

Analiza ekonomiczna dla produktu
leczniczego ACARIZAX® w leczeniu
alergicznego nieżytu nosa i astmy
oskrzelowej wywołanych
przez roztocza kurzu domowego

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, czerwiec 2017



SPIS TREŚCI

Spis Treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie	7
1. Analiza ekonomiczna	8
1.1. Metodyka	8
1.1.1. <i>Cel analizy</i>	8
1.1.2. <i>Zdefiniowanie problemu decyzyjnego</i>	8
1.1.3. <i>Zdefiniowanie strategii analitycznej</i>	12
1.1.4. <i>Perspektywa</i>	13
1.1.5. <i>Horyzont czasowy</i>	13
1.1.6. <i>Dyskontowanie</i>	13
1.1.7. <i>Technika analityczna</i>	14
1.2. Model decyzyjny.....	14
1.2.1. <i>Opis modelu CMA</i>	14
1.2.2. <i>Główne założenia modelu CMA</i>	15
1.2.3. <i>Walidacja modelu CMA</i>	15
1.3. Parametry modelu CMA.....	16
1.3.1. <i>Dane dotyczące kosztów</i>	16
[REDAKTOWANE]	16
1.3.1.2. <i>Koszty refundowanych SCIT</i>	17
1.3.1.3. <i>Koszty wizyt ambulatoryjnych</i>	19
1.3.1.4. <i>Koszty transportu z perspektywy pacjenta</i>	19
1.3.1.5. <i>Koszty utraconej produktywności</i>	20
1.3.2. <i>Compliance</i>	20
1.4. Zestawienie parametrów wejściowych – model CMA	21
1.5. Zestawienie kosztów i konsekwencji.....	21
1.6. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA).....	22
1.6.1. <i>Analiza podstawowa</i>	22
[REDAKTOWANE]	23
1.6.2. <i>Analiza wrażliwości oraz analiza progowa</i>	23
1.7. Przegląd analiz ekonomicznych	25
1.8. Oszacowania, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [65]	26
1.8.1. <i>Średnie zużycie leków antyalergicznym i nasilenie objawów AR oceniane łącznie (TCRS) – badania MERIT (MT-06) [17] i P001 [44]</i>	27
1.8.4. <i>Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy – badanie MITRA (MT-04) [74]</i> 29	
1.9. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość	30
1.10. Dyskusja i wnioski.....	30
1.11. Ograniczenia analizy	31
1.12. Wariant dodatkowy analizy.....	32
1.12.1. <i>Opis modelu CUA</i>	32

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

1.12.2.	<i>Główne założenia modelu</i>	33
1.12.3.	<i>Walidacja modelu</i>	34
1.12.4.	<i>Dane dotyczące skuteczności klinicznej</i>	34
1.12.5.	<i>Dane dotyczące kosztów</i>	34
1.12.5.1.	<i>Koszty leczenia objawowego</i>	34
1.12.6.	<i>Użyteczności</i>	35
1.12.7.	<i>Zestawienie parametrów wejściowych – wariant dodatkowy</i>	36
1.12.8.	<i>Wyniki dodatkowej analizy koszty-użyteczność</i>	37
1.12.9.	<i>Dyskusja i wnioski</i>	39
2.	Załączniki	41
2.1.	Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych	41
2.1.1.	<i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i>	43
2.1.2.	<i>Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu</i>	44
2.2.	Strategie wyszukiwania użyteczności	46
2.2.1.	<i>Diagram wyszukiwania użyteczności</i>	48
2.2.1.	<i>Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu</i>	50
3.	Piśmiennictwo	51
4.	Spis tabel	55
5.	Spis Wykresów i diagramów	56

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Plk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy:

ALK-Abelló A/S.

INDEKS SKRÓTÓW

AA	allergic asthma
AC	allergic conjunctivitis
ACQ	asthma control questionnaire
AE	adverse event
AHTAPol	The Agency for Health Technology Assessment in Poland
AIT	allergen immunotherapy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
AR	allergic rhinitis
ARC	allergic rhinoconjunctivitis
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	confidence interval
dMS	daily medication score
dSS	daily symptom score
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EMA	European Medicines Agency
FAS	full analysis set
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	forced expiratory volume in 1 second
GINA	Global Initiative for Asthma
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
HDM	house dust mite
HR	hazard ratio
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ICS	inhaled corticosteroids
IgE	immunoglobulin E
MD	mean difference, difference in means
MeSH	Medical Subjects Heading
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	number of participants
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NS	non-significant results
OR	odds ratio
PICOS	Populacja (ang. Population), interwencja (ang. Intervention), komparator (ang. Comparator), wyniki zdrowotne (ang. Outcomes), typ badania (ang. Study)
PICOS	population, intervention, comparator, outcome, study type
PLC	placebo
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses
PSUR	Periodic Safety Update Report

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

RCT	randomized controlled trial
RQLQ [S]	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardized Activities
SABA	short-acting beta2-agonist
SAE	serious adverse event
SCIT	subcutaneous immunotherapy
SD	standard deviation
SLIT	sublingual immunotherapy
SmPC	Summary of Product Characteristics
SQ-HDM	SQ is a method for standardisation on biological potency, major allergen content and complexity of the allergen extract, HDM is an abbreviation for house dust mite
TCSR	total combined rhinitis scores
TCS	total combined score
TEAE	treatment-emergent adverse event
TRAE	treatment-related adverse event
URPL	Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products
VAS	Visual Analog Scale
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WMD	weighted mean difference

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie oceny opłacalności stosowania produktu ACARIZAX[®] stosowanego u dorosłych pacjentów (wiek 18-65 lat) z:

- alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczą kurzu domowego (HDM; ang. house dust mite), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,
- astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE) [14].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy ALK-Abelló A/S.

Metodyka i założenia

Ocenę opłacalności stosowania preparatu ACARIZAX[®] w populacji docelowej chorych z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa (AR; ang. allergic rhinitis) wywołanym przez roztocza kurzu domowego z/bez astmy oskrzelowej (AA; ang. allergic asthma) wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych interwencji.

W ramach wariantu dodatkowego przeprowadzono analizę koszty-użyteczność (CUA, Cost-Utility Analysis), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania w leczeniu produktu ACARIZAX[®] (wraz z ewentualnym leczeniem objawowym) zamiast komparatora (leczenie objawowe; ST ang. symptomatic therapy).

Wyniki analizy

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania ACARIZAX[®] vs Novo-Helisen Depot wskazują, że stosowanie immunoterapii SLIT w postaci liofilizatów doustnych wiąże się ze zmniejszeniem wydatków płatnika publicznego

Analogicznie wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania ACARIZAX[®] vs Novo-Helisen Depot wskazują, że stosowanie immunoterapii produktem ACARIZAX[®] wiąże się ze zmniejszeniem wydatków z perspektywy wspólnej

Powyższe rezultaty wskazują, że terapia produktem ACARIZAX[®] jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie refundowanym produktem Novo-Helisen Depot.

Wyniki dodatkowej analizy koszty-użyteczność zarówno z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) jak i z perspektywy wspólnej wskazują, że terapia z udziałem produktu ACARIZAX[®] jest strategią wysoce efektywną kosztowo (tzn. współczynnik ICUR jest znacznie poniżej progu opłacalności).

Wnioski końcowe

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla rozważanej populacji docelowej wskazują, że terapia produktem ACARIZAX[®] jest zdecydowanie tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie produktem Novo-Helisen Depot.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie oceny opłacalności stosowania produktu ACARIZAX[®] stosowanego u dorosłych pacjentów (wiek 18-65 lat) z:

- alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczymi kurzu domowego (HDM; ang. house dust mite), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,
- astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta),

u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE) [14].

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy ALK-Abelló A/S.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocenę opłacalności stosowania preparatu ACARIZAX[®] w populacji docelowej chorych z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa (AR; ang. allergic rhinitis) wywołanym przez roztocza kurzu domowego z/bez astmy oskrzelowej (AA; ang. allergic asthma) wykonano w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych interwencji.

W ramach wariantu dodatkowego przeprowadzono analizę koszty-użyteczność (CUA, Cost-Utility Analysis), której wynikiem jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania w leczeniu produktu ACARIZAX[®] (wraz z ewentualnym leczeniem objawowym) zamiast komparatora (leczenie objawowe; ST ang. symptomatic therapy).

Populacja (P)

Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym dla produktu leczniczego ACARIZAX[®] [14] populację docelową stanowią osoby dorosłe w wieku 18-65 lat z:

- alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczymi kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,
- astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta),

u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE).

Interwencja (I)

Ocenianą interwencją jest ACARIZAX[®] w zalecanej dawce jednego liofilizatu doustnego (12 SQ-HDM) na dobę. Należy oczekiwać, iż początek działania klinicznego wystąpi po 8-14 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej. Jeśli w ciągu pierwszego roku leczenia produktem ACARIZAX[®] nie następuje poprawa, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia [14].

Leczenie produktem ACARIZAX[®] powinno być rozpoczynane przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorób alergicznych. Zaleca się, aby pierwsza dawka liofilizatu doustnego była przyjęta przez pacjenta pod nadzorem medycznym, oraz aby pacjent był obserwowany przez co najmniej pół godziny w celu omówienia i ewentualnego leczenia jakichkolwiek natychmiastowych działań niepożądanych [14].

Produkt ACARIZAX[®] jest liofilizatem doustnym. Liofilizat należy wyjąć z blistra suchymi palcami natychmiast po otwarciu blistra, a następnie umieścić pod językiem, gdzie ulegnie rozpuszczeniu. Należy przez około 1 minutę unikać połykania. Przez kolejne 5 minut nie należy spożywać pokarmów i napojów [14].

Jeśli leczenie produktem ACARIZAX[®] zostanie przerwane na okres nie dłuższy niż 7 dni, pacjent może je samodzielnie ponownie rozpocząć. Jeśli leczenie zostanie przerwane na okres dłuższy niż 7 dni, zaleca się aby pacjent skontaktował się z lekarzem przed ponownym rozpoczęciem leczenia [14].

Produkt firmy ALK, będący immunoterapią podjęzykową (tabletki SLIT) - ACARIZAX[®] jest pierwszym produktem leczniczym (w formie tabletek) zarejestrowanym w doustnym leczeniu alergicznych chorób oddechowych związanych z HDM. ACARIZAX[®] jest również pierwszym lekiem, który uwzględni zasady EBM, co jest bardzo unikalne w przypadku immunoterapii alergenowej HDM. Jego skuteczność i bezpieczeństwo zostało udokumentowane w wielu badaniach klinicznych. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wspiera rozległy program rozwoju produktu ACARIZAX[®], do którego włączono kilkutyśiętną populację pacjentów, co sprawia iż produkt leczniczy ACARIZAX[®] posiada wiarygodne dowody kliniczne na poziomie dotąd niespotykanym w wśród innych produktów immunoterapii alergenowej stosowanych u pacjentów z nadwrażliwością na roztocza kurzu domowego [7].

W procesie systematycznego wyszukiwania [7] odnaleziono trzy randomizowane badania III fazy o wysokiej wiarygodności, spełniające kryteria włączenia do analizy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu ACARIZAX[®] (2 badania w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, 1 badanie w populacji pacjentów z astmą alergiczną). W badaniach pacjenci otrzymywali standaryzowaną tabletkę alergenu lub placebo przez okres ok. 1 roku. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego ACARIZAX[®] został dobrze udokumentowany. W badaniach około 2/3 uczestników było uczulonych na dwa lub więcej alergenów, przy czym brak różnic w zakresie efektów terapeutycznych pomiędzy chorymi z HDM (bez innych alergii), a chorymi z HDM i współwystępującymi dodatkowymi alergiami [14,23,54,51].

Immunoterapia (AIT) zapewnia możliwość leczenia pacjentów z HDM AR i HDM AA, którzy pomimo leczenia objawowego nadal doświadczają objawów chorobowych wpływających wprost na jakość życia (QoL) jak i produktywność. W badaniu Gayraud 2013 [28] wykazano, że głównym powodem do rozpoczęcia leczenia immunoterapią podjęzykową (SLIT) była chęć poprawy w zakresie jakości życia pacjentów (69% pacjentów z HDM AR, 65,8% pacjentów z HDM AR i HDM AA). Pozostałe powody obejmowały poprawę w zakresie kontroli objawów AR (69,4% pacjentów z HDM AR, 56,7% pacjentów z HDM AR i AA) oraz ograniczenie zużycia leków (28,1% pacjentów z HDM AR, 39,5% pacjentów z HDM AR i AA). W badaniu Sondermann 2011 [69] pacjenci wskazali główne cechy optymalnego AIT (ważne lub bardzo ważne): długotrwałe złagodzenie objawów (100%), ograniczone działania niepożądane (98,2%), prostota zastosowania w życiu codziennym (89,1%) oraz ograniczenie zużycia leków wykorzystywanych w leczeniu objawowym (81,8%). Dotychczas jedynymi formami AIT były SCIT oraz SLIT w postaci kropli, stąd dostępność ACARIZAX[®] może stanowić istotną opcję terapeutyczną dla chorych z HDM AR±AA poprzez spełnienie wymagań wskazanych przez pacjentów

(Sondermann 2011 [69]). Jak wspominają autorzy pracy Bahceciler 2014 [5] zastosowanie SLIT w postaci tabletek może być bardzo istotnym czynnikiem w zakresie ograniczenia symptomów alergii. Wartość SLIT w postaci tabletek została doceniona zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy (n=453 osoby) [21]: na zwiększoną wygodę użytkownika wskazało 40% pacjentów oraz 70% lekarzy, ponadto 38% lekarzy wskazało SLIT-tabletki jako innowacje, zaś 41% jako wyraźną poprawę. Należy zauważyć, iż badanie zostało przeprowadzone przed wprowadzeniem do obrotu SLIT w postaci tabletek.

Aktualne dane dowodowe dla SCIT oraz SLIT w postaci kropli są ograniczone w grupie chorych z HDM AR±AA. Eksperci wskazują na potrzebę rygorystycznych, dobrze udokumentowanych badań RCT wskazujących skuteczność w leczeniu HDM [4]. Największy w historii AIT w HDM program badań klinicznych produktu ACARIZAX® w pełni spełnia wymagania w zakresie wiarygodnej oceny bezpieczeństwa oraz skuteczności terapii.

ACARIZAX® jest standaryzowany wyciąg alergenów zawierający 12 SQ-HDM alergenów *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae* (mieszanka 1: 1) [14]. ACARIZAX® jest produkowane w ramach procesu frakcjonowania zapewniającego dokładną kontrolę głównych alergenów, jak również wysoką powtarzalność końcowego produktu [48]. Alergeny są wykonane z naturalnych materiałów źródłowych poddawanych kontroli zapewniającej uzyskiwanie standardowych produktów wysokiej jakości, co jest niezbędne w sytuacji umożliwienia leczenia w domu [31]. Zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi jakości AIT, różnice w zawartości białka i siły wiązania IgE muszą mieścić się w granicach 50-150%, a główna zawartość alergenu powinna mieścić się w przedziale 50-200% zmienności. Badania oceniające partie produktu ACARIZAX® wykazały zmienność nie przekraczającą 15% [31]. Proces produkcji ACARIZAX® polegający na rozdzielaniu materiału wyjściowego na cztery frakcje każda wzbogacona w jeden główny alergen pozwala na precyzyjną regulację zawartości alergenu i wysoką powtarzalnością produktu końcowego, co zapewnia tym samym wysoką jakość i bezpieczeństwo ACARIZAX® [31].

Nowa postać farmaceutyczna immunoterapii alergii na HDM w postaci tabletki podjęzykowej (лиофилizat doustny) stanowi nową i atrakcyjną alternatywę dla pacjentów umożliwiając leczenie w domu. Terapia z użyciem produktu ACARIZAX® eliminuje potrzebę częstych wizyt u lekarza specjalisty tym samym generuje oszczędności zarówno po stronie płatnika publicznego (w porównaniu ze standardowym SCIT) jak i pacjenta (oszczędność w kosztach dojazdu do przychodni oraz w zakresie czasu związanego z dojazdem i wizytą lekarską).

Komparator (C)

Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [72, 65] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Wskazania do stosowania AIT obejmują alergiczny nieżyt nosa w stopniu umiarkowanym i ciężkim [67, 20] i astmę alergiczną z współtowarzyszącym AR [9], gdy leczenie objawowe nie przynosi oczekiwanych efektów [38,45,2,44]. Wskazania do stosowania SLIT, zawierają się we wskazaniach do AIT; dodatkowo, leczenie podjęzykowe jest wskazane u pacjentów, którzy z różnych powodów, nie akceptują leczenia za pomocą SCIT [38, 39, 12].

Najnowsze wytyczne GINA zalecają stosowanie immunoterapii alergenowej u pacjentów z astmą [29]. Obie drogi podania są rekomendowane przez wytyczne ARIA [9]. Wg wytycznych praktyki klinicznej, immunoterapię podjęzykową i podskórną charakteryzuje podobna skuteczność [12, 75, 63]; SLIT stanowi postępowanie alternatywne wobec SCIT i posiada korzystniejszy profil bezpieczeństwa [38].

U około 50% pacjentów z AR, kontrola objawów za pomocą farmakoterapii jest niewystarczająca [73]. W badaniu ECAP, odsetek respondentów deklarujących AR, których poddawano leczeniu swoistą immunoterapią alergenową, wynosił średnio 6,5% [27]. Można więc wnioskować, iż w części populacji, objętej wnioskowanym wskazaniem, immunoterapia nie jest obecnie stosowana, pomimo występowania wskazań AIT, a pacjenci nadal

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

nieskutecznie leczeni są objawowo. Wpływ na niedostateczne wykorzystanie AIT w populacji polskich pacjentów, może mieć także fakt, iż część pacjentów nie akceptuje leczenia za pomocą SCIT, które stanowią jedyną obecnie refundowaną opcją terapeutyczną w leczeniu przyczynowym nadwrażliwości na alergeny.

Mając na uwadze wnioskowane wskazania, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżytu i astmy alergicznej oraz obecną praktykę kliniczną, adekwatny komparator dla ocenianej interwencji stanowią inne refundowane preparaty stosowane w immunoterapii alergenowej, zawierające wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego oraz leczenie objawowe.

Obecnie w analizowanym wskazaniu, w Polsce finansowane są dwa preparaty (leczenie podstawowe i podtrzymujące) – Phostal® oraz Novo-Helisen Depot®. Oba produkty lecznicze, stosowane w immunoterapii podskórnej (SCIT), zawierają wyciągi alergenów roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus* (pojedynczo lub jako mieszanka alergenów obu gatunków).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.:

- wykaz świadczeń gwarantowanych;
- analiza rynku sprzedaży leków;
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi;;
- rejestry.

W oparciu o najbardziej aktualne dane sprzedażowe DGL NFZ (za okres sierpień 2016 – styczeń 2017 roku) brak w sprzedaży produktu Phostal (tj. 0,00 zrefundowanych opakowań początkowych EAN: 5909990820313 i tylko 5 zrefundowanych opakowań w lutym 2017 roku), stąd immunoterapia alergenowa za pomocą produktu Phostal nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej. Produkcja Phostal została przerwana w grudniu 2015 roku [34, 33] i wszyscy specjaliści zostali poinformowani o dalszej niedostępności tego leku na rynku lokalnym, co spowodowało przejście na Novo-Helisen Depot, który stał się jedynym dostępnym, refundowanym AIT w HDM. Wnioskodawca otrzymał wiele sygnałów/opinii od środowiska medycznego (lekarzy specjalistów) stwierdzających, iż z uwagi na wcześniejsze problemy z dostępem do szczepionki nie zamierzają oni zalecać pacjentom rozpoczynania leczenia produktem Phostal (potwierdzają to dane sprzedażowe). Dodatkowo wnioskodawca zwraca uwagę, iż aktualnie nie wiadomo jak wygląda dostępność do preparatów Phostal na HDM na rynku Polskim, gdyż na rynku słowackim i czeskim do kwietnia 2017 roku nie stwierdzono występowania w sprzedaży opakowań rozważanego SCIT (dane IMS). Ponadto wydaje się wysoce prawdopodobne, iż dotychczasowe długotrwałe problemy z dostępnością do szczepionki Phostal mogły w sposób diametralny zmienić podejście nie tylko personelu medycznego, lecz również pacjentów do rozważanej opcji terapeutycznej (np. pacjent leczony przez 2 lata z uwagi na brak produktu na rynku musiał rozpocząć odczulanie inną szczepionką od początku, co w wielu przypadkach mogło spowodować brak chęci ze strony pacjentów do podejmowania immunoterapii).

W związku z powyższym, produkt leczniczy Phostal nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji (ACARIZAX®).

Mając na uwadze specyfikę problemu zdrowotnego, praktykę kliniczną i standardy postępowania terapeutycznego, wskazania do stosowania leku jego charakterystykę oraz stan finansowania ze środków publicznych w Polsce i dostępność na rynku, jako właściwy komparator do analiz farmakoekonomicznych dla ocenianej interwencji ACARIZAX® uznano Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczenie objawowe (jako komparator „dodatkowy”). Ponadto wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji (uwagi Prezesa AOTMiT, znak OT.4350.9.2017.AKR.3 [62]) w ramach niniejszej aktualizacji analizy ekonomicznej, jako dodatkowy „teoretyczny” komparator wybrano produkt Phostal®.

Efekty zdrowotne (O)

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów analizy klinicznej [7] zidentyfikowano:

- Dwie podwójnie zaślepienie próby kliniczne III fazy z randomizacją, porównującej skuteczność i bezpieczeństwo produktu ACARIZAX[®] z placebo w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa wywołanym alergenami roztoczy kurzu domowego (AR: badanie MERIT (MT-06) i P001)
- Jedną randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną 3 fazy (MITRA, MT-04), porównującą skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego ACARIZAX[®] w dawce 12 SQ-HDM z placebo w populacji pacjentów z astmą i alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez HDM (AR+AA).

Dodatkowo nie zidentyfikowano adekwatnych badań RCT po stronie głównego komparatora (Novo-Helisen Depot) umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego [7], stąd zdecydowano się na podejście konserwatywne zakładające identyczną efektywność rozpatrywanych opcji terapeutycznych. Na podstawie dostępnych dowodów naukowych produkt leczniczy ACARIZAX[®] powinien być traktowany jako unikalny, innowacyjny produkt stojący indywidualnie w schemacie terapeutycznym w alergicznym nieżycie nosa/astmy alergicznej wywołanych przez HDM. Ponadto, produkt leczniczy ACARIZAX[®] dostarcza nowy poziom dowodów w terapii alergii wywołanych przez HDM, które nie były wcześniej obserwowane przy produktach SCIT oraz SLIT. Produkt leczniczy ACARIZAX[®] jest wspierany przez największy program rozwoju, w którym uczestniczy > 2500 pacjentów z Europy (> 6000 pacjentów z całego świata) [41].

W przypadku „teoretycznego” komparatora (Phostal) w wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie RCT, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem Phostal[®] vs placebo, w populacji pacjentów z astmą alergiczną i alergicznym nieżytem nosa (Mungan 1999 [52]). Badania dla ramienia komparatorów w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa nie zostały zidentyfikowane [7]. Z uwagi na brak spójności w ocenie i raportowaniu wyników dla oceny skuteczności w badaniu dla ramienia komparatora, przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego nie było możliwe, stąd analogicznie jak w przypadku głównego komparatora (Novo-Helisen Depot) zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne zakładające identyczną efektywność rozpatrywanych opcji terapeutycznych (ACARIZAX[®] i Phostal).

Wariant dodatkowy analizy

Zgodnie z wynikami powyższych badań włączonych do analizy klinicznej [7] immunoterapia przy użyciu produktu ACARIZAX[®] wiąże się z ograniczeniem objawów chorobowych i tym samym uzyskaniem znaczącej poprawy jakości życia chorego, stąd w ramach analizy dodatkowej oszacowano prognozowaną liczbę lat życia skorygowaną o jakość (QALY, ang. Quality Adjusted Life-Years), która to liczba stanowi ostateczny wynik w odniesieniu do efektów zdrowotnych. Liczba lat życia skorygowanych, o jakość (QALY) jest miarą efektu zdrowotnego zgodną z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [65] oraz z wytycznymi AOTMiT [1].

Wynik analizy dodatkowej CUA, tj. inkrementalny współczynnik koszty-żyteczność ICUR (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania w leczeniu produktu ACARIZAX[®] wraz z ewentualnym leczeniem objawowym zamiast komparatora (tylko leczenie objawowe; ST ang. symptomatic therapy).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

- Opracowanie analizy ekonomicznej de novo w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowywanego raportu HTA.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy problemu decyzyjnego [8] oraz analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [7].

Ponadto w ramach wariantu dodatkowego analizy uwzględniającego leczenie objawowe (ST), jako potencjalny dodatkowy komparator i oparto się na dostarczonych przez wnioskodawcę modelach ekonomicznych [3,30,49] bazujących na badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej [7].

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy. Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [65]. Ponadto w ramach analizy wrażliwości dla CMA rozpatrzono perspektywę społeczną w ramach, której oszacowano potencjalne koszty związane z utraconą produktywnością.

1.1.5. Horyzont czasowy

Zgodnie z pracą Jutel 2005 [40] czas stosowania AIT nie powinien być krótszy niż 3 lata, ponieważ uważa się, że jest to minimalny okres niezbędny do utrwalenia skutecznej tolerancji antygeny, utrzymującej się po zaprzestaniu AIT, jednakże dla większości chorych optymalny czas stosowania AIT powinien wynosić co najmniej 5 lat [40]. Ponadto zgodnie z zasadami immunoterapii swoistej [64] decyzję o kontynuacji lub zaprzestaniu SCIT należy podjąć dopiero po upływie 3-5 lat stosowania, gdyż krótszy czas stosowania wiąże się z krótszym okresem bezobjawowym. W zakresie immunoterapii podjęzykowej należy stosować schemat zalecany przez producenta [64].

Na podstawie powyższych informacji oraz zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego ACARIZAX® [14] rekomendowana długość immunoterapii SLIT wynosi 3 lata, natomiast dla SCIT 5 lat [40], stąd w ramach analizy CMA przyjęto 5 letni horyzont czasowy analizy. Uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów. Powyższe założenie jest zgodne z wytycznymi HTA [1].

W ramach analizy dodatkowej CUA analogicznie, jak autorzy wcześniejszych wersji modelu (Mazalova 2016 [49]) przyjęto 5 letni horyzont czasowy analizy.

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych, natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% (dla kosztów i efektów zdrowotnych). Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia*

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [65] oraz z Wytycznymi HTA [1].

1.1.7. Technika analityczna

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] dla porównania ACARIZAX® (SLIT) podawanego doustnie vs Novo-Helisen Depot podawany podskórnie przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w konsekwencji przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności ocenianych opcji terapeutycznych.

Biorąc pod uwagę powyższe przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w której porównywane są jedynie koszty rozpatrywanych interwencji. Wynikiem analizy dla porównania ACARIZAX® vs Novo-Helisen Depot jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznych o takiej samej skuteczności klinicznej (koszt inkrementalny = koszt stosowania ocenianej technologii medycznej - koszt stosowania technologii opcjonalnej).

W celu oszacowania różnicy w kosztach pomiędzy rozważanymi opcjami terapeutycznymi w populacji docelowej przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost-Minimization Analysis), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych interwencji

Analogicznie dla „teoretycznego” porównania ACARIZAX® (SLIT) podawanego doustnie vs Phostal podawany podskórnie przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, w konsekwencji przyjęcia założenia o porównywalnej skuteczności ocenianych opcji terapeutycznych [1].

W ramach wariantu dodatkowego w celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania zastosowania leczeniu produktu ACARIZAX® zamiast komparatora (leczenie objawowe; ST) w populacji docelowej przeprowadzono:

- Analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania w leczeniu produktu ACARIZAX® zamiast komparatora (leczenie objawowe; ST).

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu CMA

Na potrzeby analizy ekonomicznej stworzono prosty model (arkusz kalkulacyjny *Microsoft® Office Excel®* uwzględniający uwagi AOTMiT [62]: *ACARIZAX_Min_MoH.xlsm*) pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (analiza minimalizacji kosztów, CMA) w modelu uwzględniono jedynie koszty różniące (koszty rozważanych technologii medycznych, koszt wizyt ambulatoryjnych, koszt transportu oraz koszt utraconej produktywności). W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie *Microsoft® Office Word* przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

1.2.2. Główne założenia modelu CMA

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym CMA:

- Jako technologię opcjonalną względem SUT (produkt leczniczy ACARIZAX[®]) wybrano SCIT (produkt Novo-Helisen Depot). W ramach wariantu „teoretycznego” dodatkowym komparatorem był produkt Phostal[®] (SCIT).
- Z powodu braku możliwości bezpośredniego/pośredniego porównania rozpatrywanych opcji terapeutycznych [7] założono konserwatywnie brak różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie rozważanych opcji terapeutycznych;
- Zalecane dawkowanie (patrz rozdział 1.3.1.1–1.3.1.2) oraz średni czas terapii rozpatrywanych szczepionek przyjęto zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych [14,15] oraz zaleceniami [40,64]: odpowiednio 3 lata dla ACARIZAX[®] oraz 5 lat dla Novo-Helisen Depot oraz Phostal (w ramach analizy wrażliwości rozpatrzono, odpowiednio, że 90% pacjentów kontynuuje terapię 5 letnią SCIT oraz minimalny 3-letni okres stosowania SCIT, tj. że 0% chorych kontynuuje SCIT powyżej 3 lat);
- W ramach analizy przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 80% dla produktu ACARIZAX[®] zgodnie z analizą Rønberg 2016 [71], natomiast z uwagi na każdorazowe podawanie SCIT w ramach wizyty ambulatoryjnej nie analizowano zmniejszonego zużycia produktów Novo-Helisen Depot oraz Phostal (lekarz prowadzący dostosowuje i ustala optymalną dawkę, stąd brak możliwości niewłaściwego i/lub ograniczonego podania szczepionki). W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono odpowiednio 75% oraz 85% poziom *compliance* dla produktu ACARIZAX[®] oraz 80% poziom *compliance* dla SCIT.
- W oszacowaniach uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie (tj. koszty leków oraz koszty wizyt ambulatoryjnych), dodatkowo z uwagi na konieczność częstych wizyt pacjenta związanych z podaniem SCIT uwzględniono również koszty transportu oraz w ramach analizy wrażliwości (perspektywa społeczna) koszty utraconej produktywności;
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie odpowiednio 5% w skali roku [1,65], natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% (patrz rozdział 1.1.6).

1.2.3. Walidacja modelu CMA

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1

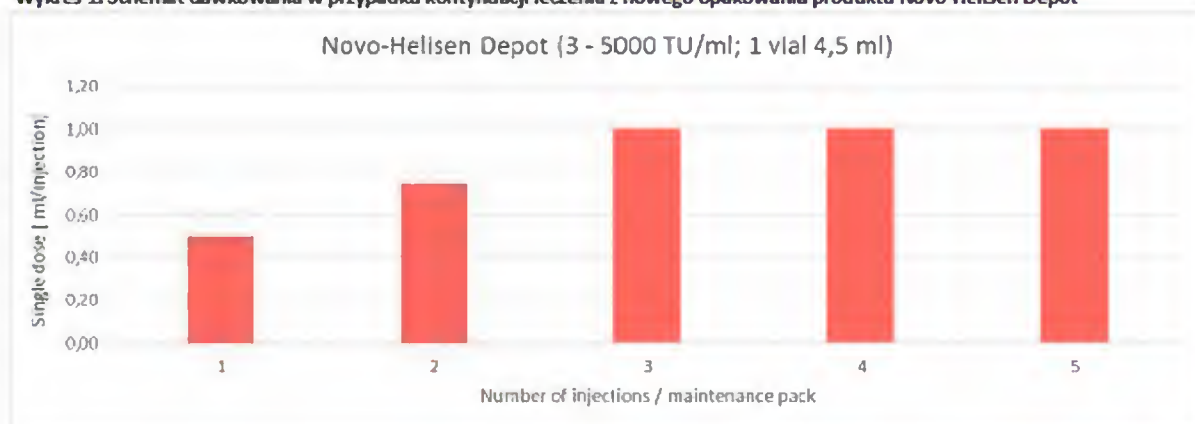
Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją [7].

Schemat dawkowania refundowanych SCIT przyjęto zgodnie z charakterystyką produktów leczniczych [15,16]:

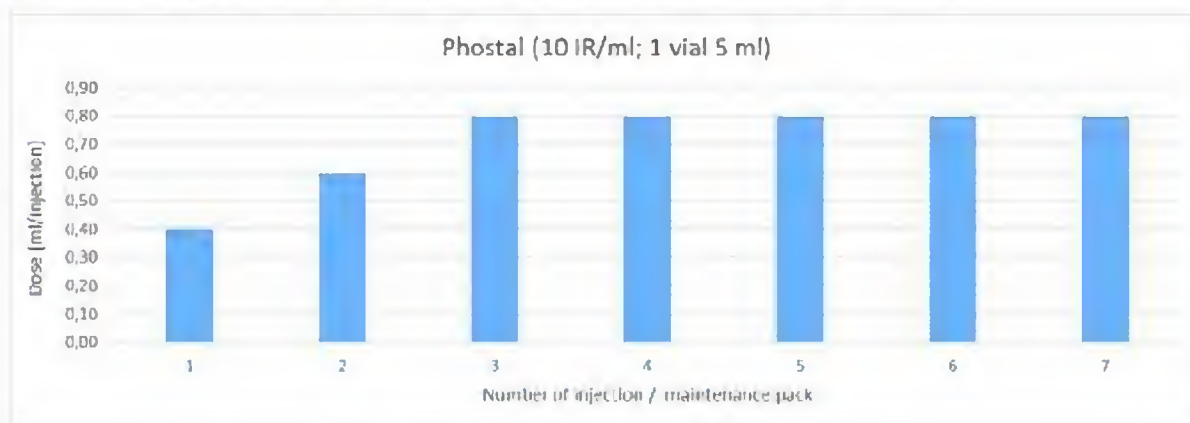
- W trakcie leczenia podstawowego ze zwiększaniem dawki produkt Phostal wstrzykuje się głęboko podskórnie, raz w tygodniu (łącznie 17 dawek), aż do uzyskania dawki podtrzymującej (maksymalnej dawki dobrze tolerowanej) [16]. Analogicznie wzrastające dawki produktu Novo-Helisen Depot są wstrzykiwane w siedmiodniowych odstępach, które w żadnym wypadku nie mogą być skracane, ale mogą zostać wydłużone do 14 dni [15], stąd w ramach niniejszej analizy założono 7-dniowe odstępy w podawaniu dawek początkowych;
- Przedstawione schematy dawkowania dla produktu Novo-Helisen Depot zgodnie z ChPL [15] wskazują na 14 do nawet 24 dawek w leczeniu początkowym (dawki od stężenia najniższego „1” albo „0” do najwyższego „3”), stąd w ramach niniejszej analizy zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne zakładające minimalną liczbę iniekcji na poziomie 14. Analogicznie, dla produktu Phostal przyjęto zgodnie z ChPL [16] 17 dawek początkowych.
- W leczeniu początkowym założono cotygodniowe (tj. co 7 dni) wzrastające dawki SCIT: odpowiednio minimum 14 podań produktu Novo-Helisen Depot oraz 17 dawek produktu Phostal;
- W ramach leczenia podtrzymującego przyjęto optymalny poziom dawki wynoszący 1,0 ml produktu Novo-Helisen Depot (5000 TU/ml) oraz 0,8 ml produktu Phostal (10 IR/ml);
- Średni okres czasu pomiędzy kolejnymi dawkami w leczeniu podtrzymującym przyjęto na poziomie 4 tygodni, uznając jako optymalny do prowadzenia leczenia [15,16] (np. dla produktu Phostal maksymalna dobrze tolerowana dawka powinna być powtarzana co 15 dni, a następnie co miesiąc lub rzadziej [16]);
- Podczas kontynuacji leczenia z nowego opakowania [15,16] pierwsza dawka powinna wynosić co najwyżej 50% ostatnio podanej dawki, następnie można ponownie zwiększyć dawkę (z siedmioletniastodniową przerwą) do indywidualnej dawki maksymalnej, wprowadzając dawkę pośrednią przy dobrej tolerancji, stąd w ramach analizy w przypadku nowego opakowania leczenia podtrzymującego założono dawkę 50%, następnie po 7-dniowej przerwie dawkę 75% oraz po kolejnej 7-dniowej przerwie dawkę optymalną (100%).

Na poniższych wykresach przedstawiono liczbę iniekcji (podań) poszczególnych SCIT w przypadku kontynuacji terapii z nowego opakowania szczepionki.

Wykres 1. Schemat dawkowania w przypadku kontynuacji leczenia z nowego opakowania produktu Novo-Helisen Depot



Wykres 2. Schemat dawkowania w przypadku kontynuacji leczenia z nowego opakowania produktu Phostal



1.3.1.3. Koszty wizyt ambulatoryjnych

Koszt wizyty specjalistycznej wyznaczono zgodnie z *Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych* (Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ [76]; W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu; kod świadczenia: 5.30.00.0000011). Średnią cenę punktu (10,18 PLN) dla świadczeń z zakresu alergologii wyznaczono na podstawie analizy BIA dla produktu Oralair udostępnionej na stronie internetowej AOTMiT [58].

Tabela 3. Koszt wizyty ambulatoryjnej specjalistycznej

Zakres ambulatoryjnej opieki specjalistycznej	Kod świadczenia	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Wycena punktowa	Średnia cena punktu [PLN]	Koszt jednostkowy z perspektywy płatnika publicznego/wspólnej [PLN]
Alergologia	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	10,18	35,63

Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta na rok dla poszczególnych rodzajów terapii uwzględnionych w modelu została oszacowana zgodnie z przyjętym schematem dawkowania:

- Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Novo-Helisen Depot oraz Phostal [15,16] iniekcje muszą być wykonywane przez lekarza, zaś po każdej iniekcji pacjent musi pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 30 minut, po czym jego stan powinien być oceniony przez lekarza, stąd w ramach niniejszej analizy przyjęto, że każde podanie szczepionki (dawka) oznacza 1 wizytę ambulatoryjną związaną z prowadzonym odczulaniem
- Liczbę wizyt dla produktu ACARIZAX® wyznaczono zgodnie z dostępnymi danymi z analizy CMA [71] na poziomie dwóch w skali roku, plus dodatkowa wizyta związana z rozpoczęciem odczulania w pierwszym roku terapii (pierwsza dawka liofilizatu doustnego powinna być przyjęta w obecności lekarza, zaś po przyjęciu pierwszej dawki, pacjent powinien pozostać pod obserwacją personelu medycznego przez co najmniej pół godziny).

1.3.1.4. Koszty transportu z perspektywy pacjenta

Analogicznie, jak w publikacji Rønborg 2016 [71] w ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty z perspektywy pacjenta związane z dojazdem do poradni alergologicznej bazując na raporcie organizacji pacjenckich Kotarba-Kańczugowska 2014 [42]: średnia odległość pacjentów z chorobami reumatycznymi od miejsca zamieszkania do specjalisty wynosiła około 40 km, zaś czas dojazdu do specjalisty u ponad 30% zajmował dłużej niż 1 godzinę (u 32% między 30-60 minut natomiast u pozostałych do 30 minut). W oparciu o dane Naczelnej Izby Lekarskiej liczba specjalistów w zakresie alergologii (1 278) jest znacznie niższa, niż liczba lekarzy reumatologów (1 708) [13], stąd również liczba mieszkańców przypadających na alergologa w poszczególnych

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX[®] w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

województwach [18], jest z reguły wyższa, niż analogiczny współczynnik dla reumatologii [42]. Ponadto zgodnie z Informatorem o Umowach NFZ [37] ponad 32% poradni ambulatoryjnych obejmuje specjalizację alergologii oraz reumatologii, dodatkowo rozlokowanie poradni często pokrywa się w zakresie miejscowości. Na podstawie powyższych danych wydaje się wysoce uzasadnione, iż średnia odległość oraz czas dojazdu do poradni alergologicznych jest zbliżona do przedstawionych w pracy Kotarba-Kańczugowska 2014 [42]. Koszt za 1 km wyznaczono w oparciu o stawkę za 1km przebiegu pojazdu w 2016 roku na poziomie 0,8358 PLN [70]. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze ACARIZAX_Min_MoH.xlsm dołączonym do niniejszej analizy.

Tabela 4. Koszt transportu – z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni)

Srednia odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni	Sredni czas dojazdu do poradni	Sredni koszt przejazdu 1 km [PLN]	Sredni koszt transportu [PLN]
40 km	0,79 h*	0,8358 PLN	66,86

* Obliczono, w oparciu o dostępne dane: 38% pacjentów dojeżdża w 15 minut (=średnia z zakresu: 0-30 minut), 32% w 45 minut (=średnia z zakresu: 30-60 minut), zaś pozostali średnio w 90 minut (=średnia z zakresu: 60-120 minut);

** Obliczono, jako iloczyn średniego kosztu przejazdu 1 kilometra oraz średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni uwzględnionej podwójnie (tj. 2 x 40 km = dojazd pacjenta do poradni oraz powrót do miejsca zamieszkania)

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono zgodnie z wartościami skrajnymi z publikacji Kotarba-Kańczugowska 2014 [42] minimalny oraz maksymalny koszt transportu przyjmując w obliczeniach odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni na poziomie odpowiednio 5km oraz 100 km (co w przeliczeniu na koszt transportu: odpowiednio 8,36 PLN oraz 167,16 PLN).

1.3.1.5. Koszty utraconej produktywności

Analogicznie, jak autorzy Rønberg 2016 [71] w analizie wykorzystano koszt utraconej produktywności. Na podstawie danych statystycznych GUS [77] przeciętne miesięczne wynagrodzenie brutto w gospodarce narodowej ukształtowało się w I półroczu 2016 roku na poziomie 4 096,17 PLN, zaś czas przepracowany w tym okresie wyniósł 863 godziny, stąd wyznaczono średni koszt 1 godziny na poziomie 28,48 PLN (=4 096,17 / (863/6)). W oparciu o raport Kotarba-Kańczugowska 2014 [42] wyznaczono średni czas podróży (do poradni oraz z poradni do miejsca zamieszkania pacjenta) na poziomie 1,57 h (= 2 x 0,79 h; patrz Tabela 4), zaś średni czas związany z wizytą przyjęto na poziomie 2,0 h w oparciu o pracę Rønberg 2016 [71].

Tabela 5. Koszt utraconej produktywności – z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni)

Średnia koszt 1 godziny [PLN]	Średni czas podróży	Średni czas związany z wizytą	Średni koszt utraconej produktywności / wizytę [PLN]
28,48	0,79 h	2,0 h	101,67 (=3,57 h x 28,48 PLN/h)

* Obliczono, w oparciu o dostępne dane: 38% pacjentów dojeżdża w 15 minut (=średnia z zakresu: 0-30 minut), 32% w 45 minut (=średnia z zakresu: 30-60 minut), zaś pozostali średnio w 90 minut (=średnia z zakresu: 60-120 minut);

** Obliczono, jako iloczyn średniego kosztu przejazdu 1 kilometra oraz średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni uwzględnionej podwójnie (tj. 2 x 40 km = dojazd pacjenta do poradni oraz powrót do miejsca zamieszkania)

1.3.2. Compliance

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 80% dla produktu ACARIZAX[®] zgodnie z pracą Rønberg 2016 [71], natomiast z uwagi na każdorazowe podawanie SCIT w ramach wizyty ambulatoryjnej nie analizowano zmniejszonego zużycia produktów Novo-Helisen Depot oraz Phostal (lekarz prowadzący dostosowuje i ustala optymalną dawkę, stąd brak możliwości niewłaściwego i/lub ograniczonego podania szczepionki).

W ramach analizy wrażliwości w celu oszacowania wpływu zmiany powyższego parametru na wyniki analizy CMA uwzględniono alternatywne wartości poziomu przestrzegania zalecanego dawkowania: odpowiednio 75% oraz 85% poziom *compliance* dla produktu ACARIZAX[®] oraz 80% poziom *compliance* dla SCIT (tj. identyczny, jak dla produktu ACARIZAX[®]).

1.4. Zestawienie parametrów wejściowych – model CMA

Tabela 6. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CMA

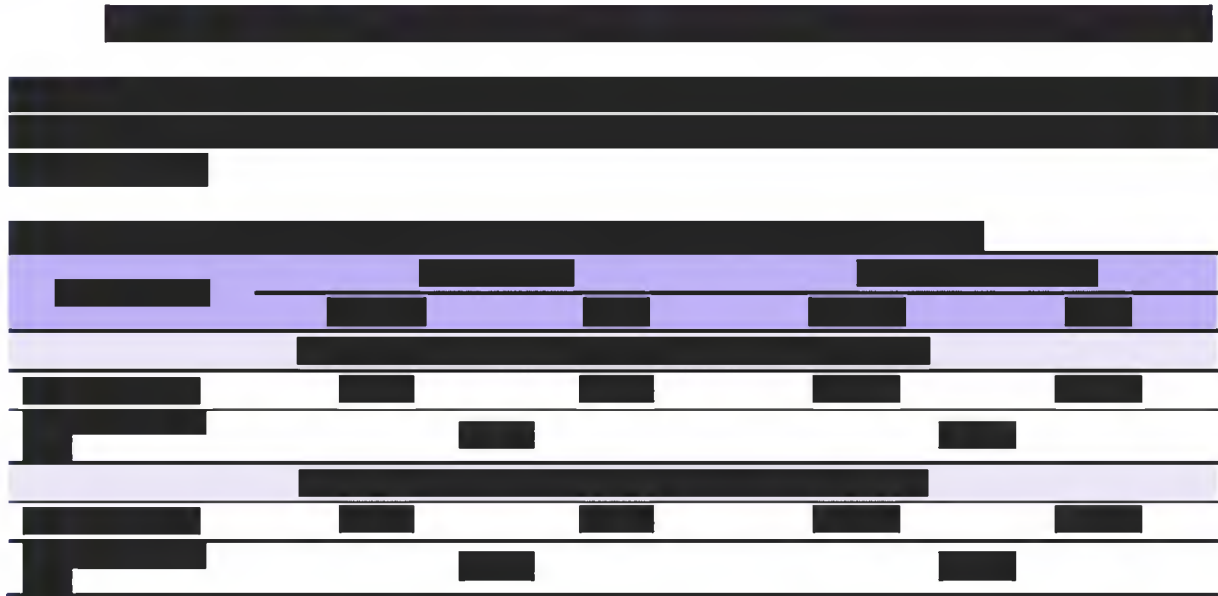
Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/pacjent [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/pacjent [PLN]	Komentarz / uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Parametry kosztowe			
Koszt produktu Novo-Helisen Depot (SCIT)	222,13 PLN (=opakowanie podtrzymujące) oraz 393,95 (=opakowanie początkowe) / 3,20		Nie dotyczy (ustalono zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ)
Koszt produktu Phostal (SCIT)	154,65 PLN (=opakowanie podtrzymujące) oraz 158,84 (=opakowanie początkowe) / 3,20		Nie dotyczy (ustalono zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ)
Koszt wizyty ambulatoryjnej	35,63 / 0,00		Nie dotyczy (wartość wyznaczona zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ oraz Informatorem o punktach NFZ)
Koszt transportu / wizyta	0,00 / 68,86		Zgodnie z uwagami Prezesa AOTMiT [62] w obliczeniach uwzględniono odpowiednio minimalny oraz maksymalny koszt transportu: 8,36 PLN i 167,16 PLN (patrz rozdział 1.3.1.4)
Koszt utraconej produktywności / wizyta	0,00 / 0,00 (perspektywa społeczna = 101,67)		Nie dotyczy (wariant analizy wrażliwości)
Pozostałe parametry			
Liczba wizyt w I roku leczenia AIT	3 SLIT / 28 SCIT (Novo-Helisen Depot oraz Phostal)*		Średnią liczbę wizyt związaną z leczeniem ustalono w oparciu o proponowane schematy AIT zamieszczone w charakterystyce produktu leczniczego Novo-Helisen Depot oraz Phostal (patrz rozdział 1.3.1.2) / Dane dla SLIT w oparciu o CMA Rønborg 2016 [71]
Liczba wizyt w II i kolejnych latach leczenia AIT	2 SLIT / 19 Novo-Helisen Depot oraz 17 Phostal	Nie dotyczy (zgodnie z ChPL)	
Czas trwania AIT	3 lata SLIT / 5 lat SCIT	90% chorych kontynuuje SCIT przez 5 lat / 0% chorych kontynuuje SCIT po 3 latach	Uwzględniono częściową oraz całkowitą rezygnację z AIT po 3 letnim cyklu leczenia (patrz rozdział 1.2.2)
Compliance	80% dla ACARIZAX [®] / 0% dla SCIT	85% oraz 75% dla ACARIZAX [®] / 80% dla SCIT	Uwzględniono alternatywne wartości (patrz rozdział 1.3.2)
Stopa dyskontowa	Koszty 5%	Koszty 0%	Na podstawie Wytycznych [1] i Rozporządzenia w sprawie minimalnych [65] / Na podstawie Wytycznych [1]
Próg opłacalności	130 002 PLN/QALY	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [72] / Wartość ustalona urzędowo

1.5. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższej tabeli zestawiono elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu CMA.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

Powyższe rezultaty wskazują, że terapia produktem ACARIZAX® jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie refundowanym produktem Novo-Helisen Depot.



1.6.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (warian I to wyniki analizy podstawowej):

- I. Analiza podstawowa
- II. Przyjęcie, że 90% pacjentów kontynuuje SCIT przez 5 lat
- III. *Compliance* dla produktu ACARIZAX® na poziomie 85%
- IV. *Compliance* dla produktu ACARIZAX® na poziomie 75%
- V. Dyskontowanie kosztów na poziomie 0%
- VI. SCIT stosowany przez minimalny okres 3 lat
- VII. Minimalny koszt transportu pacjenta
- VIII. Maksymalny koszt transportu pacjenta
- IX. 80% poziom *compliance* dla SCIT
- X. Perspektywa społeczna

Z uwagi na przyjętą technikę analityczną (CMA) nie rozpatrywano analizy probabilistycznej [1].

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność oszacowań w modelu CMA (patrz tabele poniżej): terapia produktem ACARIZAX® jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie refundowanym produktem Novo-Helisen Depot

[redacted text]

Wariant	Perspektywa NFZ				Perspektywa NFZ			
	ACARIZAX [®]	Novo-Helisen Depot	Koszt inkrementalny [PLN]	Cena progowa* [PLN]	ACARIZAX [®]	Phostal	Koszt inkrementalny [PLN]	Cena progowa* [PLN]
I								
II								
III								
IV								
V								
VI								
VII								
VIII								
IX								
X								
XI								
XII								
XIII								
XIV								
XV								
XVI								
XVII								
XVIII								
XIX								
XX								
XXI								
XXII								
XXIII								
XXIV								
XXV								
XXVI								
XXVII								
XXVIII								
XXIX								
XXX								

1.7. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu ACARIZAX[®] w rozważanej populacji docelowej.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową produktu ACARIZAX[®], w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH* (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),

oraz medyczne serwisy internetowe:

- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Wyszukiwanie zakończono dnia 20.12.2016 r.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy *MeSH* wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX[®] w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne (patrz rozdział 2.1.2):

- Analizę CMA Rønberg 2016 [71] w której to porównano koszty leczenia produktem ACARIZAX[®] vs SCIT. W warunkach Duńskich uzyskano analogicznie, jak w niniejszej analizie oszczędności w przypadku zastosowania produktu ACARIZAX[®].
- W pozostałych 3 pracach wykonano analizę CUA w ramach których porównano odczulanie produktem ACARIZAX[®] vs leczenie objawowe. Współczynniki ICUR dla porównania ACARIZAX[®] vs leczenie objawowe są znacznie poniżej progu opłacalności (Niemcy/Słowacja/Czechy).

1.8. Oszacowania, o których mowa w §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [65]

Zgodnie z zapisami art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji* [72], jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Dla analizowanego problemu decyzyjnego nie zachodzą powyższe okoliczności, gdyż zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne MITRA (MT-04) [74] oraz MERIT (MT-06) [22] odpowiednio dla populacji chorych z AR+AA oraz AR±AA, dowodzące wyższości analizowanej interwencji nad refundowaną technologią medyczną stanowiącą komparator (ST) [7].

W badaniu MITRA po zakończeniu fazy screeningu (1 faza), w drugiej fazie trwającej 7-12 miesięcy, pacjenci przyjmowali raz dziennie produkt ACARIZAX[®], jako interwencję dodaną do standardu leczenia (add-on do ICS/SABA: ICS – budesonide oraz SABA – salbutamol). Następnie, w trzeciej fazie badania, trwającej sumarycznie 6 miesięcy redukowano dawkę wziewnych kortykosteroidów (3a – redukcja 50% (wszyscy pacjenci), 3b – redukcja 100% (pacjenci, u których nie wystąpiło zaostrzenie astmy)).

W badaniu MERIT (MT-06) [22] w trakcie badania możliwa była farmakoterapia AR i/lub zapalenia spojówek w postaci:

- *objawy ze strony nosa: doustne leki antyhistaminowe (desolatadyna, tabletki 5 mg) lub kortykosteroidy donosowe w postaci sprayu (budezonid, 64µg/dawka)*
- *objawy ze strony oczu: antyhistaminowe krople do oczu (azelastyna 0,05% lub lodoksamid 0.1), za wyjątkiem Serbii gdzie stosowano doustne leki antyhistaminowe.*

Przeprowadzona analiza kliniczna [7] wskazuje, że leczenie produktem leczniczym ACARIZAX[®] w porównaniu z placebo (tylko leczenie objawowe) związane jest istotnym statystycznie i klinicznie (TCRS≥1) zmniejszeniem nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużyciem leków. Ponadto, stosowanie leku ACARIZAX[®] w porównaniu do placebo, pozwala na zmniejszenie nasilenia objawów *rhinoconjunctivitis* oraz zużycia leków przeciwalergicznymi w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby, wpływa na jakość życia pacjentów; zarówno ogólną, jak i w poszczególnych jej domenach, która jest istotnie statystycznie lepsza w grupie pacjentów leczonych produktem ACARIZAX[®] w porównaniu do leczenia objawowego, nawet pomimo obniżonego zużycia leków przeciwalergicznymi w grupie leczonej aktywnie. Metodyka badań, w których immunoterapia stosowana jest jako *add-on* do swobodnie dostępnego dla pacjentów, zindywidualizowanego leczenia objawowego pokazuje,

iż immunoterapia alergenowa za pomocą produktu ACARIZAX[®] wiąże się z uzyskiwaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych, których osiągnięcie za pomocą optymalnej farmakoterapii jest niemożliwe.

Podjętych immunoterapia alergenowa stosowana w postaci produktu ACARIZAX[®] wykazuje również wysoką skuteczność kliniczną w porównaniu z leczeniem objawowym w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego [7]. Wśród pacjentów leczonych produktem ACARIZAX[®], obserwuje się istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy, zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami, zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA oraz zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc. Ma to szczególne znaczenie w ocenie ekonomicznych konsekwencji astmy, gdy leczenie zaostrzeń astmy, jest istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii pacjentów z astmą.

Na podstawie powyższych informacji analiza kliniczna [7] zawiera randomizowane badania kliniczne (MITRA (MT-04) [74] oraz MERIT (MT-06) [22]) dowodzące wyższości produktu ACARIZAX[®] nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (tj. leczeniem objawowym przy wykorzystaniu m.in. desolatadyny, budezonidu oraz salbutamolu) – patrz rozdziały 1.8.1–1.8.4 poniżej.

1.8.1. Średnie zużycie leków antyalergicznym i nasilenie objawów AR oceniane łącznie (TCRS) – badania MERIT (MT-06) [17] i P001 [44]

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w obu włączonych badaniach stanowiło łącznie zużycie leków antyalergicznym i nasilenie objawów AR w skali TCRS, oceniane w populacji, FAS, FAS-MI i PP (MERIT) oraz FAS (P001). W meta-analizie dla ww. punktu końcowego uwzględniono wyniki dla populacji FAS. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej [7].

Tabela 12. TCRS, ACARIZAX[®] vs PLC [22, 53].

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p-value	Różnica względna (95%CI), p-value*
FAS						
MERIT	ACARIZAX [®]	284	5,53	-1,22 (-1,96; -0,49)*	0,001*	ND
	PLC	298	6,76			
P001	ACARIZAX [®]	740	4,17 (3,27)	-0,90 (-1,25; -0,55)	<0,001	17% (10%;25%), p<0,001
	PLC	741	5,07 (3,60)			
Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,96(-1,28; -0,64)					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=0,59(df=1) p=0,441 ² (inconsistency)=0,00%					
FAS-MI						
MERIT	ACARIZAX [®]	318	5,71	-1,09 (-1,83; -0,35)*	0,004*	ND
	PLC	338	6,81			

*Obliczone przez autorów publikacji.

**Istotna klinicznie różnica względna (vs placebo), zgodnie z rekomendacjami WAO, wynosi $\geq 20\%$.

W obu analizowanych badaniach odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich w skali TCRS na korzyść ACARIZAX[®]. W badaniu MERIT, różnica ta była istotna również klinicznie (TCRS ≥ 1), począwszy od 14 tygodnia leczenia, przez kolejne tygodnie, w których dokonywano pomiarów. Istotną statystycznie i klinicznie poprawę odnotowano analizując pacjentów zarówno w populacji FAS-MI, jak i FAS. Różnice względne, zależnie od typu analizowanej populacji (PP/FAS) i uwzględnionej miary centralnej (mediana/średnie) wynosiły od 22% do 18%; zgodnie z rekomendacjami WAO spełniały kryteria istotności klinicznej (z wyjątkiem analizy średnich w populacji FAS), co świadczy o spójności obserwowanego efektu. Jak podają autorzy, analizując wyniki *post-hoc*, nie

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w podgrupach pacjentów z astmą vs bez współtowarzyszącej astmy oraz z alergią monowalentną vs poliwalentną. W badaniu P001, różnice względne w populacji pacjentów z alergią monowalentną i poliwalentną wynosiły odpowiednio 17% i 18%; w grupie pacjentów z przewlekłym AR/C bez objawów sezonowego AR/C, różnica wynosiła 18%.

Dodatkowo poniżej przedstawiono wykres obrazujące średnie wartości TCRS w poszczególnych punktach czasowych w trakcie trwania badania (*badanie MERIT*).



W badaniu *MERIT* przeprowadzona analiza *post-hoc* dla subpopulacji pacjentów w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego nie wykazała istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia u pacjentów z astmą w porównaniu z pacjentami bez astmy oraz w przypadku pacjentów z monosensytyzacją względem pacjentów z polisensytyzacją. Podobne wyniki, w odniesieniu do statusu uczulającego, były obserwowane w badaniu P001.

1.8.2. Średnie nasilenie objawów AR (DSS) – badania MERIT (MT-06) [17] i P001 [44]

Nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa oceniano w populacji FAS-MI, FAS (*MERIT*) i FAS (P001). W metaanalizie dla ww. punktu końcowego uwzględniono wyniki dla populacji FAS. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. DSS dla alergicznego nieżytu nosa, ACARIZAX® vs PLC [22, 53].

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p-value	Różnica względna (95%CI), p-value*
FAS						
<i>MERIT</i>	ACARIZAX®	284	2,76	-0,54 (-0,89; -0,18)*	0,003	ND
	PLC	298	3,30			
<i>P001</i>	ACARIZAX®	740	3,58 (2,55)	-0,68 (-0,96; -0,40)	<0,001	16% (7%;24%), p<0,001
	PLC	741	4,26 (2,97)			
Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,63(-0,85; -0,41)					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=0,37(df=1) p=0,545 I ² (inconsistency)=0,00%					
FAS-MI						

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p-value	Różnica względna (95%CI), p-value*
FAS						
MERIT	ACARIZAX®	318	2,84	-0,47 (-0,82; -0,11)*	0,001*	ND
	PLC	338	3,31			

*Obliczone przez autorów publikacji.

W obu analizowanych badaniach odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich dla nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa, mierzonego w skali DSS, na korzyść ACARIZAX®. W badaniu MERIT, istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów w grupie ocenianej interwencji zaobserwowano także analizując populację FAS-MI (p=0,001).

1.8.3. Ogólna jakość życia wg kwestionariusza RQLQ [S] – badania MERIT (MT-06) [17] i P001 [44]

W obu badaniach włączonych do analizy oceniano jakość życia pacjentów zgodnie z kwestionariuszem *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities*. Analizowany punkt końcowy oceniano w populacji FAS. Różnicę średnich w badaniu P001 obliczono uwzględniając raportowane średnie oraz p-value dla porównania ACARIZAX® vs placebo. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

Tabela 14. Jakość życia, RQLQ[S], ACARIZAX® vs PLC [22, S3].

Badanie	Interwencja	N	Średnia	MD (95% CI)	p-value
FAS					
MERIT**	ACARIZAX®	229	1,38	-0,19 (-0,37; -0,02)*	0,031*
	PLC	240	1,58		
P001	ACARIZAX®	740	1,56***	-0,28 (-0,45; -0,11)	<0,001*
	PLC	741	1,84***		
Wynik metaanalizy		Inverse variance fixed effects model WMD=-0,24 (-0,35; -0,12)			
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=0,55(df=1) p=0,459 I ² (inconsistency)=0,00%			

*Obliczone przez autorów publikacji.

** Zmiana względem wartości wyjściowych -1,91 w grupie ACARIZAX® oraz -1,71 w grupie placebo (p=0,031). Poprawa w grupie placebo po zakończeniu leczenia względem baseline była ponad 3-krotnie wyższa od najmniejszej klinicznie istotnej różnicy wynoszącej 0,5.

*** Obliczone przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów.

W obu badaniach włączonych do analizy odnotowano istotną statycznie poprawę jakości życia, ocenianej za pomocą kwestionariusza RQLQ[S] w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do placebo (MD=-0,19 (95%CI: -0,37; -0,02) oraz -0,28 (95%CI:-0,45; -0,11), odpowiednio w badaniu MERIT i P001).

1.8.4. Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy – badanie MITRA (MT-04) [74]

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu MITRA stanowił czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy. Dane analizowano w populacji FAS-MI oraz FAS. Analizując ww. punkt końcowy w populacji FAS-MI, autorzy badania dokonali imputacji danych 34 pacjentów w grupie ACARIZAX® (12%) oraz 20 pacjentów (7%) w grupie placebo. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy, ACARIZAX® vs PLC [74].

Badanie	Interwencja	N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem. (%)	HR (95% CI), p-value*	Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (95%CI)*
FAS-MI					
MITRA	ACARIZAX®	282	NA**	0,69 (0,52;0,99), p=0,03	NA
	PLC	277	NA**		
FAS					
MITRA	ACARIZAX®	248	59 (24)	0,66 (0,47;0,93), p=0,02	0,10 (0,02;0,16)
	PLC	257	83 (32)		

*Obliczone przez autorów publikacji.

**Nie dotyczy ze względu na dokonaną imputację danych.

Obliczony przez autorów badania hazard względny dla ww. punktu końcowego w populacji FAS-MI wyniósł 0,69 (95%CI: 0,52;0,99), co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych produktem ACARIZAX® ryzyko wystąpienia umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy jest o 31% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych placebo. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść produktu ACARIZAX® (p =0,03).

W populacji FAS, hazard względny wyniósł 0,66 (95%CI: 0,47;0,93). Uzyskany wynik również był istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (p=0,02).

Zarówno wyniki uzyskane w populacji FAS-MI jak i FAS, spełniały predefiniowane kryteria różnicy istotnej klinicznie (HR≤0,7).

1.9. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego [72] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

W załączniku nr 1. do Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014 [57] ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 43 334 PLN. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi zatem na dzień dzisiejszy 130 002 PLN/QALY (=3 × 43 334 PLN).

1.10. Dyskusja i wnioski

Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania ACARIZAX® vs Novo-Helisen Depot wskazują, że stosowanie immunoterapii SLIT w postaci liofolizatów doustnych wiąże się ze zmniejszeniem wydatków płatnika publicznego

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX[®] w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

Analogicznie wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania ACARIZAX[®] vs Novo-Helisen Depot wskazują, że stosowanie immunoterapii produktem ACARIZAX[®] wiąże się ze zmniejszeniem wydatków z perspektywy wspólnej [redacted]

Powyższe rezultaty wskazują, że terapia produktem ACARIZAX[®] jest tańszą opcją terapeutyczną w porównaniu ze stosowanym obecnie refundowanym produktem Novo-Helisen Depot.

Wyniki dodatkowej analizy koszty-użyteczność zarówno z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) jak i z perspektywy wspólnej wskazują, że terapia z udziałem produktu ACARIZAX[®] jest strategią wysoce efektywną kosztowo (tzn. współczynnik ICUR jest znacznie poniżej progu opłacalności).

1.11. Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących rozpatrywane opcje terapeutyczne, w szczególności brak wiarygodnych badań RCT po stronie komparatora pozwalających na przeprowadzenia analizy pośredniej [7], stąd w celu porównania kosztów leczenia (ACARIZAX[®] vs Novo-Helisen Depot) konieczne było przyjęcie założenia o braku różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa rozważanych AIT.

Tabletki SLIT wydają się być opcją terapeutyczną, która najlepiej pasuje do preferencji pacjentów biorąc jednocześnie pod uwagę skuteczność i dowody dostępnych opcji terapeutycznych [7]

Immunoterapia alergenowa podawana podskórnie (SCIT) w leczeniu alergicznych chorób oddechowych związanych z HDM niesie ze sobą kilka wyzwań. Istnieją ograniczone dowody naukowe dla HDM SCIT z powodu uwzględnienia w większości badań małej liczby pacjentów oraz ośrodków, zmiennych dawek głównych alergenów oraz badań niespójnych pod względem jakości [10]. Leczenie HDM SCIT niesie ze sobą ryzyko wywołania ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych, dlatego immunoterapia podskórna wymaga podawania przez wykwalifikowany personel medyczny [26]. Leczenie HDM SCIT jest ponadto uważane za niewygodne dla pacjenta [32] z powodu konieczności udania się do specjalistycznego ośrodka w celu otrzymania iniekcji [68, 35]. Według niemieckiego badania (Sondermann 2011) 69,5% pacjentów uważa SCIT za zbyt czasochłonne, natomiast 42,7% pacjentów stwierdziło, że SCIT jest trudne do wprowadzenia do codziennego życia [61, 69]. Analizując obecnie dostępne na rynku opcje leczenia AIT można stwierdzić, iż immunoterapia podjęzykowa (tabletki SLIT) wydają się być opcją terapeutyczną, która najlepiej pasuje do preferencji pacjentów biorąc jednocześnie pod uwagę skuteczność i dowody dostępnych opcji terapeutycznych [19].

W oparciu o powyższe dane dodatkowym ograniczeniem niniejszej analizy CMA jest brak uwzględnienia preferencji pacjentów i tym samym prawdopodobnego wyższego poziomu kontynuacji terapii (*persistent*) oraz wyższej oceny jakości życia w przypadku leczenia produktem ACARIZAX[®] zamiast SCIT. Należy zauważyć, iż ewentualne wprowadzenie zmian w modelu w zakresie poziomu *persistent* powinno spowodować znaczący wzrost uzyskiwanych efektów terapeutycznych i tym samym w sposób zdecydowany zwiększyć jakość życia pacjentów z HDM w konsekwencji czego terapia z udziałem produktu ACARIZAX[®] mogłaby się okazać opcją dominującą (tj. strategia tańsza oraz bardziej efektywna w porównaniu z komparatorem).

Zgodnie z danymi literaturowymi, wyższy wskaźnik reakcji systemowych obserwowany jest w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do stosowania SLIT [7].

Profil bezpieczeństwa dla leku ACARIZAX[®] został kompleksowo oceniony, podczas gdy zdarzenia niepożądane związane z leczeniem SCITs zostały zaraportowane jedynie w sposób opisowy. Podobnie jak w przypadku oceny skuteczności, porównanie ilościowe bezpieczeństwa ACARIZAX[®] vs SCIT nie było możliwe ze względu na niewystarczającą ilość danych w badaniu SCIT. Lek ACARIZAX[®] posiada udowodniony, korzystny profil

bezpieczeństwa, z występującymi łagodnymi miejscowymi odczynami alergicznymi w pierwszych dniach leczenia. Nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ocenianą interwencją [7]. Według danych literaturowych, dramatycznie większa częstość występowania reakcji systemowych obserwowana jest w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do SLIT (ok. 0,2% reakcji systemowych/iniekcję) [50]. Głównym, choć bardzo rzadko występującym, ryzykiem stosowania AIT jest wstrząs anafilaktyczny, który może zakończyć się zgonem. W latach 1990-2001 przez członków ACAAI (The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology) zostały przeprowadzone badania dotyczące śmiertelnych reakcji związanych ze stosowaniem podskórnej immunoterapii [6]. Częstość występowania śmiertelnych reakcji oszacowano na 1 na 2,5 milionów iniekcji, z średnią zgonów 3,4/rok. Dlatego też immunoterapia podskórna powinna być podawana w gabinetach lekarskich z zachowaniem odpowiednich procedur celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. W 2013 roku opublikowany został przegląd systematyczny, w którym przeprowadzono ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa SLIT w populacji pacjentów z AR oraz AA [46]. Do przeglądu włączono 63 badania obejmujące 5131 uczestników. Nie odnotowano żadnego epizodu wstrząsu anafilaktycznego, zagrażających życiu reakcji oraz zgonów wśród pacjentów z poszczególnych badań. SLIT cechuje bardziej korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu do SCIT, co zostało potwierdzone w badaniu „real life” prowadzonym w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej we Francji, Niemczech oraz Hiszpanii, którego wyniki zostały opublikowane w 2016 r. [11]. Do badania włączono 4316 pacjentów (co korespondowało z 4363 trwającymi kursami AIT). Odnotowano wystąpienie 109 reakcji systemowych, u 90 pacjentów (2,1%) odnotowano wystąpienie co najmniej 1 reakcji systemowej. Najwięcej reakcji wystąpiło u pacjentów otrzymujących SCIT (89%, n=97).

Na podstawie powyższych danych o bezpieczeństwie stosowania SCIT oraz produktu ACARIZAX[®] przyjęcie w niniejszej analizie CMA identycznego profilu bezpieczeństwa wydaje się być podejściem wysoce konserwatywnym (ewentualne uwzględnienie ciężkich zdarzeń niepożądanych mogłoby w sposób znaczący zwiększyć koszty po stronie komparatora oraz zmniejszyć poziom jakości życia pacjentów stosujących SCIT).

1.12. Wariant dodatkowy analizy

W ramach wariantu dodatkowego w celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania zastosowania leczenia produktu ACARIZAX[®] (SLIT) zamiast komparatora (leczenie objawowe; ST) w populacji docelowej przeprowadzono analizę koszty-żyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-żyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania w leczeniu produktu ACARIZAX[®] (SLIT) zamiast komparatora (leczenie objawowe; ST).

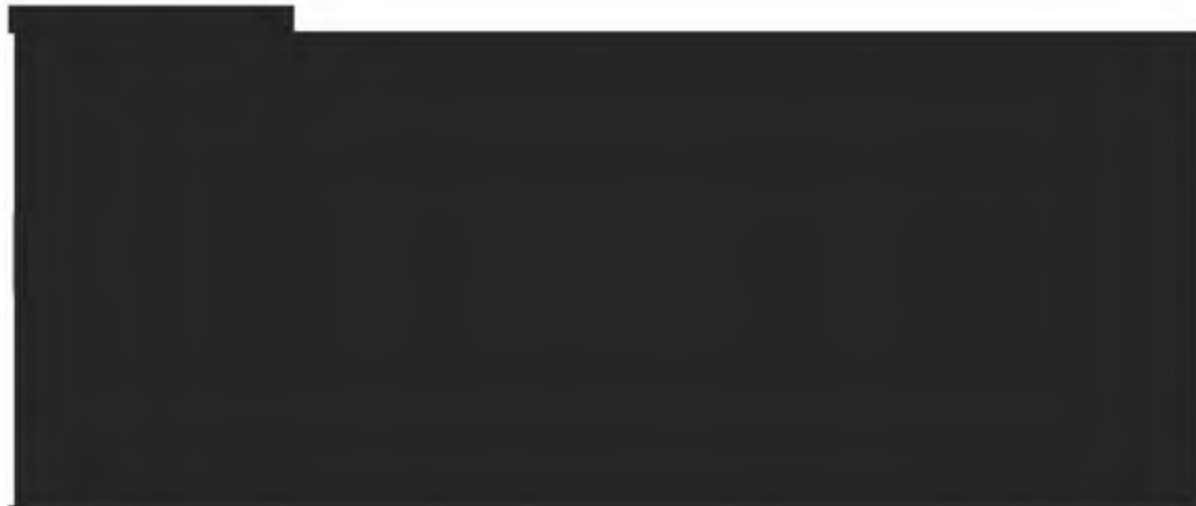
1.12.1. Opis modelu CUA

W ramach analizy dodatkowej wykorzystano dwa modele CUA dostarczone przez wnioskodawcę (arkusze kalkulacyjne Microsoft[®] Office Excel[®] skorygowane zgodnie z sugestiami Agencji (AOTMiT [62]): *MT-04_AA_Min_MoH.xlsm* oraz *MT-06_AA_Min_MoH.xlsm*) pozwalające oszacować koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania w leczeniu produktu ACARIZAX[®] (SLIT) zamiast komparatora (leczenie objawowe; ST). W kalkulatorach nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft[®] Office Word przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

Struktura modelu CUA została oparta na badaniach MITRA (MT-04) [74] oraz MERIT (MT-06) [22] odpowiednio dla populacji chorych z AR+AA oraz AR (bez AA) i jest tożsama dla rozpatrywanych w niniejszym raporcie subpopulacji chorych z populacji docelowej (patrz rozdział 1.1.2). Pacjenci poddawani immunoterapii stosują

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

ACARIZAX® przez 3 lata po czym w okresie kolejnych dwóch lat otrzymują jedynie leczenie objawowe (ST), zaś w grupie komparatora chorzy otrzymują przez cały okres tylko leczenie objawowe (ST). Szczegółowy opis modelu przedstawiono w pracy Hahn-Pedersen 2016 [30] (Niemcy) oraz Mazalova 2016 [49] (Czechy) i Babela 2016 [3] (Słowacja).



1.12.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym CUA:

- Jako technologię opcjonalną względem SLII (produkt leczniczy ACARIZAX®) wybrano leczenie objawowe (ST; ang. symptomatic therapy)
- W oparciu o dane z badań RCT [22,74] wyznaczono średni wskaźnik użyteczności wśród pacjentów leczonych produktem ACARIZAX® oraz tylko leczeniem objawowym (ST) – dane dostarczone przez wnioskodawcę w modelach CUA (patrz rozdział 1.12.6).
- Zalecane dawkowanie (zużycie zasobów) rozpatrywanych w modelu produktów (ACARIZAX® oraz leków dodatkowych wykorzystywanych w leczeniu objawowym) przyjęto zgodnie z badaniami MITRA (MT-04) [74] oraz MERIT (MT-06) [22]
- Model w zakresie koszty bezpośrednio medyczne (m.in. koszty leków, wizyt specjalistycznych) został dostosowany do warunków Polskich (m.in. w oparciu o dane NFZ/MZ/bazy Medycyny Praktycznej)
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów na poziomie odpowiednio 5% oraz 3,5% w skali roku [1,65].
- Produkt leczniczy ACARIZAX® charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, poddany wnikliwej ocenie w wielu badaniach klinicznych. Zdarzenia niepożądane występują głównie w początkowej fazie leczenia, mają charakter łagodny i ustępują spontanicznie. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należą reakcje lokalnie, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła. W badaniach klinicznych włączonych do analizy, odsetki pacjentów przerywających leczenie nie różniły się znacząco w między grupą stosującą produkt ACARIZAX® a placebo [7]. Na podstawie powyższych informacji w modelu CUA nie rozważano ewentualnego obniżenia jakości życia oraz dodatkowych kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych.

1.12.3. Walidacja modelu

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 2.1.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją [7]. Należy równocześnie zauważyć, iż model został skonstruowany w oparciu o badania MITRA (MT-04) [74] oraz MERIT (MT-06) [22] uwzględnione w ramach analizy klinicznej [7].

1.12.4. Dane dotyczące skuteczności klinicznej

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono w ramach analizy klinicznej [7]. Należy zauważyć, iż autorzy modeli CUA oparli się na danych z badań MITRA (MT-04) [74] oraz MERIT (MT-06) [22] odpowiednio dla populacji chorych z AR+AA oraz AR.

1.12.5. Dane dotyczące kosztów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszt produktu ACARIZAX® (patrz rozdział 1.3.1.1)
- koszt leczenia objawowego (w szczególności refundowanych produktów wykorzystywanych w leczeniu objawowym)
- koszt wizyt ambulatoryjnych (patrz rozdział 1.3.1.3)

W poniższym rozdziale przedstawiono oszacowania kosztów przyjęte w modelu. W oparciu o najbardziej aktualne dane NBP o średnim miesięcznym kursie euro (1 EUR = 4,2385 PLN; kwiecień 2017 [43]), koszty zostały dostosowane do modeli CUA (EUR). Istnieje równocześnie możliwość dowolnej modyfikacji kosztów wyrażonych w walucie Polskiej (PLN).

1.12.5.1. Koszty leczenia objawowego

W tabelach poniżej przedstawiono dostosowane do warunków Polskich koszty uwzględnione w modelach CUA:

- W przypadku istnienia refundowanych produktów oparto się na aktualnej liście refundacyjnej MZ [56] – przyjmując najtańszy z perspektywy NFZ i pacjenta lek o odpowiedniej dawce (tj. analogicznej, jak w badaniach MT-04 oraz MT-06)
- W przypadku leków nierefundowanych (azelastine) wykorzystano dane przedstawione w serwisie Medycyna Praktyczna [36] – najtańszy produkt w postaci kropli w przeliczeniu na liczbę miligramów substancji czynnej w opakowaniu
- Koszt wizyty u lekarza pierwszego kontaktu/POZ jest kosztem nieróżniącym, gdyż lekarz otrzymuje ryczałt roczny bez względu na liczbę wizyt chorego (analogicznie koszty wizyt w szpitalnym oddziale ratunkowym – SOR – nie stanowią kosztu różniącego).

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX[®] w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

Tabela 16. Koszty leczenia objawowego – badanie MT-06

Substancja	Nazwa leku	Cena detaliczna [PLN]	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt z perspektywy pacjenta [PLN]
Desloratadine 5mg	Teslor, tabl. powł., 5 mg (30 szt.)	13,08	9,16	3,92
Budesonide spray 64µg	Tafen Nasal, aerozol do nosa, zawiesina, 50 µg/dawkę donosową, 200 dawek	15,71	7,85	7,86
Azelastine COMOD krople do oczu 0,05%	krople do oczu, roztwór 0,5 mg/ml; 10 ml	40,18	-	40,18

Tabela 17. Koszty leczenia objawowego – badanie MT-04

Substancja	Nazwa leku	Cena detaliczna [PLN]	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt z perspektywy pacjenta [PLN]
ICS – budesonide	Pulmicort Turbuhaler, proszek do inhalacji, 100 µg/dawkę inhalacyjną (200 dawek)	44,01	27,35	16,66
SABA – Salbutamol	Aspulmo, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg, 200 dawek	12,46	9,26	3,20

Zużycie zasobów (m.in. liczba wizyt specjalistycznych/ dawki leków) przyjęto zgodnie z badaniami RCT: MITRA (MT-04) [74] oraz MERIT (MT-06) [22].

1.12.6. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności we wspomnianej analizie są uzyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years - QALY*) [1]. Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0-zgon.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z AR ± AA przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej:

Medline (przez Pubmed). Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się z przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia; uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartości minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”). Szczegóły kwerend oraz opis selekcji badań przedstawiono analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z AR±AA w rozdziale 2.2

Dane dotyczące użyteczności wykorzystane w modelach CUA otrzymano w oparciu o badania RCT MITRA (MT-04) [74] oraz MERIT (MT-06) [22] odpowiednio dla populacji chorych z AR+AA oraz AR (bez AA):

- W badaniu MT-06 wykorzystano skalę EQ-5D, wartości wyjściowe użyteczności w grupie pacjentów z AR przypisanych do produktu ACARIZAX[®] nie różniły się istotnie od grupy leczenia objawowego (ST), stąd w modelu wykorzystano wartości bezpośrednio z badania (koniec okresu obserwacji): 0,919 dla ACARIZAX[®] oraz 0,898 dla ST.
- W badaniu MT-04 wykorzystano skalę SF-36, wartości użyteczności zostały wyznaczone zgodnie z wynikami badania (koniec obserwacji) wskazującymi na istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany jakości życia pacjentów: 0,768 dla ACARIZAX[®] oraz 0,742 dla ST.

Z uwagi na konstrukcję modeli CUA opartą na badaniach RCT nie zdecydowano się na wykorzystanie alternatywnych wartości użyteczności zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdział 2.2.1).

Zgodnie z opracowaniem Hahn-Pedersen 2016 [30] w celu uwzględnienia pozytywnego wpływu stosowania immunoterapii na jakość życia chorych w obu modelach CUA przyjęto, że pacjenci przyjmujący ACARIZAX[®] będą mieli niewielki 5% wzrost wartości użyteczności w trakcie trwania immunoterapii (2 oraz 3 rok), natomiast w grupie chorych stosujących tylko leczenie objawowe (ST) wartość użyteczności pozostanie na stałym poziomie.

1.12.7. Zestawienie parametrów wejściowych – wariant dodatkowy

Tabela 20. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CUA MERIT (MT-06) [22]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/pacjent [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/pacjent [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Parametry kosztowe			
Koszt leczenia objawowego	Patrz rozdział 1.12.5.1	Nie dotyczy (w oparciu o Obwieszczenie MZ oraz portal Medycyny praktycznej)	
Koszt wizyty ambulatoryjnej	35,63 / 0,00	Nie dotyczy	
Użyteczności stanów zdrowia – model CUA			
Leczenie produktem ACARIZAX [®]	0,919 AR bez AA (MT-06)	Nie dotyczy (wartości wyznaczone w oparciu o badanie kliniczne)	
Leczenie objawowe (ST)	0,898 AR bez AA (MT-06)		
Roczny wskaźnik spadku użyteczności (2 i 3 rok AIT/ST)	-5% dla ACARIZAX [®] oraz 0% dla ST	Hahn-Pedersen 2016 [30] /Nie dotyczy (dane w modelu wnioskodawcy)	
Roczny wskaźnik spadku użyteczności po zakończeniu terapii (w 2 pierwszych latach)	0% dla ACARIZAX [®] oraz 0% dla ST		
Pozostałe parametry			
Czas trwania AIT	3 lata (później tylko ST)	Nie dotyczy	Wyznaczono zgodnie z ChPL ACARIZAX [®]
Stopa dyskontowa	Koszty 5% / Efekty 3,5%	Nie dotyczy (analiza dodatkowa)	Na podstawie Wytycznych [1] i Rozporządzenia w sprawie minimalnych [65] / Na podstawie Wytycznych [1]

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX[®] w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/pacjent [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/pacjent [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Horyzont czasowy w modelu	5 lat	–	W modelu istnieje możliwość modyfikacji długości trwania horyzontu czasowego analizy
Próg opłacalności	130 002 PLN/QALY	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [72] /Wartość ustalona urzędowo

Tabela 21. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CUA MITRA (MT-04) [74]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ/pacjent [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ/pacjent [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
<i>Parametry kosztowe</i>			
Koszt leczenia objawowego	Patrz rozdział 1.12.5.1	Nie dotyczy (w oparciu o Obwieszczenie MZ oraz portal Medycyny praktycznej)	
Koszt wizyty ambulatoryjnej	35,63 / 0,00	Nie dotyczy	
<i>Użyteczności stanów zdrowia – model CUA</i>			
Leczenie produktem ACARIZAX [®]	0,768 (MT-04)	Nie dotyczy (wartości wyznaczono w oparciu o badanie kliniczne)	
Leczenie objawowe (ST)	0,742 (MT-04)		
Roczny wskaźnik spadku użyteczności (2 i 3 rok AIT/ST)	-5% dla ACARIZAX [®] oraz 0% dla ST	Hahn-Pedersen 2016 [30] / Nie dotyczy (dane w modelu wnioskodawcy)	
Roczny wskaźnik spadku użyteczności po zakończeniu terapii (w 2 pierwszych latach)	0% dla ACARIZAX [®] oraz 0% dla ST		
<i>Pozostałe parametry</i>			
Czas trwania AIT	3 lata (później tylko ST)	Nie dotyczy	Wyznaczono zgodnie z ChPL ACARIZAX [®]
Stopa dyskontowa	Koszty 5% / Efekty 3,5%	Nie dotyczy (analiza dodatkowa)	Na podstawie Wytycznych [1] i Rozporządzenia w sprawie minimalnych [65] / Na podstawie Wytycznych [1]
Horyzont czasowy w modelu	5 lat	–	W modelu istnieje możliwość modyfikacji długości trwania horyzontu czasowego analizy
Próg opłacalności	130 002 PLN/QALY	Nie dotyczy	Na podstawie zapisów Ustawy o refundacji [72] /Wartość ustalona urzędowo

1.12.8. Wyniki dodatkowej analizy koszty-użyteczność

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 5-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność ICUR obliczono wg następującej formuły:

$$ICUR = \frac{\text{koszt}_{\text{Intervencja}} - \text{koszt}_{\text{Komparator}}}{\text{efekt}_{\text{Intervencja}} - \text{efekt}_{\text{Komparator}}}$$

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX[®] w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

CUA MITRA (MT-04) [74] AR+AA

Tabela 22. Wyniki analizy koszty-żyteczność dla porównania ACARIZAX[®] vs ST (MITRA (MT-04) [74])

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ACARIZAX [®]	ST	ACARIZAX [®]	ST
Wyniki bez uwzględnienia RSS				
Efekt [QALY]	3,71	3,35	3,71	3,35
Efekt inkrementalny [QALY]	0,36		0,36	
Inkrementalny współczynnik koszty/żyteczność ICUR	21 050,12 PLN/QALY (CZN progowa nie istnieje*)		39 394,24 PLN/QALY (CZN progowa = 1 219,79)	

Wyniki analizy koszty-żyteczność dla porównania ACARIZAX[®] vs leczenie objawowe (ST) wskazują, że stosowanie immunoterapii pozwala na uzyskanie 3,71 lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast leczenie objawowe wiąże się z uzyskaniem 3,35 lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Zastąpienie ST przez ACARIZAX[®] pozwala na uzyskanie dodatkowo 0,36 roku życia skorygowanego o jakość.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia (QALY) przy zastąpieniu ST przez ACARIZAX[®] z perspektywy NFZ wynosi 21 050,12 PLN/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej współczynnik ICUR jest równy 39 394,24 PLN/QALY.

CUA MERIT (MT-06) [22] AR

Tabela 23. Wyniki analizy koszty-żyteczność dla porównania ACARIZAX[®] vs ST (MERIT (MT-06) [22])

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ACARIZAX [®]	ST	ACARIZAX [®]	ST
Wyniki bez uwzględnienia RSS				
Efekt [QALY]	4,40	4,05	4,40	4,05
Efekt inkrementalny [QALY]	0,35		0,35	

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX[®] w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

Immunoterapia (AIT) zapewnia możliwość leczenia pacjentów z HDM AR i HDM AA, którzy pomimo leczenia objawowego nadal doświadczają objawów chorobowych wpływających wprost na jakość życia (QoL) jak i produktywność. W badaniu Gayraud 2013 [28] wykazano, że głównym powodem do rozpoczęcia leczenia immunoterapią podjęzykową (SLIT) była chęć poprawy w zakresie jakości życia pacjentów (69% pacjentów z HDM AR, 65,8% pacjentów z HDM AR i HDM AA). Pozostałe powody obejmowały poprawę w zakresie kontroli objawów AR (69,4% pacjentów z HDM AR, 56,7% pacjentów z HDM AR i AA) oraz ograniczenie zużycia leków (28,1% pacjentów z HDM AR, 39,5% pacjentów z HDM AR i AA). W badaniu Sondermann 2011 [69] pacjenci wskazali główne cechy optymalnego AIT (ważne lub bardzo ważne): długotrwałe złagodzenie objawów (100%), ograniczone działania niepożądane (98,2%), prostota zastosowania w życiu codziennym (89,1%) oraz ograniczenie zużycia leków wykorzystywanych w leczeniu objawowym (81,8%). Dotychczas jedynymi formami AIT były SCIT oraz SLIT w postaci kropli, stąd dostępność ACARIZAX[®] może stanowić istotną opcję terapeutyczną dla chorych z HDM AR±AA poprzez spełnienie wymagań wskazanych przez pacjentów (Sondermann 2011 [69]). Jak wspominają autorzy pracy Bahceciler 2014 [5] zastosowanie SLIT w postaci tabletek może być bardzo istotnym czynnikiem w zakresie ograniczenia symptomów alergii. Wartość SLIT w postaci tabletek została doceniona zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy (n=453 osoby) [21]: na zwiększoną wygodę użytkowania wskazało 40% pacjentów oraz 70% lekarzy, ponadto 38% lekarzy wskazało SLIT-tabletki jako innowację, zaś 41% jako wyraźną poprawę. Należy zauważyć, iż badanie zostało przeprowadzone przed wprowadzeniem do obrotu SLIT w postaci tabletek.

Aktualne dane dowodowe dla SCIT oraz SLIT w postaci kropli są ograniczone w grupie chorych z HDM AR±AA. Eksperci wskazują na potrzebę rygorystycznych, dobrze udokumentowanych badań RCT wskazujących skuteczność w leczeniu HDM [4]. Największy w historii AIT w HDM program badań klinicznych produktu ACARIZAX[®] w pełni spełnia wymagania w zakresie wiarygodnej oceny bezpieczeństwa oraz skuteczności terapii.

Przeprowadzona analiza kliniczna [7] wskazuje, że leczenie produktem leczniczym ACARIZAX[®] w porównaniu z placebo (tylko leczenie objawowe) związane jest istotnym statystycznie i klinicznie (TCRS≥1) zmniejszeniem nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużyciem leków. Ponadto, stosowanie leku ACARIZAX[®] w porównaniu do placebo, pozwala na zmniejszenie nasilenia objawów *rhinoconjunctivitis* oraz zużycia leków przeciwalergicznym w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego. Zmniejszenie nasilenia objawów choroby, wpływa na jakość życia pacjentów; zarówno ogólną, jak i w poszczególnych jej domenach, która jest istotnie statystycznie lepsza w grupie pacjentów leczonych produktem ACARIZAX[®] w porównaniu do leczenia objawowego, nawet pomimo obniżonego zużycia leków przeciwalergicznym w grupie leczonej aktywnie. Metodyka badań, w których immunoterapia stosowana jest jako *add-on* do swobodnie dostępnego dla pacjentów, zindywidualizowanego leczenia objawowego pokazuje, iż immunoterapia alergenowa za pomocą produktu ACARIZAX[®] wiąże się z uzyskiwaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych, których osiągnięcie za pomocą optymalnej farmakoterapii jest niemożliwe.

Podjęzykowa immunoterapia alergenowa stosowana w postaci produktu ACARIZAX[®] wykazuje również wysoką skuteczność kliniczną w porównaniu z leczeniem objawowym w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego [7]. Wśród pacjentów leczonych produktem ACARIZAX[®], obserwuje się istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy, zaostrzenia astmy z pogorszeniem objawów astmy lub nocnymi wybudzeniami, zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA oraz zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc. Ma to szczególne znaczenie w ocenie ekonomicznych konsekwencji astmy, gdy leczenie zaostrzeń astmy, jest istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii pacjentów z astmą.

Wnioski

Wyniki dodatkowej analizy koszty-żyteczność zarówno z perspektywy płatnika publicznego (budżet NFZ) jak i z perspektywy wspólnej wskazują, że terapia z udziałem produktu ACARIZAX[®] jest strategią wysoce efektywną kosztowo (tzn. współczynnik ICUR jest znacznie poniżej progu opłacalności).

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- PubMed,
- The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register),
- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły pogładowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową preparatu ACARIZAX[®], w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (Medical Subject Headings). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 analizy spełniające kryteria włączenia zdefiniowane jako publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych. Ponadto zidentyfikowano 2 abstrakty zawierające zestawienie wyników analiz ekonomicznych stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów, które również włączono do przeglądu.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu ACARIZAX[®]

Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 20.12.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	("Allergic rhinitis"[Title/Abstract] OR "Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Title/Abstract] OR "Seasonal Allergic Rhinitis"[Title/Abstract] OR "Allergic Rhinitides, Seasonal"[Title/Abstract] OR "Allergic Rhinitis, Seasonal"[Title/Abstract] OR "Rhinitides, Seasonal Allergic"[Title/Abstract] OR "Rhinitis, Seasonal Allergic"[Title/Abstract] OR "Seasonal Allergic Rhinitides"[Title/Abstract] OR "Pollen Allergy"[Title/Abstract] OR "Allergies, Pollen"[Title/Abstract] OR "Allergy, Pollen"[Title/Abstract] OR "Pollen Allergies"[Title/Abstract] OR "Pollinosis"[Title/Abstract] OR "Pollinoses"[Title/Abstract] OR "Hay Fever"[Title/Abstract] OR "Fever, Hay"[Title/Abstract] OR "Hayfever"[Title/Abstract] OR "Rhinitis, Allergic"[Title/Abstract] OR "Seasonal Allergic Rhinitis"[Title/Abstract])	19 841
2	("allergic asthma"[Title/Abstract] OR "Ige Response Underlying Allergic Asthma"[Title/Abstract] AND Rhinitis"[Title/Abstract] OR "Immunoglobulin E, Basic Level of, in Serum"[Title/Abstract])	5 570
3	#1 OR #2	24 824

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX[®] w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4	("House dust mite"[Title/Abstract] OR "Pyroglyphidae"[Title/Abstract] OR "Housedust Mites"[Title/Abstract] OR "Housedust Mite"[Title/Abstract] OR "Mite, Housedust"[Title/Abstract] OR "Mites, Housedust"[Title/Abstract] OR "Dust Mites, House"[Title/Abstract] OR "House Dust Mites"[Title/Abstract] OR "Dust Mite, House"[Title/Abstract] OR "House Dust Mite"[Title/Abstract] OR "Mite, House Dust"[Title/Abstract] OR "Mites, House Dust"[Title/Abstract] OR "Euroglyphus"[Title/Abstract] OR "Dermatophagoides"[Title/Abstract] OR "Dermatophagoides"[Title/Abstract] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Title/Abstract] OR "pteronyssinus, Dermatophagoides"[Title/Abstract] OR "European House Dust Mite"[Title/Abstract] OR "House Dust Mite, European"[Title/Abstract] OR "Dermatophagoides farinae"[Title/Abstract] OR "farinae, Dermatophagoides"[Title/Abstract] OR "American House Dust Mite"[Title/Abstract] OR "House Dust Mite, American"[Title/Abstract] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Title/Abstract] OR "Antigens, House Dust Mites"[Title/Abstract] OR "Allergens, House Dust Mites"[Title/Abstract] OR "American House Dust Mite"[Title/Abstract] OR "European House Dust Mite"[Title/Abstract] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Title/Abstract] OR "Pyroglyphidae"[Title/Abstract] OR "ACARIZAX [®] "[Title/Abstract] OR "Sublingual Immunotherapy"[Title/Abstract] OR "Immunotherapies, Sublingual"[Title/Abstract] OR "Immunotherapy, Sublingual"[Title/Abstract] OR "Sublingual Immunotherapies"[Title/Abstract])	8 477
5	((economic[Title/Abstract] OR economics[Title/Abstract] OR economic[Title/Abstract] OR pharmaco-economic[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost utility"[Title/Abstract] OR "cost minimization"[Title/Abstract] OR "cost consequences"[Title/Abstract] OR "cost benefit"[Title/Abstract] OR "cost analysis"[Title/Abstract] OR "costs analysis"[Title/Abstract] OR "decision tree"[Title/Abstract] OR "Markov model"[Title/Abstract] OR "microsimulation"[Title/Abstract] OR "Monte Carlo simulation"[Title/Abstract] OR "discrete event simulation"[Title/Abstract])	243 689
6	#3 AND #4 AND #5	49

Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 20.12.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Allergic rhinitis" or "Rhinitis, Allergic, Seasonal" or "Seasonal Allergic Rhinitis" or "Allergic Rhinitides, Seasonal" or "Allergic Rhinitis, Seasonal" or "Rhinitides, Seasonal Allergic" or "Rhinitis, Seasonal Allergic" or "Seasonal Allergic Rhinitides" or "Pollen Allergy" or "Allergies, Pollen" or "Allergy, Pollen" or "Pollen Allergies" or "Pollinosis" or "Pollinoses" or "Hay Fever" or "Fever, Hay" or "Hayfever" or "Rhinitis, Allergic" or "Seasonal Allergic Rhinitis":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6 513
2	"allergic asthma" or "Ige Response Underlying Allergic Asthma and Rhinitis" or "Immunoglobulin E, Basic Level of, in Serum":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 163
3	#1 OR #2	7 431
4	"House dust mite" or "Pyroglyphidae" or "Housedust Mites" or "Housedust Mite" or "Mite, Housedust" or "Mites, Housedust" or "Dust Mites, House" or "House Dust Mites" or "Dust Mite, House" or "House Dust Mite" or "Mite, House Dust" or "Mites, House Dust" or "Euroglyphus" or "Dermatophagoides" or "Dermatophagoides" or "Dermatophagoides pteronyssinus" or "pteronyssinus, Dermatophagoides" or "European House Dust Mite" or "House Dust Mite, European" or "Dermatophagoides farinae" or "farinae, Dermatophagoides" or "American House Dust Mite" or "House Dust Mite, American" or "Antigens, Dermatophagoides" or "Antigens, House Dust Mites" or "Allergens, House Dust Mites" or "American House Dust Mite" or "European House Dust Mite" or "Antigens, Dermatophagoides" or "Pyroglyphidae" or "ACARIZAX [®] " or "Sublingual Immunotherapy" or "Immunotherapies, Sublingual" or "Immunotherapy, Sublingual" or "Sublingual Immunotherapies":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 780

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX[®] w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5	economic or economics or economic or pharmacoeconomic or pharmacoeconomic* or "cost effectiveness" or "cost utility" or "cost minimization" or "cost consequences" or "cost benefit" or "cost analysis" or "costs analysis" or "decision tree" or "Markov model" or microsimulation or "Monte Carlo simulation" or "discrete event simulation":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	48 464
6	#3 AND #4 AND #5	50
7	#6 in Technology Assessments AND Economic Evaluations	9

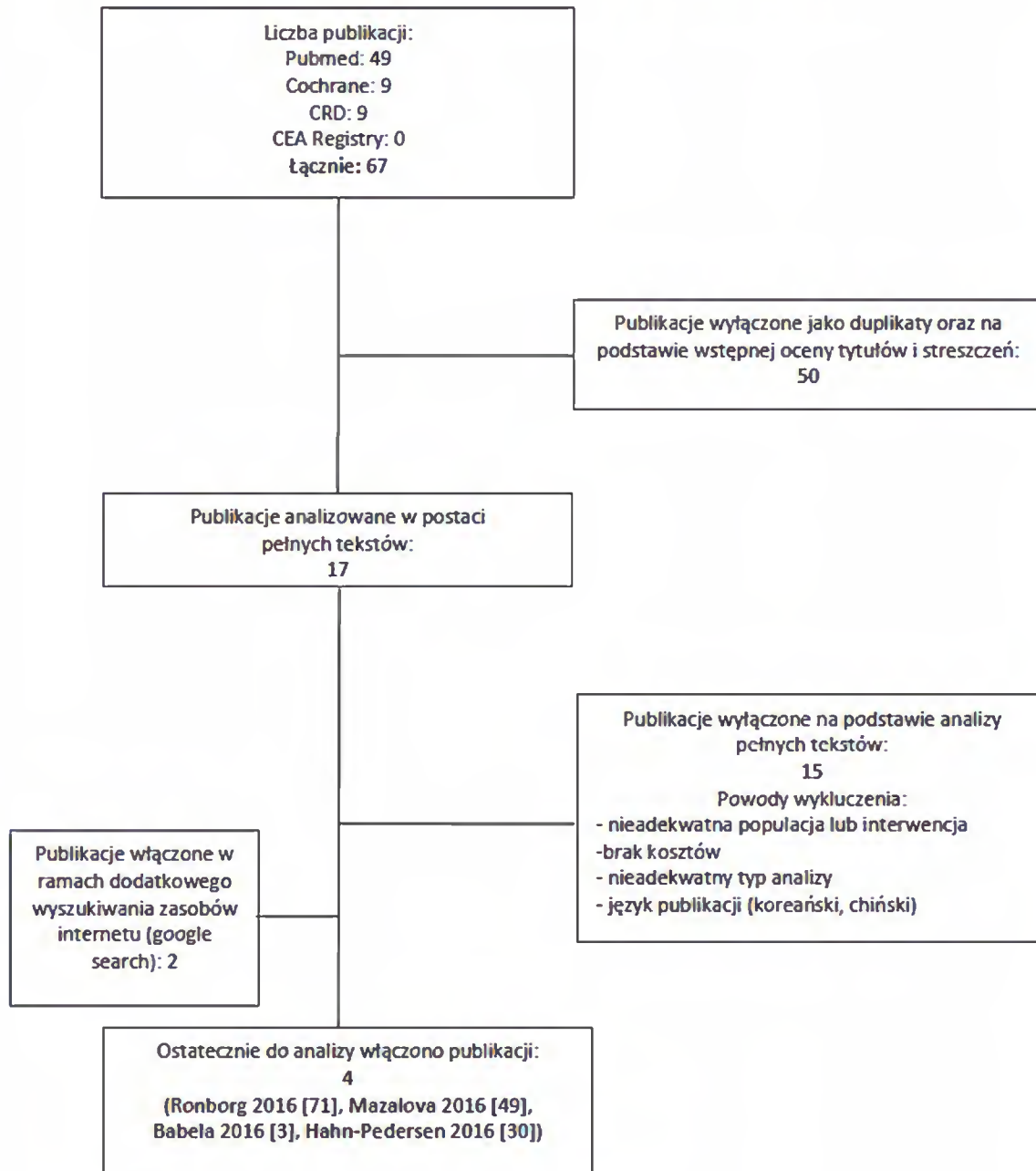
Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 20.12.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Allergic rhinitis" or "Rhinitis, Allergic, Seasonal" or "Seasonal Allergic Rhinitis" or "Allergic Rhinitides, Seasonal" or "Allergic Rhinitis, Seasonal" or "Rhinitides, Seasonal Allergic" or "Rhinitis, Seasonal Allergic" or "Seasonal Allergic Rhinitides" or "Pollen Allergy" or "Allergies, Pollen" or "Allergy, Pollen" or "Pollen Allergies" or "Pollinosis" or "Pollinoses" or "Hay Fever" or "Fever, Hay" or "Hayfever" or "Rhinitis, Allergic" or "Seasonal Allergic Rhinitis"	160
2	"allergic asthma" or (Ige Response Underlying Allergic Asthma and Rhinitis) or "Immunoglobulin E Basic Level of in Serum"	45
3	#1 OR #2	190
4	"House dust mite" or "Pyroglyphidae" or "Housedust Mites" or "Housedust Mite" or "Mite, Housedust" or "Mites, Housedust" or "Dust Mites, House" or "House Dust Mites" or "Dust Mite, House" or "House Dust Mite" or "Mite, House Dust" or "Mites, House Dust" or "Euroglyphus" or "Dermatophagoides" or "Dermatophagoides" or "Dermatophagoides pteronyssinus" or "pteronyssinus, Dermatophagoides" or "European House Dust Mite" or "House Dust Mite, European" or "Dermatophagoides farinae" or "farinae, Dermatophagoides" or "American House Dust Mite" or "House Dust Mite, American" or "Antigens, Dermatophagoides" or "Antigens, House Dust Mites" or "Allergens, House Dust Mites" or "American House Dust Mite" or "European House Dust Mite" or "Antigens, Dermatophagoides" or "Pyroglyphidae" or "ACARIZAX" or "Sublingual Immunotherapy" or "Immunotherapies, Sublingual" or "Immunotherapy, Sublingual" or "Sublingual Immunotherapies"	70
5	economic or economics or economic or pharmacoeconomic or pharmacoeconomic* or "cost effectiveness" or "cost utility" or "cost minimization" or "cost consequences" or "cost benefit" or "cost analysis" or "costs analysis" or "decision tree" or "Markov model" or microsimulation or "Monte Carlo simulation" or "discrete event simulation"	23 617
6	#3 AND #4 AND #5	9

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego ACARIZAX[®]

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne – ACARIZAX®



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 27. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu – ACARIZAX®

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych
Publikacja: Ronborg 2016 [71]
Interwencje: SQ SLIT – tabletki vs SQ SCIT
Populacja: Pacjenci z utrzymującą się od średniej do ciężkiej alergii na HDM (house dust mite)

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX[®] w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych
<p>Technika analityczna: Analiza minimalizacji kosztów Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: 3%</p>
<p>Kraj: Dania Waluta: € Perspektywa: społeczna</p>
<p>Składowe kosztów: Koszty: leków, administracyjne, leczenia, koszty pacjenta (m.in. transportu), koszty pracy lekarzy, utraconej produktywności</p>
<p>Wyniki i wnioski: Średnie koszty/pacjenta: Koszty leczenia: SQ SLIT – tabletki vs SQ SCIT: €3089 vs €3808 Średnie koszty całkowite (uwzględniając koszty pośrednie) SQ SLIT – tabletki vs SQ SCIT: €3 693 vs €6 730. Przyjmowanie tabletek SQ SLIT wiąże się z oszczędnościami.</p>
<p>Publikacja: Mazalova 2016 [49]</p>
<p>Interwencje: SQ[®] HDM SLIT-tabletki (ACARIZAX[®]) + farmakoterapia vs placebo + farmakoterapia</p>
<p>Populacja: Pacjenci z AR i/lub AA z alergią na HDM (house dust mite).</p>
<p>Technika analityczna: Analiza efektywności kosztów Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: Brak danych</p>
<p>Kraj: Czechy Waluta: CZK Perspektywa: Płatnik publiczny</p>
<p>Składowe kosztów: koszty bezpośrednie.</p>
<p>Wyniki i wnioski: Pacjenci z AR: Koszty leczenia: SQ SLIT – tabletki vs farmakoterapia: 95 953 CZK vs 4 296 CZK Zyskane QALY: SQ SLIT-tabletki vs farmakoterapia: 4,33 vs 4,19 ICER=0,54 mln CZK/QALY Pacjenci z AA: Koszty leczenia: SQ SLIT – tabletki vs farmakoterapia: 119 217 CZK vs 16 199 CZK Zyskane QALY: SQ SLIT-tabletki vs farmakoterapia: 3,59 vs 3,40 ICER=0,68 mln CZK/QALY Przy progu opłacalności w wysokości 1,27 mln CZK, SQ[®] HDM SLIT-tabletki są leczeniem kosztowo-efektywnym w porównaniu ze standardową farmakoterapią.</p>
<p>Publikacja: Babela 2016 [3]</p>
<p>Interwencje: ACARIZAX[®] + farmakoterapia vs placebo + farmakoterapia</p>
<p>Populacja: Dorosli pacjenci z AR i AA z alergią na HDM (house dust mite).</p>
<p>Technika analityczna: Analiza efektywności kosztów Horyzont: 5 lat Dyskontowanie: 5%</p>
<p>Kraj: Słowacja Waluta: € Perspektywa: Płatnik publiczny.</p>
<p>Składowe kosztów:</p>
<p>Wyniki i wnioski: Pacjenci z przewlekłym HDM AR (od umiarkowanego do ciężkiego): ICER=€9 969 Pacjenci z HDM AA (niekontrolowaną przez wziewne kortykosteroidy) i HDM AR (od łagodnego do ciężkiego): ICER=€9 689 Przy obecnym progu opłacalności dla Słowacji (€20 592) ACARIZAX[®] jest kosztowo-efektywny. Zmiany kosztów jednostkowych nie wpływały na wyniki analizy.</p>
<p>Publikacja: Hahn-Pedersen 2016 [30]</p>
<p>Interwencje: ACARIZAX[®] + farmakoterapia vs placebo + farmakoterapia</p>
<p>Populacja: Dorosli pacjenci z AA z alergią na HDM (house dust mite).</p>
<p>Technika analityczna: Analiza użyteczności kosztów Horyzont: 9 lat Dyskontowanie: 3%</p>
<p>Kraj: Niemcy Waluta: € Perspektywa: Płatnik publiczny, społeczna.</p>

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

Składowe kosztów: koszty pośrednie i bezpośrednie: koszty leków, wizyt u lekarza pierwszego kontaktu, wizyt na SOR

Wyniki i wnioski (na pacjenta):

 Koszt: ACARIZAX[®] vs farmakoterapia: €5 658 vs €2 985

 Zyskane QALY: ACARIZAX[®] vs farmakoterapia: 6,16 vs 5,50

Koszt inkrementalny: €2 673

Inkrementalne QALY: 0,66

ICER=€4041/QALY

 ICER był znacznie niższy niż próg opłacalności (€40 000/QALY). Analiza wrażliwości wykazała, że wyniki są najbardziej wrażliwe na wartości użyteczności pacjentów przyjmujących ACARIZAX[®] w drugim i trzecim roku leczenia.

2.2. Strategie wyszukiwania użyteczności

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania użyteczności oceniających jakość życia osób z ostrą białaczką promielocytową w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (Medical Subject Headings). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- PubMed,
- CRD (Centre for Reviews and Dissemination).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 prace spełniające kryteria włączenia do analizy.

Zastosowano następujące ograniczenia:

Kryteria włączenia (spełnione łącznie):

- raportowane użyteczności z przedziału od 0 do 1 (dopuszczano możliwość wartości ujemnych, opisujących stany gorsze niż śmierć),
- populacja dorosłych osób z alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym HDM z/bez współwystępującej astmy oskrzelowej,

Kryteria wykluczenia (co najmniej jedno):

- populacja osób inna niż opisana powyżej,
- jakość życia mierzona na innej skali lub w sposób opisowy,
- brak wartości użyteczności,
- inny typ badania, np. studium przypadku.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia wraz z datami zakończenia wyszukiwania w poszczególnych bazach.

Tabela 28. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 20.12.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Allergic rhinitis"[Title/Abstract] OR "Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Title/Abstract] OR "Seasonal Allergic Rhinitis"[Title/Abstract] OR "Allergic Rhinitides, Seasonal"[Title/Abstract] OR "Allergic Rhinitis, Seasonal"[Title/Abstract] OR "Rhinitides, Seasonal Allergic"[Title/Abstract] OR "Rhinitis, Seasonal Allergic"[Title/Abstract] OR "Seasonal Allergic Rhinitides"[Title/Abstract] OR "Pollen Allergy"[Title/Abstract] OR "Allergies, Pollen"[Title/Abstract] OR "Allergy, Pollen"	19 841

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	[Title/Abstract] OR "Pollen Allergies"[Title/Abstract] OR "Pollinosis" [Title/Abstract] OR "Pollinoses"[Title/Abstract] OR "Hay Fever" [Title/Abstract] OR "Fever, Hay"[Title/Abstract] OR "Hayfever" [Title/Abstract] OR "Rhinitis, Allergic"[Title/Abstract] OR "Seasonal Allergic Rhinitis"[Title/Abstract]	
2	"allergic asthma"[Title/Abstract] OR "Ige Response Underlying Allergic Asthma[Title/Abstract] AND Rhinitis"[Title/Abstract] OR "Immunoglobulin E, Basic Level of, in Serum"[Title/Abstract]	5 570
3	#1 OR #2	24 824
4	"House dust mite"[Title/Abstract] OR "Pyroglyphidae" [Title/Abstract] OR "Housedust Mites"[Title/Abstract] OR "Housedust Mite"[Title/Abstract] OR "Mite, Housedust"[Title/Abstract] OR "Mites, Housedust"[Title/Abstract] OR "Dust Mites, House"[Title/Abstract] OR "House Dust Mites"[Title/Abstract] OR "Dust Mite, House"[Title/Abstract] OR "House Dust Mite"[Title/Abstract] OR "Mite, House Dust" [Title/Abstract] OR "Mites, House Dust"[Title/Abstract] OR "Euroglyphus" [Title/Abstract] OR "Dermatophagoides"[Title/Abstract] OR "Dermatophagoide"[Title/Abstract] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Title/Abstract] OR "pteronyssinus, Dermatophagoides" [Title/Abstract] OR "European House Dust Mite"[Title/Abstract] OR "House Dust Mite, European"[Title/Abstract] OR "Dermatophagoides farinae"[Title/Abstract] OR "farinae, Dermatophagoides"[Title/Abstract] OR "American House Dust Mite"[Title/Abstract] OR "House Dust Mite, American"[Title/Abstract] OR "Antigens, Dermatophagoides" [Title/Abstract] OR "Antigens, House Dust Mites"[Title/Abstract] OR "Allergens, House Dust Mites"[Title/Abstract] OR "American House Dust Mite"[Title/Abstract] OR "European House Dust Mite"[Title/Abstract] OR "Antigens, Dermatophagoides "[Title/Abstract] OR "Pyroglyphidae" [Title/Abstract] OR "ACARIZAX"[Title/Abstract] OR "Sublingual Immunotherapy"[Title/Abstract] OR "Immunotherapies, Sublingual" [Title/Abstract] OR "Immunotherapy, Sublingual"[Title/Abstract] OR "Sublingual Immunotherapies"[Title/Abstract]	8 477
6	#3 AND #4 AND #5	12

Tabela 29. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 20.12.2016 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	"Allergic rhinitis" or "Rhinitis, Allergic, Seasonal" or "Seasonal Allergic Rhinitis" or "Allergic Rhinitides, Seasonal" or "Allergic Rhinitis, Seasonal" or "Rhinitides, Seasonal Allergic" or "Rhinitis, Seasonal Allergic" or "Seasonal Allergic Rhinitides" or "Pollen Allergy" or "Allergies, Pollen" or "Allergy, Pollen" or "Pollen Allergies" or "Pollinosis" or "Pollinoses" or "Hay Fever" or "Fever, Hay" or "Hayfever" or "Rhinitis, Allergic" or "Seasonal Allergic Rhinitis"	160
2	"allergic asthma" or (Ige Response Underlying Allergic Asthma and Rhinitis) or "Immunoglobulin E Basic Level of in Serum"	45
3	#1 OR 2#	190
4	"House dust mite" or "Pyroglyphidae" or "Housedust Mites" or "Housedust Mite" or "Mite, Housedust" or "Mites, Housedust" or "Dust Mites, House" or "House Dust Mites" or "Dust Mite, House" or "House Dust Mite" or "Mite, House Dust" or "Mites, House Dust" or "Euroglyphus" or "Dermatophagoides" or "Dermatophagoide" or "Dermatophagoides pteronyssinus" or "pteronyssinus, Dermatophagoides" or "European House	70

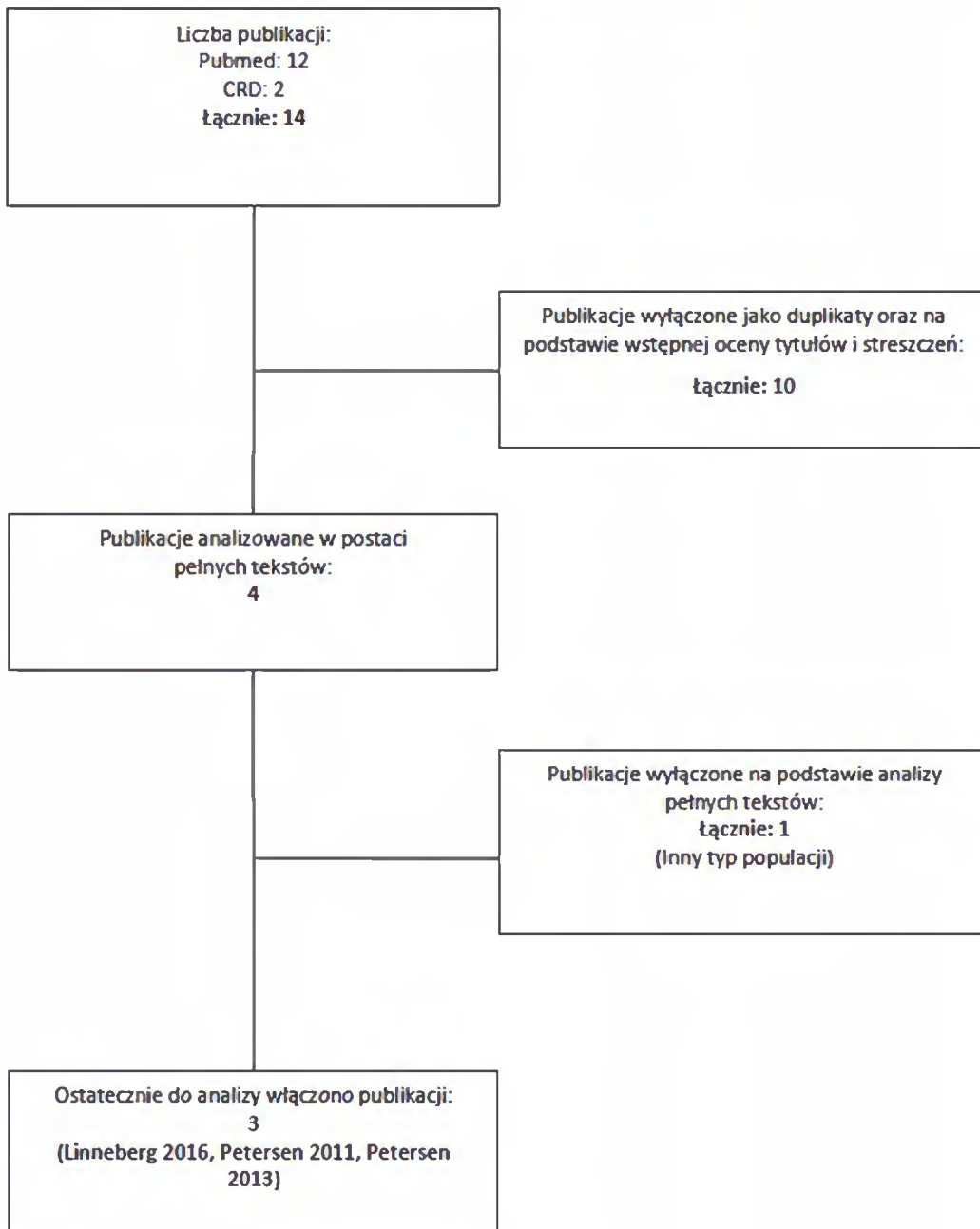
Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	Dust Mite" or "House Dust Mite, European" or "Dermatophagoides farinae" or "farinae, Dermatophagoides" or "American House Dust Mite" or "House Dust Mite, American" or "Antigens, Dermatophagoides" or "Antigens, House Dust Mites" or "Allergens, House Dust Mites" or "American House Dust Mite" or "European House Dust Mite" or "Antigens, Dermatophagoides" or "Pyroglyphidae" or "ACARIZAX" or "Sublingual Immunotherapy" or "Immunotherapies, Sublingual" or "Immunotherapy, Sublingual" or "Sublingual Immunotherapies"	1
6	#3 AND 4# AND #5	2

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności – ACARIZAX®



2.2.1. Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu

Tabela 30. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu – ACARIZAX[®]

Publikacja	Populacja	Skala	Wyniki (użyteczności)
Linneberg 2016 [47]	AR/HDM AR+AA	EQ-5D	Zakres: 0,60-0,85
Petersen 2011 [59]	AR wywołany pyłkami traw i/lub HDM	EQ-5D VAS	<p>Grupa SIT (podskórnie podawana immunoterapia):</p> <p>W dniach bez objawów alergii: 0,91 (SD: 0,09)</p> <p>W dniach z objawami alergii: 0,50 (SD: 0,20)</p> <p>Delta: 0,41 (SD: 0,20)</p> <p>Grupa kontrolna (osoby z AR bez immunoterapii z badania Health2006):</p> <p>W dniach bez objawów alergii: 0,87 (SD: 0,11)</p> <p>W dniach z objawami alergii: 0,70 (SD: 0,18)</p> <p>Delta: 0,17 (SD: 0,15)</p>
Petersen 2013 [60]	AR/AA wywołane pyłkami traw i/lub HDM (dorośli)	EQ-5D	<p>Alergia na pyłki traw i HDM:</p> <p>W dniach bez ekspozycji na alergen: B*: 0,98 (SD: 0,05), F**: 0,99 (SD: 0,04)</p> <p>W dniach z ekspozycją na alergen: B: 0,72 (SD: 0,18), F: 0,80 (SD: 0,15)</p> <p>Alergia na pyłki traw i/lub HDM:</p> <p>W dniach bez ekspozycji na alergen: B: 0,98 (SD: 0,07), F: 0,98 (SD: 0,07)</p> <p>W dniach z ekspozycją na alergen: B: 0,70 (SD: 0,20), F: 0,77 (SD: 0,17)</p>
		15D	<p>Alergia na pyłki traw i HDM:</p> <p>W dniach bez ekspozycji na alergen: B: 0,98 (SD: 0,03), F: 0,99 (SD: 0,02)</p> <p>W dniach z ekspozycją na alergen: B: 0,83 (SD: 0,08), F: 0,88 (SD: 0,07)</p> <p>Alergia na pyłki traw i/lub HDM:</p> <p>W dniach bez ekspozycji na alergen: B: 0,98 (SD: 0,03), F: 0,98 (SD: 0,04)</p> <p>W dniach z ekspozycją na alergen: B: 0,83 (SD: 0,08), F: 0,86 (SD: 0,08)</p>

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT); Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016
 2. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E; EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006;61 Suppl 82:1-20.
 3. Babela R., Hahn-Pedersen J., Pruzinec P., Uraz V., Cost-Effectiveness Evaluation of ACARIZAX[®] In Patients with House Dust Mites Induced Allergic Asthma And Allergic Rhinitis In Slovakia; *Value In Health* 19 (2016) A554-A555
 4. Bachert C, Larché M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation—a WAO statement. *World Allergy Organ J*. 2015 Sep 16;8(1):29. doi: 10.1186/s40413-015-0078-8. eCollection 2015.
 5. Bahceciiler NN, Babayigit Hocaoglu A, Galip N. A milestone in house dust-mite-allergen immunotherapy: the new sublingual tablet S-524101 (actair). *Expert Rev Vaccines*. 2014 Dec;13(12):1427-38. doi: 10.1586/14760584.2014.972949. Epub 2014 Oct 27
 6. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM; Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol*. 113(6), 1129–1136 (2004).
- [REDACTED]
- [REDACTED]
9. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):466-76.
 10. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, et al. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1322–36.
 11. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, Sánchez-Machín I, Bubel P, Borja J, Eberle P, Reiber R, Bouvier M, Lepelliez A, Klimek L, Demoly P, EASSI Doctors' Group.. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a Real-Life Clinical Assessment. *Allergy*. 2016 Oct 8.
 12. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J, Calderón M, Compalati E, Durham SR, van Wijk RG, Larenas-Linnemann D, Nelson H, Passalacqua G, Pfaar O, Rosário N, Ryan D, Rosenwasser L, Schmid-Grendelmeier P, Senna G, Valovirta E, Van Bever H, Vichyanond P, Wahn U, Yusuf O. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014 Mar 28;7(1):6
 13. Centralny Rejestr Lekarzy; Zestawienie liczbowe lekarzy i lekarzy dentyistów wg dziedziny i stopnia specjalizacji z uwzględnieniem podziału na lekarzy wykonujących i nie wykonujących zawodu - stan na 31.08.2016; http://www.nil.org.pl/__data/assets/pdf_file/0003/109776/Zestawienie-nr-04.pdf
 14. Charakterystyka produktu leczniczego ACARIZAX[®]
 15. Charakterystyka produktu leczniczego Novo-Helisen Depot
 16. Charakterystyka produktu leczniczego Phostal
 17. Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Segal JB, Lin SY. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 Jul-Aug;1(4):361-9.
 18. Choroby alergiczne - analiza finansowania świadczeń zdrowotnych i społecznych; Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelnia Łązarskiego; Warszawa 2014; (Raport wraz z załącznikami) <http://instytutylazarski.pl/izwoz/wydawnictwa/raport-nt-alerologii/>
 19. Damm K, Volk J, Horn A, Allam JP, Troensegaard-Petersen N, Serup-Hansen N, Winkler T, Thiessen I, Borchert K, Wüstenberg EG, Mittendorf T. Patient preferences in allergy immunotherapy (AIT) in Germany - a discrete-choice-experiment. *Health Econ Rev*. 2016 Dec;6(1):32.
 20. DeGuzmann DA, Bettcher CM, Van Harrison R et al. *UMHS Allergic rhinitis Guideline, 2013*.

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

21. Demoly P, Didier A, Mathelier-Fusade P, et al. Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. *Allergy* 2008;63:1008–14.
22. Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Feb;137(2):444-451e2.
23. Demoly P, Emminger W, Rehm D, et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015b Aug 17. pii: S0091-6749(15)00935-5.
24. Dougherty RH, Fahy JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy.* 2009 Feb;39(2):193-202.
25. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Wurtzen PA, Andersen JS, Tholstrup B, Riis B, Dahl R. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar;129(3):717-725.e5
26. Emanuel IA, Parker MJ, Traub O. Undertreatment of allergy: exploring the utility of sublingual immunotherapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 May;140(5):615-21.
27. Emeryk A.: Immunoterapia alergenowa w Polsce – czym różni się świat. *Alergia*, 2016, 1: 21-22
28. Gayraud J, Refabert L, Chartier A. Influence of asthma on specific immunotherapy practices in patients with house dust mite-induced allergy. An observational study AdArA. *Revue Française d'Allergologie* 2013;53:458–67
29. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016, www.ginasthma.org, dostęp: 22.09.2016.
30. Hahn-Pedersen J., M. Worm, W. Green, J. Nørgaard Andreasen, M. Taylor, Cost utility analysis of the SQ® HDM SLIT-tablet in house dust mite allergic asthma patients in a German setting; *Clin Transl Allergy* (2016) 6:35 DOI 10.1186/s13601-016-0127-6
31. Henmar H, Frisette SM, Grosch K, Nielsen K, Smith G, Sønderkær S, Larsen JN. Fractionation of Source Materials Leads to a High Reproducibility of the SQ House Dust Mite SLIT-Tablets. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;169(1):23-32.
32. Hsu NM, Reisacher WR. A comparison of attrition rates in patients undergoing sublingual immunotherapy vs subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012 Jul-Aug;2(4):280-4.
33. http://www.stallergenes.pl/uploads/media/Komunikaty_bezpieczenstwa_Stallergenes_2015.12.17.pdf (dostęp 16.11.2016)
34. http://www.stallergenes.pl/uploads/media/Wstrzymanie_produkcji_2015_12_02.pdf (dostęp 16.11.2016)
35. Incorvaia C, Mauro M, Ridolo E, Puccinelli P, Liuzzo M, Scurati S, Frati F. Patient's compliance with allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence.* 2008 Feb 2;2:247-51.
36. Indeks leków Medycyna Praktyczna; <http://indeks.mp.pl/subst.php.html?id=111> [data dostępu 24-01-2017]
37. Informator o umowach NFZ; <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx>
38. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A et al. Podjęzykowa immunoterapia alergenowa – stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Polish Journal of Allergology* 2014;1;30-37.
39. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A, Cichocka-Jarosz E, Emeryk A, Gawlik R, Gonerko P, Rogala B, Nowak-Węgrzyn A, Samoliński B; IT Section, PTA.. Sublingual immunotherapy (SLIT)–indications, mechanism, and efficacy: Position paper prepared by the Section of Immunotherapy, Polish Society of Allergy. *Ann Agric Environ Med.* 2016;23(1):44-53.
40. Jutel M, Kowalski M, Kruszewski M, Rogala B, Bręborowicz A. Standardy w alergologii. Swoista immunoterapia alergenowa. *Przegl Alergol* 2005;2;43-49.
41. Klimek L, Mosbech H, Ziegelmayer P, Rehm D, Stage BS, Demoly P. SQ house dust mite (HDM) SLIT-tablet provides clinical improvement in HDM-induced allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(4):369-77.
42. Kotarba-Kańczugowska M. et al., JA PACJENT! Perspektywa Organizacji Pacjenckich na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce RAPORT; Warszawa 2014
43. Kursy średnie walut; NBP; http://www.nbp.pl/home.aspx?f=kursy/arch_a.html [data dostępu 26-05-2017]

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX[®] w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

44. Leith E, Bowen T, Butchey J, Fischer D, Kim H, Moote B, Small P, Stark D, Wasserman S. Consensus Guidelines on Practical Issues of Immunotherapy-Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI). *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2006 Jun 15;2(2):47-61. doi: 10.1186/1710-1492-2-2-47
 45. Lewandowska-Polak A. Alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa-koncepcja ARIA jako wyzwanie dla lekarza. *Alerg Astma Immun.* 2009;14(1):7-13.
 46. Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Ward D, Chelladurai Y, Segal JB. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Mar. Available From <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK133240/> PubMed PMID: 23638484.
 47. Linneberg A, Dam P.K., Hahn-Pedersen J., Hammerby E., Serup-Hansen N., Boxall N.; Burden of allergic respiratory disease: a systematic review; ; *Clin.Mol.Allergy*; 14; 12; 2016
 48. Lyseng-Williamson, K.A. Standardized quality house dust mite sublingual tablets (ACARIZAX[®]): a guide to their use as sublingual immunotherapy in Europe. *Drugs Ther Perspect*, 2016; 1-8.
 49. Mazalova M., Babela R., Hahn-Pedersen J., Dolezal T., Cost-Effectiveness Analysis of SQ[®] HDM SLIT-Tablet For House Dust Mite Respirator y Allergic Disease In Czech Republic; *Value In Health* 19 (2016) A554
 50. Morris AE, Marshall GD Jr. Safety of allergen immunotherapy: a review of premedication and dose adjustment. *Immunotherapy* 2012;4:315-22.
 51. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 568-75.
 52. Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma—a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 May;82(5):485-90.
 53. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D, Rehm D, Kaur A, Li Z, Lu S. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug 10. pii: S0091-6749(16)30783-7.
 54. Nolte H, Maloney J, Nelson HS, Bernstein DI, Lu S, Li Z, Kaur A, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Horak F. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jun;135(6):1494-501
-
56. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51)
 57. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014; *Monitor Polski* 2016 poz. 1030 <http://www.monitorpolski.gov.pl/MP/2016/1030>
 58. Oralair[®] w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza ekonomiczna; http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/088/AW/088_AW_OT_4350_20_ORALAIR_BIA_26.08.2015.pdf
 59. Petersen K.D., Kronborg C., Gyrd-Hansen D., Dahl R., Larsen J.N., Linneberg A.; Characteristics of patients receiving allergy vaccination: to which extent do socio-economic factors play a role?; ; *Eur.J.Public Health*; 21; 3; 323-328; 2011
 60. Petersen K.D., Kronborg C., Larsen J.N., Dahl R., Gyrd-Hansen D.; Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: Allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days; ; *World Allergy Organ J.*; 6; 1; 15; 9-9-2013
 61. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss

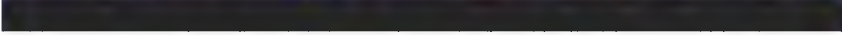

Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i ostrej oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego

- Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319.
62. *Pismo Prezesa AOTMiT nr OT.4350.9.2017.AKR.3 w sprawie niezgodności analiz przedłożonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego ACARIZAX®, ACARIZAX, standaryzowany wyciąg alergenowy roztacz kurzu domowego (Dermatophgoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., EAN 5909991257521) względem wymagań zawartych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388):*
 63. Price D, Bond C, Bouchard J et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Management of allergic rhinitis, *Primary Care Respiratory Journal* 2006, 15, 58-70
 64. Rogala B. Zasady immunoterapii swoistej. W: [red.] Szczeklik A. *Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych.* Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
 65. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
 66. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. (Dziennik Ustaw 2016 Poz. 1456 tom 1)
 67. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R et al, *BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis,* *Clinical and Experimental Allergy* 2008, 38, 19-42.
 68. Senna G, Ridolo E, Calderon M, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009 Dec;9(6):544-8.
 69. Sondermann N, Shah-Hosseini K, Henkel K, Schwalfenberg A, Mösges R. Factors of success for adherence in hyposensitization. *Allergologie.* 2011;34:441-6.
 70. Stawka za 1 km przebiegu pojazdu – 2016; <http://poradnik.wfirma.pl/-stawka-za-1-km-przebiegu-pojazdu> [data dostępu 09-12-2016]
 71. Steen Rønborg, Claus R. Johnsen, Sune Theilgaard, Anders Winther, Julie Hahn-Pedersen, Jakob Nørgaard Andreasen & Jens Olsen (2016): Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark, *Journal of Medical Economics*, DOI: 10.3111/13696998.2016.1158718
 72. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
 73. Valero A, Justicia JL, Antón E, Dordal T, Fernández-Parra B, Lluch M, Montoro J, Navarro AM. Epidemiology of allergic rhinitis caused by grass pollen or house-dust mites in Spain. *Am J Rhinol Allergy.* 2011 Jul-Aug;25(4):e123-8.
 74. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, Ljørring C, Riis B, de Blay F. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Apr 26;315(16):1715-25.
 75. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, Krishna MT, Rajakulasingham RK, Williams A, Chantrell J, Dixon L, Frew AJ, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2011 Sep;41(9):1177-200.
 76. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późn. zm.)
 77. Zgierska A., Żelazny E. et al., „Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w I półroczu 2016 r.”; GUS, Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy

4. SPIS TABEL

.....	16
Tabela 2. Koszt refundowanych SCIT zgodnie z Obwieszczeniem MZ [56].....	17
Tabela 3. Koszt wizyty ambulatoryjnej specjalistycznej	19
Tabela 4. Koszt transportu – z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni)	20
Tabela 5. Koszt utraconej produktywności – z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni)	20
Tabela 6. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CMA	21
.....	22
Tabela 8. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla 5-letniego horyzontu czasowego dla ACARIZAX [®] vs Novo-Helisen Depot 22	22
.....	23
Tabela 10. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa NFZ.....	24
Tabela 11. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa wspólna (NFZ+pacjent).....	24
Tabela 12. TCRS, ACARIZAX [®] vs PLC [22, 53].....	27
Tabela 13. DSS dla alergicznego nieżytu nosa, ACARIZAX [®] vs PLC [22, 53].....	28
Tabela 14. Jakość życia, RQLQ[S], ACARIZAX [®] vs PLC [22, 53].....	29
Tabela 15. Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy, ACARIZAX [®] vs PLC [74].....	30
Tabela 16. Koszty leczenie objawowego – badanie MT-06	35
Tabela 17. Koszty leczenie objawowego – badanie MT-04	35
.....	35
.....	35
Tabela 20. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CUA MERIT (MT-06) [22]	36
Tabela 21. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu CUA MITRA (MT-04) [74].....	37
Tabela 22. Wyniki analizy koszty-żyteczność dla porównania ACARIZAX [®] vs ST (MITRA (MT-04) [74]).....	38
Tabela 23. Wyniki analizy koszty-żyteczność dla porównania ACARIZAX [®] vs ST (MERIT (MT-06) [22])	38
Tabela 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 20.12.2016 r.).....	41
Tabela 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 20.12.2016 r.).....	42
Tabela 26. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 20.12.2016 r.)	43
Tabela 27. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu – ACARIZAX [®]	44
Tabela 28. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 20.12.2016 r.).....	46
Tabela 29. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 20.12.2016 r.).....	47
Tabela 30. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu – ACARIZAX [®]	50

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

Wykres 1. Schemat dawkowania w przypadku kontynuacji leczenia z nowego opakowania produktu Novo-Helisen Depot..	18
Wykres 2. Schemat dawkowania w przypadku kontynuacji leczenia z nowego opakowania produktu Phostal	19
	28
	33
Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne – ACARIZAX®	44