



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Xolair (omalizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie przewlekłej
pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-50/2015

Data ukończenia: 30 grudnia 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AH	Leki przeciwhistaminowe
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AU	ostra pokrzywka (acute urticaria)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BSC	Opieka standardowa (best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CIU	Przewlekła pokrzywka idiopatyczna/przewlekła pokrzywka spontaniczna o podłożu idiopatycznym (Chronic Idiopathic Urticaria)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRP	Białko C-reaktywne; białko ostrej fazy (C Reactive Protein)
CsA	Cyklosporyna A
csu	przewlekła pokrzywka spontaniczna (Chronic Spontaneous Urticaria)
cu	pokrzywka przewlekła (Chronic Urticaria)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DLQ1	wskaźnik oceny jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (Dermatology Life Quality Index)
EBV	Wirus Epsteina-Barr (Epstein_Barr Virus)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQol 5D
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GSK	glikokortykosteroidy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
H1	Receptor histaminowy typu 1
H2	Receptor histaminowy typu 2

HAS	Haute Autorité de Santé
HAV	wirus zapalenia wątroby typu A, (Hepatitis A Virus)
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (Hepatitis B Virus)
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C (Hepatitis C Virus)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (human immunodeficiency wirus)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IgE	Immunoglobuliny E
ISS	Skala oceny nasilenia świądu (Itch Severity Score)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JGP	System Jednorodnych Grup Pacjentów
KK	Konsultant Krajowy
KW	Konsultant Wojewódzki
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
ŁZS	łuszczykowe zapalenie stawów
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
Obwieszczenie o dopuszczeniu do obrotu	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
OMA	omalizumab
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)

PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UAS	Skala oceny nasilenia pokrzywki (<i>Urticaria Activity Score</i>)
USAS 7	Tygodniowa skala oceny nasilenia pokrzywki (<i>Urticaria Activity Score Over 7 Days</i>)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	49
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	51
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	51
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	52

4.3.	Komentarz Agencji	53
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	56
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	56
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	61
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	68
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	69
5.4.	Komentarz Agencji	69
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	70
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	70
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	76
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	79
6.4.	Komentarz Agencji	79
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	80
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	81
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	82
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	84
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	85
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	85
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	87
12.	Kluczowe informacje i wnioski	88
13.	Źródła.....	93
14.	Załączniki.....	95

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 21.10.2015 r.
PLA.4600.148.2015.7.KKU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Xolair, omalizumab, 150 miligramów/mililitr, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406;
 - Wnioskowane wskazanie:
 - „Leczenie ciężkiej, opornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.10.2015 r., znak PLA.4600.148.2015.7.KKU (data wpływu do AOTMiT 21.10.2015 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Xolair, omalizumab, 150 miligramów/mililitr, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406;

w ramach programu lekowego:

„Leczenie ciężkiej, opornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 20.11.2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-50/SZ/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.12.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2126.5.2015.DD z dnia 16.12.2015 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Xolair stosowanego w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, wersja 1.0, [REDACTED] et al, Kraków, grudzień 2014
- Analiza ekonomiczna dla leku Xolair stosowanego w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, wersja 1.10, [REDACTED] et al., Kraków, styczeń 2015
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Xolair stosowanego w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, wersja 1.10, [REDACTED], Kraków, styczeń 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Xolair stosowanego w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, wersja 1.10, [REDACTED], Kraków, styczeń 2015

oraz dostarczone w ramach uzupełnień:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Xolair stosowanego w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, wersja 2.0, [REDACTED] et al, Kraków, grudzień 2015;
- Analiza ekonomiczna dla leku Xolair stosowanego w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, wersja 2.0, [REDACTED] et al., Kraków, grudzień 2015;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Xolair stosowanego w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, wersja 2.0, [REDACTED] et al., Kraków, grudzień 2015;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Xolair stosowanego w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, wersja 2.0, [REDACTED], Kraków, styczeń 2015.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (uwzględniające uzupełnienia przekazane przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Xolair, omalizumab, 150 miligramów/mililitr, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampulko-strzykawka, 1 ml, kod EAN 5909990708406;
Kod ATC	R03DX05
Substancja czynna	omalizumab
Wnioskowane wskazanie	„Leczenie ciężkiej, opornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Omalizumab wiąże się z IgE i zmniejsza stężenie wolnej IgE. W konsekwencji następuje zmniejszenie liczby (down-regulate) receptorów IgE (FcεRI) na komórkach. Nie do końca wiadomo, w jaki sposób powoduje to zmniejszenie objawów przewlekłej pokrzywki spontanicznej.

Poza produktem Xolair 150 mg/ml, 1 amp.-strzyk. będącego przedmiotem wniosku, na terytorium RP do obrotu dopuszczone są także następujące produkty omalizumabu, które różnią się od wnioskowanego opakowania wielkością dawki oraz ich liczbą:

- Xolair (omalizumab), 75 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. 75 mg + 1 amp. 2 ml, kod EAN: 5909990340354;
- Xolair (omalizumab), 75 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN: 5909990708376;
- Xolair (omalizumab), 75 mg, roztwór do wstrzykiwań, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN: 5909990708383;
- Xolair (omalizumab), 75 mg, roztwór do wstrzykiwań, 10 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN: 5909990708390;
- Xolair (omalizumab), 150 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiol. 150 mg + 1 amp. 2 ml, kod EAN: 5909990340361;
- Xolair (omalizumab), 150 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 4 fiol. 150 mg + 4 amp. 2 ml, kod EAN: 5909990708161;
- Xolair (omalizumab), 150 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 fiol. 150 mg + 10 amp. 2 ml, 5909990708178;
- Xolair (omalizumab), 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, 4 amp.-strzyk. 1 ml, kod EAN: 5909990708437;
- Xolair (omalizumab), 150 mg, roztwór do wstrzykiwań, 10 amp.-strzyk. 1 ml, kod EAN: 5909990708444.

Źródło: ChPL Xolair, Obwieszczenie o dopuszczeniu do obrotu (Dz. Urz. MZ z dnia 16 marca 2015,poz.15)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25.10.2005 r., Europejska Agencja Leków Dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 23.01.2014 r., Europejska Agencja Leków
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> Astma alergiczna u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku od 6 do <12 lat), u których wiadomo, że astma została wywołana za pośrednictwem IgE Wspomagające leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej u dorosłych pacjentów i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych), u których nie stwierdzono wystarczającej odpowiedzi na leczenie przeciwhistaminowe H₁
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

Źródło: ChPL Xolair, EMA

Produkt leczniczy Xolair został zarejestrowany przez FDA 20 czerwca 2003 roku, a tym samym dopuszczony do obrotu na terenie USA.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Xolair (omalizumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1102.0, Omalizumabum
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej omalizumabem w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej, opornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”
---	--

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. „Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego Ciężkiej Opornej na Leczenie Przewlekłej Pokrzywki Spontanicznej, powoływany przez Prezesa narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>1.1. Kryteria włączenia do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Wiek \geq 12 r.ż. 2) Udokumentowana co najmniej 6-miesięczna historia przewlekłej pokrzywki poprzedzająca kwalifikację do programu (licząc od dnia pojawienia się pierwszych zmian pokrzywkowych); 3) Ciężka postać pokrzywki ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> a. Skali Aktywności Pokrzywki: UAS7 \geq 28 oraz b. Jakości życia zależnej od zmian skórnych DLQ1 > 10; 4) Oporna przewlekła pokrzywka spontaniczna, w przypadku gdy w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano oczekiwanej poprawy kontroli objawów po leczeniu z zastosowaniem łącznie: <ol style="list-style-type: none"> a. Leków przeciwhistaminowych H1 drugiej generacji, przyjmowanych w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową przez okres minimum 4 tygodni oraz b. Leków przeciwleukotrienowych lub przeciwhistaminowych H1 drugiej generacji podawanych w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową przez okres minimum 4 tygodni oraz c. Konieczność włączania systemowych GSK lub wydłużone okresy ciągłego stosowania tych leków, zwłaszcza w okresie poprzedzających szczęście miesięcy lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi. <p>Pacjenci, u których występują przeciwwskazania lub pojawiły się działania niepożądane w związku ze stosowaniem systemowych GSK lub leków immunosupresyjnych, mogą być włączeni do programu, ale przeciwwskazania do stosowania tych leków muszą być udokumentowane i zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>1.2. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia.”</p>
---	--

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wskazana kategoria refundacyjna (program lekowy) i poziom odpłatności (bezpłatny) zdaniem Agencji są właściwe dla produktu Xolair. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskowana technologia ma być finansowana w istniejącej grupie limitowej – 1102.2, Omalizumabum, w której produkt Xolair jest już refundowany w drugim z zarejestrowanych wskazań, tj. w astmie alergiczej. Proponowane warunki refundacji są zgodne z zapisami ustawy o refundacji.

W ramach wniosku refundacyjnego zaproponowano

[Redacted]

Rozwiązania zaproponowane przez wnioskodawcę są w opinii Agencji odpowiednimi narzędziami, które wiążą się z zapewnieniem stabilności wydatków płatnika publicznego,

[Redacted]

[Redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i Klasyfikacja

Pokrzywka (urticaria) to obrzęk skóry właściwej w wyniku rozszerzenia i zwiększenia przepuszczalności naczyń krwionośnych, objawiający się charakterystycznym bąblem pokrzywkowym. Ze względu na czas trwania objawów wyróżnia się pokrzywkę ostrą (<6 tyg.; 2/3 przypadków) i przewlekłą (≥6 tyg.).

Źródło: Szczeklik 2014

Podział pokrzywki ze względu na etiologię: (1) pokrzywka idiopatyczna (IU), (2) pokrzywka fizyczna (ostra lub przewlekła), (3) cholinergiczna, (4) pokrzywka wodna, (5) pokrzywka pokarmowa, (6) pokrzywka polekowa, (7) pokrzywka kontaktowa, (8) pokrzywka wywołana przez alergeny wziewne, (9) pokrzywka po ugryzieniu lub użądleniu przez owada błonkoskrzydłego, (10) pokrzywka w przebiegu zakażenia – HAV, HBV, HCV, EBV, HIV, pasożyty przewodu pokarmowego, (11) przewlekła pokrzywka autoimmunologiczna – autoprzeciwciała przeciwko IgE lub FcεRI, (12) pokrzywka w przebiegu choroby posurowiczej, (13) pokrzywka w przebiegu choroby autoimmunologicznej – np. choroba Hashimoto, toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej, (14) pokrzywka w przebiegu ciąży, (15) pokrzywka w przebiegu nowotworu złośliwego, (16) pokrzywka w przebiegu nadczynności przytarczyc (rzadko), (17) pokrzywka w przebiegu rzadkich chorób genetycznych – np. zespół Muckle'a i Wellsa (pokrzywka, głuchota, skrobiawica).

Podział pokrzywki idiopatycznej: (1) ostra i (2) przewlekła (z obrzękiem naczynioruchowym, bez obrzęku naczynioruchowego, nawracający obrzęk naczynioruchowy bez pokrzywki)

Źródło: Szczeklik 2014

Pokrzywka ostra (AU): spontaniczne pojawienie się bąbli i/lub obrzęku naczynioruchowego przez <6 tygodni.

Pokrzywka przewlekła (CU):

1. Przewlekła pokrzywka spontaniczna (CSU) – spontaniczne pojawienie się bąbli i/lub obrzęku naczynioruchowego, dla których nie można zidentyfikować zewnątrzpo pochodnego czynnika indukującego, utrzymujące się przez okres ≥6 tygodni:
 - o znane przyczyny (np. infekcje, zjawiska z autoagresji).

Najczęstszą postacią jest pokrzywka przewlekła autoimmunologiczna, u podłoża której leżą zjawiska z autoagresji. Na autoimmunologiczne tło tej choroby wskazuje: 1) współistnienie z chorobami z autoagresji (np. choroby tarczycy, cukrzyca), 2) występowanie wariantów genetycznych mających znaczenie w chorobach autoimmunologicznych, 3) obecność różnych autoprzeciwciał, w tym skierowanych przeciwko IgE i/lub receptorowi o wysokim powinowactwie dla tej immunoglobuliny (FcεRI). U 25-60% chorych można wykazać obecność funkcjonalnie czynnych przeciwciał zdolnych do degranulacji mastocytów i bazofili. Z klinicznego punktu widzenia ta grupa chorych charakteryzuje się większym nasileniem zmian chorobowych oraz słabszą odpowiedzią na leczenie.
 - o nieznaney przyczynie (idiopatyczna),
2. Przewlekła pokrzywka indukowalna - objawy pokrzywki indukowane specyficznym czynnikiem wywołującym: np. temperatura, ucisk, wibracja, przez ≥6 tygodni

Źródła: EAACI 2013, PTA/PTD 2015, Kasperska-Zajac 2013

Klasyfikacja wg. kodów ICD 10

L50 POKRZYWKA

- L50.0 POKRZYWKA ALERGICZNA
- L50.1 POKRZYWKA IDIOPATYCZNA
- L50.2 POKRZYWKA WYWOŁANA ZIMNEM I CIEPŁEM
- L50.3 POKRZYWKA DERMOGRAFICZNA
- L50.4 POKRZYWKA WIBRACYJNA
- L50.5 POKRZYWKA CHOLINERGICZNA
- L50.6 POKRZYWKA KONTAKTOWA

- L50.8 INNA POKRZYWKA
 - L50.81 POKRZYWKA:
 - L50.811 PRZEWLEKŁA
 - L50.812 OKRESOWO NAWRACAJĄCA
- L50.9 POKRZYWKA, NIE OKREŚLONA

Źródło: <http://www.icd10.pl/>

Epidemiologia

Szacuje się, że częstość występowania pokrzywki w przeciągu całego życia wynosi 8,8%, z czego 30-45% ma charakter przewlekły.

Źródło: BSACI 2015.

Najczęstszą formą pokrzywki przewlekłej jest pokrzywka idiopatyczna (66-93%).

Źródło: Szczeklik 2014.

CSU jest najbardziej powszechnym typem pokrzywki przewlekłej i szacuje się, że występuje u ok. 2/3 wszystkich przypadków. Częstym czynnikiem etiologicznym CSU są mechanizmy autoimmunologiczne (30-50%), które mogą być potwierdzone badaniami wykrywającymi obecność autooprzeciwciał. Kilka badań oceniających częstość występowania CSU w krajach europejskich (Szwecja, Hiszpania i Niemcy) wskazuje, że odsetek ten wynosi od 0,1% do 0,8%. Chociaż choroba może pojawić się u pacjentów w każdym wieku, to najczęściej cierpią na nią osoby w wieku 20-40 lat. Szacuje się, że CSU występuję prawie dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Źródło: Balp 2015

Według danych NFZ, w 2014 roku w Polsce z rozpoznaniem „pokrzywka idiopatyczna” było ok. 6 tys. pacjentów.

Przebieg naturalny i rokowania

Objawy pokrzywki są z natury przejściowe, bąble pokrzywkowe zwykle utrzymują się krócej niż 24 godziny. Świąd jest najczęstszym objawem pokrzywki przewlekłej. Zmiany pokrzywkowe pierwotne mają postać rumieniowych grudek obrzękowych lub plam z białym środkiem (bąbel) i rumieniową otoczką (zaczerwienieniem). Zmiany skórne mogą występować lokalnie lub są uogólnione w kolorze od bladoczerwonego do czerwonego (owalne, pierścieniowe, łukowate, inne) i ustępują bez pozapalnych przebarwień lub łuszczenia.

Wśród osób cierpiących na CSU raportowano współtowarzyszące choroby o podłożu psychiatrycznym, takie jak zaburzenia osobowości, nastroju i lęk, które istotnie przyczyniają się do pogorszenia jakości życia. Wykazano, że CSU negatywnie wpływa na różne aspekty życia pacjenta, w tym pracę, szkołę, działania społeczne, dietę i sen. Zgodnie z definicją CSU utrzymuje się przez co najmniej 6 tygodni, typowy przebieg charakteryzuje się okresami zaostrzeń i remisji. Od 10% do 50% pacjentów choruje na CSU dłużej niż 5 lat. Dłuższy przebieg choroby jest związany z ciężką postacią CSU. Podniesiony poziom CRP, protrombiny 1 i 2 oraz D-dimerów stanowi marker nasilenia CSU.

Źródła: MedScape 2015, Sussman 2015

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ na temat liczby pacjentów zarejestrowanych z rozpoznaniem ICD-10: L50.1 (pokrzywka idiopatyczna) w poszczególnych latach. Dane były uwzględnione w opinii eksperckiej KK, prof. dr hab. Kariny Jahnz-Różyk. Według eksperta, trudno jest określić liczbę pacjentów z pokrzywką idiopatyczną oporną na leczenie - z danych nieopublikowanych wynika, że jest to 1,3% pacjentów z rozpoznaną pokrzywką przewlekłą. Z powodu dużych rozbieżności w szacunkowych wskaźnikach epidemiologicznych, ekspert podaje, że liczebność populacji docelowej może wahać się od 65 do 1065 pacjentów rocznie. Z kolei KW prof. Marek Kulus oraz ██████████ szacują, że technologia będzie stosowana u ok. 200 osób rocznie, a wg KW prof. Jerzego Jarząba – u kilkaset rocznie.

Tabela 5 liczby pacjentów zarejestrowanych z rozpoznaniem ICD-10; L50.1 w poszczególnych latach

Rok	Liczba pacjentów z pokrzywką idiopatyczną
2008	1 184
2009	1 292
2010	1 201
2011	1 833
2012	5 386
2013	5 783
2014	5 992
2015	4 996

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- UpToDate,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- International League of Dermatological Societies (ILDS),
- American Academy of Dermatology (AAD),
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA),
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 09.12.2015 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej w CU

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Alergologiczne/Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTA/PTD) Polska, 2015</p>	<p>Autorzy wytycznych deklarują, że międzynarodowe wytyczne postępowania w pokrzywce EAACI 2013 całkowicie spełniają wymagane kryteria i można je uznać za obowiązujące w Polsce.</p> <p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Badania diagnostyczne uwzględnione w EAACI 2013 powinny być brane pod uwagę w postępowaniu z chorymi na pokrzywkę przy czym należy zauważyć, że niektóre z wymienionych metod nie są powszechnie dostępne i w części przypadków konieczne jest kierowanie pacjentów do wyspecjalizowanych ośrodków celem przeprowadzenia poszerzonej diagnostyki.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <p>Autorzy wytycznych zdecydowanie przychylają się do propozycji zwiększania dawki leków przeciwhistaminowych drugiej generacji przy równoczesnym braku uzasadnienia dla jednoczesnego stosowania różnych preparatów leków przeciwhistaminowych, należących zarówno do drugiej generacji (sumowanie się działań niepożądanych leków przy braku dowodów na poprawę skuteczności takiego postępowania), jak też pierwszej i drugiej generacji. Zgodnie z opinią autorów wytycznych PTA/PTD 2015 niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze zmiany leku przeciwhistaminowego na inny również należący do drugiej generacji.</p> <p>EAACI 2013 jednoznacznie określają miejsce OMA (trzeci poziom postępowania terapeutycznego) stosowanego jako dodatkowy element dołączany do leczenia przeciwhistaminowego (lek przeciwhistaminowy drugiej generacji w zwiększonej dawce) u pacjentów, u których intensywne leczenie przeciwhistaminowe nie przyniosło pożądanego skutku. Zauważyć należy, że aktualne wytyczne donoszą o skuteczności dawek od 150 do 300 mg OMA stosowanego raz w miesiącu, podczas gdy dawką zarejestrowaną w naszym kraju jest 300 mg stosowane co 4 tygodnie. W trzecim poziomie schematu postępowania terapeutycznego wymieniana jest obok omalizumabu także cyklosporyna A lub ewentualnie montelukast.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) Polska, 2015</p>	<p><u>Diagnostyka i leczenie nefarmakologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczegółowy wywiad; • W przypadku CSU: <ul style="list-style-type: none"> ○ Testy rutynowe: pełna morfologia krwi i OB lub CRP, un kanie podejrzewanych leków (np. NLPZ) ○ Testy dodatkowe: wykrywanie zakażeń <i>H. Pylori</i>, nadwrażliwość typu I, oznaczenie autoprzeciwciał, oznaczenie hormonów tarczycy, testy skórne, dieta wolna od pseudoalergenów przez 3 tyg., stężenie tryplazy, test skórny z surowicą autologiczną, biopsja. <p><u>Leczenie farmakologiczne (algorytm leczenia według wytycznych EAACI/GA2LEN/EDF/WAO)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pierwsza linia leczenia: podawanie niesedatywnych AH1 II generacji - 1-2 tydz. terapii; 2. Brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie: podawanie AH1 II generacji maksymalnie w czterokrotnie zwiększonej dawce - 3-6 tydz. terapii; 3. Brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie (CU oporna na leczenie) - dodanie do terapii OMA, CsA, lub montelukastu (zaostrożenie: GKS (maks. 10 dni)) <p>Oporne przypadki przewlekłej pokrzywki mogą ustąpić po krótkotrwałym zastosowaniu glikokortykosteroidów.</p>
<p>British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) Wielka Brytania, 2015</p>	<p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Diagnostyka oparta jest głównie na historii klinicznej pacjenta. Badania diagnostyczne zależą od historii klinicznej pacjenta i objawów, ale mogą nie być konieczne.</p> <p><u>Leczenie nefarmakologiczne</u></p> <p>Postępowanie powinno obejmować identyfikację i/lub wykluczenie możliwych czynników sprawczych, edukację pacjenta i zindywidualizowany plan leczenia.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie farmakologiczne powinno być rozpoczęte z zastosowaniem standardowej dawki leku przeciwhistaminowego H1 nie wywołującego efektu uspokajającego. • Schemat leczenia powinien być modyfikowany zgodnie z odpowiedzią na leczenie i pojawieniem się efektów ubocznych. • Wyższe niż standardowe dawki leków przeciwhistaminowych mogą być wymagane w celu kontroli pokrzywki o silnym stopniu nasilenia. Zwiększanie dawki jednego leku przeciwhistaminowego jest preferowane bardziej niż łączenie ki ku leków przeciwhistaminowych. • W przypadku opornej na leczenie wysokimi dawkami leków przeciwhistaminowych CU nie ma zalecanej terapii drugiej linii, ale można rozważyć poniższe opcje (w zależności od objawów klinicznych, specyfiki czynnika sprawczego oraz procesów patologicznych leżących u podstaw choroby): OMA (stopień rekomendacji: A), antagoniści receptorów leukotrienowych (momtelukast, zafirlukast) (B), cyklosporyna (B), mykofenolan mofetylu (D), Takrolimus (D). • W RCT wykazano skuteczność OMA w przypadku pacjentów cierpiących na spontaniczną i autoimmunologiczną CU, którzy mają utrzymujące się objawy pomimo stosowania leków przeciwhistaminowych w wysokiej dawce (autorzy wytycznych odnoszą się do rekomendacji EAACI). Lek wymaga co miesięcznych iniekcji i wydaje się być dobrze tolerowany. Jest skuteczny u ok. 80% pacjentów z uporczywymi/opornymi objawami prowadząc do szybkiej poprawy. Obecnie zaleca się leczenie przez 6 miesięcy – po przerwaniu terapii przeważnie dochodzi do nawrotów choroby.
<p>American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) USA, 2014</p>	<p><u>Diagnoza:</u> Procedura diagnostyczna oparta jest na ocenie historii klinicznej pacjent, badaniach fizykalnych i niewielkiej liczbie badań laboratoryjnych (OB. i/lub pomiar CRP, testy wątrobowe, pomiar poziomu TSH). Testy skórne lub pomiar in vitro IgE swoistych wobec alergenów wziewnych i pokarmowych i/lub rozszerzone badania laboratoryjne nie są zalecane z uwagi na brak efektywności kosztowej i wpływu na lepsze wyniki leczenia pacjenta.</p> <p><u>Leczenie niefarmakologiczne</u> Unikanie potencjalnych czynników sprawczych (np. NLPZ)</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pierwsza linia leczenia: podawanie AH1 II generacji; 2. Brak odpowiedzi na leczenie: podawanie AH1 II generacji w zwiększonej dawce i/lub dodanie innego AH1 II generacji i/lub dodanie AH2 i/lub dodanie LTRA i/lub dodanie AH1 I generacji (przed snem) 3. Brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie – zwiększenie dawki silnie działającego AH (np. hydroksyzyny lub doksepiny); 4. Brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie (CU oporna na leczenie) – dodanie do terapii OMA lub CsA, innego leku przeciwzapalnego. Immunosupresyjnego lub biologicznego; przy zaostrzeniach cykl GKS przez 1-3 tyg. <p>Rekomendacje dot. OMA (stopień rekomendacji A)</p> <p>W porównaniu z innymi alternatywnymi lekami stosowanymi w leczeniu opornej na leczenie CU użyteczność terapeutyczna OMA jest poparta wynikami badań RCT i jest związana z relatywnie niskim ryzykiem istotnych klinicznie zdarzeń niepożądanych. Na podstawie tych dowodów OMA powinien być rozważany w przypadku CU opornej na leczenie pod warunkiem, że próba terapeutyczna z zastosowaniem OMA jest korzystniejsza niż analiza potencjalnych korzyści, strat i kosztów, a decyzja o leczeniu jest zgodna z wartościami i preferencjami pacjenta.</p>
<p>European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), European Dermatology Forum (EDF), World Allergy Organization (WAO)</p>	<p><u>Diagnostyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku CSU rekomendowana jest ty ko bardzo ograniczona rutynowa procedura diagnostyczna (silna rekomendacja, konsensus kliniczny); • W przypadku CSU rekomendowana jest tylko niewielka liczba dodatkowych pomiarów diagnostycznych w oparciu o kliniczną historię pacjenta (silna rekomendacja, konsensus kliniczny); • Diagnostyka powinna opierać się na łatwym do zastosowania w praktyce protokole diety. <p><u>Leczenie niefarmakologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie niefarmakologiczne polega ma eliminacji czynnika wywołującego chorobę;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Swiat, 2013</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostyka: badanie podmiotowe, przedmiotowe, liczne badania dodatkowe, zróżnicowane próby prowokacyjne w celu określenia etiologii objawów klinicznych; • Jednoznaczna diagnostyka i eliminacja czynników odpowiedzialnych za CSU w większości przypadków jest trudna lub niemożliwa. <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pierwsza linia leczenia: podawanie AH1 II generacji (cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna, feksofenadyna, akrywastyna, azelastyna, bepotastyna, bilastyna, ebastyna, epinastyna, mekwitazyna, mizolastyna, olopatadyna, rupatadyna) - 1-2 tydz. terapii; 2. Brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie: podawanie AH1 II generacji w czterokrotnie zwiększonej dawce - 3-6 tydz. terapii; 3. Brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie (CU oporna na leczenie): dodanie do terapii OMA, CsA lub montelukastu; przy zaostrzeniach maksymalnie 10 dniowy cykl GKS; <p>OMA rekomendowany jest w ramach terapii dodanej do leków przeciwhistaminowych II generacji w trzeciej linii leczenia pokrzywki (silny poziom rekomendacji, wysoki poziom dowodów).</p> <p>CsA rekomendowana jest terapia dodana do leków przeciwhistaminowych II generacji w zakresie trzeciej linii leczenia pokrzywki (silny poziom rekomendacji, wysoki poziom dowodów).</p> <p>Poziom dowodów na skuteczność antagonistów receptorów dla leukotrienów w leczeniu pokrzywki jest ogólnie niski, przy czym najlepszy jest montelukast.</p>
<p>Best Practice Advocacy Centre New Zealand (BPACNZ) Nowa Zelandia, 2012</p>	<p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Historia kliniczna i badanie lekarskie są zazwyczaj wystarczającym postępowaniem w ramach diagnostyki pokrzywki. Określona przyczyna jest identyfikowana u ok połowy pacjentów z ciężką postacią pokrzywki i u ¼ pacjentów z CU. Nie zaleca się przeprowadzania testów laboratoryjnych u pacjentów z ciężką postacią pokrzywki, jako że diagnoza jest zazwyczaj kliniczna. W przypadku pacjentów z przewlekłą pokrzywką, badania laboratoryjne zazwyczaj nie są pomocne w ustaleniu przyczyny, bezpośrednim postępowaniu lub poprawie stanu pacjenta. Testy laboratoryjne mogą być przydatne u wybranych pacjentów z przewlekłą pokrzywką (np. jeśli podejrzewa się występowanie określonego czynnika sprawczego, pacjent nie odpowiedział na leczenie, lub jeśli stan kliniczny jest ciężki. Wybór badań powinien być oparty na historii klinicznej pacjenta i badaniu lekarskim. Konsultacja z dermatologiem może być wskazana.</p> <p><u>Leczenie niefarmakologiczne</u></p> <p>Unikanie potencjalnych czynników sprawczych: wskazaniem dla pacjenta może być przerwanie stosowania leków nieistotnych, w szczególności aspiryny, kodeiny i NLPZ.</p> <p>Ocena diety pacjenta rzadko przyczynia się do identyfikacji czynnika sprawczego i nie jest konieczna jeśli objawy mogą być kontrolowane przez leki przeciwhistaminowe.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leki przeciwhistaminowe nie posiadające działania uspokajającego (cetyryzyna, loratadyna); 2. Dodanie konwencjonalnych leków przeciwhistaminowych (prometazyna) i lub antagonistów receptora H2 (ranitydyna, famotodyna); 3. Dodanie antydepresantów trójkcyjicznych (doksepin, amitryptylina); 4. Dodanie kortykosteroidów (zarezerwowane dla pacjentów z ciężką postacią pokrzywki).
<p>American Academy of Family Physicians (AAFP) USA, 2011</p>	<p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Diagnostyka oparta jest głównie na historii klinicznej pacjenta i badaniach fizykalnych. Szerokie badania laboratoryjne nie przyczyniają się do wzrostu prawdopodobieństwa zdiagnozowania przyczyny pokrzywki. W przypadku przewlekłej pokrzywki wszystkie analizowane wytyczne praktyki klinicznej rekomendują pełną morfologię krwi, pomiar tempa sedimentacji erytrocytów i poziomu białka CRP w celu wykrycia infekcji, atopii i chorób układowych, podczas gdy rekomendacja pomiaru poziomu pomiaru TSH, testów wątrobowych i analiza moczu nie jest już jednoznaczna.</p> <p><u>Leczenie niefarmakologiczne</u></p> <p>Unikanie potencjalnego czynnika sprawczego; zaleca się aby pacjenci unikali stosowania aspiryny, a kocholesterolu i NLPZ.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1-2 tydz.: leki przeciwhistaminowe II generacji (blokerzy H1); Brak wystarczającej odpowiedzi, 3-6 tydz.: 2-4-krotne zwiększenie dawki standardowej leków przeciwhistaminowych II generacji; Brak wystarczającej odpowiedzi, 7-10 tydz.: zmiana na inne leki przeciwhistaminowe lub rozważenie dodania: blokerów H2, leków przeciwhistaminowych I generacji (na noc), antagonistów receptorów leukotrienowych, krótka terapia kortykosteroidami w małej dawce (3-10 dni) Brak wystarczającej odpowiedzi, 11 tydz.: rozważenie kolejnej opcji wymienionych w pkt. 3 lub rozważenie terapii drugiej linii, np. hydroksychlorochiny, takrolimusu.
<p>Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPH) Wielka Brytania, 2011</p>	<p>Kluczowe wytyczne zgodne z rekomendacjami EAACI z 2009 r. i BAD z 2007</p>
<p>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) Polska, 2007</p>	<p><u>Leczenie nefarmakologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie nefarmakologiczne polega na eliminacji czynnika wywołującego chorobę; Diagnostyka: badanie podmiotowe, przedmiotowe, liczne badania dodatkowe, zróżnicowane próby prowokacyjne w celu określenia etiologii objawów klinicznych; Jednoznaczna diagnostyka i eliminacja czynników odpowiedzialnych za CSU w większości przypadków jest trudna lub niemożliwa. <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Pierwsza linia leczenia: podawanie AH1 II generacji (cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna, feksofenadyna, akrywastyna, azelastyna, bepotastyna, bilastyna, ebastyna, epinastyna, mekwitazyna, mizolastyna, olopatadyna, rupatadyna); Brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie: podawanie AH1 II generacji w zwiększonej dawce - 3-6 tydz. terapii; Brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie – alternatywne opcje terapeutyczne: (a) dodanie AH2, (b) dodanie LTRA, (c) monoterapia ketotifenem, doksepiną, montelukastem, oksatomidem, (d) dapson, sulfasalazyna, metotreksat, plazmaferezy, IVIG; Brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie (CU oporna na leczenie) - GKS, CsA
<p>British Association of Dermatologists (BAD) Wielka Brytania 2007</p>	<p><u>Diagnostyka</u></p> <p>Pokrzywka zazwyczaj może być sklasyfikowana na podstawie objawów klinicznych bez konieczności szerokich badań diagnostycznych. Wykluczenie etiologii związanej z alergią, infekcją, czynnikami fizycznymi i lekami wskazuje na pokrzywkę idiopatyczną. Co najmniej 30% pacjentów cierpi na pokrzywkę o podłożu autoimmunologicznym, w przypadku tej grupy pacjentów testy skórne typu ASST są wystarczająco czułe i swoiste w oznaczaniu autooprzeciwciał indukujących uwalnianie histaminy.</p> <p><u>Leczenie nefarmakologiczne</u></p> <p>Ponad 40% hospitalizowanych pacjentów wykazuje dobrą odpowiedź na leczenie lekami przeciwhistaminowymi, które stanowią terapię podstawową.</p> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Powszechnie praktykuje się zwiększanie dawki leków przeciwhistaminowych H1 II generacji powyżej wartości zalecanych w ChPL w sytuacji, gdy potencjalne korzyści mogą przewyższać ryzyko; Łączenie leków przeciwhistaminowych H1 bez działania uspokajającego z innymi lekami, takimi jak leki przeciwhistaminowe H2, leki histaminowe o działaniu uspokajającym (stosowane w nocy) lub dodanie leków przeciwleukotrienowych może być skuteczne w terapii pokrzywek opornych na wcześniejsze leczenie; Terapia kortykosteroidami powinna być krótkookresowa i ograniczona wyłącznie dla pokrzywek o cięższerezerwowane dla krótkich terapii ciężkich i ostrych pokrzywek, przy czym dłuższe leczenie może być konieczne w przypadku pokrzywkowego zapalenia naczyń i pokrzywki z ucisku;


Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none">• Terapie immunomodulujące w przypadku przewlekłych pokrzywek o podłożu immunomodulującym powinny być zarezerwowane dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na optymalne leczenie konwencjonalne; w niniejszych wytycznych jedyne odniesienie do OMA ograniczone było do powołania się na badania, w których odnotowano redukcję objawów w przypadku pokrzywki indukowanej zimnem u pacjentów stosujących OMA.

PTA i PTD (PTA/PTD 2015) za obowiązujące w Polsce uznają wytyczne EAACI 2013, według których OMA i CSA są silnie rekomendowane w ramach terapii dodanej do leków przeciwhistaminowych II generacji w trzeciej linii leczenia pokrzywki (wysoki poziom dowodów). Wytyczne wskazują, że poziom dowodów wskazujących na skuteczność leków blokujących receptory dla leukotrienów (w tym montelukastu) w leczeniu pokrzywki jest niski. W trzeciej linii terapii przy występujących zaostrzeniach rekomendowany jest maksymalnie 10 dniowy cykl GKS. Autorzy polskich wytycznych zwracają uwagę, że aktualne rekomendacje EAACI 2013 odnoszą się do skuteczności dawek od 150 do 300 mg OMA stosowanego raz w miesiącu, podczas gdy dawką zarejestrowaną w Polsce jest 300 mg stosowane co 4 tygodnie.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymało cztery odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

	Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dz. alergologii	Prof. Dr hab. Marek Kulus Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii	Prof. Dr n. med. Jerzy Jarzab Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii	
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> „leki przeciwhistaminowe – blokujące receptory H1 w dawce czterokrotnie wyższej niż zalecana maksymalna w CHPL leki przeciwhistaminowe – blokery receptora H1 w połączeniu z blokerami receptora H2 leki przeciwleukotrienowe glikokortykosteroidy systemowe inne, na przykład antydepresanty, leki uspokajające, przeciwłkowe itp.” 	„Leki przeciwhistaminowe jako pierwsza linia terapii, następnie dodanie leków przeciwleukotrienowych, cyklosporyny lub niskich dawek glikokortykosteroidów systemowych.”	„Brak aktywnego leczenia jest częsty u chorych na ciężką, oporną na leczenie przewlekłą pokrzywkę spontaniczną”	„doustne leki antyhistaminowe działające na receptor typu 1 (H1) w dawce standardowej i zwiększonej czterokrotnie, sterydy systemowe, leki antyleukotrienowe, leki immunosupresyjne (cyklosporyna)”
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją	„Żadna ze wskazanych nie powinna być zastąpiona wnioskowaną technologią”	„Terapia ma dotyczyć chorych nie odpowiadających na stosowane leczenie.”	„Brak aktywnego leczenia”	„leki immunosupresyjne, ewentualnie przewlekła sterydoterapia”
Najtańsze technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Wszystkie wymienione są tanimi technologiami”	„Glikokortykosteroidy systemowe”	„Farmakoterapia lekami przeciwhistaminowymi”	„doustne leki antyhistaminowe drugiej generacji działające na receptor typu 1.”
Technologie uważane za najskuteczniejsze wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Stosowanie medycyny spersonalizowanej powoduje, że każda z wymienionych w punkcie czwartym technologii, stosowanych indywidualnie lub łącznie może być skuteczna indywidualnie u pacjenta”	„Wskazanie dotyczy pokrzywki opornej na leczenie tj. w której nie uzyskano poprawy za pomocą standardowego leczenia lub objawy niepożądane po lekach uniemożliwiają ich stosowanie.”	„Aktualnie najskuteczniejszą farmakoterapią w pokrzywce przewlekłej jest leczenie lekami przeciwhistaminowymi.”	„Leki antyhistaminowe są skuteczne u połowy chorych.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 2015.66), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

1. Cyklosporyna (ciclosporinum)
 - o Wskazania do stosowania: (1) zapobieganie odrzucaniu przeszczepu narządów miąższowych oraz leczenie odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne, (2) zapobieganie odrzucaniu przeszczepu szpiku oraz profilaktykę i leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi,(3) zespół nerczycowy, (4) reumatoidalne zapalenie stawów, (5) łuszczyca, (6) atopowe zapalenie stawów, (7) endogenne zapalenie błony śluzowej oka, atopowe zapalenie skóry; nie jest zarejestrowana do stosowania w pokrzywce;
 - o Sposób finansowania: ryczałt.
2. Cetyryzyna (cetirizinum)
 - o Wskazania do stosowania: (1) w łagodzeniu objawów dotyczących nosa i oczu, związanych z sezonowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, (2) w łagodzeniu objawów przewlekłej idiopatycznej pokrzywki;
 - o Sposób finansowania: 30%.
3. Lewocetyryzyna (levocetirizini dihydrochloridum)
 - o Wskazania do stosowania: objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej (wskazanie pokrzywka w przypadku preparatów Cezera, tabletki; Xyzal, roztwór doustny i tabletki oraz Zyx, tabletki);
 - o Sposób finansowania: 30%.
4. Loratadyna (loratadinum)
 - o Wskazania do stosowania: objawowe leczenie całorocznego i sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej;
 - o Sposób finansowania: 30%.
5. Desloratadyna (desloratadinum)
 - o Wskazania do stosowania: alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i pokrzywka;
 - o Sposób finansowania: 30%.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Cetirizinum							
Alermed, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990910793	10,8	11,34	15,11	30%	4,53
Allertec, tabl. powl., 10 mg	30 tabl. (2 blist. po 15 szt.)	5909990569441	10,8	11,34	15,11	30%	4,53
Allertec, syrop, 5 mg/5 ml	1 but.a 100 ml	5909990851119	9,99	10,49	13,04	30%	6,75
Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	10 ml w but. z kroplomierzem	5909991103811	6,84	7,18	9,73	30%	3,44
Allertec, krople doustne, roztwór, 10 mg/ml	20 ml w but. z kroplomierzem	5909991103835	12,1	12,71	16,95	30%	5,09
Amertil, roztwór doustny, 1 mg/ml	200 ml (but.)	5909990215393	16,2	17,01	21,25	30%	8,69
Amertil, tabl. powl., 10 mg	20 tabl.	5909990410729	6,48	6,8	9,57	30%	2,87
Amertil, tabl. powl., 10 mg	30 tabl.	5909990410736	10,26	10,77	14,54	30%	4,36
CetAlergin, syrop, 1 mg/ml	150 ml	5909990857029	14,9	15,65	19,21	30%	9,79
CetAlergin, tabl. powl., 10 mg	20 tabl. (2 blist. po 10 szt.)	5909990872626	7,56	7,94	10,71	30%	3,66

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Cetigran, tabl. powł., 10 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990044559	9,72	10,21	13,83	30%	4,15
Cetirizine Genoptim, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	5909990969739	9,99	10,49	14,26	30%	4,28
Letizen, tabl. powł., 10 mg	20 tabl.	5909990869725	7,34	7,71	10,48	30%	3,43
Zyrtec, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990184637	16,09	16,89	20,66	30%	10,08
Zyrtec, krople doustne, 10 mg/ml	20 ml	5909990184736	13,06	13,71	17,95	30%	5,39
Zyrtec, roztwór do stosowania doustnego, 1 mg/ml	75 ml	5909990781515	9,16	9,62	11,66	30%	6,95
Ciclosporinum							
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	54	56,7	67,18	ryczałt	3,32
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357	113,94	119,64	134,12	ryczałt	3,2
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463	238,68	250,61	269,09	ryczałt	4,05
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps (5 blist. po 10 szt.)	5909990946426	54	56,7	67,18	ryczałt	3,32
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist. po 10 szt.)	5909990946525	113,94	119,64	134,12	ryczałt	3,2
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist. po 10 szt.)	5909990946624	238,68	250,61	269,09	ryczałt	4,05
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,61	291,49	311,28	ryczałt	3,2
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	101,12	106,18	116,65	ryczałt	52,79
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715	171,43	180	194,48	ryczałt	63,56
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814	343,44	360,61	379,09	ryczałt	114,05
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	362,66	380,79	400,58	ryczałt	92,5
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	46,72	49,06	55,87	ryczałt	26,88
Levocetirizini dihydrochloridum							
Ahist, tabl., 5 mg	28 tabl.	5909991036065	11,88	12,47	16,09	30%	6,22
Cezera, tabl. powł., 5 mg	20 tabl.	5909990656929	13,39	14,06	16,83	30%	9,78
Cezera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990656936	15,72	16,51	20,13	30%	10,26
Cezera, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909990656943	16,91	17,76	21,53	30%	10,95
Cezera, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	5909991192600	39,85	41,84	49,44	30%	17,71
Contrahist, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	5906414000726	20,07	21,07	26,75	30%	8,03
Contrahist, tabl. powł., 5 mg	84 szt.	5906414000733	30,1	31,61	38,87	30%	11,66
Contrahist, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	200 ml	5909990904099	18,14	19,05	23,29	30%	10,73
Contrahist, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909990904129	16,09	16,89	20,51	30%	10,64
Lecetax, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990997640	12,42	13,04	16,66	30%	6,79
Lirra, tabl. powł., 5 mg	56 tabl.	5902020241133	24,84	26,08	31,76	30%	12,01
Lirra, tabl. powł., 5 mg	84 tabl.	5902020241140	37,26	39,12	46,38	30%	16,76
Nossin, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909991060589	12,96	13,61	17,23	30%	7,36
Votrezin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	5909990961269	10,04	10,54	14,16	30%	4,29
Xyzal, tabl. powł., 5 mg	7 tabl.	5909990918041	7,67	8,05	9,11	30%	6,64
Xyzal, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909990918072	26,99	28,34	31,96	30%	22,09
Xyzal 0,5, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	200 ml (but.)	5909990619627	23,75	24,94	29,18	30%	16,62
Zenaro, tabl. powł., 5 mg	28 tabl.	5909990781720	17,28	18,14	21,76	30%	11,89
Zyx, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	5907695215014	30,78	32,32	38	30%	18,25
Zyx, tabl. powł., 5 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990765034	16,52	17,35	20,96	30%	11,09
Loratadinum							
Aleric Lora, tabl., 10 mg	30 tabl. (1 blist. po 30 szt.)	5909990880836	14,04	14,74	18,51	30%	7,93
Aleric Lora, tabl., 10 mg	60 tabl.	5909990944361	24,52	25,75	31,65	30%	10,5
Flonidan, tabl., 10 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990223343	24,84	26,08	31,98	30%	10,83
Flonidan, tabl., 10 mg	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990223350	40,23	42,24	49,84	30%	18,11
Flonidan, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990739233	14,58	15,31	19,08	30%	8,5
Flonidan, zawiesina doustna, 1 mg/ml	120 ml	5909990739318	9,45	9,92	12,9	30%	5,36
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	60 tabl. (6 blist. po 10 szt.)	5909990670253	24,3	25,52	31,42	30%	10,27
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	90 tabl. (9 blist. po 10 szt.)	5909990670260	38,88	40,82	48,42	30%	16,69
Loratadyna Galena, tabl., 10 mg	30 tabl. (3 blist. po 10 szt.)	5909990795420	13,5	14,18	17,95	30%	7,37
Loratan, syrop, 5 mg/5 ml	125 ml (but.)	5909990839018	8,93	9,38	12,46	30%	4,61

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Loratan, kaps. miękkie, 10 mg	30 kaps. (2 blist. po 15 szt.)	5909990909049	16,2	17,01	20,78	30%	10,2
Desloratadinum							
Dasselta, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909991032838	12,15	12,76	16,52	30%	5,94
Dasselta, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	5909991032852	36,45	38,27	45,88	30%	14,15
Delortan, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but. po 150 ml	5909990969371	13,5	14,18	17,74	30%	8,32
Deslodyna, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	150 ml	5909990964574	13,5	14,18	17,74	30%	8,32
Deslodyna, tabl. powł., 5 mg	30 tabl.	5909990964611	11,56	12,14	15,91	30%	5,33
Desloratadine Actavis, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990944651	10,69	11,22	14,99	30%	4,5
Desloratadine Actavis, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but. po 150 ml	5909991006303	13,5	14,18	17,74	30%	8,32
Dynid, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	150 ml	5909990975921	13,5	14,18	17,74	30%	8,32
Dynid, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990979981	10,68	11,21	14,98	30%	4,49
Goldesin, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	150 ml	5909990990368	12,96	13,61	17,17	30%	7,75
Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 2,5 mg	30 tabl.	5909990981359	8,64	9,07	11,27	30%	5,98
Hitaxa, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 5 mg	30 tabl.	5909990981373	16,2	17,01	20,78	30%	10,2
Hitaxa, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	150 ml	5909990981458	18,31	19,23	22,79	30%	13,37
Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	5902023774119	20,9	21,95	27,85	30%	8,36
Jovesto, roztwór doustny, 0,5 mg/ml	1 but. po 150 ml	5909990994465	13,73	14,42	17,98	30%	8,56
Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	5909990994533	24,3	25,52	31,42	30%	10,27
Jovesto, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	5909990994540	31,32	32,89	40,49	30%	12,15
Jovesto, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	5909991214975	21,06	22,11	28,01	30%	8,4

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
cyklosporyna (CsA) w terapii dodanej do leczenia standardowego (BSC), w schematach dawkowania stosowanych w dostępnych badaniach klinicznych.	<p>CsA jest rekomendowana do stosowania w terapii skojarzonej z BSC u pacjentów z CSU oporną na leczenie zdefiniowaną 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 przeciwleukotrieniowe lub przeciwhistaminowe H2, a także konieczność włączenia systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi, stanowiących populację docelową niniejszej analizy.</p> <p>Analiza finansowania terapii CSU w Polsce wykazała, że CsA jest w Polsce dopuszczona do obrotu, lecz niezarejestrowana w terapii CSU. Refundacja leczenia opartego na CsA jest możliwa jedynie w ramach finansowania terapii w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone we wskazaniach rejestracyjnych ujętych w Charakterystykach Produktu Leczniczego dla preparatów CsA. Dany warunek spełnia pokrzywka o podłożu autoimmunologicznym. Przyczyny autoimmunologiczne pokrzywki mogą pojawiać się u chorych ze zdiagnozowaną CSU oraz CIU, zatem CsA może być refundowana jedynie w części populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy. Niezależnie od sposobu finansowania CsA jest dostępna w Polsce i</p> <p>Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań, przy braku dostępności odpowiedniego refundowanego komparatora dla ocenianej interwencji, komparatorem może być substancja nier refundowana, a zatem niezależnie od faktycznej sytuacji refundacyjnej CsA spełnia kryteria komparatora dla OMA."</p>	<p>Przedstawione przez Wnioskodawcę dane na temat komparatora są zgodne ze stanem faktycznym. Zdefiniowany przez wnioskodawcę komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych</p>
Leczenie standardowe (BSC) zgodnie z badaniami klinicznymi	<p>większość pacjentów spełniających kryteria CSU 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 CSU (terapia standardowa; BSC). W Polsce w ramach BSC w terapii CSU refundowane są preparaty leków AH1 II generacji zawierające jedną z czterech substancji czynnych: cetyryzynę, lewocetyryzynę, loratadynę i desloratadynę.</p> <p>W dostępnych badaniach klinicznych zarówno dla CsA, jak i OMA, wszyscy pacjenci, niezależnie od grupy, do której zostali przypisani w drodze</p>	<p>Przedstawione przez Wnioskodawcę dane na temat komparatora są zgodne ze stanem faktycznym. Zdefiniowany przez wnioskodawcę komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	randomizacji, otrzymywali terapię standardową, a zatem grupa PLC w badaniach dla OMA i CsA odpowiada grupie leczonej wyłącznie terapią standardową.”	rekomendacji klinicznych.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli i młodzież (wiek ≥ 12 lat) z przewlekłą pokrzywką spontaniczną (CSU), trwającą przynajmniej 6 mies., o ciężkiej postaci (UAS7 ≥ 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 przeciwleukotrieniowe lub przeciwhistaminowe H2, a także konieczność włączania systemowych glikokortykosteroidów (GKS) lub wydłużone okresy stosowania tych leków lub udokumentowana nieskuteczna terapia innymi lekami immunosupresyjnymi Z uwagi na brak badań przeprowadzonych w tak ściśle zdefiniowanej populacji, do analizy włączano badania obejmujące wszystkich pacjentów z CSU, niezależnie od czasu trwania choroby i poziomu nasilenia choroby oraz poprzedniego leczenia, a więc szerszą populację niż populacja docelowa, będąca przedmiotem oceny w niniejszej analizie. W publikacjach włączonych do analizy poszukiwano wyników dotyczących podgrup określonych w oparciu o kryteria włączenia do analizy.	<ul style="list-style-type: none"> • badania przeprowadzone u dzieci (< 12 r.ż.), • badania, w których populację stanowili pacjenci z CSU o podłożu infekcyjnym. 	Populacja włączona do badań klinicznych jest szersza niż populacja docelowa
Interwencja	OMA stosowany zgodnie z projektem programu lekowego (OMA w terapii dodanej do leczenia standardowego (BSC), w dawce 300 mg lub 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie)	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których OMA/CsA były stosowane bez BSC, 	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie standardowe (BSC) zgodnie z badaniami klinicznymi, • cyklosporyna (CsA) w terapii dodanej do leczenia standardowego (BSC), w schematach dawkowania stosowanych w dostępnych badaniach klinicznych. 	-	Komparatory zdefiniowane prawidłowo
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana w skalach nasilenia objawów CSU (UAS7, ISS), • zmiana w skali jakości życia (DLQI), • odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym, • zmiana w konieczności stosowania leczenia doraźnego, • zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie). 	-	Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia, • badania w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych, pod warunkiem, że dostępne były dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową. 	-	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne. 	-	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- Biomed Central (przez PubMed),
- strony internetowe towarzystw naukowych:
 - EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*),
 - GA²LEN (*EU-funded network of excellence, the Global Allergy and Asthma European Network*),
 - EDF (*European Dermatology Forum*),
 - WAO (*World Allergy Organization*),
 - AAAAI (*American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*),
 - BSACI (*British Society for Allergy and Clinical Immunology*),
 - BAD (*British Association of Dermatologists*),
 - PTD (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne),
 - AAFP (*American Academy of Family Physicians*),
 - AAITO (*Associazione Allergologi Immunologi Territoriali Ospedalieri*),
 - JDA (*Japanese Dermatological Association*),
 - Société Française de Dermatologie,
- rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- rejestry badań prowadzone przez producentów leków (Novartis, Teva, Medis International, Apotex),
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

Jako datę wyszukiwania podano październik i listopad 2014 r. W listopadzie 2015 roku wnioskodawca przeprowadził ponowne przeszukanie źródeł informacji medycznej, nie odnajdując nowych źródeł danych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobów ich łączenia.

W strategii wyszukiwania nie zastosowano żadnych filtrów, przy czym ocenie poddano tylko prace w językach: angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim. Analizowano badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne. W przeprowadzonym przez wnioskodawcę procesie wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków. W przypadku niezgodności między badaczami ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizujące w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 18.12.2015 r.

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 4 RCT (19 publikacji), w których dokonano porównania OMA skojarzonego z BSC względem PLC dodanego do BSC (ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL, MYSTIQUE) oraz 2 badania RCT przedstawiające porównanie CsA skojarzonego z BSC względem PLC dodanego do BSC (Grattan 2000, Vena 2006). Dodatkowo odnaleziono 8 publikacji przedstawiających analizy post-hoc dla badań ASTERIA I, ASTERIA II oraz GLACIAL.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania dla OMA			
<p>ASTERIA I (publikacja główna Saini 2014a)</p> <p>Saini 2015 (PT) Saini 2014a (PT) Suplement do publikacji Saini 2014a (PT) Saini 2013 (AbK) NCT01287117</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genentech</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 40 tygodnie (okres leczenia: 24 tygodnie; okres follow up: 16 tygodni; dodatkowo 2 tygodniowy okres kwalifikacji do badania (screening) poprzedzający randomizację).</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p>1. Grupa badana: OMA podskórnie w dawce 150 mg lub 300 mg/4 tygodnie przez 24 tygodnie (razem 6 dawek)</p> <p>2. Grupa kontrolna: PLC przyjmowane co 4 tygodnie przez 24 tygodnie (razem 6 dawek)</p> <p><u>Hipoteza:</u> Superiority</p> <p><u>BSC:</u> AH1 w zalecanych dawkach przez 1–12 tyg.; w 13–24 tyg. pacjenci mogli przyjmować jeden dodatkowy AH1, przez okres trwania badania</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> 5/5</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) wiek 12–75 lat (18–75 lat w przypadku ośrodków w Niemczech);</p> <p>2) CSU/CIU trwająca przez okres ≥ 6 mies. i utrzymywanie bąbli pokrzywkowych i świądu przez ≥ 8 kolejnych tyg. (w dowolnym czasie przed włączeniem do badania) pomimo leczenia z zastosowaniem AH1;</p> <p>3) stosowanie w ramach leczenia CSU/CIU zatwierdzonej dawki AH1 przez okres ≥ 3 kolejnych dni bezpośrednio przed rozpoczęciem okresu kwalifikacyjnego (screeningu; 14. dzień przed rozpoczęciem badania) wraz z udokumentowanym stosowaniem tego typu leczenia w pierwszym dniu okresu kwalifikacyjnego;</p> <p>4) wartość UAS oceniona przez lekarza podczas co najmniej jednej wizyty kwalifikacyjnej (14,7 lub 1 dzień przed włączeniem do badania) wynosząca ≥ 4;</p> <p>5) wartość UAS7 ≥ 16, a także wartość stopnia nasilenia świądu (komponent UAS7) ≥ 8—obie wartości występujące w ciągu 7 dni przed randomizacją;</p> <p>6) gotowość i możliwość wypełniania dziennika objawowego w postaci urządzenia umieszczonego na dłoni (eDiary, Urticaria Patient Daily Diary) dwa razy w ciągu dnia przez cały okres badania;</p> <p>7) kompletność wpisów dziennika objawowego obejmująca 7 dni przed randomizacją.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa badana: 161</p> <ul style="list-style-type: none"> • OMA 150 mg: 80 • OMA 300 mg: 81; <p>Grupa kontrolna: 80</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana ISS (raportowana w 12. tyg. leczenia)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana ISS, • zmiana UAS7, • zmiana jakości życia (ang. Urticaria Quality of Life Questionnaire), • zmiana jakości życia DLQI, • zmiana nasilenia objawów • występowanie obrzęku naczynioruchowego, • ocena bezpieczeństwa (AE, SAE).
<p>ASTERIA II (publikacja główna Maurer 2013a)</p> <p>Maurer 2013a (PT) Protokół do publikacji Maurer 2013a (PT) Suplement do publikacji Maurer 2013a (PT)</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy w układzie grup równoległych</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 12 tygodni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 28 tygodni (okres leczenia: 12 tygodni; okres follow up: 16 tygodni; dodatkowo 2 tygodniowy okres kwalifikacji do badania (screeningu) poprzedzający randomizację).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) wiek 12–75 lat (18–75 lat w przypadku ośrodków w Niemczech);</p> <p>2) CIU trwająca ≥ 6 mies. i występowanie bąbli pokrzywkowych i związanego z nimi świądu przez ≥ 8 kolejnych tyg. (w dowolnym czasie przed włączeniem do badania) pomimo leczenia z zastosowaniem AH1;</p> <p>3) Wartość UAS7 wynosząca ≥ 16;</p> <p>4) wartość ISS ≥ 8 oceniona przez lekarza podczas co najmniej jednej wizyty kwalifikacyjnej (screeningu);</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana ISS (raportowana w 12. tyg. leczenia)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana ISS, • zmiana UAS7, • zmiana jakości życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Casale 2013 (AbK) Zazzali 2013b (AbK) NCT01292473</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genentech i Novartis Pharma</p>	<p><u>Interwencje:</u></p> <p>1. Grupa badana: OMA podskórnie w dawce 150 mg lub 300 mg/4 tygodnie przez 12 tygodni (razem 3 dawki)</p> <p>2. Grupa kontrolna: PLC</p> <p><u>BSC:</u> AH1 drugiej generacji w zalecanych dawkach, przez okres trwania badania. Stosowane dawki: cetyryzyna 5 lub 10 mg/dzień, dichlorowodorek lewocetyryzyny 2,5 lub 5 mg/dzień, feksofenadyna 2 x 60 mg/dzień lub 180 mg/dzień, loratadyna 10 mg/dzień, desloratadyna 5 mg/dzień).</p> <p><u>Hipoteza:</u> Superiority</p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> 4/5 (zaślepienie 1 pkt. – opis metody zaślepienia niepełny)</p>	<p>5) wartość UAS ≥ 4;</p> <p>6) stosowanie w ramach leczenia CIU zatwierdzonej dawki AH1 drugiej generacji przez okres ≥ 3 kolejnych dni bezpośrednio przed okresem kwalifikacji do badania (14 dni przed randomizacją);</p> <p>7) kompletność wpisów dziennika objawowego obejmująca 7 dni przed randomizacją.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa badana:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OMA 150 mg: 82 • OMA 300 mg: 79; <p>Grupa kontrolna: 79</p>	<p>(DLQI),</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana nasilenia objawów CIU, • występowanie obrzęku naczynioruchowego, • ocena bezpieczeństwa (AE, SAE).
<p>GLACIAL (publikacja główna Kaplan 2013)</p> <p>Kaplan 2013 (PT) Suplement do publikacji Kaplan 2013 (PT) Antonova 2014 (AbK) Katelaris 2014 (AbK) Maurer 2013b (AbK) Zazzali 2013a (AbK) NCT01264939</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genentech i Novartis Pharma</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 24 tygodnie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 40 tygodni (okres leczenia: 24 tygodnie; okres follow up: 16 tygodni; dodatkowo 2 tygodniowy okres kwalifikacji do badania (screeningu) poprzedzający randomizację)</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p>1. Grupa badana: OMA podskórnie w dawce 300 mg/4 tygodnie przez 24 tygodnie (razem 6 dawek)</p> <p>2. Grupa kontrolna: PLC podawane co 4 tygodnie przez 24 tygodni (razem 6 dawek)</p> <p><u>BSC:</u></p> <p>1. Grupa badana BSC (AH1 (w maksymalnie 4-razy większej dawce niż standardowa) + AH2 lub/i LTRA); Stosowane kombinacje BSC w 1. dniu badania (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AH1 + AH2: 56% • AH1 + AH2 + LTRA: 25,4% • AH1 + LTRA: 14,3% • Inne kombinacje: 4,4% <p>2. Grupa kontrolna</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) wiek 12–75 lat (18–75 lat w przypadku ośrodków w Niemczech);</p> <p>2) CSU/CIU trwająca przez ≥ 6 mies.;</p> <p>3) utrzymywanie się ślabli pokrzywkowych i świądu przez >6 kolejnych tyg. (przed włączeniem do badania) pomimo leczenia z zastosowaniem AH1 + AH2 lub/i LTRA;</p> <p>4) wartość UAS7 ≥ 16, a także wartość ISS ≥ 8 – obie wartości występujące w ciągu 7 dni przed randomizacją raportowane w ramach elektronicznego dziennika pacjenta;</p> <p>5) ≥ 4 w skali UAS ocenianej przez klinicystów raportowanych w czasie co najmniej jednej wizyty kwalifikacyjnej (14, 7 lub 1 dzień przed randomizacją);</p> <p>6) leczenie CIU/CSU z zastosowaniem AH1 (do 4 dawek) oraz AH2 i LTRA przez ≥ 3 kolejne dni niedługo przed dwutygodniowym okresem kwalifikowania do badania;</p> <p>7) gotowość i zdolność do prowadzenia elektronicznego dziennika podczas trwania badania;</p> <p>8) kompletność wpisów dziennika objawowego obejmująca 7 dni przed randomizacją.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa badana: 252 Grupa kontrolna: 83</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Częstość i nasilenie AE i SAE oraz zmiana objawów czynności życiowych i wyników badań laboratoryjnych (raportowane w 24. tyg. leczenia)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana ISS, • zmiana UAS7, • zmiana DLQI, • zmiana nasilenia objawów CSU/CIU, • występowanie obrzęku naczynioruchowego, • ocena bezpieczeństwa (AE, SAE).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>BSC (AH1(w maksymalnie 4-razy większej dawce niż standardowa) + AH2 lub/i LTRA) Stosowane kombinacje BSC w 1. dniu badania (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AH1 + AH2: 54,2% • AH1 + AH2 + LTRA: 30,1% • AH1 + LTRA: 13,3% • Inne kombinacje: 2,4% <p>Hipoteza: Superiority Ocena w skali Jadad: 4/5 (zaślepienie 1 pkt. – brak opisu metody zaślepienia)</p>		
<p>MYSTIQUE (publikacja główna Saini 2011a)</p> <p>Saini 2011a (PT) Saini 2011b (AbK) Spector 2010 (AbK) Maurer 2012 (AbK) NCT00866788</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genentech i Novartis Pharma</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie II fazy w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 16 tygodni (okres leczenia: 4 tygodnie; okres <i>follow up</i>: 12 tygodni, dodatkowo 1 tygodniowy okres kwalifikacji do badania i 1 tygodniowy run-in poprzedzający randomizację).</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grupa badana: OMA w pojedynczej dawce 300 mg/4 tygodnie. 2. Grupa kontrolna: PLC <p><u>BSC:</u> BSC w okresie trwania badania (AH1 drugiej generacji w uprzednio stosowanych dawkach; dozwolone leki: cetyryzyna 10 mg/dzień, lewocetyryzyna 5 mg/dzień, feksofenadyna 60 mg/2x dziennie lub 180 mg/dzień, loratadyna 10 mg/dzień lub desloratadyna 5 mg/dzień)</p> <p>Hipoteza: <i>Superiority</i> Ocena w skali Jadad: 5/5</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wiek 12–75 lat (ośrodki w USA) i 18–75 lat (ośrodki w Niemczech); 2) CIU o nieznannej etiologii, trwająca przez okres ≥ 3 mies. 3) CIU o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu i utrzymującą się pokrzywką i świądem przez >3 dni w tygodniu (7 dni) w okresie >6 kolejnych tyg. pomimo leczenia z zastosowaniem AH1 (dopuszczalne leki: 10 mg cetyryzyny raz dziennie, 5 mg lewocetyryzyny raz dziennie, 60 mg feksofenadyny dwa razy dziennie lub 180 mg raz dziennie, 10 mg loratadyny raz na dobę lub 5 mg desloratadyny raz dziennie; 4) ≥ 4 punkty w skali UAS ocenianej przez klinicystów; 5) wartość UAS7 ≥ 12 raportowana w dzienniku objawów w okresie run-in przed randomizacją, mimo przyjmowania stałych dawek AH1. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa badana: 25 Grupa kontrolna: 21</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana UAS7 (raportowana w 4. tyg. leczenia)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana ISS, • zmiana UAS7, • zmiana jakości życia DLQI, • zmiana nasilenia objawów CSU, • występowanie obrzęku naczynioruchowego, • ocena bezpieczeństwa (AE, SAE).
Badania dla CsA			
<p>Grattan 2000 (PT)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Niejasne, dostarczeniem leków i randomizacją zajmowała się firma Novartis Pharma</p>	<p>Dwuoośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie (podwójne zaślepienie obejmowało 4 tyg.) badanie w układzie grup równoległych.</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 4 tygodnie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg. (okres leczenia: 4 tyg.; okres <i>follow up</i>: 20 tyg.; dodatkowo przez okres 1 tyg. przeprowadzono okres oceny (ang. assessment period), w czasie którego pacjenci przyjmowali tylko</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) występowanie ciężkiej CIU (codziennie lub prawie codziennie) przez okres ≥ 6 tyg.; 2) Pozytywny wynik testu ASST; 3) Słaba odpowiedź na terapię lekami AH. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa badana: 20 Grupa kontrolna: 10</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Zmiana UAS7 (raportowana w 4. tyg. leczenia)</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (redukcja UAS $< 25\%$ w stosunku do wartości

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>BSC)</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grupa badana: CsA w dawce 4 mg/kg/dzień 2. Grupa kontrolna: PLC <p>Po 4 tyg. pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, otrzymywali CsA w dawce 4 mg/kg/dzień + BSC (AH1, cetyryzyna 20 mg/dzień) w ramach fazy <i>open-label</i></p> <p><u>BSC:</u> AH1, cetyryzyna 20 mg/dzień, stosowana przez okres trwania badania</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> 5/5</p>		<p>wyjściowej),</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w UAS7, • zmiana w VAS oceniającej ogólne nasilenie objawów CIU, • zmiana nasilenia objawów CU, • ocena bezpieczeństwa (AE).
<p>Vena 2006 (PT)</p> <p>Vena 2002 (AbK)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie w układzie grup równoległych</p> <p><u>Okres leczenia:</u></p> <p>Grupa badana 1: CsA (16 tyg.) Grupa badana 2: CsA (8 tyg.) -> PLC (8 tyg.) Grupa kontrolna: PLC (16 tyg.)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie (okres leczenia: 16 tygodni; okres follow up: 8 tygodni, dodatkowo 1 tygodniowy okres run-in poprzedzający randomizację).</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grupa badana 1: CsA doustnie w dawce 5 mg/dzień (dni: 0–13), następnie 4 mg/dzień (dni:14–27) oraz 3 mg/dzień (począwszy od dnia 28. do końca leczenia) 2. Grupa badana 2: CsA doustnie w dawce 5 mg/dzień (dni: 0–13), następnie 4 mg/dzień (dni:14–27) oraz 3 mg/dzień (począwszy od dnia 28. do końca leczenia); następnie PLC przyjmowane od 8. do 16. tygodnia 3. Grupa kontrolna: PLC <p><u>BSC:</u> AH1 cetyryzyna 10 mg/dzień przyjmowana na noc, stosowana przez okres badania</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>Superiority</i></p> <p><u>Ocena w skali Jadad:</u> 3/5 (brak opisu metody randomizacji oraz zaślepienia)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) rozpoznanie u osoby dorosłej ciężkiej i nawracającej CIU z utrzymującymi się objawami (całościowa ocena nasilenia objawów CIU, ang. Total Severity Score ≥ 8) pomimo stosowania cetyryzyny</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa badana 1: 31 Grupa badana 2: 33 Grupa kontrolna: 35</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Zmiana w stopniu nasilenia CIU</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana wartości nasilenia objawów (severity score), • zmiana jakości życia (DLQI), • zmiana nasilenia choroby w ogólnej ocenie pacjenta (SGA of relief, ang. subject's global assessment of relief), • zmiana nasilenia objawów CSU, • ocena bezpieczeństwa (AE).

PT – pełny tekst; AbK – abstrakt konferencyjny

Szczegółowy opis badań znajduje się w rozdziale 22.3 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

OMA vs PLC

Wszystkie badania pierwotne włączone do analizy głównej, tj. ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL, MYSTIQUE to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badania, przeprowadzone w układzie grup równoległych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo OMA skojarzonego z BSC w porównaniu z PLC skojarzonego z BSC w leczeniu CSU. W celu zapewnienia ukrycia kodu alokacji w powyższych badaniach przeprowadzono randomizację z zastosowaniem metody IVRS (ang. Interactive voice response system) Próbnom klinicznym ASTERIA I i MYSTIQUE przyznano 5/5 punktów w skali Jadad. Ze względu na niepełny opis metody zaślepienia w badaniu ASTERIA II oraz brak podania zaślepienia w badaniu GLACIAL, obie próby kliniczne zostały ocenione na 4/5 punktów w skali Jadad. Populacje włączone do badań ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL i MYSTIQUE liczą odpowiednio 241, 240, 335 i 46 pacjentów; badane grupy, z wyjątkiem próby klinicznej GLACIAL (w badaniu dokonano randomizacji w stosunku 3:1), są zbilansowane pod względem liczebności poszczególnych ramion. We wszystkich włączonych badaniach zastosowano hipotezę *superiority*, a wyniki analizowano zgodnie z wiarygodną dla tego typu badań zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT) w odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku. Badania różnią się w zakresie długości okresu leczenia (4 tyg. - MYSTIQUE; 12 tyg. – ASTERIA II; 24 tyg. – ASTERIA I, GLACIAL) oraz obserwacji pacjentów (16 tyg. MYSTIQUE; 28 tyg. ASTERIA II; 40 tyg. – ASTERIA I, GLACIAL).

CsA vs PLC

Do analizy włączono dwie próby kliniczne, tj. dwuośrodkowe (Grattan 2000) i wieloośrodkowe (Vena 2006), randomizowane, podwójnie zaślepienie badania w układzie grup równoległych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo CsA skojarzonego z BSC w porównaniu z PLC skojarzonego z BSC w leczeniu ciężkiej CSU. W przypadku próby Grattan 2000 podwójne zaślepienie obejmowało pierwsze 4 tygodnie stosowania interwencji, po czym badanie miało charakter otwarty, zaś w publikacji Vena 2006 podwójne zaślepienie utrzymywano do momentu zakończenia okresu obserwacji, tj. przez 24 tygodnie. W badaniu Grattan 2000 określono metodę randomizacji (komputerowa) oraz prawidłowo opisano ukrycie kodu alokacji i metodę zaślepienia. W związku z powyższym próbie przyznano 5/5 punktów w skali Jadad. Natomiast publikację Vena 2006 oceniono na 3/5 punktów w skali Jadad, co wynikało z braku informacji na temat metody randomizacji i zaślepienia. Populacje włączone do badań Grattan 2000 i Vena 2006 liczą odpowiednio 30 i 99 pacjentów, przy czym w pierwszej próbie klinicznej stosunek liczebności grupy badanej do kontrolnej wynosi 2:1 (20:10), zaś w drugiej 1:1:1 (31:33:35). W omawianych badaniach testowano hipotezę *superiority* oraz zastosowano wiarygodną dla tego typu badań analizę ITT (w przypadku próby Grattan 2000 - mITT). W próbie klinicznej Grattan 2000 okres leczenia wynosi 4 tyg, zaś w publikacji Vena 2006 - 8-16 tyg.; w obu pracach okres obserwacji jest identyczny (24 tyg.).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ograniczenia odnoszące się do syntezy wyników w przeglądzie systematycznym (uwzględnione w Rozdz. 5.1.4. niniejszej AWA Agencji). Wszelkie ograniczenia dotyczące jakości badań sprowadzają się do przeprowadzonej oceny wiarygodności badań w skali Jadad.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Brak badań przeprowadzonych ściśle w populacji docelowej analizy.
2. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie do precyzji wyniku. Większość takich odczytów dotyczyła jednak punktów drugorzędowych (zmiana w skali UAS7, zmiana w skali ISS, zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych) dla całego okresu obserwacji badania, już po zakończonym okresie interwencji, co nie wpływa znacząco na wnioski z niniejszej analizy.

3. W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników uzyskanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. 95%CI na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.
4. Różne okresy interwencji oraz obserwacji, heterogeniczność w zakresie charakterystyki wyjściowej populacji oraz różnice w sposobie raportowania punktów końcowych były główną przeszkodą w przeprowadzeniu porównania pośredniego z dostosowaniem. Zatem wnioskowanie o względnej skuteczności leków opiera się wyłącznie na zestawieniach jakościowych.”

Ograniczenia analizy klinicznej według analityków Agencji

- Kryteria selekcji badań włączonych do AKL nie odzwierciedlają ściśle kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego, w szczególności kryterium włączenia w zakresie skali aktywności pokrzywki UAS7, jakości życia zależnej od zmian skórnych w skali DLQI oraz uprzednio stosowanej, nieskutecznej terapii CSU.
- Brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii OMA po nieskutecznym zastosowaniu systemowych GKS lub terapii innymi lekami immunosupresyjnymi. Oporność pacjentów na terapię lekami AH1, AH2, przeciwciałami przeciwnymi, GKS lub innymi lekami immunosupresyjnymi stanowi kryterium selekcji wnioskowanego programu lekowego.
- Horyzont czasowy i populacja badań włączonych do AKL mogą być niewystarczające do określenia ryzyka rzadkich zdarzeń niepożądanych takich jak reakcja anafilaktyczna, nowotwory czy zdarzenia sercowo-naczyniowe.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Omalizumab

Skuteczność OMA w porównaniu z PLC (obie interwencje skojarzone z BSC) w leczeniu CSU oceniano w 4 badaniach RCT: ASTERIA I (OMA w dawce 150 i 300 mg), ASTERIA II (150 i 300 mg), GLACIAL (300 mg) i MYSTIQUE (300 mg). Wyniki analizy skuteczności w zakresie zmiennych dychotomicznych oraz ciągłych zamieszczono poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 12. Wyniki AKL dla porównania OMA vs PLC w zakresie zmiennych ciągłych (MD/WMD)

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	Liczebność próby		MD/WMD [95%CI]	p ^a	G
			OMA	PLC			
Zmiana w UAS7 względem wartości wyjściowej							
Dawka 150 mg OMA							
12	12	2	162	159	WMD = -6,96 [-9,65; -4,26]	0,70	W
24	24	1	80	80	MD = -2,48 [-6,49; 1,53]	bd	S
28 ^c	24	1	80	80	MD = 1,56 [-2,18; 5,30]	bd	S
Dawka 300 mg OMA							
4	4	1	25	21	MD = -13,02 [-19,44; -6,60]	<0,001	S
12	12	3	412	212	WMD = -11,38 [-13,36; -9,40]	0,65	W
24 ^b	24	2	333	163	WMD = -10,33 [-12,68; -7,98]	0,97	W
28 ^c	24	2	333	163	WMD = -6,65 [-9,00; -4,30]	0,81	S
Zmiana w ISS względem wartości wyjściowej							
Dawka 150 mg OMA							

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	Liczebność próby		MD/WMD [95%CI]	p ^a	G
			OMA	PLC			
12	12	2	162	159	WMD = -3,02 [-4,30; -1,73]	12	12
24	24	1	80	80	MD = -1,06 [-2,96; 0,84]	24	24
24 ^c	12	1	82	79	MD = 1,85 [-0,08; 3,78] ^d	24^c	12
28 ^c	24	1	80	80	MD = 0,61 [-1,10; 2,32]	28^c	24
28 ^c	12	1	82	79	MD = 1,31 [-0,64; 3,26] ^d	28^c	12
Dawka 300 mg OMA							
4	4	1	25	21	MD = -5,77 [-9,01; -2,53]	<0,001	S
12	12	3	412	242	WMD = -4,97 [-5,91; -4,02]	0,53	W
24^b	24	2	333	163	WMD = -4,53 [-5,67; -3,40]	0,89	W
24^c	12	1	79	79	MD = 0,92 [-0,95; 2,79] ^d	bd	S
28^c	24	2	333	163	WMD = -2,74 [-3,82; -1,67]	0,87	W
28^c	12	1	79	79	MD = 0,41 [-1,48; 2,30] ^d	bd	S
40^c	24	1	252	83	MD = 0,28 [-1,12; 1,68]	NS	S
Wpływ terapii na liczbę i wielkość błęli pokrzywkowych							
Dawka 150 mg OMA							
Zmiana w skali dla liczby błęli pokrzywkowych/tydzień							
12	12	2	162	159	WMD = -4,00 [-5,51; -2,49]	0,44	W
24	24	1	80	80	MD = -1,43 [-3,68; 0,82]	bd	S
24^b	12	1	82	79	MD = 1,47 [-0,94; 3,88] ^c	bd	S
28^b	24	1	80	80	MD = 1,00 [-1,10; 3,10] ^c	bd	S
28^c	12	1	82	79	MD = 0,80 [-1,57; 3,17] ^d	bd	S
Tygodniowa zmiana w skali dla wielkości największego błęla pokrzywkowego							
12	12	2	162	159	WMD = -3,41 [-4,75; -2,06]	0,58	W
24	24	1	80	80	MD = -1,56 [-3,67; 0,55]	bd	S
Dawka 300 mg OMA							
Zmiana w skali dla liczby błęli pokrzywkowych/tydzień							
4	4	1	25	21	MD = -7,25 [-10,70; -3,80]	<0,001	S
12	12	3	412	242	WMD = -6,47 [-7,60; -5,34]	0,72	W
24	24	1	81	80	MD = -5,96 [-8,21; -3,71]	<0,0001	S
24^c	12	1	79	79	MD = -0,31 [-2,67; 2,05] ^d	bd	S
28^c	24	1	81	80	MD = -3,65 [-5,91; -1,39]^d	bd	S
28^c	12	1	79	79	MD = -0,33 [-2,74; 2,08] ^d	bd	S
Tygodniowa zmiana w skali dla wielkości największego błęla pokrzywkowego							
12	12	3	412	242	WMD = -6,08 [-7,09; -5,08]	0,58	W
24	24	1	81	80	MD = -5,49 [-7,60; -3,38]	<0,0001	S
Zmiana w tygodniowym stosowaniu leczenia doraźnego							
Dawka 150 mg OMA							
Metoda pomiaru/jednostka: liczba tabletek							
28	12	1	82	79	MD = -1,50 [-3,20; 0,20]	0,07	S
40	24	1	80	80	MD = -1,90 [-3,83; 0,03]	<0,03	S
Dawka 300 mg OMA							

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	Liczebność próby		MD/WMD [95%CI]	p ^a	G
			OMA	PLC			
Metoda pomiaru/jednostka: skala^e							
4	4	1	25	21	MD = -0,01 [-2,78; 2,75]	bd	S
Metoda pomiaru/jednostka: liczba tabletek							
12	12	1	252	83	MD = -1,20 [-2,64; 0,24]	0,15	S
28	12	1	79	79	MD = -1,90 [-3,51; -0,29]	<0,01	S
40	24	1	81	80	MD = -3,20 [-5,00; -1,40]	<0,03	S
Średnia liczba dni z obrzękiem naczynioruchowym/tydzień							
Dawka 150 mg OMA							
12	12	1	62	64	MD = -0,18 [-0,72; 0,36]	bd	S
24	24	1	55	54	MD = -0,03 [-0,36; 0,30]	bd	S
W 1 tyg. / w 12 tyg. ^f	12	1	38 / 13	30 / 22	MD = 0,1 / 0,1	bd	x
Dawka 300 mg OMA							
12	12	1	81	80	MD = -0,43 [-0,84; -0,02]	bd	S
24	24	1	81	80	MD = -0,06 [-0,35; 0,23]	bd	S
W 1 tyg. / w 12 tyg. ^f	12	1	32 / 5	30 / 22	MD = 0,2 / -0,6	bd	x
W 1 tyg. / w 23 tyg. ^f	23	1	136 / 33	41 / 21	MD = 0,4 / -0,2	bd	x
Zmiana w skalach oceny jakości życia względem wartości wyjściowej							
Dawka 150 mg OMA							
DLQI							
12	12	2	145	141	WMD = -2,04 [-3,60; -0,49]	0,84	W
40	24	1	80	80	MD = 2,70 [0,41; 4,99]	bd	W
CU-Q2oL							
12	12	1	80	80	MD = -3,40 [-9,34; 2,54]	bd	S
Dawka 300 mg OMA							
DLQI							
12	12	3	367	205	WMD = -4,30 [-5,56; -3,04]	0,59	W
40	24	1	81	80	MD = 3,00 [0,51; 5,49]	bd	S
CU-Q2oL							
12	12	2	333	163	WMD = -12,03 [-16,02; -8,03]	0,94	S
24	24	1	252	83	MD = -14,60 [-19,70; -9,50]^g	<0,001	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wyniki częściowo oparte o dane odczytane z wykresów.

c) Wyniki w całości oparte o dane odczytane z wykresów

d) Wyniki obliczone na podstawie wartości końcowych.

e) Suma punktów w dziennej ilości zastosowanego leczenia doraźnego dla każdego dnia w tygodniu; zakres 0–21

f) Wyniki dla chorych z obrzękiem naczynioruchowym

g) Różnica LSM (*least squares mean treatment difference*) raportowana przez autorów badania.

Metaanaliza 2 spośród 4 RCT włączonych do przeglądu wykazała istotnie większą redukcję **nasilenia objawów CSU ocenianych w skali UAS7** dla OMA w dawce 150 mg w porównaniu z PLC po 12 tyg. terapii i takim samym okresie obserwacji. Różnice obserwowane w pozostałych próbach klinicznych (oceny przeprowadzone po 24 tyg. terapii i obserwacji, jak również po 24 tyg. terapii i o 4 tyg. dłuższym okresie obserwacji) nie były statystycznie znamienne. W przypadku dawki 300 mg, w zakresie omawianego punktu końcowego istotną przewagę OMA nad PLC stwierdzono dla wszystkich badanych okresów interwencji i obserwacji. Podobnie, w wyniku przeprowadzonej metaanalizy dwóch badań RCT zaobserwowano istotne zmniejszenie **nasilenia świądu ocenianej poprzez redukcję wartości w skali ISS** po 12 tyg. leczenia OMA w dawce 150 mg w porównaniu z grupą kontrolną;

istotnych statystycznie różnic nie wykazano natomiast w pozostałych okresach leczenia/obserwacji. Stosowanie wyższej dawki OMA w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnie większej redukcji nasilenia świądu w skali ISS dla wszystkich analizowanych okresów leczenia, których długość równa jest okresowi obserwacji, tj. 4 (1 RCT), 12 (metaanaliza 3 RCT) i 24 tyg. (metaanaliza 2 RCT), oraz w przypadku obserwacji 28-tygodniowej 4 tyg. po zakończeniu terapii (metaanaliza 2 RCT). Po 24, 28 i 40 tyg. od randomizacji i kolejno 12, 12 i 24 tyg. interwencji zmiany w ISS względem wartości wyjściowej dla OMA 300 mg vs PLC nie są istotne statystycznie (wyniki z pojedynczych badań RCT). Metaanaliza 2. badań RCT wykazała istotną **zmianę liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień** oraz **tygodniową zmianę wielkości największego bąbla pokrzywkowego** po 12 tyg. leczenia na korzyść wnioskowanej technologii w przypadku obu badanych dawek; nie stwierdzono znamienności statystycznej dla wyników raportowanych po 24-28 tyg. W porównaniu z ramieniem PLC, w grupie pacjentów stosujących OMA w dawce 300 mg zaobserwowano znamiennej redukcję liczby bąbli pokrzywkowych po 4 (1 RCT), 12 (metaanaliza 3 RCT) i 24 tyg. (1 RCT) leczenia, a także w 28 tyg. obserwacji w 4 tyg. po zakończeniu terapii (1 RCT). Jedynie w przypadku wyników otrzymanych po 24 i 28 tyg. od momentu randomizacji, przy terapii trwającej 12 tyg., nie stwierdzono istotności statystycznej w zakresie zmiany liczby bąbli pokrzywkowych między porównywanymi interwencjami. Tygodniową zmianę w skali dla wielkości największego bąbla pokrzywkowego dla OMA w wyższej dawce oceniano tylko po 12 (metaanaliza 3 RCT) i 14 tyg. (1 RCT) terapii – w obu punktach wykazano istotną przewagę ocenianej interwencji w odniesieniu do kontroli. Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy ramieniem pacjentów otrzymujących OMA w dawce 150 mg a grupą stosującą PLC pod względem kontroli objawów choroby zdefiniowanej jako **odsetek pacjentów wymagających zastosowania leczenia doraźnego**. Zbliżony wynik otrzymano także dla grupy OMA w dawce 300 mg i PLC po 4 i 12 tyg. terapii. Natomiast 16 tyg. po zakończeniu leczenia, liczba stosowanych tabletek w ramach terapii doraźnej była istotnie statystycznie mniejsza u chorych z grupy OMA 300 mg niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (OMA 150 mg vs PLC) w **średniej liczbie dni z obrzękiem naczynioruchowym** po 12 tyg. i 24 tyg. leczenia. Istotną wyższość terapii OMA 300 mg w porównaniu z PLC zaobserwowano w zakresie średniej liczby dni z obrzękiem naczynioruchowym po 12 tyg. leczenia, przy czym nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami po 24 tyg. Znamiennej statystycznie poprawa **jakości życia** u pacjentów stosujących OMA w dawce 150 mg w odniesieniu do PLC została odnotowana po 12 tyg. leczenia (metaanaliza 2 RCT), a także po 16 tyg. od zakończenia 24-tygodniowej terapii (1 RCT) przy użyciu skali DLQI; nie odnotowano natomiast istotnych różnic pod względem zmian w skali CU-Q2oL po 12 tyg. leczenia. W przypadku wyższej dawki OMA istotną przewagę nad PLC potwierdzono w zakresie wszystkich badanych punktów czasowych dotyczących poprawy jakości życia chorych, tj. po 12 tyg. (DLQI i CU-Q2oL) i 24 tyg. leczenia (CU-Q2oL) oraz po 40 tyg. od momentu randomizacji (w tym 24 tyg. terapii) (DLQI); metaanalizy przeprowadzono dla 12 tyg. okresu terapii: DLQI – 3 RCT, CU-Q2oL – 2 RCT.

W zakresie występowania obrzęku naczynioruchowego uwzględniono również punkt końcowy odnoszący się do odsetka dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego pomiędzy 4. a 12. tyg. leczenia. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Wyniki AKL w zakresie odsetka dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego (%) od tygodnia 4 do 12 dla porównania OMA vs PLC.

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	OMA		PLC		WMD [95%CI]	p ^a	G
			N	Odsetek dni (SD)	N	Odsetek dni (SD)			
Dawka 150 mg OMA									
4–12 tyg.	12 tyg.	2	152	x	145	x	WMD = 1,76 [-2,53; 6,04]	0,89	S
Dawka 300 mg OMA									
4–12 tyg.	12 tyg.	3	377	x	213	x	WMD = 5,81 [2,82; 8,81]	0,39	S

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

Skumulowane wyniki 2 badań RCT wskazują, że odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego pomiędzy 4. a 12. tyg. leczenia nie różnił się znamiennej statystycznie pomiędzy ramionami OMA 150 mg i PLC. Z kolei wynik metaanalizy 3 RCT w zakresie powyższego punktu końcowego wskazuje na istotną przewagę ocenianej interwencji w dawce 300 mg nad PLC.

Ocena wpływu terapii na nasilenie objawów pokrzywki opierająca się na skali UAS7, oraz ocena wpływu terapii na nasilenie świądu za pomocą skali ISS zawierają wyniki w zakresie median czasu potrzebnego do uzyskania minimalnej istotnej różnicy (MID) między porównywanymi interwencjami. Skrócenie czasu potrzebnego do uzyskania MID zdefiniowano jako redukcja skali o ≥ 5 pkt. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Wyniki AKL w zakresie mediany czasu do uzyskania MID w ocenie UAS7 [tygodnie] i ISS [tygodnie] dla porównania OMA vs PLC.

Badanie	Definicja	OB [tyg.]	OI [tyg.]	OMA		PLC		HR [95%CI]	p ^a	G
				N	M [95%CI]	N	M [95%CI]			
Mediana czasu do uzyskania MID w ocenie UAS7 [tygodnie]										
Dawka 150 mg OMA										
ASTERIA I	Redukcja UAS7 ≥ 5	12	12	66	3,0	57	6,0	1,67 [1,15; 2,44]	<0,05	W
Dawka 300 mg OMA										
ASTERIA I	Redukcja UAS7 ≥ 5	12	12	76	1,5	57	6,0	2,69 [1,86; 3,90]	<0,0001	S
Mediana czasu do uzyskania MID w ocenie ISS [tygodnie]										
Dawka 150 mg OMA										
ASTERIA I	Redukcja ISS ≥ 5	12	12	66	2,0 [2,0; 3,0]	57	4,0 [2,0; 6,0]	1,49 [1,04; 2,14]	0,0301	W
ASTERIA II	Redukcja ISS ≥ 5	12	12	82	2,0 [1,0; 2,0]	79	4,0 [3,0; 5,0]	1,6 [1,1; 2,3]	<0,05	W
Dawka 300 mg OMA										
GLACIAL	Redukcja ISS ≥ 5	12	12	252	2,0 [1,0; 2,0]	83	5,0 [3,0; 7,0]	1,99 [1,47; 2,68]	<0,001	S
ASTERIA I	Redukcja ISS ≥ 5	12	12	81	1,0 [1,0; 2,0]	80	4,0 [2,0; 6,0]	2,34 [1,63; 3,36]	<0,0001	S
ASTERIA II	Redukcja ISS ≥ 5	12	12	79	1,0 [1,0; 2,0]	79	4,0 [3,0; 5,0]	2,1 [1,5; 3,0]	<0,01	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski; M – mediana

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

12-tygodniowa terapia OMA w dawce zarówno 150 mg, jak i 300 mg w porównaniu z PLC skutkowała istotnym statystycznie skróceniem czasu potrzebnego do uzyskania MID w skali UAS7 (dane na podstawie 1 badania RCT: ASTERIA I). Po takim samym okresie leczenia obie dawki ocenianego leku okazały się znamienne skuteczniejsze od PLC w redukcji czasu potrzebnego do uzyskania MID także w skali ISS (dane na podstawie 3 badań RCT: ASTERIA I (150 i 300 mg) i ASTERIA II (150 i 300 mg) i GLACIAL (300 mg)).

W niniejszej AKL porównania OMA vs PLC dokonano również w zakresie punktów końcowych o charakterze dychotomicznym. Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Wyniki AKL dla porównania OMA vs PLC w zakresie danych dychotomicznych

OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczba RCT	OMA	PLC	RB [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p ^a	G
			n/N (%)	n/N (%)				
Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie oraz poprawą w skali UAS								
Dawka 150 mg OMA								
Odpowiedź na leczenie (brak świądu i bąbli pokrzywkowych, wynik w skali UAS7 = 0)								
12	12	2	30/162 (19%)	11/159 (7%)	2,68 [1,39; 5,18]	NNT = 9 [6; 23]	0,18	W
24	24	1	16/80 (20%)	10/80 (13%)	1,60 [0,77; 3,31]	RD = 0,08 [-0,04; 0,19]	bd	S
40	24	1	9/80 (11%)	11/80 (14%)	0,82 [0,36; 1,87]	RD = -0,03 [-0,13; 0,08]	bd	S
Odsetek pacjentów z UAS7\leq6								
12	12	2	67/162 (41%)	24/159 (15%)	2,73 [1,81; 4,12]	NNT = 4 [3; 6]	0,29	W
24	24	1	29/80 (36%)	20/80 (25%)	1,45 [0,90; 2,34]	RD = 0,11 [-0,03; 0,25]	bd	S
40	24	1	15/80 (19%)	18/80 (23%)	0,83 [0,45; 1,54]	RD = -0,04 [-0,16; 0,09]	bd	S

Dawka 300 mg OMA									
Odpowiedź na leczenie (brak świądu i błęki pokrzywkowych, wynik w skali UAS7 = 0)									
4	4	1 ^{b, ph}	9/25 (36%)	0/21 (0%)	16,08 [0,99; 260,85]	NNT = 3 [2; 7]	bd	S	
12	12	3	149/412 (36%)	15/242 (6%)	6,21 [3,68; 10,48]	NNT = 4 [3; 4]	0,44	S	
24	24	1	39/81 (48%)	10/80 (13%)	3,85 [2,07; 7,18]	NNT = 3 [3; 5]	<0,000 ₁	S	
40	24	1	8/81 (10%)	11/80 (14%)	0,72 [0,30; 1,69]	RD = -0,04 [-0,14; 0,06]	bd	S	
Odsetek pacjentów z UAS7≤6									
12	12	3	226/412 (53%)	34/242 (14%)	4,07 [2,92; 5,68]	NNT = 3 [3; 3]	0,74	S	
24	24	1	50/81 (62%)	20/80 (25%)	2,47 [1,63; 3,74]	NNT = 3 [2; 5]	<0,000 ₁	S	
40	24	1	13/81 (16%)	18/80 (23%)	0,71 [0,37; 1,36]	RD = -0,06 [-0,19; 0,06]	bd	S	
90% poprawa w skali UAS									
4	4	1 ^{ph}	10/25 (40%)	1/21 (5%)	8,40 [1,17; 60,36]	NNT = 3 [2; 8]	bd	S	
75% poprawa w skali UAS									
4	4	1 ^{ph}	15/25 (60%)	2/21 (10%)	6,30 [1,62; 24,46]	NNT = 2 [2; 4]	bd	S	
50% poprawa w skali UAS									
4	4	1 ^{ph}	20/25 (80%)	5/21 (24%)	3,36 [1,53; 7,40]	NNT = 2 [2; 4]	bd	S	
Odsetek pacjentów z MID w ISS dla porównania OMA vs PLC (MID oznacza redukcję w skali ISS o ≥5)									
Dawka 150 mg OMA									
12	12	2	102/162 (63%)	67/159 (42%)	1,48 [1,20; 1,84]	5 [4; 10]	0,75	W	
Dawka 300 mg OMA									
12	12	3	299/412 (73%)	100/242 (41%)	1,80 [1,52; 2,12]	4 [3; 4]	0,50	W	
Odsetek pacjentów z całkowitym brakiem błęki pokrzywkowych									
Dawka 150 mg OMA									
12	12	1	19/82 (23%)	8/79 (10%)	2,29 [1,06; 4,92]	8 [5; 58]	bd	W	
Dawka 300 mg OMA									
12	12	1	42/79 (53%)	8/79 (10%)	5,25 [2,64; 10,45]	3 [2; 4]	bd	S	
Odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym									
Dawka 150 mg OMA									
12	12	2	23/144 (16%)	39/143 (27%)	0,59 [0,37; 0,93]	NNT = 9 [5; 54]	0,89	W	
24	24	1	5/55 (9%)	6/54 (11%)	0,82 [0,27; 2,52]	RD = -0,02 [-0,13; 0,09]	bd	S	
Dawka 300 mg OMA									
12	12	2	14/151 (9%)	39/143 (27%)	0,34 [0,19; 0,60]	6 [4; 11]	0,22	S	
23–24	23–24	2	38/319 (12%)	27/137 (20%)	0,54 [0,35; 0,85]	11 [6; 58]	0,68	S	
Utrata z badania									
Dawka 150 mg OMA									
Utrata z badania ogółem									
28	12	1	9/83 (11%)	5/79 (6%)	1,71 [0,60; 4,89]	RD = 0,05 [-0,04; 0,13]	bd	S	
40	24	1	16/80 (20%)	15/80 (19%)	1,07 [0,57; 2,01]	RD = 0,01 [-0,11; 0,13]	bd	S	

Utrata z powodu progresji choroby/braku skuteczności									
28	12	1	3/83 (4%)	0/79 (0%)	6,67 [0,35; 127,03]	RD = 0,04 [-0,01; 0,08]	bd	S	
40	24	1	6/80 (8%)	10/80 (13%)	0,60 [0,23; 1,57]	RD = -0,05 [-0,14; 0,04]	bd	S	
Utrata z powodu AE									
28	12	1	1/83 (1%)	1/79 (1%)	RR = 0,95 [0,06; 14,96]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd	S	
40	24	1	1/80 (1%)	2/80 (3%)	RR = 0,50 [0,05; 5,40]	RD = -0,01 [-0,05; 0,03]	bd	S	
Dawka 300 mg OMA									
Utrata z badania ogółem									
4	4	1	2/25 (8%)	1/21 (5%)	1,01 [0,55; 1,85]	RD = 0,00 [-0,29; 0,29]	bd	S	
16	4	1	2/25 (8%)	6/21 (29%)	1,49 [0,73; 3,04]	RD = 0,17 [-0,12; 0,46]	bd	S	
28	12	1	12/79 (15%)	5/79 (6%)	2,40 [0,89; 6,50]	RD = 0,09 [-0,01; 0,18]	bd	S	
40	24	2	40/333 (12%)	33/164 (20%)	0,62 [0,40; 0,94]	NNT = 13 [7; 224]	0,35	S	
Utrata z powodu progresji choroby/braku skuteczności									
4	4	1	1/25 (4%)	1/21 (5%)	0,84 [0,06; 12,63]	RD = -0,01 [-0,13; 0,11]	bd	S	
16	4	1	1/25 (4%)	3/21 (14%)	0,28 [0,03; 2,50]	RD = -0,10 [-0,27; 0,07]	bd	S	
28	12	1	6/79 (8%)	0/79 (0%)	13,00 [0,74; 226,93]	NNH = 13 [7; 77]	bd	S	
40	24	2	16/333 (5%)	18/164 (11%)	0,47 [0,24; 0,93]	NNT = 18 [10; 475]	0,91	S	
Utrata z powodu AE									
4	4	1	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x	
16	4	1	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x	
28	12	1	1/79 (1%)	1/79 (1%)	1,00 [0,06; 15,71]	RD = 0,00 [-0,03; 0,03]	bd	S	
40	24	2	4/333 (1%)	3/164 (2%)	0,71 [0,14; 3,55]	RD = -0,005 [-0,03; 0,02]	0,67	S	

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI; ph – analiza *post-hoc*

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Punkt końcowy w badaniu brzmiał dokładnie: „100-procentowa poprawa w skali UAS7”.

Metaanaliza 2 badań RCT wykazała istotną przewagę OMA w dawce 150 mg nad PLC w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie (UAS7 = 0) oraz odsetka pacjentów ze zmniejszeniem objawów (UAS7 ≤ 6) po 12 tyg. terapii. Natomiast istotnych statystycznie różnic nie stwierdzono po 24 tyg. terapii oraz takim samym okresie leczenia, 16 tyg. po zakończeniu terapii (wyniki cząstkowe z 2 RCT). W ramieniu OMA 300 mg znamienne statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej był odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie objawów CSU (UAS ≤ 6) oraz odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite ustąpienie objawów CSU (UAS7 = 0) zarówno po 12 tyg. (metaanaliza 3 RCT), jak i po 24 tyg. leczenia (1 RCT). W zakresie powyższych punktów końcowych nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 16 tyg. od zakończenia 24-tygodniowej terapii. Dodatkowo, zgodnie z wykonaną w ramach badania MYSTIQUE analizą *post-hoc* 4-tygodniowy okres leczenia OMA 300 mg umożliwił uzyskanie całkowitej poprawy u 36% chorych, podczas gdy w ramieniu PLC żaden pacjent nie uzyskał całkowitej poprawy. W tej samej pracy wykazano, że w grupie pacjentów otrzymujących 300 mg OMA istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej był odsetek pacjentów uzyskujących 90% (40% vs 5% pacjentów), 75% (60% vs 10%) i 50% zmniejszenie objawów (80% vs 24%). W zakresie oceny wpływu terapii na nasilenie świądu wykazano, że 12-tygodniowa terapia z zastosowaniem OMA zarówno w dawce 150 mg (metaanaliza 2 RCT), jak i 300 mg (metaanaliza 3 RCT) w porównaniu z PLC przyczyniła się do znamienego zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących MID w ISS, (redukcja ISS o ≥5 pkt). Ponadto, po 12 tyg. terapii znamienne większa liczba chorych z obu ramion OMA, tj. 150 mg (1 RCT) i 300 mg (1 RCT), w porównaniu z grupą kontrolną była całkowicie wolna od bąbli pokrzywkowych,

odpowiednio 23% vs 10% i 53% vs 10%. Skumulowane wyniki 2 badań RCT wskazują, że w ramieniu OMA 150 mg odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym po 12 tyg. leczenia był znamienne niższy niż w grupie PLC. Z kolei, po 24-tygodniowym okresie leczenia różnica pomiędzy porównywanymi grupami nie była już istotna statystycznie. W przypadku wyższej dawki OMA, istotnie niższy odsetek chorych z obrzękiem naczynioruchowym zaobserwowano zarówno po 12 tyg., jak i po 23–24 tyg. terapii. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami OMA 150 mg oraz PLC odnośnie utraty z badania ogółem, utraty z powodu progresji choroby / braku skuteczności oraz utraty z powodu AE. Podobnie, zbliżone wartości otrzymano dla porównania OMA 300 mg vs PLC odnośnie utraty z badania ogółem oraz utraty z powodu AE. Wyjątkiem był jedynie 40-tygodniowy okres obserwacji obejmujący 24-tygodniową aktywną terapię, w którym to wykazano mniejsze ryzyko ogólnej utraty z badania w grupie OMA 300 mg niż w ramieniu PLC (skumulowane wyniki 2. badań RCT). Natomiast w zakresie utraty z badania z powodu progresji choroby / braku skuteczności terapii wyniki z pojedynczych RCT wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami po 4-tygodniowym, a także po 16-tygodniowym okresie obserwacji obejmującym 4-tygodniowe leczenie. Po 40-tygodniowym okresie trwania badania pacjenci stosujący OMA 300 mg w odniesieniu do pacjentów z grupy PLC mieli znamienne niższe ryzyko utraty z badania z powodu progresji choroby / braku skuteczności terapii. Na niekorzyść ocenianej technologii (OMA 300 mg) wobec PLC wskazały wyniki w zakresie odsetka pacjentów zaprzestających stosowania terapii z powodu braku skuteczności raportowane po 28 tyg. obserwacji (w tym 12 tyg. stosowania interwencji) - 8% vs 0%.

Populacja chorych z dostępnych RCT jest szersza niż wnioskowana, gdyż obejmuje pacjentów z CSU trwającą krócej niż rok, niezależnie od występowania obrzęku naczynioruchowego w momencie kwalifikacji do badań (brak danych nt. występowania tego obrzęku w przeciągu 12 mies. przed włączeniem do badań), o wartości początkowej UAS7 wynoszącej średnio od 16 do 31,3 w zależności od badania i grupy. W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił wyniki analiz w subpopulacjach wyodrębnionych w ramach analiz przeprowadzonych w badaniach ASTERIA I, ASTERIA II oraz GLACIAL.. Wyniki tych analiz przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Zmiana w ISS względem wartości wyjściowej w porównaniu OMA vs PLC wg podgrup.

Podgrupa	Badanie	OB/OI [tyg.]	N	Różnica LSM [95%CI]
Dawka 150 mg OMA				
<i>Występowanie obrzęku naczynioruchowego w momencie włączenia do badania</i>				
TAK	ASTERIA I	12/12	82	-1,93 [-4,30; 0,44]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	150	-1,94 [-3,78; -0,09]
NIE	ASTERIA I	12/12	78	-3,51 [-6,16; -0,86]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	171	-3,95 [-5,69; -2,22]
Wartość p dla interakcji				0,120
<i>Czas trwania CSU (do momentu włączenia do badania)</i>				
≤1 rok	ASTERIA I	12/12	27	-2,59 [-6,18; 1,01]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	58	-1,44 [-4,62; 1,74]
2–10 lat	ASTERIA I	12/12	70	-3,14 [-5,75; -0,52]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	135	-3,36 [-5,25; -1,47]
>10 lat	ASTERIA I	12/12	36	-2,66 [-7,24; 1,92]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	72	-3,02 [-6,14; 0,10]
Wartość p dla interakcji				0,594
<i>Wartość początkowa wskaźnika UAS7^c</i>				
< mediana początkowej wartości wskaźnika UAS7	ASTERIA I	12/12	81	-3,39 [-5,59; -1,19]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	152	-2,37 [-4,04; -0,70]
≥ mediana początkowej wartości wskaźnika UAS7	ASTERIA I	12/12	79	-2,81 [-5,72; 0,10]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	169	-3,78 [-5,67; -1,88]

Podgrupa	Badanie	OB/OI [tyg.]	N	Różnica LSM [95%CI]
Wartość p dla interakcji				0,275
Dawka 300 mg OMA				
Występowanie obrzęku naczynioruchowego w momencie włączenia do badania				
TAK	ASTERIA I	12/12	78	-6,48 [-9,00; -3,96]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	140	-6,27 [-8,08; -4,46]
	GLACIAL	12/12	178	-4,23 [-6,28; -2,18]
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	318	WMD = -5,38 [-6,73; -4,02]
NIE	ASTERIA I	12/12	83	-4,98 [-7,41; -2,55]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	179	-4,49 [-6,09; -2,88]
	GLACIAL	12/12	157	-5,12 [-7,17; -3,06]
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	336	WMD = -4,73 [-5,99; -3,46]
Wartość p dla interakcji				0,494
Czas trwania CSU (do momentu włączenia do badania)				
≤1 rok	ASTERIA I	12/12	31	-6,74 [-10,8; -2,68]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	66	-4,97 [-7,70; -2,25]
	GLACIAL	12/12	59	-2,86 [-7,39; 1,67]
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	125	WMD = -4,41 [-6,74; -2,07]
2–10 lat	ASTERIA I	12/12	67	-5,16 [-7,86; -2,47]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	128	-5,69 [-7,55; -3,83]
	GLACIAL	12/12	146	-5,61 [-7,72; -3,50]
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	274	WMD = -5,66 [-7,05; -4,26]
>10 lat	ASTERIA I	12/12	32	-4,01 [-8,21; 0,19]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	66	-4,15 [-6,94; -1,35]
	GLACIAL	12/12	79	-3,56 [-6,45; -0,67]
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	145	WMD = -3,86 [-5,87; -1,86]
Wartość p dla interakcji				0,311
Wartość początkowa wskaźnika UAS7^b				
< mediana początkowej wartości wskaźnika UAS7	ASTERIA I	12/12	78	-5,61 [-7,70; -3,53]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	157	-4,44 [-6,05; -2,83]
	GLACIAL	12/12	164	-5,37 [-7,02; -3,73]
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	321	WMD = -4,90 [-6,05; -3,74]
≥ mediana początkowej wartości wskaźnika UAS7	ASTERIA I	12/12	83	-5,98 [-8,64; -3,32]
	ASTERIA I + II ^a	12/12	162	-6,38 [-8,16; -4,60]
	GLACIAL	12/12	171	-3,35 [-5,80; -0,90]
	METAANALIZA ASTERIA I + II + GLACIAL	12/12	333	WMD = -5,33 [-6,77; -3,89]
Wartość p dla interakcji				0,649

LSM – *least squares mean*

a) Analiza opublikowana w Raporcie EMA dotyczącym oceny leku Xolair w terapii pokrzywki. [192]

b) Wartości median pochodzą z Raportu EMA dotyczącego oceny leku Xolair w terapii pokrzywki. [192]: ASTERIA I: mediana początkowego UAS7 = 31,5 w obu grupach; ASTERIA II: mediana początkowego UAS7 = 29 (OMA) i 32 (PLC); GLACIAL: mediana początkowego UAS7 = 32 (OMA) i 30 (PLC).

c) Wartości median pochodzą z Raportu EMA dotyczącego oceny leku Xolair w terapii pokrzywki. [1]; ASTERIA I: mediana początkowego UAS7 = 30,8 (OMA) i 31,5 (PLC); ASTERIA II: mediana początkowego UAS7 = 31 (OMA) i 32 (PLC).

Wyniki analizy w podgrupach wykazały, że 12-tygodniowy okres leczenia OMA w dawce 150 mg w porównaniu z PLC przyczynił się do znamiennej wyższej redukcji objawów świądu ocenianych w skali ISS u pacjentów biorących udział w badaniach ASTERIA I i/lub ASTERIA II niezależnie od występowania obrzęku naczynioruchowego w momencie kwalifikacji do badania oraz wartości początkowej wskaźnika UAS7. Wyjątek stanowiły wyniki próby klinicznej ASTERIA I odnoszące się do podgrupy pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w momencie włączenia do badania oraz do podgrupy większej lub równej mediany początkowej wartości wskaźnika UAS7, dla których nie stwierdzono istotności statystycznej, chociaż numerycznie wyższą poprawę w obu przypadkach odnotowano po stronie OMA. Jak wskazuje analiza w zakresie podgrup wydzielonych ze względu na czas trwania CSU, znamienność statystyczną uzyskano jedynie w podgrupie chorych poddanych terapii przez 2–10 lat, przy czym wielkość efektu zdrowotnego pomiędzy podgrupami nie różniły się istotnie statystycznie (p dla interakcji $>0,05$). Niemalże wszystkie wyniki cząstkowe 3. badań RCT (ASTERIA I i II, GLACIAL) oraz ich metaanalizy wskazały, że 12-tyg. terapia OMA 300 mg vs PLC skutkuje istotnie wyższą redukcją objawów świądu ocenianych w skali ISS u pacjentów biorących udział w badaniach niezależnie od występowania obrzęku naczynioruchowego w momencie kwalifikacji do badania, czasu trwania CSU i wartości początkowej UAS7. Brak statystycznie znamiennych różnic wykazano jedynie dla wyniku próby GLACIAL odnoszącego się do CSU trwającej maksymalnie rok czasu do momentu włączenia do badania oraz dla wyniku próby ASTERIA I obejmującego podgrupę pacjentów z CSU trwającą powyżej 10 lat przed włączeniem do próby klinicznej; różnice pomiędzy podgrupami w wielkości efektu zdrowotnego nie różniły się istotnie statystycznie (p dla interakcji $>0,05$).

Cyklosporyna

Skuteczność CsA w porównaniu z PLC (obie interwencje skojarzone z BSC) w leczeniu CSU oceniano w 2. badaniach RCT: Grattan 2000 i Vena 2006. Wyniki analizy skuteczności w zakresie zmiennych dychotomicznych oraz ciągłych zamieszczono poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 17. Wyniki AKL dla porównania CsA vs PLC w zakresie zmiennych ciągłych.

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OI [tyg.]	Liczebność próby		Różnica pomiędzy grupami	p ^a	G
			CSA	PLC			
Zmiana w nasileniu objawów CSU dla porównania CsA vs PLC							
Zmiana w UAS7	4	4	20	10	MD = -10,40 [-17,62; -3,18]	0,005	S
Zmiana w VAS	4	4	20	10	MD = -2,30 [-4,20; -0,40]	0,026	S
Procentowa zmiana w skali nasilenia objawów pokrzywki (severity score)	8 ^c	8 ^c	64	35	62,3% vs 23,3%	bd^d	x
	16	16	31	35	52,9% vs 25%	<0,01	x
	24	16	31	35	41,7% vs 30,2%	>0,05	x
Zmiana w nasileniu świądu dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000)							
Zmiana w skali nasilenia świądu/dzień (score for itch number)	4	4	20	10	MD = -0,8	bd	x
Wpływ terapii na liczbę bąbli pokrzywkowych dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000)							
Zmiana w skali występowania bąbli pokrzywkowych/dzień (score for weal number)	4	4	20	10	MD = -1,2	bd	x

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Wartości odczytane z wykresu.

c) W badaniu występowały dwie grupy badane CsA (8 tyg.), a następnie PLC (8 tyg.) oraz CsA (16 tyg.). W przypadku wyników dla 8-tyg. stosowania terapii wynik przedstawiono jako średnią ważoną obu grup.

d) Po 8 tygodniach stosowania terapii wartość p względem wartości wyjściowej w przypadku CsA (16 tyg.) wyniosła 0,03, a CsA (8 tyg.) 0,02.

CsA w porównaniu z PLC istotnie bardziej zmniejsza nasilenie objawów CSU w skalach UAS7 oraz VAS po 4 tygodniach terapii, a także wykazuje znamienne wyższą procentową zmianę w skali nasilenia objawów pokrzywki (severity score) po 8 i 16 tygodniach leczenia, natomiast po 8 tyg. od momentu przerwania terapii różnica pomiędzy CsA i PLC uległa zmniejszeniu i nie była już istotna statystycznie. W próbie klinicznej Grattan 2000 wykazano przewagę CsA wobec PLC w odniesieniu do zmiany w skali nasilenia świądu na dzień (score for itch numer), jednakże w publikacji nie podano informacji na temat istotności statystycznej otrzymanej różnicy. Podobnie, w tej samej pracy wynik w zakresie zmiany w skali występowania bąbli pokrzywkowych/dzień (score for weal number) wskazuje na korzyść CsA względem PLC, przy czym nie podano informacji dotyczących znamienności statystycznej dla odnotowanej różnicy.

Tabela 18. Wyniki AKL dla porównania CsA vs PLC w zakresie zmiennych dychotomicznych

OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	RB/RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p ^a	G
		n/N (%)	n/N (%)				
Odpowiedź na leczenie (redukcja w UAS7 >25%) dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000)							
4	4	8/19 (42%)	0/10 (0%)	RB = 9,35 [0,59; 147,09]	NNT = 3 [2; 7] ^p	<0,05	S
Stosowanie leczenia doraźnego dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006)							
24	8	14/33 (42,4%)	11/35 (31%)	RR = 1,35 [0,72; 2,54]	RD = 0,11 [-0,12; 0,34]	>0,05	S
24	16	6/31 (19,4%)	11/35 (31%)	RR = 0,62 [0,26; 1,47]	RD = -0,12 [-0,33; 0,09]	>0,05	S
Utrata z badania dla porównania CsA vs PLC (Grattan 2000, Vena 2006)							
Utrata z badania ogółem (Grattan 2000)							
4	4	1/20 (5%)	0/10 (0%)	RR = 1,57 [0,07; 35,46]	RD = 0,05 [-0,13; 0,23]	bd	S
Utrata z badania ogółem (Vena 2006)							
16	16	7/31 (23%)	17/35 (49%)	RR = 0,46 [0,22; 0,97]	NNT = 4 [3; 27]	bd	S
16	8	12/33 (36%)	17/35 (49%)	RR = 0,75 [0,43; 1,32]	RD = -0,12 [-0,36; 0,11]	bd	S
24	16	8/31 (26%)	17/35 (49%)	RR = 0,53 [0,27; 1,06]	NNT = 5 [3; 666]	bd	S
24	8	13/33 (40%)	17/35 (49%)	RR = 0,81 [0,47; 1,40]	RD = -0,09 [-0,33; 0,14]	bd	S
Utrata z powodu braku skuteczności (Vena 2006)							
16	16	2/31 (6%)	11/35 (31%)	RR = 0,21 [0,05; 0,86]	NNT = 4 [3; 14]	bd	S
16	8	7/33 (21%)	11/35 (31%)	RR = 0,67 [0,30; 1,53]	RD = -0,10 [-0,31; 0,11]	bd	S
24	16	3/31 (9%)	11/35 (31%)	RR = 0,31 [0,09; 1,004]	NNT = 5 [3; 32]	bd	S
24	8	8/33 (24%)	11/35 (31%)	RR = 0,77 [0,35; 1,68]	RD = -0,07 [-0,28; 0,14]	bd	S
Utrata z powodu AE (Vena 2006)							
16, 24 ^c	16	2/31 (6%)	0/35 (0%)	RR = 5,63 [0,28; 112,84]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]	bd	S
16, 24 ^c	8	2/33 (6%)	0/35 (0%)	RR = 5,29 [0,26; 106,33]	RD = 0,06 [-0,04; 0,16]	bd	S
16, 24 ^c	16	2/31 (6%)	0/35 (0%)	RR = 5,63 [0,28; 112,84]	RD = 0,06 [-0,04; 0,17]	bd	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p (względem wartości wyjściowej) raportowana przez autorów badania.

b) Obliczenia własne, wynik z publikacji: NNT = 2,4 [1,6; 5,0], po przybliżeniu NNT = 3 [2; 5].

c) Wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego zarówno 16 tyg., jak i 24 tyg.

W próbie klinicznej Grattan 2000 w zakresie odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako redukcja wyniku w skali UAS7 o ponad 25% względem wartości wyjściowej, odnotowano istotną przewagę CsA nad PLC (42% vs 0%) - różnica osiągnęła istotność statystyczną zarówno w analizie przeprowadzonej przez autorów publikacji ($p < 0,05$), jak również w teście statystycznym dla parametru bezwzględnej. Wyniki badania Vena 2006 wskazały na zbliżoną wartość między porównywanymi interwencjami w zakresie odsetka pacjentów stosujących terapię doraźną po 24-tygodniowym okresie obserwacji, obejmującym aktywne leczenie przez 8 tyg. lub 16 tyg. W próbie klinicznej Grattan 2000 utratę z badania ogółem raportowano jedynie dla 4-tyg. okresu leczenia i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic (1 pacjent w grupie CsA, 0 pacjentów w grupie kontrolnej). W badaniu Vena 2006 po 16 tyg. terapii w ramieniu CsA niższe było ryzyko utraty z badania ogółem oraz utraty z powodu braku skuteczności terapii, przy braku znamienych statystycznie różnic pod względem ryzyka utraty z badania z powodu AE. W tej samej grupie pacjentów po 8 tyg. od momentu zaprzestania terapii różnica pomiędzy grupami w zakresie utraty z powodu braku skuteczności uległa zmniejszeniu i utrzymała znamienność statystyczną wyłącznie w odniesieniu do parametru bezwzględnej. W omawianej pracy wszystkie wyniki dotyczące utraty z badania dla okresu leczenia wynoszącego 8 tyg. były zbliżone dla porównywanych interwencji i nie uzyskały istotności statystycznej.

Tabela 19. Szansa uzyskania poprawy w ustąpieniu objawów pokrzywki (SGA of relief) dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006)

Grupa badana (leczenie CsA)	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	p ^a	G
			OR	OR		
CsA (16 tyg.)	8	8	3,2	1,1	0,01	x
CsA (8 tyg.)	8	8	3,9	1,1	0,02	x
CsA (16 tyg.)	16	16	2,3	1,5	>0,05	x
CsA (8 tyg.)	16	8	1,5	1,5	>0,05	x
CsA (16 tyg.)	24	16	1,7	1,7	>0,05	x
CsA (8 tyg.)	24	8	0,9	1,7	>0,05	x

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

Jak udokumentowano w próbie klinicznej Vena 2006, pacjenci z grupy otrzymującej CsA przez 8 tyg., w porównaniu z chorymi z ramienia PLC, mieli istotnie wyższą szansę ustąpienia objawów pokrzywki, czego nie wykazano w ramieniu przyjmującym CsA przez 16 tygodni, a także po 8 i 16 tyg. od momentu zaprzestaniu stosowania CsA.

W tej samej publikacji dokonano porównania CsA vs PLC w odniesieniu do zmiany jakości życia mierzonej skalą DLQI. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Procentowa poprawa w jakości życia dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA		PLC		p ^a	G
			N	Zmiana (%)	N	Zmiana (%)		
Zmiana w DLQI	8 ^b	8 ^b	64	63,1%	35	26,1%	bd^p	x
	16	16	31	63,9%	35	33,9%	0,05	x
	24	16	31	62,2%	35	34,6%	>0,05	x

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

b) Po 16 tygodniach stosowania terapii wartość p względem wartości wyjściowej w przypadku CsA (16 tyg.) wynosiło 0,03, a CsA (8 tyg.) 0,008.

Stosowanie CsA w porównaniu z PLC znamienne statystycznie przyczyniło się do poprawy jakości życia chorych zarówno po 8, jak i po 16 tyg. leczenia (wartość p na granicy istotności statystycznej). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 8 tyg. od zaprzestania 16-tyg. leczenia.

Zestawienie wyników OMA i CsA

Ze względu na różnice pomiędzy badaniami dla OMA i CsA w zakresie długości okresu leczenia, charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz liczebności próby, porównanie pośrednie zostało przeprowadzone w sposób opisowy. W poniższej tabeli zestawiono wyniki badań dla porównania trzech interwencji, tj. OMA 300 mg, OMA 150 mg i CsA, z PLC (wszystkie w skojarzeniu z BSC), wraz z uwzględnieniem okresu terapii.

Tabela 21. Zestawienie wyników analizy klinicznej dla porównania OMA vs PLC oraz CsA vs PLC u pacjentów z CIU.

Punkt końcowy	OI	OMA 300 mg vs PLC			OMA 150 mg vs PLC			CsA vs PLC		
		N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga
Wpływ na nasilenie objawów pokrzywki										
Zmiana w UAS7	4	46	MD = -13,02 [-19,44; -6,60]	OMA	x	x	x	30	MD = -10,40 [-17,62; -3,18]	CsA
	12	624	WMD = -11,38 [-13,36; -9,40]	OMA	321	WMD = -6,96 [-9,65; -4,26]	OMA	x	x	x
	24	496	WMD = -10,33 [-12,68; -7,98]	OMA	160	MD = -2,48 [-6,49; 1,53]	Brak różnic	x	x	x
Zmiana w skali VAS (ogólna ocena nasilenia pokrzywki)	4	x	x	x	x	x	x	30	MD = -2,30 [-4,20; -0,40]	CsA
Procentowa poprawa w skali nasilenia objawów (severity score) względem wartości wyjściowej	8	x	x	x	x	x	x	99	62,3% vs 23,3%	CsA
	12	x	x	x	x	x	x	66	52,9% vs 25%	x
Ogólna ocena szansy na uzyskanie poprawy w całkowitej ocenie podmiotowej (SGA of relief)	8	x	x	x	x	x	x	68/66	OR:3,2 vs 1,1 / 3,9 vs 1,1 ^a	CsA
	16	x	x	x	x	x	x	99	OR: 2,3 vs 1,5	Brak różnic
Czas do uzyskania MID w ocenie UAS7 [tygodnie]	12	133	HR = 2,69 [1,86; 3,90]	OMA	123	HR = 1,67 [1,15; 2,44]	OMA	x	x	x
Odsetek pacjentów z poprawą o 90% w skali UAS7	4	46	RB = 8,40 [1,17; 60,36] (post-hoc)	OMA	x	x	x	x	x	x
Odsetek pacjentów poprawą o 75% w skali UAS7	4	46	RB = 6,30 [1,62; 24,46] (post-hoc)	OMA	x	x	x	x	x	x
Odsetek pacjentów z poprawą o 50% w skali UAS7	4	46	RB = 3,36 [1,53; 7,40] (post-hoc)	OMA	x	x	x	x	x	x
Odsetek pacjentów z UAS7	12	654	RB = 4,07 [2,92; 5,68]	OMA	321	RB = 2,73 [1,81; 4,12]	OMA	x	x	x

Punkt końcowy	OI	OMA 300 mg vs PLC			OMA 150 mg vs PLC			CsA vs PLC		
		N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga
≤6	24	161	RB = 2,47 [1,63; 3,74]	OMA	160	RB = 1,45 [0,90; 2,34]	Brak różnic	x	x	x
Odpowiedź na leczenie (brak świądu i pokrzywki, wynik w skali UAS7 = 0)	4	46	RB = 16,08 [0,99; 260,85] (post-hoc)	Brak różnic	x	x	x	x	x	x
	12	654	RB = 6,21 [3,68; 10,48]	OMA	321	RB = 2,68 [1,39; 5,18]	OMA	x	x	x
	24	161	RB = 3,85 [2,07; 7,18]	OMA	160	RB = 1,60 [0,77; 3,31]	Brak różnic	x	x	x
Odpowiedź na leczenie (redukcja UAS7 <25% względem wartości wyjściowej)	4	x	x	x	x	x	x	30	RB = 9,35 [0,59; 147,09]	Brak różnic
Wpływ na nasilenie świądu										
Zmiana ISS względem wartości wyjściowej	4	46	MD = -5,77 [-9,01; -2,53]	OMA	x	x	x	30	x	x
	12	654	WMD = -4,97 [-5,91; -4,02]	OMA	321	WMD = -3,02 [-4,30; -1,73]	OMA	x	x	x
	24	496	WMD = -4,53 [-5,67; -3,40]	x	160	MD = -1,06 [-2,96; 0,84]	Brak różnic	x	x	x
Zmiana w skali nasilenia świądu (score for itch number)	4	46	x	x	x	x	x	30	MD = -0,8	x
Czas do uzyskania MID w ocenie ISS [tygodnie]	12	335/ 161/ 158 ^b	HR = 1,99 [1,47; 2,68] / 2,34 [1,63; 3,36] / 2,1 [1,5; 3,0]	OMA	123/ 161 ^b	HR = 1,49 [1,04; 2,14] / 1,6 [1,1; 2,3]	OMA	x	x	x
Odsetek pacjentów, który uzyskał MID w ISS	12	654	RB = 1,80 [1,52; 2,12]	OMA	321	RB = 1,48 [1,20; 1,84]	OMA	x	x	x
Wpływ na liczbę i wielkość bąbli pokrzywkowych										
Zmiana w skali dla liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień (hives score)	4	46	MD = -7,25 [-10,70; -3,80]	OMA	x	x	x	30	x	x
	12	654	WMD = -6,47 [-7,60; -5,34]	OMA	321	WMD = -4,00 [-5,51; -2,49]	OMA	x	x	x
	24	161	MD = -5,96 [-8,21; -3,71]	OMA	160	MD = -1,43 [-3,68; 0,82]	Brak różnic	x	x	x
Zmiana w skali występowania bąbli pokrzywkowych/dzień (score for weal number)	4	46	x	x	x	x	x	30	MD = -1,2	x
Odsetek pacjentów z całkowitym brakiem bąbli	12	158	RB = 5,25 [2,64; 10,45]	OMA	161	RB = 2,29 [1,06; 4,92]	OMA	x	x	x

Punkt końcowy	OI	OMA 300 mg vs PLC			OMA 150 mg vs PLC			CsA vs PLC		
		N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga
pokrzywkowych										
Tygodniowa zmiana w skali dla wielkości największego bąbla pokrzywkowego względem wartości wyjściowej	12	654	WMD = -6,08 [-7,09; -5,08]	OMA	321	WMD = -3,41 [-4,75; -2,06]	OMA	x	x	x
	24	161	MD = -5,49 [-7,60; -3,38]	OMA	160	MD = -1,56 [-3,67; 0,55]	Brak różnic	x	x	x
Stosowanie terapii doraźnej										
Zmiana w tygodniowym stosowaniu leczenia doraźnego (liczba tabletek)	4	46	MD = -0,01 [-2,78; 2,75]	Brak różnic	x	x	x	x	x	x
	12	335	MD = -1,20 [-2,64; 0,24]	Brak różnic	x	x	x	x	x	x
Wpływ na występowanie obrzęku naczynioruchowego										
Odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym	12	294	RR = 0,34 [0,19; 0,60]	OMA	287	RR = 0,59 [0,37; 0,93]	OMA	x	x	x
	24	456	RR = 0,54 [0,35; 0,85] ^c	OMA	109	RR = 0,82 [0,27; 2,52]	Brak różnic	x	x	x
Średnia liczba dni z obrzękiem naczynioruchowym/tydzień	12	161	MD = -0,43 [-0,84; -0,02]	OMA	126	MD = -0,18 [-0,72; 0,36]	Brak różnic	x	x	x
	24	161	MD = -0,06 [-0,35; 0,23]	Brak różnic	109	MD = -0,03 [-0,36; 0,30]	Brak różnic	x	x	x
Odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego	12 ^d	590	WMD = 5,81 [2,82; 8,81]	OMA	297	WMD = 1,76 [-2,53; 6,04]	Brak różnic	x	x	x
Jakość życia										
Zmiana w CU-Q2OL względem wartości wyjściowej	12	496	WMD = -12,03 [-16,02; -8,03]	OMA	160	MD = -3,40 [-9,34; 2,54]	Brak różnic	x	x	x
	24	335	MD = -14,60 [-19,70; -9,50] ^e	OMA	x	x	x	x	x	x
OMA: Zmiana w DLQI względem wartości wyjściowej CsA: Procentowa poprawa w DLQI względem wartości wyjściowej	8	x	x	x	x	x	x	99	63,1% vs 26,1%	x
	12	572	WMD = -4,30 [-5,56; -3,04]	OMA	286	WMD = -2,04 [-3,60; -0,49]	OMA	x	x	x
	16	x	x	x	x	x	x	66	63,9% vs 33,9%	CsA
Utrata z badania										
Utrata ogółem	4	46	RR = 1,01 [0,55; 1,85]	Brak różnic	x	x	x	30	RR = 1,57 [0,07; 35,46]	Brak różnic

Punkt końcowy	OI	OMA 300 mg vs PLC			OMA 150 mg vs PLC			CsA vs PLC		
		N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga
	16	x	x	x	x	x	x	66	RR = 0,46 [0,22; 0,97]	CsA
Utrata z powodu AE	4	46	0 vs 0	x	x	x	x	x	x	x
	16	x	x	x	x	x	x	66	RR = 5,63 [0,28; 112,84]	Brak różnic
Utrata z powodu progresji choroby/braku skuteczności	4	46	RR = 0,84 [0,06; 12,63]	Brak różnic	x	x	x	x	x	x
	16	x	x	x	x	x	x	66	RR = 0,21 [0,05; 0,86]	CsA
Utrata z powodu złego samopoczucia pacjenta i braku skuteczności	4	x	x	x	x	x	x	30	RR = 1,57 [0,07; 35,46]	Brak różnic

x – brak danych

a) Wynik (OR) dla grupy przyjmującej interwencję przez 8 tygodni / 16 tygodni; b) Mediany raportowane w GLACIAL / ASTERIA I / ASTERIA II; c) Ocena dokonana między 23. i 24. tygodniem badania; d) Ocena dokonana między 4. i 12. tygodniem badania; e) Różnica LSM (*least squares mean treatment difference*) raportowana przez autorów badania.

Z powyższego zestawienia wynika, iż zdecydowanie więcej znamienych klinicznie danych jest dla leczenia z zastosowaniem OMA (w szczególności dla OMA w dawce 300 mg). W zakresie istotnych z punktu widzenia założeń wnioskowanego programu lekowego punktów końcowych (zmiany w skalach UAS7 i DLQI) OMA w porównaniu z CsA oceniany był po dłuższych okresach interwencji (4, 12 i 24 tyg.); wpływ terapii CsA na zmianę w skali UAS7 oceniano jedynie po 4 tyg. leczenia, zaś wpływa na zmianę w skali DLQI - po 8 i 16 tyg. interwencji. W szczególności brakuje danych dla CsA odnoszących się do punktów końcowych w zakresie wpływu na nasilenie świądu oraz wpływu na liczbę i wielkość bąbli pokrzywkowych – parametrów o dużym znaczeniu klinicznym w ocenie odpowiedzi na leczenie CSU. Z drugiej strony, w próbach klinicznych nad CsA utratę pacjentów oceniano w 4 i 16 tyg. interwencji, zaś w przypadku OMA – tylko po 4 tyg. leczenia. Należy również podkreślić, że liczebność próby z badań nad OMA wyraźnie przewyższa populację uwzględnioną w badaniach nad CsA.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wśród badań włączonych do analizy nie odnotowano żadnych zgonów, zarówno w ramionach OMA, CsA, jak i PLC

Omalizumab

Bezpieczeństwo terapii OMA w porównaniu z PLC (obie interwencje skojarzone z BSC) w postępowaniu z CSU oceniano w 4 badaniach RCT: ASTERIA I (OMA w dawce 150 i 300 mg), ASTERIA II (150 i 300 mg), GLACIAL (300 mg) i MYSTIQUE (300 mg). Wyniki analizy występowania działań niepożądanych dla porównania OMA vs PLC zamieszczono poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 22. Wyniki szczegółowej analizy występowania działań niepożądanych dla porównania OMA vs PLC

OB [tyg.]	OI [tyg.]	RCT	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	p	G
			n/N (%)	n/N (%)				
Dawka 300 mg OMA								
AE ogółem								
4	4	1	12/25 (48%)	10/21 (48%)	1,01 [0,55; 1,85]	RD = 0,004 [-0,29; 0,29]	bd	S
24	24	2	210/333 (63%)	94/163 (58%)	1,05 [0,90; 1,23]	RD = 0,03 [-0,06; 0,12]	0,63	W
28	12	1	51/79 (65%)	48/79 (61%)	1,06 [0,83; 1,35]	RD = 0,04 [-0,11; 0,19]	bd	W
40	24	2	268/333 (80%)	118/163 (72%)	1,07 [0,96; 1,19]	RD = 0,05 [-0,03; 0,13]	0,96	W
AE uznane za związane z leczeniem								
28	12	1	7/79 (9%)	3/79 (4%)	2,33 [0,63; 8,70]	RD = 0,05 [-0,02; 0,13]	bd	S
40	24	2	42/333 (13%)	15/163 (9%)	1,60 [0,39; 6,46]	RD = 0,04 [-0,03; 0,10]	0,02	S
SAE ogółem								
4	4	1	0/25 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
12	4	1	1/25 (0%)	0/21 (0%)	2,63 [0,11; 61,05]	RD = 0,04 [-0,08; 0,17]	bd	S
28	12	1	5/79 (6%)	2/79 (3%)	2,50 [0,50; 12,51]	RD = 0,04 [-0,03; 0,10]	bd	S
24	24	2	7/333 (2%)	7/163 (4%)	0,44 [0,14; 1,37]	RD = -0,02 [-0,06; 0,01]	0,21	S
40	40	2	20/333 (6%)	10/163 (6%)	0,87 [0,39; 1,93]	RD = -0,01 [-0,05; 0,04]	0,25	S
SAE uznane za związane z leczeniem								
16	4	1	0/23 (0%)	0/21 (0%)	x	x	bd	x
24	24	1	0/81 (0%)	0/81 (0%)	x	x	bd	x
40	24	1	0/252 (0%)	0/252 (0%)	x	x	bd	x
Dawka 150 mg OMA								
AE ogółem								
24	24	1	60/87 (69%)	41/80 (51%)	1,35 [1,04; 1,74]	NNH = 5 [3; 32]	bd	W
28	12	1	59/88 (67%)	48/79 (61%)	1,10 [0,88; 1,39]	RD = 0,06 [-0,08; 0,21]	bd	W
40	24	1	72/87 (83%)	53/80 (66%)	1,25 [1,04; 1,50]	NNH = 6 [3; 28]	bd	W
AE uznane za związane z leczeniem								
28	12	1	8/88 (9%)	3/79 (4%)	2,39 [0,66; 8,71]	RD = 0,05 [-0,02; 0,13]	bd	S
40	24	1	9/87 (10%)	4/80 (5%)	2,07 [0,66; 6,46]	RD = 0,05 [-0,03; 0,13]	bd	S
SAE ogółem								

OB [tyg.]	OI [tyg.]	RCT	OMA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]	p	G
			n/N (%)	n/N (%)				
24	24	1	3/87 (3%)	4/80 (5%)	0,69 [0,16; 2,99]	RD = -0,02 [-0,08; 0,05]	bd	S
28	12	1	1/88 (1%)	2/79 (3%)	0,45 [0,04; 4,86]	RD = -0,01 [-0,06; 0,03]	bd	S
40	24	1	5/87 (6%)	5/80 (6%)	0,92 [0,28; 3,06]	RD = -0,01 [-0,08; 0,07]	bd	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

Zgodnie z powyższym, w ramieniu pacjentów stosujących OMA 150 mg stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia AE ogółem po 24 tyg. leczenia oraz po 16 tygodniach od zakończenia terapii – w grupie OMA odnotowano wyższe ryzyko bólu głowy, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz zaburzeń układu nerwowego. Nie zaobserwowano natomiast znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do AE związanych z leczeniem, a także w zakresie SAE raportowanych ogółem. Dla porównania OMA 300 mg vs PLC wyniki w zakresie częstości raportowanych AE ogółem, SAE ogółem, AE uznanych za związane z leczeniem oraz SAE uznanych za związane z leczeniem nie uzyskały istotności statystycznej. W ramieniu OMA 300 mg w porównaniu z grupą kontrolną statystycznie znamienne większe ryzyko działań niepożądanych odnotowano w zakresie wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych i układu moczowego w trakcie 40-tygodniowego okresu obserwacji w ramach badania GLACIAL.

Cyklosporyna A

Bezpieczeństwo terapii CsA w porównaniu z PLC (obie interwencje skojarzone z BSC) w leczeniu CSU oceniano w 2. badaniach RCT: Grattan 2000 i Vena 2006. Wyniki analizy w zakresie AE raportowanych ogółem zamieszczono poniżej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 23. AE ogółem dla porównania CsA vs PLC (Vena 2006).

Grupa badana	OB [tyg.]	OI [tyg.]	CsA	PLC	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	p ^a	G
			n/N (%)	n/N (%)				
CsA (16 tyg.)	24	16	20/31 (65%)	16/35 (46%)	1,41 [0,90; 2,20]	RD = 0,19 [-0,05; 0,42]	bd	S
CsA (8 tyg.)	24	8	24/33 (73%)	16/35 (46%)	1,59 [1,05; 2,41]	NNH = 3 [2; 21]	bd	S

Kolorem jasnoszarym oznaczano wyniki dla OB = OI, kolorem ciemnoszarym oznaczano wyniki dla OB > OI

G – GRADE: W – wysoki, S – średni, N – niski

a) Wartość p raportowana przez autorów badania; dla metaanaliz podawano p dla testu heterogeniczności.

W grupach stosujących CsA ryzyko wystąpienia AE ogółem było wyższe niż w grupie PLC, przy czym znamienność statystyczną uzyskał jedynie wynik w grupie pacjentów leczonych przez 8 tygodni. Przeprowadzona przez Wnioskodawcę szczegółowa analiza bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie poszczególnych AE i SAE.

Zestawienie wyników OMA i CsA

Tabela 24. Zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania OMA vs PLC oraz CsA vs PLC u pacjentów z CIU.

Punkt końcowy	OI	OMA 300 mg vs PLC			OMA 150 mg vs PLC			CsA vs PLC		
		N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga
Bezpieczeństwo terapii										
AE ogółem	4	46	RR = 1,01 [0,55; 1,85]	Brak różnic	x	x	x	x	x	x
	24	49	RR = 1,05 [0,90; 1,23]	Brak różnic	16	RR = 1,35 [1,04; 1,74]	PLC	x	x	x
SAE ogółem	4	46	0% vs 0%	x	x	x	x	x	x	x
	24	49	RR = 0,44 [0,14; 1,23]	Brak	16	RR = 0,69 [0,16; 2,86]	Brak	x	x	x

Punkt końcowy	OI	OMA 300 mg vs PLC			OMA 150 mg vs PLC			CsA vs PLC		
		N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga	N	Parametr	Przewaga
		6	1,37]	różnic	7	2,99]	różnic			
SAE uznane za związane z leczeniem	4	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	24	16 2	0% vs 0%	x	x	x	x	x	x	x
AE uznane za związane z leczeniem – brak danych obejmujących tylko okres interwencji										

x – brak danych

Jak wynika z powyższych danych, terapie OMA 150 mg oraz CsA w porównaniu z PLC zwiększyły ryzyko wystąpienia AE ogółem, podczas gdy stosowanie OMA w dawce 300 mg nie przyczyniło się do większego ryzyka wystąpienia AE/SAE ogółem oraz AE/SAE uznanych za związane z leczeniem. W interpretacji przedstawionych wyników należy uwzględnić fakt, że dla OMA 300 mg dostępne są 4 badania RCT, w tym 1 ukierunkowane na ocenę bezpieczeństwa i przeprowadzone na dużej próbie pacjentów, a dla OMA 150 mg i CsA tylko po 2 badania RCT. Ponadto, badania nad CSA charakteryzuje relatywnie krótki okres obserwacji, niewielka liczebność próby i brak ukierunkowania na analizę bezpieczeństwa.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca zidentyfikował 2 badania obserwacyjne, w których raportowano skuteczność i bezpieczeństwo OMA w dawce 150 mg i 300 mg. Kryteria włączenia odnalezionych badań nie wskazują jasno, czy badanie dotyczyło wyłącznie pacjentów z CSU o podłożu idiopatycznym, czy również dodatkowo uwzględniało chorych z CSU o znanej etiologii. W związku z tym, można założyć, że do badań włączono populację szerszą od docelowej. Poniżej przedstawiono ogólną charakterystykę zidentyfikowanych badań obserwacyjnych.

Tabela 25. Charakterystyka badań obserwacyjnych dla OMA stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w terapii CSU.

Publikacja	Typ badania	Populacja	Czas trwania CSU	N	Dawkowanie OMA
Armengot-Carbo 2013	retrospektywne	Pacjenci z CIU/CSU oporną na leczenie AH	1–22 lata (zakres)	8	300 mg/4 tyg. ^a
				6	150 mg/4 tyg. ^b
Rottem 2014	retrospektywne	Pacjenci z CSU oporną na leczenie m.in. AH1	4 lata (średnia)	13	300 mg/4 tyg. ^c
				30	150 mg/4 tyg.

a) 3 pacjentów rozpoczęło leczenie od dawki OMA 150 mg/4 tyg., dawkowanie zmieniono po 3 mies. terapii.

b) 1 pacjent rozpoczął leczenie od dawki OMA 150 mg/2 tyg., dawkowanie zmieniono po 3 mies. terapii.

c) 2 pacjentów rozpoczęło leczenie od dawki OMA 150 mg/4 tyg.

Dane z odnalezionych badań obserwacyjnych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa OMA w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w terapii CSU przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Wyniki badań obserwacyjnych dla OMA

Badanie	Metoda oceny odpowiedzi na leczenie (OB)	ORR	CR	PR	NR	Bezpieczeństwo
150 mg/4 tyg OMA						
Armengot-Carbo 2013	Ocena poziomu ustąpienia objawów pokrzywki oraz brak konieczności stosowania dodatkowego leczenia (6 mies.)	4/6 (67%)	4/6 (67%)	0/6 (0%)	x	Nudności raportowane u 1 pacjenta

Badanie	Metoda oceny odpowiedzi na leczenie (OB)	ORR	CR	PR	NR	Bezpieczeństwo
Rottem 2014	Ocena poziomu ustąpienia objawów pokrzywki oraz brak konieczności stosowania dodatkowego leczenia (bd)	24/30 (80%)	11/30 (37%)	13/30 (43%)	6/30 (20%) ^a	Osłabienie i kołatanie serca (podczas 2 h po 1. podaniu leku) raportowane u 1 pacjenta; kolejne dawki nie spowodowały wystąpienia ww objawów ^a
300 mg/4 tyg OMA						
Armengot-Carbo 2013	Ocena poziomu ustąpienia objawów pokrzywki oraz brak konieczności stosowania dodatkowego leczenia (6 mies.)	6/8 (75%)	4/8 (50%)	2/8 (25%)	x	Nudności raportowane u 1 pacjenta
Rottem 2014	Ocena poziomu ustąpienia objawów pokrzywki oraz brak konieczności stosowania dodatkowego leczenia (bd)	13/13 (100%)	10/13 (77%)	3/13 (23%)	0/13 (0%)	Osłabienie i kołatanie serca (podczas 2 h po 1. podaniu leku) raportowane u 1 pacjenta; kolejne dawki nie spowodowały wystąpienia ww objawów ^a

a) 1 przypadek AE w całej badanej populacji, nie podano jaką dawkę leku otrzymywał pacjent.

b) NR u 6/14 pacjentów, którzy otrzymali tylko jedną dawkę OMA 150 mg.

Stosowanie OMA w leczeniu CSU u większości chorych przyczyniło się do częściowej lub całkowitej odpowiedzi na terapię. Po podaniu OMA odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia nudności oraz osłabienia i kołatania serca. Wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych można uznać za zbieżne z wynikami badań RCT w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa OMA w dawce 150 i 300 mg w terapii CSU.

Analitycy Agencji zidentyfikowali artykuł Prescrire 2015, w którym krótko skomentowano skuteczność i bezpieczeństwo terapii OMA w leczeniu pacjentów z CSU. Autorzy publikacji zwrócili uwagę, że ocena skuteczności klinicznej OMA jest krótkookresowa, lek nie był porównywany z kortykosteroidami, a po 4 tyg. od momentu zaprzestania terapii OMA dochodzi do nawrotu objawów CSU. Podniesiono także kwestię słabo udokumentowanych zdarzeń niepożądanych. Dotychczas po podaniu OMA raportowano przypadki ostrej reakcji anafilaktycznej, zwiększone ryzyko infekcji, trombocytopenię, zaburzenia związane z układem sercowo-naczyniowym i, ewentualnie, ryzyko raka w perspektywie długookresowej. Ponadto, zwrócono uwagę na fakt, że zdarzenia niepożądane były częściej raportowane z w grupie OMA niż w grupie kontrolnej. Zdaniem autorów, dostępne badania kliniczne oceniające skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania OMA są zbyt małe i obejmują za krótki okres czasu, aby możliwe było określenie ryzyka rzadkich, acz poważnych, zdarzeń niepożądanych takich jak reakcja anafilaktyczna, nowotwór i zdarzenia sercowo-naczyniowe. W podsumowaniu zaznaczono, że OMA zapewnia przejściową redukcję objawów, a skuteczność tego leku po nieskutecznej terapii kortykosteroidami jest nieznaną. Raportowane zdarzenia niepożądane oraz niepewności związane ze stosowaniem OMA w dłuższym okresie czasu silnie podważają równoważny stosunek szkodliwości do korzyści. Ostrożność nakazuje stosowanie kortykosteroidów w minimalnej dawce umożliwiającej zmniejszenie objawów CSU.

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

1. W celu odnalezienia informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne przeszukano strony internetowe URPL, EMA, FDA i MHRA:

Na stronach FDA oraz MHRA zidentyfikowano następujące komunikaty dla pracowników służby zdrowia odnoszące się do OMA we wskazaniu „astma alergiczna”:

- zaleca się jak najszybsze ich zgłoszenie przypadków wystąpienia zatorowości/zakrzepicy tętniczej u pacjentów stosujących Xolair (luty 2011);
- zaleca się monitorowanie pacjentów po pewnym czasie od podania leku oraz przygotowanie personelu podającego lek na wypadek wystąpienia reakcji anafilaktycznej zagrażającej życiu z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego (lipiec 2007);

Odnaleziono również komunikat wydany przez FDA dotyczący uwzględnienia informacji w ulotce leku Xolair (we wskazaniach dla astmy i CIU) na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia problemów w obrębie naczyń doprowadzających krew do serca i mózgu, jak i o potencjalnym ryzyku nowotworu.

Zgodnie z komunikatem EMA informacje w ChPL zostały poszerzone o ostatnie wyniki analiz w zakresie działań niepożądanych dotyczących zwiększenia częstości występowania zakrzepicy tętniczej u pacjentów otrzymujących Xolair w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo.

Na stronie URPL nie zidentyfikowano żadnych komunikatów dotyczących OMA

4.3. Komentarz Agencji

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych Agencja zidentyfikowała cztery przeglądy systematyczne poświęcone terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, co jest tożsame z wynikami przeglądu przeprowadzonego przez autorów AKL wnioskodawcy. W toku wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy poświęcone leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej (Urgert 2015, Mitchell 2014) oraz jeden dotyczący przewlekłej pokrzywki idiopatycznej/spontanicznej (Carillo 2014). Odnaleziono też jeden przegląd poświęcony pokrzywce przewlekłej (Morgan 2008a i Morgan 2008b), jednak data publikacji oraz zakres czasowy wyszukiwania w ramach tego przeglądu obejmują okres sprzed publikacji badań klinicznych dostarczających informacji o wnioskowanej technologii. Z tego powodu, jako istotne dla niniejszej AWA uznano wyłącznie trzy spośród wymienionych: Urgert 2015, Mitchell 2014 oraz Carillo 2014. Poniżej dokonano krótkiej charakterystyki wymienionych przeglądów systematycznych oraz przedstawiono najważniejsze wnioski autorów tych opracowań.

Urgert 2015

Autorzy publikacji Urgert 2015 mieli na celu przeprowadzenie przeglądu systematycznego randomizowanych badań klinicznych dostarczających informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa OMA stosowanego w przewlekłej pokrzywce spontanicznej. Istotność kliniczną wszystkich spośród uwzględnionych w badaniach punktów końcowych oceniano wg dziewięciopunktowej skali GRADE Handbook. Łącznie oceniano siedem predefiniowanych punktów końcowych, w tym 3 mające istotny wpływ na podjęcie decyzji: średnią zmianę w aktywności choroby względem stanu początkowego, średnią zmianę jakości życia, działania niepożądane, a także 3 kolejne mające ważny wpływ na podjęcie decyzji: odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa i liczba dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego, oraz jeden punkt końcowy mający ograniczony wpływ na podjęcie decyzji: odsetek pacjentów z remisją całkowitą w ciągu 1 miesiąca.

Do przeglądu włączono 5 RCT spełniających kryteria włączenia, w których uwzględniono 1116 pacjentów. W 4 z tych badań oceniano OMA w dawce 300 mg podawany 749 pacjentom.

Jakość zidentyfikowanych dowodów naukowych w ocenie zgodnej z metodologią GRADE uznano za wysoką. We wszystkich z włączonych do przeglądu badań oceniano wszystkie predefiniowane punkty końcowe, z wyjątkiem jakości życia pacjentów, którą oceniano w czterech RCT. Na podstawie przeprowadzonej analizy jakościowej wyników badań autorzy publikacji stwierdzili, że istnieją wysokiej jakości dowody naukowe potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii OMA w dawce 300 mg/miesiąc przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy.

Carillo 2014

Celem przeglądu Carillo 2014 było podsumowanie dowodów naukowych zawartych w randomizowanych badaniach klinicznych poświęconych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa OMA (w różnych dawkach) w porównaniu do placebo. Efektywność kliniczną interwencji oceniano wśród pacjentów powyżej 12 roku życia z przewlekłą pokrzywką spontaniczną/idiopatyczną (CIU/CSU) opornych na standardowe metody terapii. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto poprawę w objawach choroby mierzoną skalą UAS7, skalą oceny nasilenia świądu, tygodniową skalą liczby zmian pokrzywkowych, jakością życia u pacjentów dermatologicznych oraz kwestionariuszem jakości życia pacjentów z pokrzywką przewlekłą. Do przeglądu włączono 5 RCT z łączną liczbą obserwowanych 1117 pacjentów z CIU/CSU. Jako ograniczenia przeglądu, jego autorzy uznali przede wszystkim różne dawki OMA stosowane w trakcie badań, różne czasy podania oraz obserwacji, wahające się od pojedynczych podań do 24 tygodni. W związku z powyższym niemożliwe było przeprowadzenie ilościowej syntezy danych.

Pomimo zidentyfikowanych ograniczeń, autorzy przeglądu uznali OMA w dawce 300 mg jako efektywny w leczeniu opornej na leczenie pokrzywki idiopatycznej/spontanicznej opornej na terapię antagonistami receptora H1. Jednocześnie podkreśla się wyższe ryzyko działań niepożądanych, głównie w postaci bólów głowy oraz infekcji górnych dróg oddechowych. CIU oraz CSU uznano za

choroby z niskim prawdopodobieństwem wystąpienia zgonu ale z dużym wpływem na jakość życia pacjentów. Uznano, że dostępne opcje terapeutyczne (głównie antagoniści receptora H1 oraz leki antyleukotrienowe) mogą nie być wystarczające do uzyskania odpowiedniej kontroli objawów choroby. Dla podgrupy pacjentów z CIU/CSU, którym alternatywnie zalecane było stosowanie immunosupresantów, uznano za zasadne podawanie OMA. Podkreślono mały zakres informacji dotyczących stosowania ocenianej technologii, mimo to zwrócono uwagę, że bezpieczeństwo stosowania OMA udowodniono wśród pacjentów z pierwszym z zarejestrowanych wskazań – astmie.

Mitchell 2014

Przegląd systematyczny Mitchell 2014 został przeprowadzony w celu oceny klinicznych dowodów naukowych dotyczących schematów terapeutycznych wykorzystywanych w leczeniu pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, którzy nie odpowiadają na zalecane leczenie antagonistami receptora H1 lub schematami skojarzonymi. W przeglądzie uwzględniano jedynie pacjentów powyżej 12 r.ż. z umiarkowaną do ciężkiej postaci CSU i/lub nawrotowej postaci choroby. Analizowano badania dotyczące stosowania antagonistów receptorów antyhistaminowych H2, OMA, antagonistów leków leukotrienowych, kortykosteroidów oraz innych schematów immunomodulujących (np. cyklosporyna) w monoterapii lub w terapii skojarzonej, bądź jako uzupełnienie leczenia antagonistami receptora H1 albo badania poświęcone kolejnym liniom leczenia CSU (z zaznaczeniem, że nie jest to pierwsza linia leczenia). Do przeglądu włączono łącznie 31 badań, w tym 26 RCT oraz 5 badań nierandomizowanych. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano punktację skali UAS7, która była stosowana w 6 spośród wszystkich włączonych badań. Z powodu dużej heterogeniczności zidentyfikowanych badań nie przeprowadzono analizy ilościowej wyników.

Autorzy raportu podkreślają, że dane na temat możliwych opcji terapeutycznych dostępne w literaturze są ograniczone oraz niewystarczające do określenia wytycznych postępowania z pacjentami, dla których leczenie inicjujące antagonistami receptora H1 nie wykazuje oczekiwane efektywności. Jak wynika z jakościowej analizy danych, większość z ocenianych interwencji wykazuje wyższą efektywność kliniczną od placebo. Brak jest jednak wystarczających danych dotyczących czasu leczenia. Autorzy podkreślają, że zalecane schematy terapeutyczne w CSU będą podlegały ciągłej ewolucji, m.in. ze względu na wdrażanie nowych metod leczenia takich jak OMA, zwiększanie dostępności do nowych danych klinicznych.

Wniosek końcowy z AKL Wnioskodawcy

„(...) OMA w trakcie stosowania w populacji pacjentów obejmujących młodzież i dorosłych z CSU jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Stosowanie OMA w terapii dodanej do BSC w porównaniu z BSC powoduje zmniejszenie nasilenia objawów CSU oraz poprawę jakości życia chorych. Należy pamiętać, że pomimo niższej skuteczności dawki 150 mg OMA, około 1/5 stosujących ją pacjentów uzyskuje całkowitą odpowiedź na leczenie w 12. i w 24. tygodniu terapii po jej zastosowaniu, co z punktu widzenia praktyki klinicznej jest ważne i pozwala, aby około 1/5 pacjentów z CSU stosowała niższą, ale dalej skuteczną dawkę leku.”

Wyniki AKL Wnioskodawcy, opinie ekspertów klinicznych oraz wnioski zidentyfikowanych przeglądów systematycznych są zgodne w kwestii istnienia wysokiej jakości dowodów naukowych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii OMA wśród pacjentów z CSU. Wymienione źródła podkreślają, że nie wszyscy pacjenci z przewlekłą pokrzywką spontaniczną optymalnie reagują na terapię antagonistami receptora H1 drugiej generacji, które stanowią aktualnie pierwszą linię leczenia w CSU. Jednocześnie autorzy wszystkich odnalezionych opracowań wtórnych zwracają uwagę na istotne obniżenie jakości życia pacjentów z CSU, a tym samym silną potrzebę zapewnienia skutecznych form terapii. Zwrócono jednak uwagę, że mimo znacznego wpływu CIU/CSU na jakość życia pacjentów, choroba ta charakteryzuje się z niskim prawdopodobieństwem wystąpienia zgonu. W ramach istotnych ograniczeń wymieniono heterogeniczność włączonych do przeglądu badań pod względem stosowanych dawek OMA, czasów podania oraz obserwacji, co uniemożliwia przeprowadzenie ilościowej syntezy danych. Wskazano także na mały zakres informacji dotyczących stosowania ocenianej technologii w praktyce, chociaż bezpieczeństwo stosowania OMA udowodniono wśród pacjentów w pierwszym z zarejestrowanych wskazań, tj. astmie. Pomimo istniejących dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo OMA, w literaturze podkreśla się wyższe w porównaniu z PLC ryzyko działań niepożądanych, głównie w postaci bólów głowy oraz infekcji górnych dróg oddechowych.

Istotny w interpretacji wyników niniejszej analizy, dostępnych danych literaturowych oraz opinii eksperckich jest fakt, że wnioskowane wskazanie (ciężka, oporna na leczenie CSU) to choroba przewlekła o nieznannej etiopatogenezie i niskim prawdopodobieństwie wystąpienia

zgonu (nie badano wpływu OMA na przeżywalność pacjentów, w trakcie badań RCT nie odnotowano zgonów), a leczenie populacji docelowej z zastosowaniem OMA nie prowadzi do całkowitego wyleczenia pacjenta (efekt działania leku ustępuje po przerwaniu leczenia), przy czym wpływa na poprawę jakości życia chorego. Przyjęte założenia wnioskowanego programu lekowego sprawiają, że ocena skuteczności i bezpieczeństwa OMA opiera się na badaniach, których populacja nie stanowi ściśle populacji docelowej analizy. W literaturze podkreśla się również niepewności związane z bezpieczeństwem i skutecznością stosowania OMA u pacjentów z CSU w perspektywie długookresowej, wykraczającej poza horyzont czasowy dostępnych dowodów klinicznych.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była 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).

Jako komparatory przyjęto leczenie standardowe (BSC) oraz dodatkowo cyklosporynę A (CsA).

Dla porównania Xolair z BSC przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, natomiast w przypadku porównania z CsA nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie terapii, wobec powyższego, w przypadku tego porównania wyłącznie zestawiono koszty leczenia.

Analizę przeprowadzono w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

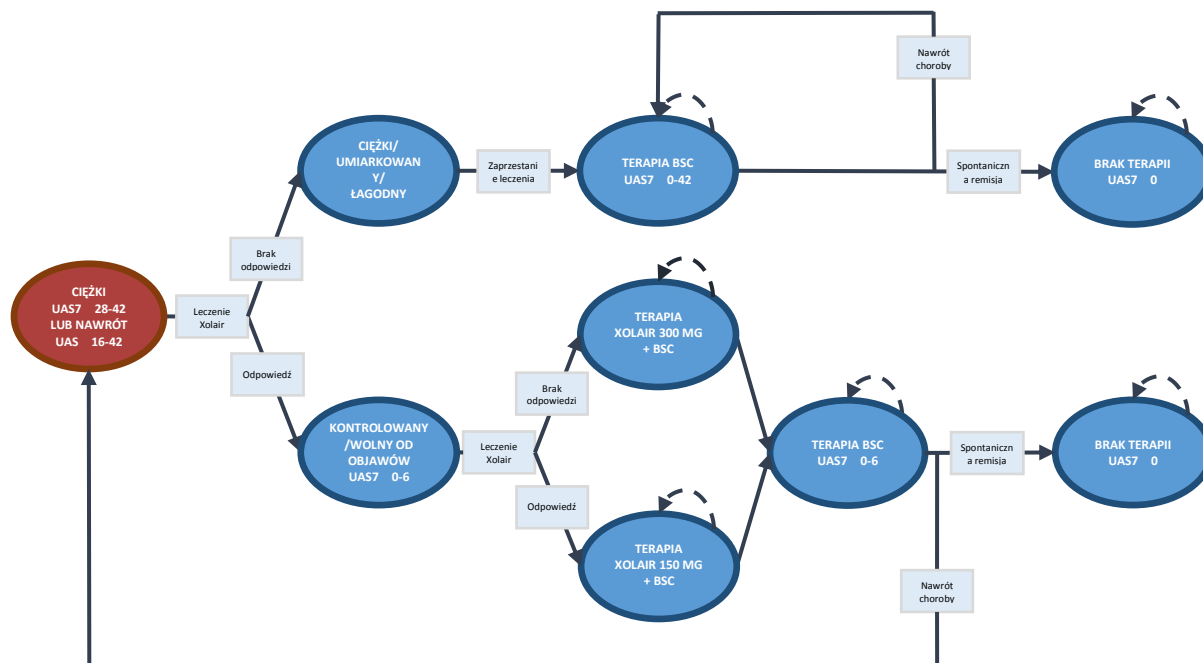
W celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności porównywanych schematów leczenia autorzy analizy wnioskodawcy dostosowali do zapisów uzgodnionego programu lekowego model otrzymany od Podmiotu Odpowiedzialnego. Dostosowany model to kohortowy model Markowa z długością cyklu wynoszącą 4 tygodnie. Analizę użyteczności kosztów przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Pacjenci na wejściu zostali przydzieleni do stanu związanego ciężką pokrzywką ($28 \leq \text{UAS7} < 42$). Pacjenci po rozpoczęciu leczenia otrzymują dawkę 300 mg Xolair. Po 4 tygodniach od otrzymania pierwszej dawki leku następuje ocena skuteczności leczenia. Jeśli pacjenci uzyskają wystarczającą odpowiedź na leczenie ($\text{UAS7} \leq 6$) kontynuują leczenie Xolair przez 28 tygodnie, natomiast pozostali pacjenci zostają wykluczeni z programu lekowego i otrzymują wyłącznie leczenie standardowe (BSC). Pacjenci ci z pewnym prawdopodobieństwem mogą przejść do stanu spontanicznej remisji, natomiast w przypadku nawrotu, zgodnie z zapisami programu lekowego, 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. W przypadku nawrotu pacjenci byli powtórnie poddawani pierwotnej terapii.

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

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat modelu wnioskodawcy.



Objaśnienia:

-  pacjent pozostaje w tym samym stanie zdrowia w kolejnym cyklu
-  przeciętny stan nasilenia objawów choroby (wraz z związanymi z nimi kosztami i efektami)
-  zdarzenie kliniczne (które przenosi pacjenta do innego stanu zdrowia) - takie jak nawrót lub
-  pacjenci znajdujący się w stanie BRAK TERAPII XOLAIR/PLACEBO kontynuują leczenie

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.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Do oceny efektywności leczenia wykorzystano dane z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy. Parametry wejściowe uwzględniono zgodnie z modelem otrzymanym od wnioskodawcy (dane niepublikowane).

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 wariantcie analizy przyjęto parametry wejściowe na podstawie łącznych wyników badania ASTERIA I (dla okresu badania 12 i 24 tygodni). Jako wariant analizy wrażliwości rozważono dodatkowo uwzględnienie łącznych wyników ASTERIA I i ASTERIA II (dla 12 tygodni) oraz wyników badania ASTERIA I (dla 24 tygodni).

Analizę prawdopodobieństwa przejścia do stanu remisji oparto o wyniki trzech publikacji, w których raportowano odsetek pacjentów doświadczających spontanicznej remisji: Beltrani 2004 (wariant podstawowy), Toubi 2004 (scenariusz 5 analizy wrażliwości), van der Walk 2002 (scenariusz 6 i 7

analizy wrażliwości). Do zaczerpniętych danych zastosowano regresję aby wyznaczyć prawdopodobieństwo doświadczenia remisji w każdym z 4–tygodniowych cykli.

Model przedstawiony przez wnioskodawcę uwzględnia prawdopodobieństwo przerwania leczenia w każdym cyklu w pierwszych 28 tygodniach leczenia. Zostało ono obliczone z wykorzystaniem danych z prób klinicznych ASTERIA I i GLACIAL 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 przerwania leczenia nie zależy od ilości cykli w modelu i dla każdego cyklu jest takie samo.

Prawdopodobieństwo nawrotów dla każdego cyklu zostało 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).

Z uwagi na fakt, że nie stwierdzono zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów z pokrzywką, ryzyko zgonu określono na podstawie tablic trwania życia dla populacji ogólnej Polski 2014 (wg GUS).

W tabeli poniżej przedstawiono wartości najważniejszych parametrów uwzględnionych w modelu.

Tabela 27. Najważniejsze parametry dotyczące skuteczności klinicznej uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Prawdopodobieństwo remisji.					
Źródło	Proporcje pacjentów, którzy doświadczyli spontanicznej remisji w różnych punktach czasowych				
	1 rok	5 lat	10 lat	20 lat	30 lat
Beltrani 2004 (wariant podstawowy)	37,66%	66,48%	76,80%	84,67%	88,17%
Toubi 2004 (scenariusz 5)	34,02%	70,78%	83,14%	91,51%	94,68%
van der Valk 2002 (pacjenci z CIU) (scenariusz 6)	9,48%	34,00%	49,00%	64,14%	72,20%
van der Valk 2002 (wszystkie typy pokrzywki) (scenariusz 7)	12,34%	29,50%	40,08%	51,68%	58,46%
Prawdopodobieństwo przerwania 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%		
Prawdopodobieństwo nawrotu dla każdego cyklu					
BSC	Xolair 150 mg	Xolair 300 mg	Dawka Xolair zależna od odpowiedzi na leczenie		
9,640%	24,016%	14,061%	17,128%		

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono koszty bezpośrednio medyczne obejmujące następujące kategorie:

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

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

Tabela 28. Najważniejsze parametry dotyczące kosztów uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Koszt podania leku					
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	
Roczne koszty pozostałych preparatów*					
Koszty wizyt w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej*					
Koszty hospitalizacji					
Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt grupy
J49	5.51.01.0009049	Łagodne choroby dermatologiczne	27	52,00 zł	1404,00 zł

* Koszty związane z leczeniem pacjentów ze zdiagnozowaną przewlekłą pokrzywką spontaniczną (ICD-10: L50.1), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, zostały oszacowane na podstawie danych zawartych w wynikach badania ankietowego przeprowadzonego przez firmę [redacted] na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego [redacted].

Użyteczności stanów zdrowia

W celu wyodrębnienia danych opisujących wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji medycznych zamieszczonych w bazie MEDLINE. W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań ukierunkowanych na ocenę użyteczności dla CSU. W związku z tym użyto skumulowanych wartości z prób klinicznych ASTERIA I, ASTERIA II i GLACIAL, zgodnie z dokumentacją otrzymaną od wnioskodawcy (dane niepublikowane). [redacted]

Tabela 29. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie

Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym dla porównania OMA vs BSC przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

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.

Dla porównania OMA vs CsA nie dyskontowano kosztów ani efektów gdyż horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej dla porównania OMA+BSC vs. BSC w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Parametr	OMA+BSC	BSC
Perspektywa NFZ		
Wariant z RSS		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	
Wariant bez RSS		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	227 381,99	
Perspektywa wspólna		
Wariant z RSS		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	
Wariant bez RSS		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	227 241,19	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie OMA+BSC w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania OMA+BSC vs BSC wyniósł [redacted] i ok. 227 tys. zł w wariacie bez RSS (niezależnie od perspektywy). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Poniżej przedstawiono wyniki porównania kosztów OMA vs CsA w 28 tygodniowym horyzoncie czasowym. Należy pamiętać, że nie odnaleziono badań umożliwiających wiarygodne porównanie skuteczności terapii oraz zwrócić uwagę [redacted] oraz fakt, że cyklosporyna we wskazaniu „choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL” jest refundowana w Polsce jedynie poza wskazaniami (OFF-label). Wyniki należy więc traktować z ostrożnością.

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej dla porównania OMA vs. CsA w 28 tygodniowym horyzoncie czasowym.

Kategoria	OMA	CsA	Różnica
Perspektywa NFZ			
Wariant z RSS			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez RSS			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Perspektywa wspólna			
Wariant z RSS			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant bez RSS			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W przyjętym 28-tygodniowym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem OMA wynosi [redacted] niezależnie od perspektywy, zaś średni koszt terapii z zastosowaniem CsA wynosi [redacted]. OMA jest więc droższa od terapii CsA.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi: ok. 780 zł. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Dla porównania OMA vs CsA wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xolair, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania [redacted]

¹ 125 955 zł

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania OMA+BSC vs BSC

W celu sprawdzenia niepewności wartości wybranych parametrów przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

W tabeli poniżej przedstawiono parametry wykorzystane w jednokierunkowych analizach wrażliwości wraz z zakresem zmienności i uzasadnieniem.

Tabela 32. wykaz scenariuszy i parametrów w jednokierunkowych analizach 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. 6.1.2.	Do określenia prawdopodobieństw przejść wykorzystano wyniki badania ASTERIA I i II (dla okresu 12) oraz badania ASTERIA I (dla okresu 24tygodni)	Patrz.: Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. , Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy	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	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	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)	1 rok: 9,48% 5 lat: 34,00% 10 lat: 49,00% 20 lat: 64,14% 30 lat: 72,20%	
Scenariusz 7			Źródło danych o prawdopodobieństwie spontanicznej remisji na podstawie publikacji van der Valk 2002 (wszystkie typy pokrzywki)	1 rok: 12,34% 5 lat: 29,50% 10 lat: 40,08% 20 lat: 51,68% 30 lat: 58,46%	

Scenariusz 8	Dożywotni horyzont czasowy		10-letni horyzont czasowy		Testowanie wpływu skrajnych wartości na wynik analizy
Scenariusz 9			5-letni horyzont czasowy		
Scenariusz 10	Wytyczne AOTM	Dyskontowanie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	Wytyczne AOTM	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM
Scenariusz 11				5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
Scenariusz 12				5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	
Scenariusz 13	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 wynik analizy

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości 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.
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta, ponieważ wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1.

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania OMA+BSC vs BSC.

Scenariusz	Całkowite – OMA+BSC		Całkowite – BSC		Inkrementalne				Wnioskowanie*
	QALY	Koszty (zł)	QALY	Koszty (zł)	QALY	Koszty (zł)	ICUR (QALY)	Cena progowa ICUR (QALY)	
Perspektywa NFZ									
Wariant z RSS									
Scenariusz podstawowy									
Scenariusz 1									
Scenariusz 2									
Scenariusz 3									
Scenariusz 4									
Scenariusz 5									

Scenariusz 6										
Scenariusz 7										
Scenariusz 8										
Scenariusz 9										
Scenariusz 10										
Scenariusz 11										
Scenariusz 12										
Scenariusz 13										
Wariant bez RSS										
Scenariusz podstawowy								227 381,99 zł	779,74 zł	-
Scenariusz 1								340 311,58 zł	518,06 zł	Brak zmiany
Scenariusz 2								216 169,16 zł	820,44 zł	Brak zmiany
Scenariusz 3								196 303,59 zł	894,00 zł	Brak zmiany
Scenariusz 4								234 432,88 zł	758,15 zł	Brak zmiany
Scenariusz 5								250 785,23 zł	708,15 zł	Brak zmiany
Scenariusz 6								229 863,28 zł	770,03 zł	Brak zmiany
Scenariusz 7								214 403,66 zł	824,47 zł	Brak zmiany
Scenariusz 8								244 848,46 zł	727,03 zł	Brak zmiany
Scenariusz 9								258 651,97 zł	689,15 zł	Brak zmiany
Scenariusz 10								256 435,56 zł	695,86 zł	Brak zmiany
Scenariusz 11								157 522,62 zł	1 107,57 zł	Brak zmiany
Scenariusz 12								255 682,35 zł	697,92 zł	Brak zmiany
Scenariusz 13								187 027,79 zł	1 016,57 zł	Brak zmiany
Perspektywa wspólna										
Wariant z RSS										
Scenariusz podstawowy										
Scenariusz 1										
Scenariusz 2										
Scenariusz 3										
Scenariusz 4										
Scenariusz 5										
Scenariusz 6										
Scenariusz 7										
Scenariusz 8										
Scenariusz 9										
Scenariusz 10										
Scenariusz 11										
Scenariusz 12										
Scenariusz 13										
Wariant bez RSS										
Scenariusz podstawowy								227 241,19 zł	780,57 zł	-
Scenariusz 1								340 232,36 zł	518,37 zł	Brak zmiany
Scenariusz 2								216 013,63 zł	821,40 zł	Brak zmiany

Scenariusz 3									196 258,56 zł	894,31 zł	Brak zmiany
Scenariusz 4									234 257,42 zł	759,15 zł	Brak zmiany
Scenariusz 5									250 731,40 zł	708,43 zł	Brak zmiany
Scenariusz 6									229 778,08 zł	770,53 zł	Brak zmiany
Scenariusz 7									214 245,05 zł	825,46 zł	Brak zmiany
Scenariusz 8									244 617,95 zł	728,29 zł	Brak zmiany
Scenariusz 9									258 390,19 zł	690,51 zł	Brak zmiany
Scenariusz 10									256 361,89 zł	696,24 zł	Brak zmiany
Scenariusz 11									157 425,08 zł	1 108,40 zł	Brak zmiany
Scenariusz 12									255 524,03 zł	698,74 zł	Brak zmiany
Scenariusz 13									186 886,99 zł	1 017,40 zł	Brak zmiany

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości wskazują na brak zmiany jakościowej wyników analizy względem scenariusza podstawowego w każdym z testowanych scenariuszy,

cena progowa osiąga wartość najniższą gdy za źródło danych o efektywności leku przyjmie się łączną efektywność uzyskaną na podstawie badań Asteria I (12 i 24 tygodnie) oraz Asteria II (12 tygodni), natomiast wartość najwyższą osiąga gdy przyjmiemy dyskontowania w skali roku 5% dla kosztów, oraz 0% dla efektów zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Tabela 34. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.

Wariant analizy	Prawdopodobieństwo opłacalności
Perspektywa NFZ, wariant z RSS	0,8%
Perspektywa NFZ, wariant bez RSS	0,0%
Perspektywa wspólna, wariant z RSS	1,3%
Perspektywa wspólna, wariant bez RSS	0,1%

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, iż przy obecnie obowiązującej wysokości progu opłacalności, prawdopodobieństwo efektywności kosztowej terapii OMA+BSC vs. BSC wynosi od 0 do 1,3% w zależności od wariantu i perspektywy analizy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Schemat dawkowania w modelu nie odpowiada schematowi dawkowania w PL
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Bez uwag.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przeprowadzono zestawienie kosztów dla porównania z CsA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Bez uwag.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Skuteczność terapii w dawce 150 mg jak 300 mg została wykazana w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Bez uwag.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Bez uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę przeszukiwano jedynie bazę MEDLINE.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wykorzystano niepublikowane dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Model przedstawiony przez wnioskodawcę nie do końca odpowiada zapisom uzgodnionego projektu programu lekowego.

Model przedstawiony przez wnioskodawcę był modelem centralnym dostosowanym do warunków uzgodnionego programu lekowego i polskich danych kosztowych.

Uzgodniony projekt programu lekowego 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. **W związku z powyższymi wynikami analizy ekonomicznej dotyczące skuteczności terapii w zmiennej dawce OMA obciążone są dużą niepewnością i wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.**

Zgodnie z uzgodnionym projektem programu lekowego 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).

Obecnie nie ma badań dotyczących skuteczności klinicznej preparatu Xolair w zmiennej dawce 150 i 300 mg.

W modelu zastosowano 7-cykłowy schemat leczenia (7 podań leku, zgodnie z uzgodnionym projektem programu lekowego). Dostępne obecnie 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.

Należy również zwrócić uwagę na fakt niepewności oszacowań dotyczących odsetka osób w remisji choroby a także odsetka nawrotów.

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.

Wnioskodawca w założeniach do analizy twierdzi, iż „w modelu nawrót jest zdefiniowany jako stan zdrowia, przy którym wartość UAS7 ≥ 16 ”. Zgodnie z zapisami uzgodnionego projektu programu lekowego taki pacjent nie ma możliwości powrotu do programu lekowego. Takie założenie należy uznać za nieprawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Model przedstawiony przez wnioskodawcę został oparty na nieopublikowanych danych pochodzących z badań klinicznych. Dane dotyczą odpowiedzi na leczenie w poszczególnych tygodniach terapii jak również użyteczności stanów zdrowia zależnych od wartości UAS7.

Schematy leczenia stosowane w ramach terapii standardowej określono na podstawie przeprowadzonego badania ankietowego

Liczbę wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji wyznaczono w oparciu o badanie ankietowe.

W pozostałych przypadkach przyjęto arbitralne założenia o średniej liczbie wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji, co mogło skutkować nieznacznym niedoszacowaniem lub przeszacowaniem rzeczywistej liczby wizyt.

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.

Nie przedstawiono sposobu wyliczania kosztów porady ambulatoryjnej umożliwiającego powtórzenie a tym samym jego weryfikację. Należy mieć jednak na uwagę fakt, iż koszty wizyt ambulatoryjnych stanowią niewielki koszt w porównaniu do kosztów leku.

W ramach przeprowadzonego przeglądu 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 niepublikowane wartości uzyskane w ramach badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Należy jednak podkreślić, że wnioskodawca przeszukał jedynie bazę MEDLINE więc stwierdzenie wnioskodawcy, iż przeprowadził „przegląd systematyczny” należy uznać za nadużycie. Należy mieć na uwadze, iż wnioskodawca do oceny użyteczności

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analizy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W opinii analityków przedstawione dane nie wykazują braków.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca przedstawił informacje o walidacji wewnętrznej, zewnętrznej i konwergencji.

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń wnioskodawca przeprowadził 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. Wnioskodawca przedstawił informacje, iż wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

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

Wnioskodawca przedstawił informację, iż nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do walidacji konwergencji.

W 2015 r. opublikowane zostały rekomendacje refundacyjne 4 Agencji HTA (szczegóły patrz rozdział 10), natomiast oceniały one pierwotny, oryginalny model wnioskodawcy, który nie odpowiada warunkom uzgodnionego projektu programu lekowego.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonywano obliczeń własnych Agencji gdyż struktura modelu została uznana za prawidłową a niepewne parametry, które mogłyby wpływać na wyniki i które mogłyby zostać w wiarygodny sposób zmienione, zostały przetestowane w analizie wrażliwości wnioskodawcy.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była 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). Jako komparatory przyjęto leczenie standardowe (BSC) oraz dodatkowo cyklosporynę A (CsA). Dla porównania Xolair z BSC przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, natomiast w przypadku porównania z CsA nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie terapii, wobec powyższego, w przypadku tego porównania wyłącznie zestawiono koszty leczenia. Analizę przeprowadzono w perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie OMA+BSC w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania OMA+BSC vs BSC wyniósł [redacted] ok. 227 tys. zł w wariancie bez RSS (niezależnie od perspektywy). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. W przyjętym 28-tygodniowym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem OMA wynosi [redacted] niezależnie od perspektywy, zaś średni koszt terapii z zastosowaniem CsA wynosi [redacted]. OMA jest więc droższa od terapii CsA.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne zagranicznych Agencji HTA odnoszą się do oryginalnego modelu wnioskodawcy, który nie odpowiada warunkom uzgodnionego projektu programu lekowego. Zwracają jednak uwagę na nieuwzględnienie skuteczności wcześniejszego leczenia jak również nieuwzględnienie potencjalnego słabnącego efektu terapii. Dodatkowo podnoszona jest kwestia niepewności związanej z remisją choroby oraz prawdopodobieństwem nawrotu.

Model przedstawiony przez wnioskodawcę nie do końca odpowiada zapisom uzgodnionego projektu programu lekowego a co za tym idzie wnioskowanie na jego podstawie wiąże się z dużą dozą niepewności.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu preparatu Xolair (omalizumab) w leczeniu ciężkiej, odpornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1) w ramach programu lekowego.

Horyzont czasowy analizy obejmuje 2 lata (2016 – 2017). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent).

Scenariusz istniejący zakłada utrzymanie dotychczasowej sytuacji na rynku, gdzie produkt Xolair nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu, a pacjenci z CSU są leczeni w ramach opieki standardowej oraz lekami dotychczas stosowanymi w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej (różne schematy leczenia oparte na antagonistach receptora H1 I generacji, antagonistach receptora H1 II generacji, antagonistach receptorów leukotrienowych oraz kortykosteroidach).

W scenariuszu nowym założono, że płatnik publiczny będzie refundował produkt Xolair we wnioskowanym wskazaniu, który będzie stanowił uzupełnienie leczenia w ramach BSC. Udział omalizumabu w leczeniu pacjentów spełniających kryteria włączenia do przedmiotowego PL będzie odpowiadał aktualnemu udziałowi pacjentów leczonych w ramach PL dla ŁZS wśród wszystkich spełniających kryteria kwalifikacji. Autorzy AWB wnioskodawcy przyjęli, że odsetki pacjentów korzystający z leczenia będą podobne w tych dwóch chorobach z uwagi na ich podobny charakter (choroba dermatologiczna istotnie wpływająca na jakość życia pacjentów).

W ramach oszacowań AWB wnioskodawca przyjął szereg założeń, które przedstawiono poniżej:

- „Liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie danych GUS, raportu „Epidemiologia pokrzywki w Polsce” oraz badania ankietowego przeprowadzonego przez [redacted] na zlecenie Podmiotu Odpowiedzialnego.
- Założono, że omalizumab będzie stosowany dodatkowo do terapii BSC, bez redukcji dawkowania leków przyjmowanych w ramach tej terapii.
- Założono, że udział docelowy w populacji spełniającej warunki określone w PL będzie równy udziałowi programu lekowego dla ŁZS.
- Założono, że stan równowagi na rynku zostanie osiągnięty w drugim roku finansowania preparatu.
- Założono, że praktyka związana z leczeniem pacjentów o charakterystyce opisanej w kryteriach włączenia do PL [redacted]
- Założono, że koszt kwalifikacji do PL to koszt związany z wizytą ambulatoryjną u specjalisty, podczas której lekarz na podstawie aktualnego stanu pacjenta kieruje go do programu lekowego.
- Konserwatywnie przyjęto założenie, że wizyty ambulatoryjne związane z wykonaniem programu (podczas których pacjentowi podawane są kolejne dawki preparatu i oceniany jest stan pacjenta) są wizytami dodatkowymi w stosunku do scenariusza aktualnego.
- Cenę zbytu netto preparatu Xolair uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Ceny urzędowe i hurtowe obliczono przy założeniu opodatkowania stawką 8% VAT i marży hurtowej 5% w latach 2016–2017. Ceny pozostałych leków zaczerpnięto z serwisu IKAR pro oraz Medycyna Praktyczna przy założeniu, że pozostaną bez zmian przez cały horyzont czasowy analizy.
- Założono, że w przypadku braku refundacji PL, sprzedaż preparatu Xolair w tym wskazaniu będzie utrzymywała się na poziomie zerowym.

- Średni koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych oraz średnią roczną liczbę podań omalizumabu w programie lekowym oszacowano w oparciu o model ekonomiczny.”

Z uwagi na niepewność dotyczącą przyszłej sytuacji na rynku leków refundowanych w analizowanym wskazaniu, wnioskodawca przedstawił dodatkowe oszacowania w postaci jednokierunkowych analiz wrażliwości, uwzględniające zmiany względem scenariusza podstawowego. Przyjęto zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: występowanie pokrzywki przewlekłej w populacji ogólnej,
 - wariant B: pokrzywka spontaniczna wśród pokrzywki przewlekłej,
- wariant C: parametry z modelu ekonomicznego dotyczące zużycia preparatu Xolair oraz kosztów hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych,
- wariant D: korekta liczby wizyt u specjalisty dla osób w PL,
- wariant E: docelowe rozpowszechnienie omalizumabu w populacji docelowej.

Tabela 37 Założenia jednokierunkowych analiz wrażliwości [źródło: AWB wnioskodawcy].

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach
Przewlekła pokrzywka w populacji ogólnej	Wariant A0	
	Wariant A1	
	Wariant A2	
Pokrzywka spontaniczna wśród pokrzywki przewlekłej	Wariant B0	
	Wariant B1	
	Wariant B2	
Parametry z modelu ekonomicznego dotyczące zużycia preparatu Xolair oraz kosztów hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych	Wariant C0	Wartości przy założeniu, że maksymalna liczba podań leku Xolair wynosi 7
	Wariant C1	Wartości przy założeniu, że maksymalna liczba podań leku Xolair wynosi 6
Korekta liczby wizyt ambulatoryjnych	Wariant D0	Brak korekty
	Wariant D1	Uwzględniona korekta
Docelowy udział w populacji docelowej	Wariant E0	83%
	Wariant E1	100%

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Rozpowszechnienie pokrzywki przewlekłej ustalono na

której liczebność określona została na podstawie rocznika demograficznego GUS z 2014 roku.

Do oszacowania liczby pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną posłużono się z kolei danymi uzyskanymi w badaniu ankietowym

Aby oszacować liczbę osób spełniających szczegółowe kryteria włączenia do programu lekowego również posłużono się wynikami badania . Na podstawie odpowiedzi pacjentów i lekarzy wyznaczono liczbę osób, które pomimo leczenia przeciwhistaminowego preparatami II generacji spełniają łącznie poniższe warunki:

- występuje obrzęk powiek, ust bądź języka,
- nasilenie objawów jest duże (UAS7 \geq 28) i wpływa na jakość życia pacjenta (DLQI $>$ 10),
- historia choroby przekracza 12 miesięcy.

Z badania wynika, że łączne spełnienie wymienionych warunków, a zatem spełnienie kryteriów włączenia do programu dotyczy [redacted] pacjentów z przewlekłą pokrzywką spontaniczną.

Schemat oszacowań przeprowadzonych przez autorów AWB wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38 Liczebność populacji docelowej w latach 2016 - 2017 – analiza podstawowa (źródło: AWB wnioskodawcy)

Parametr	Źródło	Wartość	Prognoza populacji	
			2016	2017
Liczba ludności Polski, powyżej 12 r.ż.	GUS	34 mln	33 915 290	33 930 605
Występowanie pokrzywki przewlekłej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pokrzywka spontaniczna wśród pokrzywki przewlekłej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek osób z CU spełniających kryteria kwalifikacji do PL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Autorzy BIA wnioskodawcy założyli, że nie wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia będą leczeni w ramach proponowanego programu lekowego. W przedłożonym modelu przyjęto, że OMA będzie stosowało ok. 65% i 83% pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji odpowiednio w pierwszym i drugim roku refundacji. Założono bowiem, że leczenie omalizumabem będzie podejmowane przez podobne odsetki populacji spełniającej kryteria włączenia do programu leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, które ma podobny charakter do ocenianego problemu zdrowotnego (choroba dermatologiczna istotnie wpływająca na jakość życia pacjentów).

Uwaga Agencji

Dane epidemiologiczne uwzględnione w analizie podstawowej AWB wnioskodawcy pochodzą głównie z nieopublikowanych źródeł, co jest związane niepewnością przedstawionych oszacowań populacji docelowej. Jednocześnie na uwagę zasługuje fakt, że liczebność populacji docelowej jest zmienną modelu, która ma największy wpływ na zmienność wyników AWB. W związku z powyższym wnioskodawca uwzględnił niepewność ww. parametru w ramach analiz wrażliwości, opierając się na innych, opublikowanych źródłach danych. Mimo to, wskaźniki epidemiologiczne które zostały wykorzystane do oszacowań analiz wrażliwości nie obejmują w pełni możliwego zakresu zmienności wskaźników rozpowszechnienia zarówno pokrzywki przewlekłej jak i przewlekłej pokrzywki spontanicznej wśród CU. Dane epidemiologiczne pochodzące z publikacji zidentyfikowanych przez Agencję i przedstawione w Rozdz. 3.2. niniejszej AWA sugerują, że rozpowszechnienie przedmiotowego problemu zdrowotnego w populacji może być wyższe niż oszacowane w ramach AWB wnioskodawcy. Różnice mogą wynikać z aktualności porównywanych źródeł danych – podczas gdy wnioskodawca do analizy włączył dane opublikowane w latach 1994 – 2010, Agencja opierała się na publikacjach z 2015 roku (Balp 2015, BSACI 2015). [redacted]

[redacted] Agencja nie przeprowadziła oszacowań własnych w zakresie liczebności populacji docelowej, ponieważ [redacted]

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszt podania omalizumabu,
- koszty wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji.

Wśród kosztów leków analizowano koszty omalizumabu oraz pozostałych leków, stosowanych w terapii CSU. Koszt wnioskowanej substancji oszacowano z wykorzystaniem założeń analizy ekonomicznej (patrz Rozdz. 5), gdzie w ciągu roku pacjent średnio przyjmuje dawkę OMA w wysokości 250 mg ok. 5,36 razy w roku, przy założeniu maksymalnie 7 dawek, które może przyjąć pacjent. Do oszacowań wykorzystano cenę leku uzyskaną od wnioskodawcy. Przyjęto bezpłatny dla pacjenta poziom odpłatności, co odpowiada zapisom ustawy. Lek ma być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1102.0 – Omalizumabum, co odpowiada zapisom ustawy o refundacji.

Tabela 39 Ceny produktu leczniczego Xolair [źródło: AWB wnioskodawcy]

Substancja czynna	Dawka	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa
Omalizumabum	150 mg			

Koszty pozostałych leków stosowanych w leczeniu CSU, tj.:

- antagoniści receptora H1 I generacji,
- antagoniści receptora H1 II generacji,
- antagoniści receptora H2,
- antagoniści receptorów leukotrienowych,
- kortykosteroidy,
- cyklosporyna,

oszacowano na podstawie wyników badania GfK Polonia, z których zaczerpnięto średnie DDD oraz liczbę terapii w ciągu roku. Ceny preparatów zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień przekazania AWB wnioskodawcy, a ich koszt oszacowano na podstawie średniej wielkości dawki analizowanych substancji, z uwzględnieniem ich udziału w rynku. Jak podkreśla wnioskodawca, koszty terapii lekami uwzględnianymi w BSC mają wpływ na całkowite koszty terapii, nie mają jednak wpływu na koszty inkrementalne. Wynika to z faktu, że OMA nie zastępuje leczenia tymi substancjami lecz może być stosowany dodatkowo.

Tabela 40 Roczne koszty leków w populacji docelowej w zależności od terapii [źródło: AE wnioskodawcy]

Kategoria	Udział wśród populacji docelowej	BSC + OMA		BSC	
		Pacjent	NFZ	Pacjent	NFZ
Koszt Xolair					
Koszt leku*	83%	0,00 zł		0,00 zł	0,00 zł
Koszty pozostałych leków					
Antagoniści receptora H1 I generacji					
Antagoniści receptora H1 II generacji					
Antagoniści receptora H2					
Antagoniści receptorów leukotrienowych					
Kortykosteroidy					
Cyklosporyna					
Łączny koszt leków dla jednego pacjenta	nd				

*uwzględniając niepowodzenie leczenia

Koszty opieki ambulatoryjnej oraz hospitalizacji będą ponoszone zarówno w przypadku stosowania BSC jak i OMA + BSC. Liczbę wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji wykonywanych średnio w ramach BSC oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego

Koszty podania omalizumabu będą ponoszone w ramach wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji związanych z wykonaniem programu lekowego, a liczba takich wizyt będzie ściśle uzależniona od średniej rocznej liczby dawek OMA. Założenia dotyczące powyższych parametrów kosztowych są tożsame z założeniami analizy ekonomicznej (patrz Rozdz. 5).

Uwaga analityków Agencji

W załączonym modelu uwzględniono niższe dawki leków stanowiących podstawę BSC niż jest to wymagane w ocenianym PL. Jednym z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego jest historia łącznego stosowania leków przeciwhistaminowych H1 II generacji oraz leków przeciwleukotrienowych lub przeciwhistaminowych H2 w dawce 4-krotnie przekraczającej dawkę standardową przez okres minimum 4 tygodni. W modelu wnioskodawcy oparto się na dawkach tych leków, wynikających z badania kwestionariuszowego, z którego wynika, [REDACTED]

Niemniej jednak ze względu na niskie koszty jednostkowe omawianych substancji, powyższa uwaga nie ma dużego wpływu na koszty całkowite leczenia. Ponadto nie ma też wpływu na inkrementalne wydatki płatnika publicznego z powodu uznania tej kategorii kosztów jako nieróżniącej. W związku z powyższym Agencja nie przeprowadziła oszacowań własnych w tym zakresie.

Tabela 41 Koszt wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji wśród pacjentów z pokrzywką spontaniczną [źródło: AWB wnioskodawcy]

Nazwa świadczenia	Wartość	
	Analiza podstawowa	Wariant C*
BSC + OMA		
Wizyty ambulatoryjne w ramach PL	[REDACTED]	[REDACTED]
Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje poza PL	[REDACTED]	[REDACTED]
BSC		
Wizyty ambulatoryjne w ramach PL	[REDACTED]	[REDACTED]
Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje poza PL	[REDACTED]	[REDACTED]

*wariant C analizy wrażliwości, zakładający maksymalną liczbę podań leku Xolair na poziomie 6 rocznie

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Xolair	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Podanie leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe leki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite	789 315	789 315	789 315	789 315
Scenariusz nowy				
Xolair	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Podanie leku	■	■	■	■
Pozostałe leki	■	■	■	■
Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje	■	■	■	■
Wydatki całkowite	6 167 818	7 704 533	■	■
Koszty inkrementalne				
Xolair	■	■	■	■
Podanie leku	■	■	■	■
Pozostałe leki	■	■	■	■
Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje	■	■	■	■
Wydatki całkowite	5 378 503	6 915 218	■	■

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Xolair we wnioskowanym wskazaniu spowodują dodatkowe koszty dla budżetu na poziomie ok. 5,4 mln zł w pierwszym roku refundacji oraz ok. 6,9 mln zł w drugim roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną odpowiednio o ok. ■ mln zł i ■ mln zł w pierwszym i drugim roku refundacji.

Tabela 44 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy z perspektywy wspólnej

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ + pacjent (bez RSS)		Perspektywa NFZ + pacjent (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Xolair	■	■	■	■
Podanie leku	■	■	■	■
Pozostałe leki	■	■	■	■
Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje	■	■	■	■
Wydatki całkowite	929 574	929 574	929 574	929 574
Scenariusz nowy				
Xolair	■	■	■	■
Podanie leku	■	■	■	■
Pozostałe leki	■	■	■	■
Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje	■	■	■	■
Wydatki całkowite	6 308 077	7 844 792	■	■
Koszty inkrementalne				
Xolair	■	■	■	■
Podanie leku	■	■	■	■
Pozostałe leki	■	■	■	■
Wizyty ambulatoryjne i hospitalizacje	■	■	■	■
Wydatki całkowite	5 378 503	6 915 218	■	■

Oszacowania przeprowadzone z perspektywy wspólnej, uwzględniającej łączne koszty ponoszone przez NFZ oraz pacjenta wykazały, że decyzja o włączeniu produktu Xolair we wnioskowanym wskazaniu spowoduje wzrost wydatków o odpowiednio 5,4 mln zł w pierwszym roku refundacji i ok. 6,9 mln zł w drugim roku

refundacji. Jeśli wdrożone zostaną zaproponowane instrumenty dzielenia ryzyka, wydatki wzrosną odpowiednio o ok. ■■■ mln zł i ■■■ mln zł w pierwszym i drugim roku refundacji. Koszty inkrementalne z perspektywy wspólnej są równe kosztom z perspektywy NFZ, ponieważ jedyny koszt, jaki ponosi pacjent, tj. koszt leków stanowiących podstawę BSC jest kosztem nieróżniącym, który wpływa jedynie na poziom wydatków całkowitych (wyższe koszty związane z finansowaniem tych grup substancji ponosi pacjent: 140 tys. zł vs. 53 tys. zł).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK/?	Zarówno w modelu jak i treści przedłożonych analiz nie przedstawiono sposobu szacowania kosztów opieki ambulatoryjnej. Pozostałe kategorie kosztów zostały prawidłowo oszacowane.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	Założenia dotyczące odsetka pacjentów spełniających kryteria włączenia do PL, którzy rozpoczną leczenie OMA zostały oparte o aktualną sytuację wśród pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym. Podane źródło założeń uznaje się za niepewne, ale jednocześnie stwierdza się brak innych źródeł o wyższej wiarygodności, które odpowiadałyby prawdopodobnej sytuacji wśród populacji docelowej. W ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości wnioskodawca przyjął, że 100% pacjentów spełniających kryteria włączenia będzie stosowało lek.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz: Rozdz. 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz: Rozdz. 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, w ramach których testowano parametry stanowiące największe źródło niepewności (m.in. liczebność populacji docelowej).

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Model załączony przez wnioskodawcę do wniosku refundacyjnego należy uznać za wiarygodny. Za najbardziej niepewny parametr analizy należy uznać liczebność populacji docelowej dla omalizumabu. W analizie podstawowej założenia dotyczące tej zmiennej oparto na polskich danych epidemiologicznych, pochodzących z niepublikowanych badań, spośród których jedno przeprowadzono na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego. Jest to uzasadnione podejście ze względu na brak opublikowanych, wiarygodnych danych dot. rozpowszechnienia CSU w populacji polskiej, co podkreśla również ekspert kliniczny prof. Jahnz-Różyk. Liczebność populacji docelowej stanowiła jeden z parametrów analizy wrażliwości, w ramach którego uwzględniono wskaźniki

epidemiologiczne opublikowane dane dla innych populacji europejskich, co pozytywnie wpływa na jakość przedłożonej AWB, przedstawiając szerszy zakres zmienności. Oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę są zbliżone do szacunków ekspertów klinicznych wg których populacja, która będzie leczona w ramach wnioskowanego PL będzie liczyła ok. 200 osób lub będzie mieściła się w przedziale od 65 do 1065 pacjentów. Dane epidemiologiczne odnalezione przez Agencję sugerują większe rozpowszechnienie CSU w populacji (patrz rozdz. 3.2.) jednakże duża zmienność w liczebności populacji docelowej, a co za tym idzie zmiany w kosztach inkrementalnych, będą

W związku z powyższym nie przeprowadzono dodatkowych oszacowań własnych w omówionym zakresie.

W modelu założono, że nie wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego będą podejmowali leczenie. Założono, że 17% pacjentów nie podejmie leczenia mimo kwalifikacji. Źródłem oszacowań tego odsetka jest liczba pacjentów leczona w ramach funkcjonującego już programu lekowego dla chorych na łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym. W związku z faktem, że zarówno wnioskodawca jak i eksperci kliniczni podkreślają wyraźnie negatywny wpływ choroby na jakość życia pacjentów zasadne wydaje się przyjęcie, że 100% pacjentów będzie podejmowało leczenie. Wyniki uwzględniające takie założenia są przedstawione w ramach jednego ze scenariuszy analizy wrażliwości (patrz – Rozdz. 7.3.2.). Ponadto, przedstawiając ww. odsetek nie opisano dokładnego źródła danych potrzebnych do jego oszacowania.

Założenia dotyczące zużycia zasobów również oparto na badaniu kwestionariuszowym, Koszty jednostkowe zaczerpnięto natomiast z aktualnych danych NFZ, dotyczących kosztów substancji czynnych oraz poszczególnych świadczeń wykonywanych w ramach opieki nad pacjentem. Przedstawione koszty zużycia zasobów są tożsame z oszacowaniami AE. Przedłożone analizy nie zawierają jedynie opisu źródeł, na których podstawie szacowano koszty opieki ambulatoryjnej.

Wszystkie założenia dotyczące odpłatności pacjenta oraz kwalifikacji do grupy limitowej uznano za prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 46 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego bez/z uwzględnieniem RSS

Wariant	RSS	Wydatki na preparat Xolair w kolejnych latach		Wydatki całkowite w kolejnych latach		Wydatki inkrementalne w kolejnych latach	
		2016	2017	2016	2017	2016	2017
Analiza podstawowa	Bez RSS	5 361 930	6 893 910	6 167 818	7 704 533	5 378 503	6 915 218
	Z RSS						
Wariant A1	Bez RSS	5 627 682	7 237 824	6 474 677	8 088 304	5 645 076	7 260 195
	Z RSS						
Wariant A2 (maksymalny)	Bez RSS	7 503 575	9 660 853	8 633 898	10 796 352	7 526 768	9 690 713
	Z RSS						
Wariant B1	Bez RSS	6 393 672	8 207 036	7 354 942	9 172 418	6 413 433	8 232 402
	Z RSS						
Wariant B2 (minimalny)	Bez RSS	3 751 788	4 814 794	4 315 457	5 380 257	3 763 384	4 829 676
	Z RSS						
Wariant C1	Bez RSS	5 007 583	6 438 322	5 795 206	7 227 133	5 011 742	6 443 668
	Z RSS						
Wariant D1	Bez RSS	5 361 930	6 893 910	6 091 531	7 606 450	5 302 216	6 817 135
	Z RSS						
Wariant E1	Bez RSS	6 424 936	8 269 565	7 234 110	9 084 440	6 444 795	8 295 125
	Z RSS						

Tabela 47 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy poszerzonej (płatnika publicznego i pacjenta) bez/z uwzględnieniem RSS

Wariant	RSS	Wydatki na preparat Xolair w kolejnych latach		Wydatki całkowite w kolejnych latach		Wydatki inkrementalne w kolejnych latach	
		2016	2017	2016	2017	2016	2017
Analiza podstawowa	Bez RSS	5 361 930	6 893 910	6 308 077	7 844 792	5 378 503	6 915 218
	Z RSS						
Wariant A1	Bez RSS	5 627 682	7 237 824	6 622 095	8 235 457	5 645 076	7 260 195
	Z RSS						
Wariant A2 (maksymalny)	Bez RSS	7 503 575	9 660 853	8 830 632	10 992 820	7 526 768	9 690 713
	Z RSS						
Wariant B1	Bez RSS	6 393 672	8 207 036	7 522 245	9 339 457	6 413 433	8 232 402
	Z RSS						
Wariant B2 (minimalny)	Bez RSS	3 751 788	4 814 794	4 413 559	5 478 093	3 763 384	4 829 676
	Z RSS						
Wariant C1	Bez RSS	5 007 583	6 438 322	5 935 465	7 367 392	5 011 742	6 443 668
	Z RSS						
Wariant D1	Bez RSS	5 361 930	6 893 910	6 231 790	7 746 709	5 302 216	6 817 135

Wariant	RSS	Wydatki na preparat Xolair w kolejnych latach		Wydatki całkowite w kolejnych latach		Wydatki inkrementalne w kolejnych latach	
		2016	2017	2016	2017	2016	2017
	Z RSS						
Wariant E1	Bez RSS	6 424 936	8 269 565	7 374 369	9 224 699	6 444 795	8 295 125
	Z RSS						

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w AWB wnioskodawcy największym wpływ na wyniki analizy podstawowej ma zmiana parametrów dotyczących epidemiologii przewlekłej pokrzywki spontanicznej. Na podstawie powyższych wyników można stwierdzić, że najniższe koszty inkrementalne, zarówno po stronie NFZ jak i z perspektywy wspólnej będą generowane przy założeniu, że pokrzywka spontaniczna występuje u ok. 30% pacjentów z pokrzywką przewlekłą (na podstawie: Rudzicki 1994). Dodatkowe koszty wyniosą w tym wariantcie ok. 3,8/4,8 mln zł w I/II roku refundacji bez uwzględniania zaproponowanego RSS oraz [REDACTED] w I/II roku refundacji z wdrożeniem RSS.

Z kolei najwyższe wydatki będą generowane przy założeniu, że pokrzywka spontaniczna występuje u ok. 0,8% populacji ogólnej (na podstawie danych dla populacji niemieckiej: Zuberbier 2010). W tym scenariuszu koszty inkrementalne wyniosą ok. 7,5/9,7 mln zł w I/II roku refundacji bez uwzględniania RSS oraz ok. [REDACTED] w I/II roku refundacji w wariantcie z RSS.

Uwaga analityków Agencji

Jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały, że najniższe koszty inkrementalne zarówno postronnie płatnika jak i z perspektywy wspólnej będą generowane przy założeniach przyjętych w wariantcie B2. Należy jednak podkreślić, że dane epidemiologiczne uwzględnione w oszacowaniach (publikacja Rudzki 1994) pochodzą sprzed 20 lat, co negatywnie wpływa na poziom wiarygodności przedstawionych wyników. Agencja odnalazła i umieściła w AWA aktualne dane epidemiologiczne (patrz – Rozdz. 3.2.), które wskazują na wyższe wskaźniki epidemiologiczne niż włączone do oszacowań wnioskodawcy. [REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach niniejszej AWB nie przeprowadzono oszacowań własnych Agencji. Weryfikacja analiz przedłożonych przez wnioskodawcę wykazała niepewność związaną z założeniami związanymi z liczebnością populacji docelowej oraz kosztami opieki standardowej. Niemniej jednak, jak opisano w Rozdz. 7.1.2. oraz 7.3.1., zmiana poszczególnych parametrów nie będzie miała wpływu na koszt inkrementalny związany z włączeniem do refundacji ocenianej technologii.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę wskazuje, że wydanie decyzji o finansowaniu omalizumabu ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego spowoduje wzrost wydatków, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej. Koszty inkrementalne wyniosą dla obydwu perspektyw odpowiednio ok. 5,4/6,9 mln zł w I/II roku refundacji, a z przeprowadzonej analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na zmianę wielkości wydatków związanych z finansowaniem OMA ma liczebność populacji docelowej (zmiany parametrów w tym zakresie wyznaczają zarówno wariant minimalny jak i maksymalny oszacowań). [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W związku z faktem, że wydatki związane z finansowaniem omalizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego będą powodowały dodatkowe obciążenie dla budżetu NFZ, wnioskodawca zaproponował rozwiązania, w ramach których uzyskane mają zostać oszczędności pozwalające na pokrycie dodatkowych kosztów. Zgodnie z propozycją autorów AR, brakująca część wydatków na refundację preparatu Xolair sfinansowana może zostać z oszczędności powstałych w wyniku korekty wyznaczania cen i limitów w grupie 153.3 (Opioidowe leki przeciwbólowe – tramadol – postaci do podawania doustnego – stałe postaci farmaceutyczne). W ramach wspomnianej grupy limitowej finansowane są preparaty jednoskładnikowe zawierające tramadol, jak również preparaty złożone z paracetamolem. Zarówno podstawę limitu, jak też w konsekwencji ceny detaliczne i limity finansowania, są wyznaczone w oparciu o DDD dla tramadolu, które wynosi 300 mg, niezależnie od zawartości paracetamolu. Jednak zgodnie z informacją podaną na stronie WHO, dla preparatów złożonych z tramadolu oraz paracetamolu, DDD wynosi:

- 4 tabletki dla mocy 37,5 + 325 mg,
- 2 tabletki dla mocy 75 + 650 mg.

Proponowana korekta dotyczy obliczania podstawy limitu, cen detalicznych i limitów finansowania w oparciu o DDD wyznaczone przez WHO dla wszystkich preparatów w grupie. Zatem liczba DDD w opakowaniu dla preparatów jednoskładnikowych (tramadol) zostanie bez zmian, natomiast liczba DDD dla preparatów złożonych (tramadol + paracetamol) zwiększy się dwukrotnie.

Na podstawie przyjętych danych dotyczących liczby DDD w opakowaniu dla poszczególnych preparatów w grupie oraz liczby zrefundowanych opakowań w sierpniu 2015, wyznaczono podstawę limitu wynoszącą 0,7636 zł, a następnie obliczono ceny detaliczne wszystkich opakowań. Z czterech opakowań o cenie hurtowej za DDD równej podstawie limitu, za preparat referencyjny uznano konserwatywnie (tj. zawiżając limity finansowania) opakowanie o najwyższej cenie detalicznej za DDD.

Obliczenia przeprowadzono przy założeniu stałej liczby zrefundowanych opakowań – na poziomie wielkości sprzedaży za okres od września 2014 do sierpnia 2015 (najnowsze dostępne dane) uzyskanej z serwisu IKAR pro, zgodnej z odpowiednimi komunikatami NFZ.

Tabela 48 Wyniki AR wnioskodawcy

Kategoria	2016	2017
Wydatki inkrementalne wynikające z AWB wnioskodawcy	5 378 503	6 915 218
Korekta cen i limitów w grupie 153.3	-11 936 477	-11 936 477
Proponowany RSS		
Koszty inkrementalne z uwzględnieniem uzyskanych oszczędności		

Z oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę wynika, że suma środków możliwa do wygospodarowania w ramach przedstawionego powyżej rozwiązania pozwoli na pokrycie kosztów refundacji omalizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

- Zalecana dawka OMA wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie, przy czym w badaniach RCT udokumentowano również skuteczność OMA w dawce 150 mg. Około 1/5 pacjentów otrzymujących OMA w dawce 150 mg uzyskała całkowitą odpowiedź na leczenie (brak świądu i bąbli pokrzywkowych) po 12 i 24 tyg. terapii, natomiast w grupie chorych stosujących OMA w dawce 300 mg całkowita odpowiedź na leczenie dotyczyła odpowiednio 36 i 48% pacjentów. Biorąc pod uwagę potwierdzoną skuteczność terapeutyczną dawki 150 mg, uwzględnienie jej w schemacie leczenia pacjentów z CSU w ramach wnioskowanego programu lekowego wydaje się zasadne, w szczególności rozważając względy ekonomiczne i bezpieczeństwa terapii. Należy mieć jednak na uwadze, że udokumentowany kliniczny odsetek pacjentów z CSU odpowiadających na leczenie jest widocznie wyższy dla OMA w dawce 300 mg.
- Wyniki analizy w podgrupach wykazały wyższą redukcję objawów świądu o u chorych uczestniczących w badaniach RCT niezależnie od występowania obrzęku naczynioruchowego w momencie kwalifikacji do badania. Izolowany obrzęk naczynioruchowy znalazł się jednak w kryteriach wyłączenia pacjentów z wnioskowanego programu lekowego.
- Eksperti kliniczni jednomyślnie opowiadają się za zasadnością udziału Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Ciężkiej Opornej na Leczenie Przewlekłej Pokrzywki Spontanicznej w kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu. Zwrócono uwagę na rolę Zespołu w monitorowaniu i kontroli efektywności kliniczno – kosztowej leczenia, wspomaganie lekarzy realizujących program w zakresie rozstrzygania trudnych/wątpliwych przypadków. Do zadań Zespołu należeć będzie również ujednoczanie kryteriów kwalifikacji, nadzór nad przestrzeganiem kryteriów kwalifikacji i czasem leczenia, a także formułowanie wniosków i rekomendacji co do zasadności kontynuowania lub modyfikacji programu.
- Wszyscy eksperci opiniujący dla Agencji są zgodni także w kwestii kompletności procedury diagnostycznej wykonywanej w ramach wnioskowanego programu lekowego. W ich ocenie badania konieczne do diagnostyki populacji docelowej programu zostały uwzględnione.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Xolair we wskazaniu: leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie pokrzywki spontanicznej, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.12.2015 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „omalizumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne, w tym 3 z ograniczeniami (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej). Wśród argumentów przemawiających za refundacją wnioskowanej technologii głównie wymieniano popartą badaniami klinicznymi skuteczność wnioskowanej interwencji w ramach terapii dodanej w leczeniu CSU. Zwrócono także uwagę na fakt, że lek był dobrze tolerowany przez pacjentów. Z drugiej strony odnotowano, że kontrolowane dane na temat skuteczności OMA były ograniczone do 24 tygodni leczenia (brak oceny ryzyka związanego z terapią w perspektywie długookresowej), efekty działania leku są wyłącznie przejściowe i ustępują zaraz po przerwaniu leczenia, a proponowana cena leku sprawia, że interwencja nie jest kosztowo-efektywna. W 1 dokumencie (CADTH 2015) wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla OMA

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2015	Leczenie CSU u pacjentów w wieku ≥ 12 lat opornych na terapię lekami przeciwhistaminowymi H1	<p>CDEC rekomenduje finansowanie OMA we wskazaniu leczenie CIU odpornej na leczenie lekami przeciwhistaminowymi H1 u dorosłych i młodzieży, z ograniczeniami do :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Średniej do ciężkiej CSU odpornej (obecność pokrzywki i/lub swędzenia) na optymalną terapię dostępnym leczeniem doustnym. <p>Warunki objęcia refundacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Znaczące obniżenie ceny leku; • Wstępny sześciomiesięczny okres leczenia <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 badania RCT (ASTERIA I, ASTERIA II, and GLACIAL) wykazały, że podawanie OMA w dawce 150 lub 300 mg co 4 tyg. przez 3 mies. istotnie statystycznie zmniejszyło objawy CIU (mierzone z wykorzystaniem skali UAS7) • Kontrolowane dane na temat skuteczności z włączonych badań były ograniczone do 24 tygodni leczenia, dlatego dostępne dowody nie przemawiają za wstępnym leczeniem trwającym dłużej niż 24 tyg.; • Przy wnioskowanej cenie 612 dolarów za fio kę, oszacowano, że QALY za OMA 300 mg + BSC vs BSC przekracza 120 tys. dolarów, dlatego lek nie może być uznany jako kosztowo efektywny przy proponowanej cenie.
HAS 2015	Leczenie CSU u pacjentów w wieku ≥ 12 lat opornych na terapię lekami przeciwhistaminowymi H1	<p>HAS rekomenduje finansowanie OMA w ramach dostępności na receptę i opieki szpitalnej</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wykazano skuteczność OMA vs PLC w ramach terapii dodanej, w szczególności w zakresie odsetka pacjentów z dobrą kontrolą choroby. Obserwowane efekty są wyłącznie przejściowe i ustępują zaraz po przerwaniu leczenia, w 6. mies. terapii. • OMA był dobrze tolerowany w badaniach, przy czym ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz ryzyko związane z efektem immunosupresyjnym (głównie karcinogennym) nie było oceniane w perspektywie długookresowej.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2015	Leczenie CSU u pacjentów w wieku ≥ 12 lat opornych na terapię lekami przeciwhistaminowymi H1	<p>NICE rekomenduje OMA (Xolair) jako możliwą terapię dla osób w wieku ≥ 12 lat z ciężką postacią CSU, z poniższymi ograniczeniami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarz obiektywnie zdiagnozuje stan pacjenta jako ciężki; • Stan pacjenta nie poprawi się na skutek standardowego leczenia lekami przeciwhistaminowymi H1 lub antagonistami receptorów leukotrienowych; • Podawanie leku jest przerwane przy lub przed czwartą dawką jeśli stan pacjenta nie uległ poprawie; • Podawanie leku jest przerwane pod koniec leczenia (6 dawek) jeśli stan pacjenta uległ poprawie bądź rozpoczęte w momencie powrotu do stanu wymagającego ponownego leczenia; • Lek jest podany przez specjalistę z dziedziny dermatologii, immunologii lub alergii <p><u>Uzasadnienie</u> Wartość QALY oszacowane przez wnioskodawcę było niedoszacowane. Korzyść wynikająca z unikania efektów ubocznych po zastosowaniu leczenia immunosupresantami nie została uwzględniona w dostępnych analizach. Rozważając dożywotni charakter efektów, ICER dla leczenia ciężkiej postaci choroby może ulec jeszcze większemu zmniejszeniu.</p>
SMC 2014	Leczenie CSU u pacjentów w wieku ≥ 12 lat opornych na terapię lekami przeciwhistaminowymi H1	<p>SMC rekomenduje stosowanie OMA (Xolair) w ramach NHS w Szkocji z poniższym ograniczeniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u dorosłych i młodzieży z CSU, którzy mają niewystarczającą odpowiedź na terapię skojarzoną lekami przeciwhistaminowymi H1, antagonistami receptorów leukotrienowych oraz lekami przeciwhistaminowymi H2, które stosowano zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej <p><u>Uzasadnienie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodanie OMA do terapii skojarzonej z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych H1 i/lub antagonistów receptorów leukotrienowych oraz leków przeciwhistaminowych H2 było bardziej skuteczne niż PLC w zakresie redukcji intensywności swędzenia mierzonego skalą ISS w 12 tyg. • Bierze się pod uwagę korzyści dla Patient Access Schemes (PAS), które ulepszają kosztową efektywność OMA. Rekomendacja jest uzależniona od ciągłości dostępu do PAS w ramach NHS w Szkocji lub takiej samej bądź niższej ceny.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA


Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	wymagana zgoda, refundowany do kwoty EUR 412,25	nie
Belgia	75%	wymagana zgoda	nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	90%	brak ograniczeń	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	35%	brak ograniczeń	nie
Francja	65%	brak ograniczeń	nie
Grecja	100%	brak ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Luksemburg	100%	tylko do użytku szpitalnego	nie
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	wymagana zgoda	nie
Portugalia	100%	tylko do użytku szpitalnego	nie
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Słowacja	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Xolair w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 17 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W Portugalii i Luksemburgu finansowanie Xolair jest ograniczone tylko do użytku szpitalnego, natomiast w Austrii i Belgii wymagana jest indywidualna zgoda. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.


11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 51. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

	Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk - Konsultant Krajowy w dz. alergologii	Prof. Dr hab. Marek Kulus Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii	Prof. Dr n. med. Jerzy Jarzab Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii	
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	<p>„1. Jest to choroba przewlekła, charakteryzująca się objawami takimi jak nasilony świąd, zaburzenia snu oraz brakiem reakcji na standardowe leczenie, co upośledza istotnie jakość życia pacjentów</p> <p>2. W badaniach klinicznych wykazano, że proponowana technologia medyczna (omalizumab) ma udowodnioną skuteczność u niektórych chorych na pokrzywkę spontaniczną</p> <p>3. Aktualny koszt leku, brak finansowania ze środków publicznych czyni to leczenie niedostępne dla większości pacjentów”</p>	<p>„Opublikowane w ostatnim czasie dane w postaci systematycznego przeglądu piśmiennictwa dotyczące efektywności leczenia ciężkiej, opornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej wskazują, że istnieje uzasadnienie do stosowania w tej postaci omalizumabu na okres do 6 miesięcy. Dane te jednocześnie potwierdzają bezpieczeństwo takiego postępowania.</p> <p>Oprócz danych rejestracyjnych w naszym kraju również Europejska Agencja Leków wpisała powyższe wskazanie dla stosowania omalizumabu.”</p>	<p>„W leczeniu farmakologicznym pacjentów z ciężką, oporną na leczenie pokrzywką spontaniczną omalizumab stanowi jedyną w Polsce postać leku zawierającego monoklonalne przeciwciała anti-IgE. W leczeniu pokrzywki stosuje się jako leki pierwszego rzutu leki antyhistaminowe. Jako leki drugiego rzutu stosuje się leki przeciwleukotrienowe razem z przeciwhistaminowymi H2, dołączone do leków przeciwhistaminowych H1 drugiej generacji, podawane nawet 4-krotnie przekraczającą dawkę standardową, przez okres minimum 4 tygodni. Uwzględniając jednak ich częstą nieskuteczność oraz objawy pokrzywki spontanicznej, które mogą być uporczywe i zaburzać codzienne funkcjonowanie chorego, w pełni uzasadnione jest zastosowanie programu lekowego dla chorych opornych na leczenie, z pokrzywką o ciężkim przebiegu. Długoterminowa terapia omalizumabem jest bezpieczna, jak wskazują doświadczenia z leczenia astmy.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że leczenie omalizumabem jest skuteczne w pokrzywce ciężkiej, opornej na leczenie, lek powinien być dostępny i finansowany ze środków publicznych, bowiem cena leku wyklucza możliwość finansowania terapii przez pacjentów.”</p>	<ul style="list-style-type: none"> - „Leki antyhistaminowe nie są skuteczne u wszystkich chorych z przewlekłą pokrzywką spontaniczną, - Stosowanie systemowych sterydów i leków immunosupresyjnych w przewlekłej pokrzywce spontanicznej wiąże się z ciężkimi powikłaniami ogólnoustrojowymi, - Przewlekła pokrzywka spontaniczna jest chorobą, która w istotny sposób pogarsza jakość życia, może prowadzić do bezsenności, zmęczenia, rozdrażnienia, zaburzeń lękowych i depresyjnych, co wpływa na efektywność pracy i nauki, życie zawodowe, towarzyskie a nawet codzienne czynności życiowe. Choroba pacjenta wpływa także negatywnie na jakość życia osób najbliższych. - W badaniach klinicznych (ASTERIA I, ASTERIA II oraz GLACIAL) udowodniono korzystne działanie leku polegające na zmniejszeniu wysiewów bąbli oraz redukcji towarzyszącego im świądu a u prawie połowy nastąpiło całkowite ustąpienie objawów pokrzywki.”
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	<p>„1. Przewlekła pokrzywka spontaniczna nie jest obciążona ryzykiem zgonu, a proponowana terapia jest leczeniem kosztochłonnym, co zauważono też w krajach</p>	„n/d”	„Nie podzielam tego poglądu”	-

	Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk - Konsultant Krajowy w dz. alergologii	Prof. Dr hab. Marek Kulus Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii	Prof. Dr n. med. Jerzy Jarzab Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii	
	znacznie bogatszych od Polski”			
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	<p>„Przewlekła pokrzywka spontaniczna (PPS) definiowana jest przez European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) jako choroba skóry, charakteryzująca się występowaniem bąbli i/ lub obrzęków naczyńnioruchowych, utrzymujących się powyżej 6 tygodni, dla których nie można zidentyfikować zewnątrzpochodnego czynnika indukującego. Termin PPS został wprowadzony w miejsce wcześniej używanego pojęcia pokrzywki przewlekłej idiopatycznej. Choroba może mieć przebieg ciągły lub nawrotowy, a głównym czynnikiem patogenetycznym jest degranulacja komórek tucznych, w wielu przypadkach spowodowana reakcjami autoimmunologicznymi. W niektórych klasyfikacjach pokrzywkę spontaniczną definiuje się jako pokrzywkę o znanej (np. fizykalna, świetlna, z ucisku) i o nieznanym przyczynie. Zaburzenia ogólnoustrojowe, niekiedy bardzo trudne do rozpoznania w codziennej praktyce klinicznej, mogą również przebiegać z objawami pokrzywki i obrzęku naczyńnioruchowego (np. wrodzony obrzęk naczyńnioruchowy lub okresowy zespół zależny od kriopiryny- CAPS). Choroba w większości przypadków nie zagraża życiu pacjentów, ale uporczywe objawy, świąd, trudności w zasypianiu, brak reakcji na leczenie, w znacznym stopniu upośledzają jakość życia pacjentów. Należy też podkreślić, że istotną rolę w występowaniu i nasileniu objawów przypisuje się czynnikom psychogennym. Omalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, leczenie którym jest skuteczne w leczeniu astmy alergicznej i przewlekłej pokrzywki spontanicznej. Profil bezpieczeństwa leku jest zadawalający. Istotnym ograniczeniem dla jego stosowania może być cena leku – aktualnie 1 ampułka w dawce 150 mg to koszt 1559,25 PLN (urzędowa cena zbytu,</p>	<p>” Popieram rozpoczęcie finansowania programu lekowego w wymienionym powyżej wskazaniu”</p>	<p>„Terapia omalizumabem powinna być finansowana ze środków publicznych”.</p>	<p>„Finansowanie leczenia przewlekłej pokrzywki spontanicznej omalizumabem ze środków publicznych pozwoli na ustąpienie objawów w przypadkach opornych na uprzednio stosowane leczenie oraz zapewni istotną poprawę jakości życia chorych.”</p>

	Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk - Konsultant Krajowy w dz. alergologii	Prof. Dr hab. Marek Kulus Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii	Prof. Dr n. med. Jerzy Jarzab Konsultant Wojewódzki w dz. alergologii	
	<p>obwieszczenie MZ z dnia 1.11.2015). Nieznana jest liczba pacjentów (brak danych opublikowanych) na pokrzywkę przewlekłą w Polsce, a tym bardziej trudno oszacować grupę osób, opornych na standardowe leczenie. W praktyce klinicznej spotykamy pacjentów, u których można spodziewać się dobrego efektu leczenia omalizumabem. Potwierdzają to też opublikowane dane z badań klinicznych. W mojej ocenie leczenie powinno być finansowane ze środków publicznych w dobrze zdefiniowanej grupie pacjentów w ramach programu lekowego. Leczenie należy wdrożyć u pacjentów, u których wykluczono wtórne postaci pokrzywek (ICD10: L.50.0, L.50.2 –L.50.9), a znane terapie nie przyniosły oczekiwanego efektu klinicznego. Program lekowy powinien być realizowany w specjalistycznych ośrodkach przez alergologów i/lub dermatologów, posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu choroby. Ze względu na trudności w definiowaniu problemu, interpretacji kodu ICD, zmienności choroby w jej naturalnym przebiegu, kwalifikacja do programu powinna być uważana. Należy podkreślić, że analiza problemu medycznego często zależy od przyjętej perspektywy – pacjenta, lekarza, płatnika lub regulatora.”</p>			

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Brak

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.10.2015 r., znak PLA.4600.148.2015.7.KKU (data wpływu do AOTMiT 21.10.2015 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego :

- Xolair, omalizumab, 150 miligramów/mililitr, 1 ampułko-strzykawka, kod EAN 5909990708406,

w ramach programu lekowego :

„Leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie przewlekłej pokrzywki spontanicznej (ICD-10: L50.1)”.

Problem zdrowotny

Przewlekła pokrzywka spontaniczna (CSU) definiowana jest jako spontaniczne pojawienie się bąbli i/lub obrzęku naczynioruchowego, dla których nie można zidentyfikować zewnątrzpochodnego czynnika indukującego, utrzymujące się przez okres ≥ 6 tygodni. CSU może być o znanej (np. infekcja, zjawiska z autoagresji) lub nieznaną przyczyną (idiopatyczna). Częstość występowania pokrzywki wynosi 8,8%, z czego 30-45% ma charakter przewlekły. Najczęstszą formą pokrzywki przewlekłej jest pokrzywka idiopatyczna (66-93%). CSU jest najbardziej powszechnym typem pokrzywki przewlekłej i szacuje się, że występuje u ok. 2/3 wszystkich przypadków. Częstym czynnikiem etiologicznym CSU są mechanizmy autoimmunologiczne (30-50%). Częstość występowania CSU w krajach europejskich wynosi od 0,1% do 0,8%. Według danych NFZ, w 2014 roku w Polsce z rozpoznaniem „pokrzywka idiopatyczna” było ok. 6 tys. pacjentów.

Alternatywne technologie medyczne

Obecnie, we wnioskowanym wskazaniu, finansowane ze środków publicznych w Polsce są: cyklosporyna (finansowanie możliwe tylko dla części populacji docelowej) oraz terapie w ramach BSC (cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność **OMA w porównaniu z PLC** (obie interwencje skojarzone z BSC) w leczeniu CSU oceniano w 4 badaniach RCT: ASTERIA I (OMA w dawce 150 i 300 mg), ASTERIA II (150 i 300 mg), GLACIAL (300 mg) i MYSTIQUE (300 mg). Wyniki wskazały na istotnie większą redukcję nasilenia objawów CSU ocenianych w skali UAS7 dla OMA w dawce 150 mg w porównaniu z PLC po 12 tyg. terapii i takim samym okresie obserwacji. Różnice obserwowane w pozostałych próbach klinicznych (oceny przeprowadzone po 24 tyg. terapii i obserwacji, jak również po 24 tyg. terapii i o 4 tyg. dłuższym okresie obserwacji) nie były statystycznie znamienne. W przypadku dawki 300 mg, w zakresie omawianego punktu końcowego istotną przewagę OMA nad PLC stwierdzono dla wszystkich badanych okresów interwencji i obserwacji. Podobnie, zaobserwowano istotne zmniejszenie nasilenia świądu ocenianej poprzez redukcję wartości w skali ISS po 12 tyg. leczenia OMA w dawce 150 mg w porównaniu z grupą kontrolną; istotnych statystycznie różnic nie wykazano natomiast w pozostałych okresach leczenia/obserwacji. Stosowanie wyższej dawki OMA w porównaniu z PLC przyczyniło się do istotnie większej redukcji nasilenia świądu w skali ISS dla wszystkich analizowanych okresów leczenia, których długość równa jest okresowi obserwacji, tj. 4, 12 i 24 tyg. oraz w przypadku obserwacji 28-tygodniowej 4 tyg. po zakończeniu terapii. Po 24, 28 i 40 tyg. od randomizacji i kolejno 12, 12 i 24 tyg. interwencji zmiany w ISS względem wartości wyjściowej dla OMA 300 mg vs PLC nie są istotne statystycznie. Wykazano również istotną zmianę liczby bąbli pokrzywkowych/tydzień oraz tygodniową zmianę wielkości największego bąbla pokrzywkowego po 12 tyg. leczenia na korzyść wnioskowanej technologii w przypadku obu badanych dawek; nie stwierdzono znamienności statystycznej dla wyników raportowanych po 24-28 tyg. W porównaniu z ramieniem PLC, w grupie pacjentów stosujących OMA w dawce 300 mg zaobserwowano znamiennej redukcję liczby bąbli pokrzywkowych po 4, 12 i 24 tyg. leczenia, a także w 28 tyg. obserwacji w 4 tyg. po zakończeniu terapii. Jedynie w przypadku wyników otrzymanych po 24 i 28 tyg. od momentu randomizacji, przy terapii trwającej 12 tyg., nie stwierdzono istotności statystycznej w zakresie zmiany liczby bąbli pokrzywkowych między porównywanymi interwencjami. Tygodniową zmianę w skali dla wielkości największego bąbla pokrzywkowego dla OMA w wyższej dawce oceniano tylko po 12 i 14 tyg. terapii – w obu punktach wykazano istotną przewagę ocenianej interwencji w odniesieniu do kontroli. Nie odnotowano znamiennych różnic pomiędzy ramieniem pacjentów otrzymujących OMA w dawce 150 mg a grupą stosującą PLC pod względem odsetka pacjentów wymagających zastosowania leczenia doraźnego. Zbliżony wynik otrzymano także dla grupy OMA w dawce 300 mg i PLC po 4 i 12 tyg. terapii. Natomiast 16 tyg. po zakończeniu leczenia, liczba stosowanych tabletek w

ramach terapii doraźnej była istotnie statystycznie mniejsza u chorych z grupy OMA 300 mg niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (OMA 150 mg vs PLC) w średniej liczbie dni z obrzękiem naczynioruchowym po 12 tyg. i 24 tyg. leczenia. Istotną wyższość terapii OMA 300 mg w porównaniu z PLC zaobserwowano w zakresie średniej liczby dni z obrzękiem naczynioruchowym po 12 tyg. leczenia, przy czym nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami po 24 tyg. Znamienne statystycznie poprawa jakości życia u pacjentów stosujących OMA w dawce 150 mg w odniesieniu do PLC została odnotowana po 12 tyg. leczenia, a także po 16 tyg. od zakończenia 24-tygodniowej terapii przy użyciu skali DLQI; nie odnotowano natomiast istotnych różnic pod względem zmian w skali CU-Q2OL po 12 tyg. leczenia. W przypadku wyższej dawki OMA istotną przewagę nad PLC potwierdzono w zakresie wszystkich badanych punktów czasowych dotyczących poprawy jakości życia chorych, tj. po 12 tyg. (DLQI i CU-Q2oL) i 24 tyg. leczenia (CU-Q2oL) oraz po 40 tyg. od momentu randomizacji (w tym 24 tyg. terapii) (DLQI). Odsetek dni wolnych od obrzęku naczynioruchowego pomiędzy 4. a 12. tyg. leczenia nie różnił się znamienne statystycznie pomiędzy ramionami OMA 150 mg i PLC. W zakresie powyższego punktu końcowego wskazano także istotną przewagę ocenianej interwencji w dawce 300 mg nad PLC. 12-tygodniowa terapia OMA w dawce zarówno 150 mg, jak i 300 mg w porównaniu z PLC skutkowała istotnym statystycznie skróceniem czasu potrzebnego do uzyskania MID w skali UAS7. Po takim samym okresie leczenia obie dawki ocenianego leku okazały się znamienne skuteczniejsze od PLC w redukcji czasu potrzebnego do uzyskania MID także w skali ISS. Ponadto wykazano istotną przewagę OMA w dawce 150 mg nad PLC w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących całkowitą odpowiedź na leczenie (UAS7 = 0) oraz odsetka pacjentów ze zmniejszeniem objawów (UAS7 ≤ 6) po 12 tyg. terapii. Natomiast istotnych statystycznie różnic nie stwierdzono po 24 tyg. terapii oraz takim samym okresie leczenia, 16 tyg. po zakończeniu terapii (wyniki cząstkowe z 2 RCT). W ramieniu OMA 300 mg znamienne statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej był odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie objawów CSU (UAS ≤ 6) oraz odsetek pacjentów, u których nastąpiło całkowite ustąpienie objawów CSU (UAS7 = 0) zarówno po 12 tyg., jak i po 24 tyg. leczenia. W zakresie powyższych punktów końcowych nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 16 tyg. od zakończenia 24-tygodniowej terapii. Zgodnie z analizą post-hoc, 4-tygodniowy okres leczenia OMA 300 mg umożliwił uzyskanie całkowitej poprawy u 36% chorych, podczas gdy w ramieniu PLC żaden pacjent nie uzyskał całkowitej poprawy. Wykazano także, że w grupie pacjentów otrzymujących 300 mg OMA istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej był odsetek pacjentów uzyskujących 90%, 75% i 50% zmniejszenie objawów. W zakresie oceny wpływu terapii na nasilenie świądu wykazano, że 12-tygodniowa terapia z zastosowaniem OMA zarówno w dawce 150 mg, jak i 300 mg w porównaniu z PLC przyczyniła się do znamienego zwiększenia odsetka pacjentów uzyskujących MID w ISS. Ponadto, po 12 tyg. terapii znamienne większa liczba chorych z obu ramion OMA, tj. 150 mg i 300 mg, w porównaniu z grupą kontrolną była całkowicie wolna od bąbli pokrzywkowych. Wskazano również, że w ramieniu OMA 150 mg odsetek pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym po 12 tyg. leczenia był znamienne niższy niż w grupie PLC. Z kolei, po 24-tygodniowym okresie leczenia różnica pomiędzy porównywanymi grupami nie była już istotna statystycznie. W przypadku wyższej dawki OMA, istotnie niższy odsetek chorych z obrzękiem naczynioruchowym zaobserwowano zarówno po 12 tyg., jak i po 23–24 tyg. terapii. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami OMA 150 mg oraz PLC odnośnie utraty z badania ogółem, utraty z powodu progresji choroby / braku skuteczności oraz utraty z powodu AE. Podobnie, zbliżone wartości otrzymano dla porównania OMA 300 mg vs PLC odnośnie utraty z badania ogółem oraz utraty z powodu AE. Wyjątkiem był jedynie 40-tygodniowy okres obserwacji obejmujący 24-tygodniową aktywną terapię, w którym to wykazano mniejsze ryzyko ogólnej utraty z badania w grupie OMA 300 mg niż w ramieniu PLC. Natomiast w zakresie utraty z badania z powodu progresji choroby / braku skuteczności terapii wyniki z pojedynczych RCT wskazały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami po 4-tygodniowym, a także po 16-tygodniowym okresie obserwacji obejmującym 4-tygodniowe leczenie. Po 40-tygodniowym okresie trwania badania pacjenci stosujący OMA 300 mg w odniesieniu do pacjentów z grupy PLC mieli znamienne niższe ryzyko utraty z badania z powodu progresji choroby / braku skuteczności terapii. Na niekorzyść ocenianej technologii (OMA 300 mg) wobec PLC wskazały wyniki w zakresie odsetka pacjentów zaprzestających stosowania terapii z powodu braku skuteczności raportowane po 28 tyg. obserwacji (w tym 12 tyg. stosowania interwencji). Wyniki analizy w podgrupach wykazały, że 12-tygodniowy okres leczenia OMA w dawce 150 mg w porównaniu z PLC przyczynił się do znamienne wyższej redukcji objawów świądu ocenianych w skali ISS niezależnie od występowania obrzęku naczynioruchowego w momencie kwalifikacji do badania oraz wartości początkowej wskaźnika UAS7. Wyjątek stanowiły wyniki odnoszące się do podgrupy pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w momencie włączenia do badania oraz do podgrupy większej lub równej mediany początkowej wartości wskaźnika UAS7, dla których nie stwierdzono istotności statystycznej. Jak wskazuje analiza w zakresie podgrup wydzielonych ze względu na czas trwania CSU, znamienność statystyczną uzyskano jedynie w podgrupie chorych poddanych terapii przez 2–10 lat, przy czym wielkość efektu zdrowotnego pomiędzy podgrupami nie różniły się istotnie statystycznie. 12-tyg. terapia OMA 300 mg vs PLC skutkuje istotnie wyższą redukcją objawów świądu ocenianych w skali ISS u pacjentów biorących udział w badaniach niezależnie od występowania obrzęku naczynioruchowego w

momencie kwalifikacji do badania, czasu trwania CSU i wartości początkowej UAS7. Brak statystycznie znaczących różnic wykazano jedynie dla wyniku odnoszącego się do CSU trwającej maksymalnie rok czasu do momentu włączenia do badania oraz dla wyniku obejmującego podgrupę pacjentów z CSU trwającą powyżej 10 lat przed włączeniem do próby klinicznej; różnice pomiędzy podgrupami w wielkości efektu zdrowotnego nie różniły się istotnie statystycznie.

Skuteczność **CsA w porównaniu z PLC** (obie interwencje skojarzone z BSC) w leczeniu CSU oceniano w 2. badaniach RCT: Grattan 2000 i Vena 2006. CsA w porównaniu z PLC istotnie bardziej zmniejsza nasilenie objawów CSU w skalach UAS7 oraz VAS po 4 tygodniach terapii, a także wykazuje znamienne wyższą procentową zmianę w skali nasilenia objawów pokrzywki po 8 i 16 tygodniach leczenia, natomiast po 8 tyg. od momentu przerwania terapii różnica pomiędzy CsA i PLC uległa zmniejszeniu i nie była już istotna statystycznie. Wykazano przewagę CsA wobec PLC w odniesieniu do zmiany w skali nasilenia świądu na dzień, jednakże nie podano informacji na temat istotności statystycznej otrzymanej różnicy. Wynik w zakresie zmiany w skali występowania bąbli pokrzywkowych/dzień wskazuje na korzyść CsA względem PLC, przy czym nie podano informacji dotyczących znamienności statystycznej dla odnotowanej różnicy. W zakresie odpowiedzi na leczenie (redukcja wyniku w skali UAS7) odnotowano istotną przewagę CsA nad PLC. Wyniki wskazały także na zbliżoną wartość między porównywanymi interwencjami w zakresie odsetka pacjentów stosujących terapię doraźną po 24-tygodniowym okresie obserwacji, obejmującym aktywne leczenie przez 8 tyg. lub 16 tyg. W 1 próbie klinicznej utratę z badania ogółem raportowano jedynie dla 4-tyg. okresu leczenia i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Po 16 tyg. terapii w ramieniu CsA niższe było ryzyko utraty z badania ogółem oraz utraty z powodu braku skuteczności terapii, przy braku znamiennych statystycznie różnic pod względem ryzyka utraty z badania z powodu AE. W tej samej grupie pacjentów po 8 tyg. od momentu zaprzestania terapii różnica pomiędzy grupami w zakresie utraty z powodu braku skuteczności uległa zmniejszeniu i utrzymała znamienność statystyczną wyłącznie w odniesieniu do parametru bezwzględne. Wyniki dotyczące utraty z badania dla okresu leczenia wynoszącego 8 tyg. były zbliżone dla porównywanych interwencji i nie uzyskały istotności statystycznej. Pacjenci z grupy otrzymującej CsA przez 8 tyg., w porównaniu z chorymi z ramienia PLC, mieli istotnie wyższą szansę ustąpienia objawów pokrzywki, czego nie wykazano w ramieniu przyjmującym CsA przez 16 tygodni, a także po 8 i 16 tyg. od momentu zaprzestaniu stosowania CsA. Stosowanie CsA w porównaniu z PLC znamienne statystycznie przyczyniło się do poprawy jakości życia chorych zarówno po 8, jak i po 16 tyg. leczenia. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 8 tyg. od zaprzestania 16-tyg. leczenia.

Ze względu na różnice pomiędzy badaniami dla OMA i CsA w zakresie długości okresu leczenia, charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz liczebności próby, porównanie pośrednie zostało przeprowadzone w sposób opisowy. Zdecydowanie więcej znamiennych klinicznie danych jest dla leczenia z zastosowaniem OMA. W zakresie istotnych z punktu widzenia założeń wnioskowanego programu lekowego punktów końcowych (zmiany w skalach UAS7 i DLQI) OMA w porównaniu z CsA oceniany był po dłuższych okresach interwencji (4, 12 i 24 tyg.); wpływ terapii CsA na zmianę w skali UAS7 oceniano jedynie po 4 tyg. leczenia, zaś wpływa na zmianę w skali DLQI - po 8 i 16 tyg. interwencji. W szczególności brakuje danych dla CsA odnoszących się do punktów końcowych w zakresie wpływu na nasilenie świądu oraz wpływu na liczbę i wielkość bąbli pokrzywkowych. W próbach klinicznych nad CsA utratę pacjentów oceniano w 4 i 16 tyg. interwencji, zaś w przypadku OMA – tylko po 4 tyg. leczenia. Liczebność próby z badań nad OMA wyraźnie przewyższa populację uwzględnioną w badaniach nad CsA.

Analiza bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo terapii **OMA w porównaniu z PLC** (obie interwencje skojarzone z BSC) w postępowaniu z CSU oceniano w 4 badaniach RCT: ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL i MYSTIQUE. W ramieniu pacjentów stosujących OMA 150 mg stwierdzono istotnie większe ryzyko wystąpienia AE ogółem po 24 tyg. leczenia oraz po 16 tygodniach od zakończenia terapii – w grupie OMA odnotowano wyższe ryzyko bólu głowy, zaburzeń mięśniowo-szkieletowych oraz zaburzeń układu nerwowego. Nie zaobserwowano natomiast znamiennych statystycznie różnic w odniesieniu do AE związanych z leczeniem, a także w zakresie SAE raportowanych ogółem. Dla porównania OMA 300 mg vs PLC wyniki w zakresie częstości raportowanych AE ogółem, SAE ogółem, AE uznanych za związane z leczeniem oraz SAE uznanych za związane z leczeniem nie uzyskały istotności statystycznej. W ramieniu OMA 300 mg w porównaniu z grupą kontrolną statystycznie znamienne większe ryzyko działań niepożądanych odnotowano w zakresie wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych i układu moczowego w trakcie 40-tygodniowego okresu obserwacji.

Bezpieczeństwo terapii **CsA w porównaniu z PLC** (obie interwencje skojarzone z BSC) w leczeniu CSU oceniano w 2. badaniach RCT: Grattan 2000 i Vena 2006. W grupach stosujących CsA ryzyko wystąpienia AE ogółem było wyższe niż w grupie PLC, przy czym znamienność statystyczną uzyskał jedynie wynik w grupie pacjentów leczonych przez 8 tygodni. Przeprowadzona przez Wnioskodawcę szczegółowa analiza

bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie poszczególnych AE i SAE.

Zestawienie wyników OMA i CsA wskazuje, że terapie OMA 150 mg oraz CsA w porównaniu z PLC zwiększyły ryzyko wystąpienia AE ogółem, podczas gdy stosowanie OMA w dawce 300 mg nie przyczyniło się do większego ryzyka wystąpienia AE/SAE ogółem oraz AE/SAE uznanych za związane z leczeniem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była 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). Jako komparatory przyjęto leczenie standardowe (BSC) oraz dodatkowo cyklosporynę A (CsA). Dla porównania Xolair z BSC przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, natomiast w przypadku porównania z CsA nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie terapii, wobec powyższego, w przypadku tego porównania wyłącznie zestawiono koszty leczenia. Analizę przeprowadzono w perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie OMA+BSC w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania OMA+BSC vs BSC wyniósł [redacted] ok. 227 tys. zł w wariancie bez RSS (niezależnie od perspektywy). Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. W przyjętym 28-tygodniowym horyzoncie czasowym średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem OMA wynosi [redacted] niezależnie od perspektywy, zaś średni koszt terapii z zastosowaniem CsA wynosi [redacted] OMA jest więc droższa od terapii CsA.

Model przedstawiony przez wnioskodawcę nie do końca odpowiada zapisom uzgodnionego projektu programu lekowego a co za tym idzie wnioskowanie na jego podstawie wiąże się z niepewnością. Oszacowany w analizie ekonomicznej efekt zdrowotny nie wynika z badań klinicznych gdyż schematy dawkowania a co za tym idzie odsetki odpowiedzi znacząco się różnią od zaproponowanych w projekcie programu lekowego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem AWB było oszacowanie wpływu na budżet NFZ wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Xolair w leczeniu przewlekłej pokrzywki spontanicznej dostępnego w ramach programu lekowego.

Scenariusz istniejący zakładał utrzymanie dotychczasowej sytuacji na rynku leków refundowanych, tj. pacjenci będą leczeni w ramach opieki standardowej, z wykorzystaniem substancji dostępnych w ramach aktualnego wykazu leków refundowanych.

W scenariuszu nowym założono, że płatnik publiczny będzie refundował produkt Xolair we wnioskowanym wskazaniu, który będzie stanowił uzupełnienie leczenia w ramach opieki standardowej.

Założono, że wnioskowana interwencja będzie dostępna w ramach programu lekowego bezpłatnie dla pacjenta i będzie finansowana w ramach istniejącej już grupy limitowej (1102.0 omalizumabum). Wyniki analizy w wariancie z oraz bez uwzględnienia RSS przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) w 2-letnim horyzoncie czasowym (2016 i 2017 r.).

Z przedstawionych oszacowań wynika, że włączenie preparatu Xolair związane jest ze **wzrostem wydatków płatnika publicznego** względem scenariusza istniejącego **w każdym z wariantów przedstawionej AWB**.

Z perspektywy NFZ wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Xolair we wnioskowanym wskazaniu spowodują dodatkowe koszty dla budżetu odpowiednio na poziomie ok. **5,4/ 6,9 mln zł** w I/II roku finansowania przedmiotowej technologii. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną odpowiednio o ok. [redacted] w I/II roku refundacji.

Oszacowania przeprowadzone z perspektywy wspólnej, uwzględniającej łączne koszty ponoszone przez NFZ oraz pacjenta wykazały, że koszty inkrementalne z perspektywy wspólnej są równe kosztom z perspektywy NFZ.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zalecana dawka OMA wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie, przy czym w badaniach RCT udokumentowano również skuteczność OMA w dawce 150 mg. Około 1/5 pacjentów otrzymujących OMA w dawce 150 mg uzyskała całkowitą odpowiedź na leczenie (brak świądu i bąbli pokrzywkowych) po 12 i 24 tyg. terapii, natomiast w grupie chorych stosujących OMA w dawce 300 mg całkowita odpowiedź na leczenie dotyczyła odpowiednio 36 i 48% pacjentów. Biorąc pod uwagę potwierdzoną skuteczność terapeutyczną dawki

150 mg, uwzględnienie jej w schemacie leczenia pacjentów z CSU w ramach wnioskowanego programu lekowego wydaje się zasadne, w szczególności rozważając względy ekonomiczne i bezpieczeństwa terapii. Należy mieć jednak na uwadze, że udokumentowany klinicznie odsetek pacjentów z CSU odpowiadających na leczenie jest widocznie wyższy dla OMA w dawce 300 mg.

Wyniki AKL wskazują na istotny klinicznie efekt terapii OMA w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Izolowany obrzęk naczynioruchowy znalazł się jednak w kryteriach wyłączenia pacjentów z wnioskowanego programu lekowego.

Eksperti kliniczni jednomyślnie opowiadają się za zasadnością udziału Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Ciężkiej Opornej na Leczenie Przewlekłej Pokrzywki Spontanicznej w kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu. Zwrócono uwagę na rolę Zespołu w monitorowaniu i kontroli efektywności kliniczno – kosztowej leczenia, wspomaganie lekarzy realizujących program w zakresie rozstrzygnięcia trudnych/wątpliwych przypadków. Do zadań Zespołu należeć będzie również ujednocianie kryteriów kwalifikacji, nadzór nad przestrzeganiem kryteriów kwalifikacji i czasem leczenia, a także formułowanie wniosków i rekomendacji co do zasadności kontynuowania lub modyfikacji programu.

Wszyscy eksperci opiniujący dla Agencji są zgodni także w kwestii kompletności procedury diagnostycznej wykonywanej w ramach wnioskowanego programu lekowego. W ich ocenie badania konieczne do diagnostyki populacji docelowej programu zostały uwzględnione.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano 4 rekomendacje pozytywne, w tym 3 z ograniczeniami. Wśród argumentów przemawiających za refundacją wnioskowanej technologii wymieniano głównie popartą badaniami klinicznymi skuteczność wnioskowanej interwencji w ramach terapii dodanej w leczeniu CSU. Zwrócono także uwagę na fakt, że lek był dobrze tolerowany przez pacjentów. Z drugiej strony odnotowano, że kontrolowane dane na temat skuteczności OMA były ograniczone do 24 tygodni leczenia (brak oceny ryzyka związanego z terapią w perspektywie długookresowej), efekty działania leku są wyłącznie przejściowe i ustępują zaraz po przerwaniu leczenia, a proponowana cena leku sprawia, że interwencja nie jest kosztowo-efektywna. W 1 dokumencie wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją.

Uwagi dodatkowe

Istotny w interpretacji wyników AKL jest fakt, że wnioskowane wskazanie (ciężka, oporna na leczenie CSU) to choroba przewlekła o nieznanej etiopatogenezie i niskim prawdopodobieństwie wystąpienia zgonu (nie badano wpływu OMA na przeżywalność pacjentów, w trakcie badań RCT nie odnotowano zgonów), a leczenie populacji docelowej z zastosowaniem OMA nie prowadzi do całkowitego wyleczenia pacjenta (efekty działania leku ustępują po przerwaniu leczenia), przy czym wpływa na poprawę jakości życia chorego. Przyjęte założenia wnioskowanego programu lekowego sprawiają, że ocena skuteczności i bezpieczeństwa OMA opiera się na badaniach, których populacja nie stanowi ściśle populacji docelowej analizy. W literaturze podkreśla się również niepewności związane z bezpieczeństwem i skutecznością stosowania OMA u pacjentów z CSU w perspektywie długookresowej, wykraczającej poza horyzont czasowy dostępnych dowodów klinicznych.

13. Źródła

AAAAI 2014	Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, Shekh J, Weldon D, Zuraw B, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, i in. (2014) The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 133(5):1270–1277. http://www.jacionline.org/article/S0091-6749%2814%2900335-2/pdf
AAFP 2011	American Academy of Family Physicians (AAFP), Urticaria: Evaluation and Treatment, 2012 http://www.aafp.org/afp/2011/0501/p1078.pdf
Armengot-Carbo 2013	Armengot-Carbo M, Velasco-Pastor M, Rodrigo-Nicolas B, i in. Omalizumab in chronic urticaria: a retrospective series of 15 cases. <i>Dermatologic Therapy.</i> 2013; 26(3):257–259.
BAD 2007	Grattan, C. E. H., & Humphreys, F. (2007). Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. <i>British Journal of Dermatology</i> , 157(6), 1116–1123, http://www.bad.org.uk/library-media%5Cdocuments%5CUrticaria_2007.pdf
Balp 2015	Balp, Maria-Magdalena, et al. The Impact of Chronic Urticaria from the Patient's Perspective: A Survey in Five European Countries. <i>The Patient-Patient-Centered Outcomes Research</i> , 2015, 8.6: 551-558. http://link.springer.com/article/10.1007/s40271-015-0145-9/fulltext.html
Bernstein 2014	Bernstein JA, Saini SS, Maurer M, i in. Efficacy Of Omalizumab In Patients With Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria With Different Background Therapy: Post Hoc Analysis Of Asteria I, Asteria II, and Glacial Studies. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2014; 133(2):AB117.
BPACNZ 2012	Wytyczne Best Practice Advocacy Centre New Zealand (BPACNZ), The diagnosis and treatment of urticaria, 2012, http://www.bpac.org.nz/BPJ/2012/april/docs/bpj_43_urticaria_pages_6-13.pdf
BSACI 2015	Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber P a. J, Nasser SM, Clark AT. (2015) BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. <i>Clin. Exp. Allergy</i> 45(3):547–565 , http://e-lactancia.org/media/papers/LOratadinaCetirizinaClorfenaminaBF-ClinExpAll2007.pdf
CADTH 2015	Rekomendacje refundacyjne Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0398_Xolair-CIU_May-11-15.pdf
Casale 2013	Casale T, Maurer M, Hsieh H-J, i in. Efficacy and Safety of Omalizumab in Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria (CIU/CSU): Results From a Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology.</i> 2013; 131(2):AB327.
Casale 2014	Casale T., Casale T. Omalizumab reduced symptoms and improved health-related quality of life (HRQoL) in patients with refractory chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CSU/CIU) in three randomized, doubleblind, placebo-controlled phase III trials: A post-hoc analysis of percent change from baseline. <i>Allergy.</i> 2014; 69:580–581.
EAACI 2013	Wytyczne European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN), European Dermatology Forum (EDF), World Allergy Organization (WAO), The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update, 2013 http://www.ga2len.net/PDF/Guideline.pdf
EMA 2014	EMA. Xolair - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. September 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000606/WC500057297.pdf (12.11.2014).
FDA 2007	FDA. Komunikat bezpieczeństwa. Information for Healthcare Professionals: Omalizumab (marketed as Xolair). Luty i lipiec 2007. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm126456.htm (12.11.2014).
FDA 2009	FDA. Komunikat bezpieczeństwa. Early Communication about an Ongoing Safety Review of Omalizumab (marketed as Xolair). Lipiec 2009. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm172218.htm (12.11.2014).
FDA 2014	FDA. Komunikat bezpieczeństwa z 09.2014. Xolair (omalizumab): Drug Safety Communication - Slightly Elevated Risk of Cardiovascular and Cerebrovascular Serious Adverse Events. http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm416408.htm (12.11.2014).
Grattan 2000	Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, i in. Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic «idiopathic» urticaria. <i>The British journal of dermatology.</i> 2000; 143(2):365–372.
HAS 2015	Rekomendacje refundacyjne Haute Autorité de Santé, 2015, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/xolair_summary_ct13773.pdf
Kaplan 2013	Kaplan A, Ledford D, Ashby M, i in. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. <i>The Journal of allergy and clinical immunology.</i> 2013; 132(1):101–109.
Kasperska-Zajac 2013	Kasperska-Zajac, A., & Jagodzińska, J. (2012). Etiopatogeneza i diagnostyka pokrzywki przewlekłej. <i>Alergia Astma Immunologia</i> , 17(1). http://p-www.mediton.pl/library/aai_volume-17_issue-1_article-1017.pdf
Maurer 2012	Maurer M, Rosen K., Hsieh H. Safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria. <i>Allergy.</i> 2012; (67 (Suppl. 96)):497.
Maurer 2013a	Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, i in. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. <i>The New England journal of medicine.</i> 2013; 368(10):924–935.
Maurer 2013b	Maurer M, Staubach P, Ashby M, i in. The safety and efficacy of omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria: results from a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled study. <i>Late Breaking Poster Session 13 Allergic Skin Disease.</i> 2013:637–707.
Maurer 2014	Maurer M, Bernstein J, Saini SS. Efficacy of omalizumab 300 mg with different background therapy in chronic idiopathic/spontaneous urticaria: ASTERIA I, ASTERIA II, and GLACIAL studies post hoc analysis. <i>Allergy.</i> 2014; (Suppl 99):87.

MedScape 2015	Informacje odnalezione na stronie internetowej MedScape, Chronic Urticaria , Practice Essentials, dane zaktualizowane w kwietniu 2015 r. http://emedicine.medscape.com/article/1050052-overview
MHRA 2011	MHRA. Komunikat bezpieczeństwa. Omalizumab: potential risk of arterial thrombotic events : MHRA. Luty 2011. http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON108685 (12.11.2014).
NCT00866788	NCT00866788 - MYSTIQUE. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00866788?term=NCT00866788&rank=1 (6.11.2014).
NCT01264939	NCT01264939 - GLACIAL. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01264939?term=NCT01264939&rank=1 (12.11.2014).
NCT01287117	NCT01287117 - ASTERIA I. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01287117?term=NCT01287117&rank=1&sect=X43gcb9870156#otr (6.11.2014).
NCT01292473	NCT01292473 - ASTERIA II. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01292473?term=NCT01292473&rank=1 (12.11.2014).
NICE 2015	Rekomendacje refundacyjne National Institute for Health and Care Excellence, Omalizumab for previously treated chronic spontaneous urticarial, 2015; http://www.nice.org.uk/guidance/ta339/resources/omalizumab-for-previously-treated-chronic-spontaneous-urticaria-82602555773893
Protokół do publikacji Maurer 2013a	Maurer M, Rosen K., Hsieh H. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. Protocol. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1215372/suppl_file/nejmoa1215372_protocol.pdf .
PTA/PTD 2015	Bartuzi Z, Brzoza Z, Czarnecka-Operacz M, Kruszewski J, Maj J, Samochocki Z, Samoliński B, Szepietowski J. (2015) Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w sprawie wytycznych postępowania w pokrzywce. Komentarz do: The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> 2(1):37–39
PTD 2007	Gliński, W., Silny, W., Czarnecka-Operacz, M., Jutel, M., Plusa, T., & Placek, W. (2007). Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w pokrzywce. <i>Post Dermatol Alergol</i> , 24, 1-10. http://studmed.termedia.pl/pobierz/c9851fb75f252cb955bf5c66ed6a2879/
RCPH 2011	Wytyczne Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPH), RCPCH Allergy Care Pathways Project Methodology: Urticaria, Angio-oedema, Mastocytosis Care Pathway, 2011 http://www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/2011_RCPCH_Urticaria_v18.v19_methodology.pdf
Rottem 2014	Rottem M, Segal R, Kivity S, i in. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: the Israeli experience. <i>The Israel Medical Association journal: IMAJ</i> . 2014; 16(8):487–490.
Saini 2011a	Saini S, Rosen KE, Hsieh H-J, i in. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. <i>The Journal of allergy and clinical immunology</i> . 2011; 128(3):567–573.e1.
Saini 2011b	Saini S, Rosen K, Hsieh H, i in. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic urticaria who remain symptomatic despite concomitant H1 antihistamine therapy: results of a phase 2 trial. <i>Allergy</i> . 2011; (66):
Saini 2013	Saini S, Bindslev-Jensen C, Maurer M, i in. Efficacy and safety of omalizumab in H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic /spontaneous urticaria: results of a phase III randomized double-blind, placebo controlled trial. <i>Abstracts presented at the concurrent session</i> . 2013; (111):
Saini 2014a	Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, i in. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. <i>The Journal of Investigative Dermatology</i> . 2014;
SMC 2014	Rekomendacje refundacyjne Scottish Medicines Consortium, omalizumab 150mg solution for injection (Xolair®), 2014, https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/omalizumab_Xolair_FINAL_Dec_2014_for_website.pdf
Spector 2010	Spector S, Saini S, Rosen KE. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic urticaria who remain symptomatic despite concomitant H1 antihistamine therapy - results of a phase II trial. <i>Abstracts: Concurrent Session</i> . 2010; 105:
Suplement do publikacji Kaplan 2013	Kaplan AP, Ledford D, Ashby M. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. Supplementary.
Suplement do publikacji Maurer 2013a	Maurer M, Rosen K, Hsieh H. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. Supplement. http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1215372/suppl_file/nejmoa1215372_appendix.pdf .
Suplement do publikacji Saini 2014a	Saini S, Bindslev-Jensen, Maurer M. Efficacy and Safety of Omalizumab in Patients with Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria Who Remain Symptomatic on H1 Antihistamines: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Supplement. http://www.nature.com/jid/journal/vaop/ncurrent/extref/jid2014306x1.pdf .
Sussman 2015	Sussman, Gordon, et al. Insights and advances in chronic urticaria: a Canadian perspective. <i>Allergy, Asthma & Clinical Immunology</i> , 2015, 11.1: 7. http://download.springer.com/static/pdf/798/art%253A10.1186%252Fs13223-015-0072-2.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Faacijournal.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2Fs13223-015-0072-2&token2=exp=1450688888~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F798%2Fart%25253A10.1186%25252Fs13223-015-0072-2.pdf*~hmac=787a8d2f88b8d1b197ffba74a3cbe9fec7aefc87c0173b2c4c799430b0fe5e05
Szczeklik 2014	Podręcznik chorób wewnętrznych, Interna Szczeklika, 2014
Vena 2002	Vena. Cyclosporin a (CSA) in chronic idiopathic urticaria (CIU) (Abstract). 20th World Congress of Dermatology Paris 1st to 5th July 2002. Poster 2309. <i>Annales de dermatologie et de venerologie</i> . 2002; (129):1S822.
Vena 2006	Vena GA, Cassano N, Colombo D, i in. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> . 2006; 55(4):705–709.
Zazzali 2013a	Zazzali J, Raimundo K, Ashby M. Angioedema results from Glacial: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of omalizumab in patients with chronic/idiopathic/spontaneous urticaria (CIU/CSU) receiving concomitant H1 antihistamines, H2 antihistamines, and/or leukotriene receptor antagonist (LTRA) treatment. <i>Abstracts presented at concurrent sessions</i> . 2013; 111:A121.
Zazzali 2013b	Zazzali J, Rosen KE, Hsieh H. Angioedema and angioedema management from ASTERIA II: a phase III, randomised, double-blind, placebo controlled study to evaluate the safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneousurticaria (CIU/CSU) who remain symptomatic despite H1 antihistamine treatment. Abstract 91. 2013; (Suppl 97):1–104.

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza efektywności klinicznej dla leku Xolair stosowanego w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, wersja 2.0, [REDACTED] et al, Kraków, grudzień 2015;
- Zał. 2. Analiza ekonomiczna dla leku Xolair stosowanego w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, wersja 2.0, [REDACTED] et al., Kraków, grudzień 2015;
- Zał. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Xolair stosowanego w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, wersja 2.0, [REDACTED] et al., Kraków, grudzień 2015;
- Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna dla leku Xolair stosowanego w terapii przewlekłej pokrzywki spontanicznej, wersja 2.0, [REDACTED], Kraków, styczeń 2015.