uwzględnia prawdopodobieństwo przerywania leczenia w każdym cyklu w pierwszych 28 tygodniach leczenia. Zostało ono obliczone z wykorzystaniem danych z prób klinicznych ASTERIA I i GLACIAL [7, 9] przez odjęcie liczby pacjentów którzy ukończyli 24 tygodniowy okres badania od liczby pacjentów w badaniu na początku. Po odpadnięciu z badania pacjent jest leczony tylko terapią standardową. Prawdopodobieństwo przerywania leczenia dla każdego cyklu jest takie samo i nie zależy od ilości cykli w modelu (model 7-cykłowy i 6-cykłowy mają to samo prawdopodobieństwo przerywania leczenia na cykl). Prawdopodobieństwo przerywania leczenia zostało przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
Prawdopodobieństwo przerywania leczenia dla każdego cyklu, w zależności od stosowanej dawki

Prawdopodobieństwo przerywania leczenia w każdym cyklu			
BSC	Xolair 150 mg	Xolair 300 mg	Dawka Xolair zależna od odpowiedzi na leczenie
6,005%	6,243%	3,319%	4,286%

### 4.2.4. Nawrót

Prawdopodobieństwo nawrotu uwzględniono zgodnie z dokumentacją otrzymaną od Podmiotu odpowiedzialnego. Najważniejsze aspekty opisano poniżej.

Zależne od rodzaju leczenia wartości prawdopodobieństw nawrotów dla każdego cyklu zostały obliczone na podstawie danych z 16-tygodniowego okresu obserwacji z prób klinicznych ASTERIA I dla dawki 150 mg i 300 mg preparatu Xolair (dane niepublikowane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny). Prawdopodobieństwo nawrotu dla dawki zależnej od odpowiedzi na leczenie zostało wyznaczone na podstawie danych dla 150 i 300 mg. Prawdopodobieństwo nawrotu zostało przedstawione w tabeli poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Prawdopodobieństwo nawrotu dla każdego cyklu, w zależności od stosowanej dawki

Prawdopodobieństwo przerywania leczenia w każdym cyklu			
BSC	Xolair 150 mg	Xolair 300 mg	Dawka Xolair zależna od odpowiedzi na leczenie
9,640%	24,016%	14,061%	17,128%



## 4.5. Zużycie zasobów

### 4.5.1. Xolair

Zgodnie z programem lekowym jednorazowa dawka dla omalizumabu wynosi 150 lub 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym, co 4 tygodnie.

### 4.5.2. Leki




### 4.5.3. Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje


[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

#### 4.6. Koszty

W kolejnych rozdziałach przedstawiono przyjęte założenia dla poszczególnych kategorii kosztowych uwzględnionych w analizie. Przyjęto, że badania diagnostyczne (kwalifikacyjne) wykonywane są w ramach standardowych ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych.

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

### 4.6.3. Koszt podania leku

Omalizumab podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym jeden raz w miesiącu.

Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie zarządzenia nr 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) [13]. Uwzględniony w analizie koszt podania omalizumabu przyjęto równy kosztowi przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
Koszt podania omalizumabu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu	Wartość
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52 zł	104 zł

#### 4.6.4. Koszty pozostałych preparatów

Aby oszacować koszt jednego DDD dla każdej z grup preparatów skorzystano z wykazu leków refundowanych (WLR). Ceny preparatów zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 stycznia 2015 uzyskano z witryny IKAR pro [14]. W przypadku kortykosteroidów uwzględniono tylko preparaty ze wskazaniem do leczenia pokrzywki. W przypadku, gdy dany preparat jest finansowany w pokrzywce, koszt ponoszony przez pacjenta ustalono na poziomie kosztu świadczeniobiorcy. W przeciwnym przypadku, koszt ten ustalono na poziomie ceny detalicznej. Analogicznie koszt ponoszony przez NFZ – w przypadku braku refundacji w pokrzywce jest zerowy, a w przypadku refundacji jest to różnica pomiędzy ceną detaliczną a odpłatnością pacjenta (dla leków w WLR dostępnych w aptece na receptę). Ponieważ leki z grupy antagonistów receptora H1 I generacji nie znajdują się obecnie na WLR, skorzystano z cen opublikowanych na portalu Medycyna Praktyczna [15], [redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono przyjęte w analizie średnie koszty ponoszone przez pacjenta i płatnika na leki stosowane w ramach BSC (Tabela 20). Szczegółowy opis wyznaczenia cen poszczególnych grup preparatów został szczegółowo opisany w ramach dokumentu analizy wpływu na budżet.[12]

**Tabela 20.**  
Średni koszt za DDD analizowanych substancji

Substancja	Średni koszt za [DDD]	
	Pacjent	NFZ
Antagoniści receptora H1 I generacji	1,43 zł	0,00 zł
Antagoniści receptora H1 II generacji	0,33 zł	0,41 zł
Antagoniści receptorów leukotrienowych	1,18 zł	0,00 zł
Kortykosteroidy	0,77 zł	0,32 zł

#### 4.6.5. Koszty wizyt w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Koszty związane z leczeniem pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą pokrzywką spontaniczną (ICD-10: L50.1), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, zostały oszacowane na podstawie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



--	--	--





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

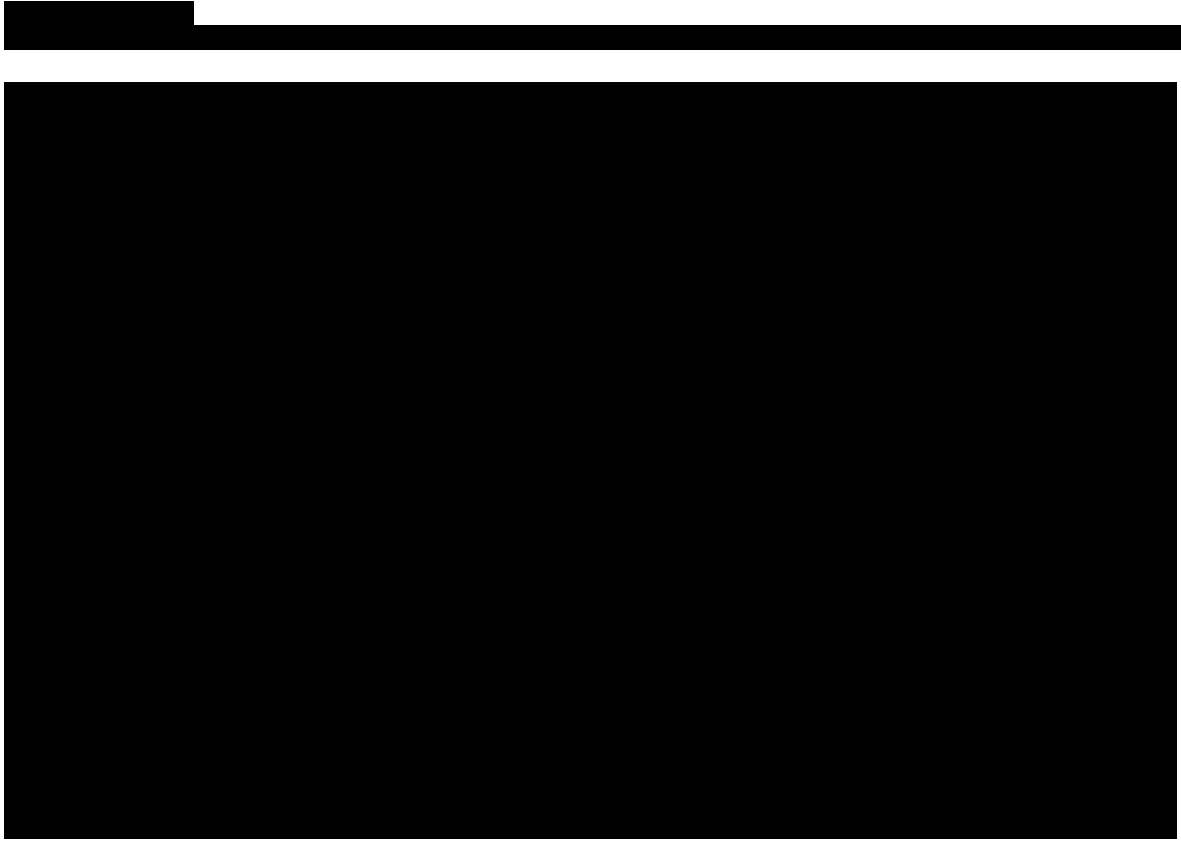
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 5.4. Wyniki jednokierunkowej analiza wrażliwości

### 5.4.1. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości

Tabela 38.  
Scenariusze analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
Scenariusz 1	Do określenia prawdopodobieństw przejść wykorzystano wyniki badania ASTERIA I (dla okresu 12 i 24 tygodni)	Patrz rozdz. 4.2	Do określenia prawdopodobieństw przejść wykorzystano wyniki badania ASTERIA I i II (dla okresu 12) oraz badania ASTERIA I (dla okresu 24tygodni)	Patrz: ██████, ██████	Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych
Scenariusz 2	Program lekowy	Model z 7 cyklami	Badania mierzące efektywność Omalizumabu (ASTERIA I, GLACIAL)	Model z 6 cyklami	Liczba cykli leczenia raportowana w badaniach mierzących efektywność Omalizumabu
Scenariusz 3	Program lekowy	Dawka Xolair zależna od odpowiedzi pacjenta na leczenie	Testowanie możliwości skrajnych w programie lekowym	Xolair 150 mg	Dostępność danych dla efektywności dawek 150 i 300 mg, brak danych dla dawki modyfikowanej w zależności od odpowiedzi
Scenariusz 4			Testowanie możliwości skrajnych w programie lekowym	Xolair 300 mg	
Scenariusz 5	Źródło danych o prawdopodobieństwie spontanicznej remisji na podstawie publikacji Beltrani 2004	o 1 rok: 37,66% 5 lat: 66,48% 10 lat: 76,80% 20 lat: 84,67% 30 lat: 88,17%	Źródło danych o prawdopodobieństwie spontanicznej remisji na podstawie publikacji Toubi 2004	o 1 rok: 34,02% 5 lat: 70,78% 10 lat: 83,14% 20 lat: 91,51% 30 lat: 94,68%	Oszacowanie na podstawie alternatywnych źródeł danych
Scenariusz 6			Źródło danych o prawdopodobieństwie spontanicznej remisji na podstawie publikacji van der Valk 2002 (pacjenci z CIU)	o 1 rok: 9,48% 5 lat: 34,00% 10 lat: 49,00% 20 lat: 64,14% 30 lat: 72,20%	

Scenariusz	Parametr – wartość domyślna		Opis parametru w analizie wrażliwości		Uzasadnienie
	Źródło	Wartości	Źródło	Wartości	
<b>Scenariusz 7</b>			Źródło danych o prawdopodobieństwie spontanicznej remisji na podstawie publikacji van der Valk 2002 (wszystkie typy pokrzywki)	o 1 rok: 12,34% 5 lat: 29,50% 10 lat: 40,08% 20 lat: 51,68% 30 lat: 58,46%	
<b>Scenariusz 8</b>	Dożywotni horyzont czasowy		10-letni horyzont czasowy		Testowanie wpływu skrajnych wartości na wyn k analizy
<b>Scenariusz 9</b>			5-letni horyzont czasowy		
<b>Scenariusz 10</b>				0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
<b>Scenariusz 11</b>	Wytyczne AOTM [17]	Dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Wytyczne AOTM [17]	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM
<b>Scenariusz 12</b>				5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	
<b>Scenariusz 13</b>	Koszty pośrednie nie uwzględnione w analizie		Koszty pośrednie uwzględnione w analizie	Liczba dni absencji w ciągu 28 dniowego okresu Stan ciężki: 6,0 Stan umiarkowany: 0,7 Stan łagodny: 0,7 Stan dobrze kontrolowany: 0,0 Stan bez objawów: 0,0 Średni koszt utraconego dnia: 124,34 zł	Testowanie wpływu przyjętych założeń na wyn k analizy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]









[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 6. WALIDACJA

### 6.1. Walidacja wewnętrzna

Arkusze Excel zostały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny i dostosowane do analizy przeprowadzonej w warunkach polskich. W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy (w przypadku wprowadzonych zmian) pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

### 6.2. Walidacja konwergencji

Na potrzeby oceny konwergencji niniejszego modelu z innymi opublikowanymi modelami przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach MEDLINE (przez PubMed). Wyszukiwanie obejmowało wyłącznie populację pacjentów leczonych omalizumabem. W związku z faktem, że w ramach tego przeszukania nie zidentyfikowano publikacji spełniających założone kryteria, ponownie dokonano wyszukiwania, tym razem uwzględniając publikacje, w których oceniano efektywność dowolnej interwencji w porównaniu z leczeniem standardowym. Odnaleziono 5 publikacji, jednak żadna nie spełniała kryteriów włączenia do walidacji konwergencji. Szczegóły na temat wyszukiwania zawarto w rozdziale 14.4.1.

### 6.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (Medline przez Pubmed) nie odnaleziono badań obserwacyjnych prezentujących wyniki możliwe do porównania z wynikami przeprowadzonego modelu.

## 7. PODSUMOWANIE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 8. WNIOSKI

[Redacted content]



## 9. OGRANICZENIA

[REDACTED]

W modelu zastosowany 7-cykłowy schemat leczenia (7 podań leku, zgodnie z programem lekowym). Badania podają jednak efektywność Xolair jedynie dla 6 cykli (ocena 6 podań leku). Efektywność w 7 cyklu przyjęto więc taką samą jak w cyklu 6. Wyniki dla modelu o długości 6-ciu cykli zostały przedstawione jako scenariusz analizy wrażliwości

Program lekowy zakłada zmianę dawki preparatu Xolair w zależności od odpowiedzi na leczenie. Obecnie brak jest badań oceniających taki rodzaj postępowania w terapii. Rozkład pacjentów na poszczególne stany zaawansowania choroby w skali UAS7 dla zmiennej dawki leku został wyznaczony na podstawie rozkładów dla dawki 150 i 300 mg Xolair.

Zgodnie z programem lekowym trzecia i późniejsze dawki leku są zależne od reakcji pacjenta na poprzednią dawkę: 150 mg w przypadku odpowiedzi, 300 mg w przypadku braku odpowiedzi. Ze względu na brak danych na temat skuteczności Omalizumabu po zmianie jego dawki, pacjenci w modelu otrzymują stałą dawkę od 8 do 24 tygodnia w zależności od reakcji na drugą dawkę (podaną w 4 tygodniu): 150 mg (w przypadku odpowiedzi), lub 300 mg (w przypadku braku odpowiedzi).

[REDACTED]

Założono, że podanie leku nastąpi w ramach odrębnych wizyt ambulatoryjnych, niezależnych od wizyt przypisanych do leczenia standardowego. Jest to podejście konserwatywne, ponieważ oszacowano, że pacjent, u którego wystąpiła pokrzywka odbywa wizytę ambulatoryjną średnio co około 2 miesiące. W ramach programu lekowego wizyty odbywają się natomiast co 4 tygodnie, a więc z dużym prawdopodobieństwem chory nie będzie wymagał dodatkowych wizyt ambulatoryjnych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań oceniających użyteczność stanów zdrowia nie odnaleziono publikacji spełniających wymagane kryteria, na podstawie których można było oszacować jakość życia chorych w poszczególnych stanach. Wykorzystano więc wartości uzyskane w ramach badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

Założono, że w przypadku wystąpienia nawrotu pacjent powraca do początkowego stanu zdrowia i jego reakcja na leczenie jest analogiczna jak w przypadku pierwszorazowej terapii. W rzeczywistości, u pewnego odsetka chorych, może wystąpić odmienna reakcja przy nawrocie niż w przypadku pierwszego wystąpienia pokrzywki.

## 10. DYSKUSJA

Wykazano, że problem pokrzywki może wpływać na jakość życia chorych, zaburzać ich funkcjonowanie społeczne, wpływać na zaburzenia snu, dotyczyć aspektów codziennego życia, takich jak praca, dbanie o dom, życie towarzyskie, relacje rodzinne, sfera seksualna, zainteresowania czy spędzanie wolnego czasu. Ważnym aspektem wydaje się więc leczenie osób dotkniętych tym schorzeniem. Wprowadzenie leku biologicznego do leczenia pokrzywek jest krokiem milowym i daje wielu pacjentom szansę na nowoczesne, skuteczne i bezpieczne leczenie rekomendowane przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe. [1]

[REDACTED]

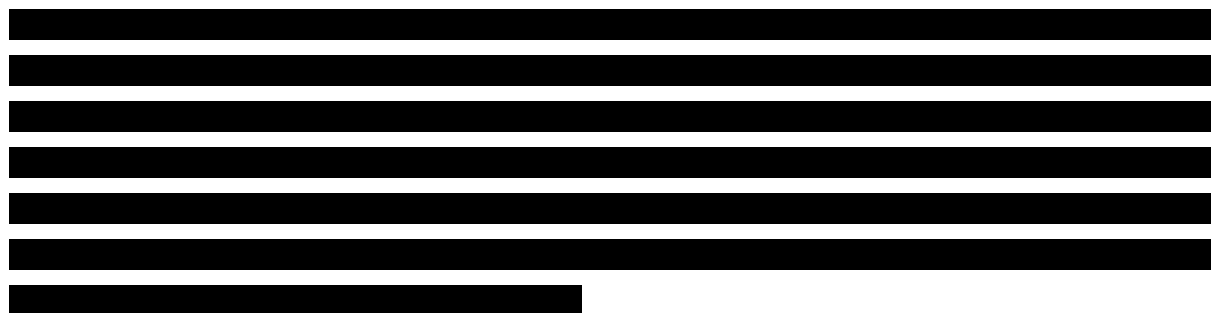
[REDACTED]

Konserwatywnie założono, że podanie leku będzie odbywało się w ramach oddzielnych wizyt specjalistycznych, bez ingerencji w liczbę wizyt związanych z leczeniem standardowym, wyznaczoną na podstawie badania ankietowego. W rzeczywistości jednak pacjenci prawdopodobnie nie będą odbywać wizyt poza tymi, założonymi w ramach programu lekowego. Wyniki ankiety wskazują bowiem, że w ramach leczenia standardowego chorzy odbywają wizytę u lekarza specjalisty średnio co dwa miesiące, podczas gdy program lekowy przewiduje wizytę związaną z podaniem leku raz na 4 tygodnie.

Teoretycznie chory może wymagać dodatkowej konsultacji z lekarzem, w przypadku wystąpienia powikłań lub innych zdarzeń zaburzających standardowy cykl leczenia, jednak można przypuszczać, że takie przypadki będą występowały rzadko.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań ukierunkowanych na ocenę użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. Przyjęto więc najlepsze możliwe oszacowanie na podstawie wyników badań klinicznych uwzględnionych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej.

Konstrukcja modelu zakłada, że pacjent po wystąpieniu nawrotu wraca do stanu zdrowia jaki reprezentował na początku leczenia. Jego odpowiedź na zastosowaną terapię również będzie adekwatna do odpowiedzi uzyskanej pierwotnie. Założenie to ma pewne ograniczenia, ponieważ brak jest danych o pacjentach, których reakcja na leczenie przy kolejnych nawrotach może ulegać zmianie. Można jednak przypuszczać, że jeżeli lek jest skuteczny przy pierwszym wystąpieniu epizodu pokrzywki u danego chorego, będzie on w większości przypadków równie skuteczny przy kolejnej konieczności leczenia.



## 11. BIBLIOGRAFIA

1. [REDACTED]
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isip.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20120000388&type=2> (10.12.2014).
3. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013. Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2011-2013-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html>.
4. Beltrani VS. (2002) An overview of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 23(2):147–169.
5. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, Panasoff J. (2004) Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy* 59(8):869–873.
6. Van der Valk PGM, Moret G, Kiemeny L a. LM. (2002) The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br. J. Dermatol.* 146(1):110–113.
7. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, Grob J-J, Bülbül Baskan E, Bradley MS, Canvin J, Rahmaoui A, Georgiou P, Alpan O, Spector S, Rosén K. (2015) Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J. Invest. Dermatol.* 135(1):67–75.
8. Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, Agarwal S, Doyle R, Canvin J, Kaplan A, Casale T. (2013) Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N. Engl. J. Med.* 368(10):924–935.
9. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, Veith J, Kamath N, Staubach P, Jakob T, Stirling RG, Kuna P, Berger W, Maurer M, Rosén K. (2013) Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 132(1):101–109.
10. McBride D, Knight C, Beard S. (2014) Cost-Effectiveness Model for Xolair in Chronic Idiopathic / Spontaneous Urticaria. Technical Annex.
11. GUS. Baza Demografia - Trwanie życia. Dostęp: <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx> (15.12.2014).
12. [REDACTED]
13. Zarządzenie Nr 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-712015dgl,6419.html> (9.12.2015).
14. Internetowe Kompendium Analiz Refundacyjnych z prognozowaniem. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (30.11.2015).
15. Medycyna Praktyczna. Dostęp: <http://www.mp.pl/> (15.12.2014).
16. Zarządzenie Nr 70/2015/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 16 października 2015 r. zmieniające zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia określające warunki zawierania i realizacji umów w poszczególnych rodzajach świadczeń, w związku z wejściem w życie rozporządzenia zmieniającego rozporządzenie w sprawie ogólnych warunków. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-702015dsoz,6417.html> (9.12.2015).
17. PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (4.9.2014).
18. Delong LK, Culler SD, Saini SS, Beck LA, Chen SC. (2008) Annual direct and indirect health care costs of chronic idiopathic urticaria: a cost analysis of 50 nonimmunosuppressed patients. *Arch Dermatol* 144(1):35–39.
19. Dubuske LM, Seal B, Brown MC. (2008) Pharmacoeconomics of levocetirizine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria: considerations for the USA. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 8(3):233–241.
20. Kapp A, Demarteau N. (2006) Cost effectiveness of levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Clin Drug Investig* 26(1):1–11.
21. Zazzali JL, Broder MS, Chang E, Chiu MW, Hogan DJ. (2012) Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 108(2):98–102.

22. Graham J, McBride D, Stull D, Halliday A, Alexopoulos ST, Balp M, Griffiths M, Agirrezabal I, Brennan A. (2015) Cost-Utility of Omalizumab Compared With Standard of Care for The Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria (Csu). *Value Health* 18(7):A423.
23. Kanters TA, Gertsen K, Hakkaart L. (2015) Cost-Effectiveness Of Omalizumab In Chronic Spontaneous Urticaria In The Netherlands. *Value Health* 18(7):A423.
24. Bachert C, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Klimek L, Mullol J, Van Cauwenberge PB, Van Hammée G. (2004) Levocetirizine improves quality of life and reduces costs in long-term management of persistent allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 114(4):838–844.
25. Brzoza Z, Badura-Brzoza K, Młynek A, Magerl M, Baiardini I, Canonica GW, Weller K, Kocatürk E, Kalogeromitros D, Zalewska-Janowska A, Zuberbier T, Maurer M. (2011) Adaptation and initial results of the Polish version of the GA(2)LEN chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-Q(2)oL). *J. Dermatol. Sci.* 62(1):36–41.
26. Büyüköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, Kocaturk E, Colakoğlu B, Dal M. (2012) Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: a real life survey. *J. Dermatol.* 39(5):439–442.
27. Chen SC, Bayoumi AM, Soon SL, Aftergut K, Cruz P, Sexton SA, McCall CO, Goldstein MK. (2004) A catalog of dermatology utilities: a measure of the burden of skin diseases. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 9(2):160–168.
28. Jáuregui I, Bartra J, del Cuvillo A, Dávila I, Ferrer M, Montoro J, Mullol J, Sastre J, Valero A. (2011) Bilastine and quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol* 21 Suppl 3:16–23.
29. Liu J-B, Yao M-Z, Si A-L, Xiong L-K, Zhou H. (2012) Life quality of Chinese patients with chronic urticaria as assessed by the dermatology life quality index. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(10):1252–1257.
30. Młynek A, Magerl M, Hanna M, Lhachimi S, Baiardini I, Canonica GW, Brzoza Z, Kasperska-Zajac A, Rogala B, Zalewska-Janowska A, Zuberbier T, Maurer M. (2009) The German version of the Chronic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire: factor analysis, validation, and initial clinical findings. *Allergy* 64(6):927–936.
31. Nam Y-H, Kim J-H, Jin HJ, Hwang E-K, Shin Y-S, Ye Y-M, Park H-S. (2012) Effects of Omalizumab Treatment in Patients With Refractory Chronic Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 4(6):357–361.
32. Poon E, Seed PT, Greaves MW, Kobza-Black A. (1999) The extent and nature of disability in different urticarial conditions. *Br. J. Dermatol.* 140(4):667–671.
33. Kai AC, Flohr C, Grattan CE. (2014) Improvement in quality of life impairment followed by relapse with 6-monthly periodic administration of omalizumab for severe treatment-refractory chronic urticaria and urticarial vasculitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 39(5):651–652.
34. McCormack PL. (2014) Omalizumab: a review of its use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Drugs* 74(14):1693–1699.
35. Carrillo DC, Borges MS, García E, Egea E, Serrano CD. (2014) Omalizumab vs. placebo in the management of chronic idiopathic urticaria: a systematic review. *World Allergy Organ J* 7(1):72.
36. Urgert MC, van den Elzen MT, Knulst AC, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. (2015) Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br. J. Dermatol.* 173(2):404–415.
37. Weller K, Zuberbier T, Maurer M. (2015) Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 15(3):220–226.
38. Broder MS, Raimundo K, Antonova E, Chang E. (2015) Resource use and costs in an insured population of patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. *Am J Clin Dermatol* 16(4):313–321.
39. Savic S, Marsland A, McKay D, Ardern-Jones MR, Leslie T, Somenzi O, Baldock L, Grattan C. (2015) Retrospective case note review of chronic spontaneous urticaria outcomes and adverse effects in patients treated with omalizumab or ciclosporin in UK secondary care. *Allergy Asthma Clin Immunol* 11(1):21.
40. Mathias SD, Crosby RD, Rosén KE, Zazzali JL. (2015) The minimal important difference for measures of urticaria disease activity: Updated findings. *Allergy Asthma Proc* 36(5):394–398.
41. Labrador-Horrillo M, Ferrer M. (2015) Profile of omalizumab in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Drug Des Devel Ther* 9:4909–4915.
42. McBride D, Chambenoit O, Chiva-Razavi S, Lynde C, Sussman G, Chapman-Rothe N, Weller K, Maurer M, Koenders J, Knulst AC, Elberink JN, Halliday A, Alexopoulos ST, Nakonechna A, Abouzakouk M, i in. (2015) First Real-World Study Assessing Health Utility Values For Chronic Spontaneous/Idiopathic Urticaria Using The Eq-5d. *Value Health* 18(7):A425.



[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 38. Scenariusze analizy wrażliwości .....	54
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 43. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	74
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 52. Rozkład pacjentów znajdujących się początkowo w stanie ciężkim, stosujących leczenie standardowe dla badania ASTERIA I i II (dla okresu 12) oraz badania ASTERIA I (dla okresu 24tygodni) (Scenariusz 1).....	83
Tabela 53. Rozkład pacjentów znajdujących się początkowo w stanie ciężkim, stosujących leczenie preparatem Xolair o zmiennej dawce dla badania ASTERIA I i II (dla okresu 12) oraz badania ASTERIA I (dla okresu 24tygodni) (Scenariusz 1).....	83
Tabela 54. Rozkład pacjentów znajdujących się początkowo w stanie ciężkim, stosujących leczenie preparatem Xolair 150 mg (Scenariusz 3).....	83
Tabela 55. Rozkład pacjentów znajdujących się początkowo w stanie ciężkim, stosujących leczenie preparatem Xolair 300 mg (Scenariusz 4).....	84
Tabela 56. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień – analizy ekonomiczne.....	85
Tabela 57. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych w bazie Medline (PubMed) .....	85
Tabela 58. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych w bazie Medline (PubMed) na potrzeby walidacji modelu .....	86
Tabela 59. Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – analizy ekonomiczne .....	87
Tabela 60. Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień – użyteczności stanów zdrowia .....	87
Tabela 61. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (PubMed [17]) .....	88
Tabela 62. Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia ..	89



## Spis rysunków

Rysunek 1. Podział pokrzywki [1].....	13
Rysunek 2. Model Markowa wykorzystany w niniejszej analizie. ....	29
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
Rysunek 11. Schemat przeszukiwania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne.....	86
Rysunek 12. Schemat przeszukiwania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia...	89

## 13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 43.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 4.2 Rozdz. 4.6
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.1 Rozdz. 5.2 Rozdz. 14.1.1 Rozdz. 14.1.2
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5.3 Rozdz. 5.4
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 14.4.1
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
4. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
5. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	-
6. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
7. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 6 - Tabela 24
8. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3.1
9. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 5.5</b>	
<p style="text-align: center;">[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<b>§ 5.6</b>	
<p>Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:</p>	<p>1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia</p> <p>[REDACTED] - [REDACTED]</p>
	<p>11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)</p> <p>[REDACTED] - [REDACTED]</p>
	<p>12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik k, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</p> <p>[REDACTED] - [REDACTED]</p>
<b>§ 5.7</b>	
<p>Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.</p>	<p>Rozdz. 2.9</p>
<b>§ 5.8</b>	
<p>Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).</p>	<p>Rozdz. 14.4.2</p>
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>	
<p>1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań</p>	<p>Rozdz. 2.12 Tabela 38</p>

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
13. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdz. 2.12 Tabela 38
14. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 5.3 Rozdz. 5.4
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 5.2.1.2 Rozdz. 5.2.2.2 Rozdz. 5.3.1.2 Rozdz. 5.3.2.2 Rozdz. 5.4.2.2 Rozdz. 5.4.3.2 Rozdz. 14.1.1.1.2 Rozdz. 14.1.1.2.2 Rozdz. 14.1.2.1.2 Rozdz. 14.1.2.2.2
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 5.2.1.1 Rozdz. 5.2.2.1 Rozdz. 5.3.1.1 Rozdz. 5.3.2.1 Rozdz. 5.4.2.1 Rozdz. 5.4.3.1 Rozdz. 14.1.1.1.1 Rozdz. 14.1.1.2.1 Rozdz. 14.1.2.1.1 Rozdz. 14.1.2.2.1
<b>§ 5.11</b>	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.5
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	.Rozdz. 14.4
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
15. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11

## 14. ANEKS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



## 14.2. Rozkład pacjentów na stany w kolejnych cyklach modelu – analiza wrażliwości

W tabelach poniżej zamieszczono rozkład pacjentów na poszczególne stany modelu dla pierwszych 6 cykli leczenia uwzględniony w ramach analizy wrażliwości. Szczegółowy opis zamieszczono w rozdziale 4.2.1.

[Redacted Table 1: Patient distribution across states for the first 6 treatment cycles. The table is completely obscured by black redaction boxes.]

[Redacted Table 2: Patient distribution across states for the first 6 treatment cycles. The table is completely obscured by black redaction boxes.]

[Redacted Table 3: Patient distribution across states for the first 6 treatment cycles. The table is completely obscured by black redaction boxes.]

[Redacted text block]

**14.4. Strategie wyszukiwania**

**14.4.1. Analizy ekonomiczne**

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych odpowiadających rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu w populacji docelowej analizy dokonano przeszukania systematycznego w bazie Medline (przez PubMed [17]). W strategii wyszukiwania uwzględniono

terminy ograniczające populację do chorych na pokrzywkę oraz terminy pozwalające zawęzić poszukiwanie do publikacji zawierających analizy ekonomiczne. Dodatkowo uwzględniono publikacje, w których ocenianą interwencję stanowił omalizumab. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 56).

**Tabela 56.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień – analizy ekonomiczne**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja z przewlekłą pokrzywką spontaniczną (CIU/CSU).</li> <li>• Oceniana interwencja – omalizumab.</li> <li>• Publikacje zawierające analizy ekonomiczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niezgodność populacji</li> <li>• Interwencji ocenianej nie stanowił omalizumab</li> <li>• Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu.</li> </ul>

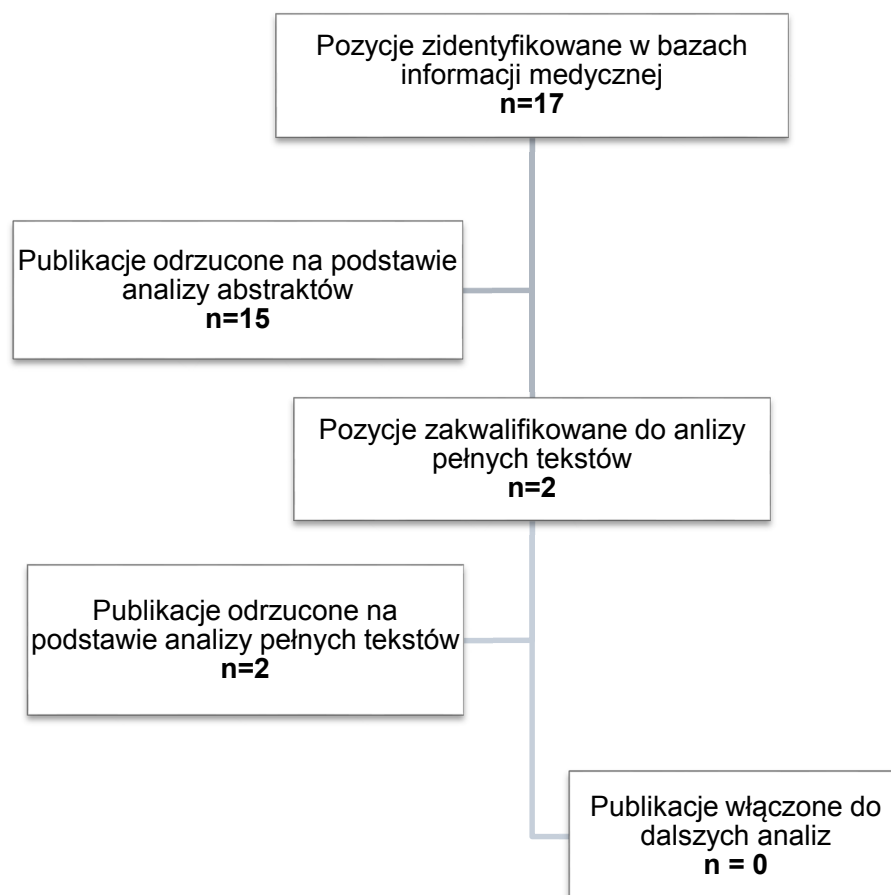
Strategia wyszukiwania wtórnych opracowań dotyczących analiz ekonomicznych dla pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną oraz informacje na temat liczby odnalezionych artykułów zamieszczono poniżej (Tabela 57).

**Tabela 57.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych w bazie Medline (PubMed)**

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wyniki
#1	Search urticaria	19239
#2	Search cost	645353
#3	Search costs	280180
#4	Search economic model	39637
#5	Search (#2 OR #3 OR #4)	716692
#6	Search omalizumab	1350
#7	Search Xolair	1354
#8	Search (#6 OR #7)	1354
#9	Search (#1 AND #5 AND #8)	17
<b>Data wyszukiwania: 23 listopada 2015</b>		

W ramach systematycznego wyszukiwania odnalezionych zostało 17 publikacji. Informacje na temat liczby odnalezionych artykułów w wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej zamieszczono na poniższym schemacie (Rysunek 11). Po analizie tytułów i abstraktów włączono 2 publikacje, w obu przypadkach istniały tylko abstrakty dla tych publikacji z których nie dało się uzyskać potrzebnych informacji.

**Rysunek 11.**  
**Schemat przeszukiwania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne**



Postanowiono dokonać ponownego wyszukiwania analiz ekonomicznych na potrzeby walidacji modelu. Poszukiwano analiz ekonomicznych oceniających efektywność dowolnej interwencji w porównaniu z placebo u pacjentów chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną. Przeanalizowano 202 abstraktów (Tabela 58). Po analizie abstraktów odrzucono 195 publikacji. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 7 publikacji, z czego jedna okazała się być napisana w języku duńskim, co spowodowało jej odrzucenie. Po przeczytaniu czterech pełnych tekstów do walidacji i dwóch abstraktów (dla 2 publikacji istniały tylko abstrakty) nie zakwalifikowano żadnego z nich. Badania zakwalifikowane do analizy pełnych tekstów i powody ich odrzucenia przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 59).

**Tabela 58.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych w bazie Medline (PubMed) na potrzeby walidacji modelu**

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wyniki
#1	Search urticariaurticarial	19239
#2	Search cost	64535 3

#3	Search costs	280180
#4	Search economic model	39637
#5	Search (#2 OR #3 OR #4)	716692
#6	Search (#1 AND #5)	202
<b>Data wyszukiwania: 23 listopada 2015</b>		

**Tabela 59.**  
Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – analizy ekonomiczne

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	DeLong 2008 [18]	Brak danych umożliwiających przeprowadzenie walidacji
2	DuBuske 2008 [19]	Opracowanie wtórne
3	Kapp 2006 [20]	Brak danych umożliwiających przeprowadzenie walidacji
4	Zazzali 2012 [21]	Brak danych umożliwiających przeprowadzenie walidacji
5	Graham 2015 [22]	Abstrakt
6	Kanters 2015 [23]	Abstrakt

#### 14.4.2. Użyteczności

W celu zidentyfikowania użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej pokrzywce spontanicznej (CIU/CSU) wykonano systematyczne przeszukanie baz: Medline (przez Pubmed [17]). W strategii wyszukiwania uwzględniono terminy ograniczające populację do chorych na przewlekłą pokrzywkę spontaniczną oraz terminy pozwalające zawęzić poszukiwanie do badań oceniających jakość ich życia. W tabelach poniżej zamieszczono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (Tabela 60) oraz zastosowaną strategię wyszukiwania (Tabela 61).

**Tabela 60.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia doniesień – użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja z przewlekłą pokrzywką spontaniczną.</li> <li>• Jakość życia uwzględniona w badaniu, jako pierwszorzędowy punkt końcowy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących jakości życia.</li> <li>• Skale oceny jakości życia charakterystyczne dla jednostki chorobowej – specjalizowane.</li> <li>• Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu.</li> </ul>

**Tabela 61.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (PubMed [17])**

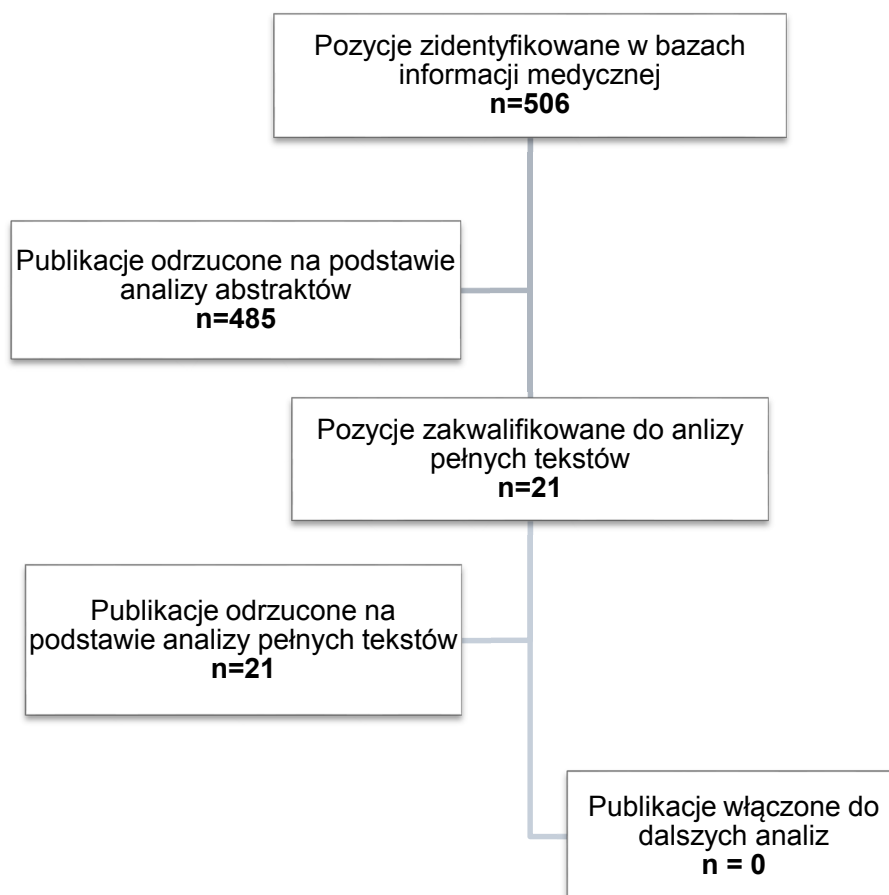
Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wyniki
#1	Search urticaria	19239
#2	Search quality of life	257878
#3	Search QOL	23669
#4	Search EQ-5D	3924
#5	Search SF-6D	501
#6	Search SF-36	14856
#7	Search QALY	11564
#8	Search utility	135556
#9	Search (tto OR time trade off)	3747
#10	Search (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9)	394307
#11	Search (#1 AND #10)	506
<b>Data wyszukiwania: 23 listopada 2015</b>		

Informacje na temat liczby odnalezionych artykułów w wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej zamieszczono na poniższym schemacie (Rysunek 12).

W ramach systematycznego wyszukiwania odnalezionych zostało 506 publikacji spełniających podane w powyższej tabeli kryteria (Tabela 60). Po przeanalizowaniu abstraktów, do analizy pełnych tekstów włączono 21 z nich. Do dalszych analiz nie włączono żadnej publikacji. Publikacje odrzucone na podstawie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 62).



**Rysunek 12.**  
**Schemat przeszukiwania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia**



**Tabela 62.**  
**Odrzucone publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia**

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Bachert 2004 [24]	Badanie nie obejmowało pacjentów z pokrzywką
2	Brzoza 2011 [25]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
3	Büyükköztürk 2012 [26]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
4	Chen 2004 [27]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
5	Jáuregui 2011 [28]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
6	Kapp 2006 [20]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
7	Liu 2011 [29]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
8	Młynek 2009 [30]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
9	Nam 2012 [31]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
10	Poon 1999 [32]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
11	Kai 2014 [33]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
12	McCormack 2014 [34]	Opracowanie wtórne
13	Carrillo 2014 [35]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu

<b>Lp.</b>	<b>Publikacja</b>	<b>Powód odrzucenia</b>
14	Urgert 2015 [36]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
15	Weller 2015 [37]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
16	Broder 2015 [38]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
17	Savic 2015 [39]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
18	Mathias 2015 [40]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
19	Labrador-Horrillo 2015 [41]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
20	Graham 2015 [22]	Abstrakt
21	McBride 2015 [42]	Abstrakt