Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.9.2017

Data ukończenia: 29 czerwca 2017 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (ALK-Abelló A/S).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (ALK-Abelló A/S) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

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

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: ALK-Abelló A/S*

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*

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

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

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

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (STALLERGENES S.A.).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem STALLERGENES S.A. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: STALLERGENES S.A.*

Wykaz wybranych skrótów

AA	astma alergiczna *(ang.allergic asthma)*
AAO	American Academy of Otolaryngology
AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
AC	zapalenie spojówek (ang. *allergic conjunctivitis*)
ACQ	Asthma Control Questionnaire
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryf kacji
AE	Zdarzenia niepożądane *(ang. adverse event)*
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIT	Immunoterapia alergenowa (ang. *allergen immunotherapy*)
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	alergiczny nieżyt nosa (ang. allergic rhinitis).
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BIA	analiza wpływu na budżet *(ang. budget impact analysis)*
BSACI	British Society for Allergy & Clinical Immunology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności *(ang. confidence interval)*
CMA	analiza minimalizacji kosztów
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CSiOZ	Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia
CUA	analiza kosztów-użyteczności *(ang. cost-utility analysis)*
CVZ	College Voor Zorgverzekeringen
CZN	cena zbytu netto
DACEHTA	Danish Centre for Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DDD	zdefiniowana dawka dobowa *(ang. Defined Daily Dose)*
DECIT-CGATS	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DKMA	Danish Medicines Agency
DMS	dzienne zużycie leków *(ang. daily medication score)*
DSS	dzienne nasilenie objawów *(ang. daily symptom score)*
EED	Economic Evaluation Database

EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków *(*ang. *European Medicines Agency)*
FAS	populacja obejmująca pacjentów z kompletnymi danymi *(*ang. *full analysis set)*
FAS-MI	populacja obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji *(*ang. *full analysis set with multiple imputations)*
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków *(ang.Food and Drug Administration)*
GKS	Glikokortykosteroidy
GMMMG	Great Manchester Medicines Management Group
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	współczynn k hazardu *(*ang. *hazard ratio)*
HSAC	Health Services Assessment Collaboration, Nowa Zelandia
HTA	ocena technologii medycznych *(ang. Health Technology Assessment)*
ICS	kortykosteroidy wziewne *(*ang. *inhaled corticosteroids)*
ICUR	inkrementalny współczynn k użyteczności kosztów *(ang. incremental cost-utility ratio)*
IECS	Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy
IgE	Immunoglobuliny E
INAMI	Institut national d'assurance maladie-invalidité, Belgia
IPCRG	International Primary Care Respiratory Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAU	Japanese allergy units
JRQLQ	Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MAO	Monoaminooksydaza
MD	różnica średnich (ang. *mean difference*)
mITT	zmodyfikowana grupa pacjentów włączonych do leczenia *(ang. modified intention-to-treat)*
MSAC	Medical Services Advisory Committee Australia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NHSC	National Horizon Scanning Centre
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Australia
PEF	szczytowy przepływ wydechowy *(ang. peak expiratory flow)*
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PP	Populacja pacjentów, dla których nie odnotowano naruszenia protokołu badania przed odślepieniem *(ang. per protocol)*

PLC	Placebo
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
QALY	lata życia skorygowane o jakość *(*ang. *quality-adjusted life years)*
RCT	randomizowane badanie kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RQLQ[S]	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standarised Activities
RSS	instrument dzielenia ryzyka
SABA	krótko działające ß2-mimetyki (ang. *short acting beta2-agonists*)
SBU	Swedish Council on Health Technology Assessment
SCIT	podskórna immunoterapia (ang. *subcutaneous immunotherapy*)
SD	odchylenie standardowe *(ang. standard deviation)*
SIT	immunoterapia systemowa
SLIT	immunoterapia podjęzykowa (ang. *sublingual immunotherapy*)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SUKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TCRS	średnia dziennych ocen objawów nieżytu nosa (ang. *Total Combined Rhinitis Score*)
TLV	The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UPRL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*)
WLF	wysokość limitu finansowania
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO UMC	WHO Uppsala Monitoring Centre

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 6
1. Informacje o wniosku ... 9
2. Przedmiot i historia zlecenia ... 11
2.1. Korespondencja w sprawie ... 11
2.2. Kompletność dokumentacji ... 11
3. Problem decyzyjny ... 14
3.1. Technologia wnioskowana ... 14
3.1.1. Informacje podstawowe ... 14
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii ... 14
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 15
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 16
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 16
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie ... 16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji ... 16
3.2. Problem zdrowotny ... 17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 24
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 30
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 34
4. Ocena analizy klinicznej ... 35
4.1. **Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy** ... 35
4.1.1. **Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia** ... 35
4.1.2. **Ocena strategii wyszukiwania** ... 37
4.1.3. **Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu** 37
4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy** ... 38
4.1.4. **Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy** ... 44
4.1.5. **Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy** ... 46
4.2. **Analizy skuteczności i bezpieczeństwa** ... 47
4.2.1. **Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy** ... 47
4.2.1.1. **Wyniki analizy skuteczności** ... 48

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 53
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 56
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 56
4.3. Komentarz Agencji ... 57
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 59
5.1.1. **Opis i struktura modelu wnioskodawcy** ... 59
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 60
5.2. **Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy** ... 63
5.2.1. **Wyniki analizy podstawowej** ... 63
5.2.2. **Wyniki analizy progowej** ... 64
5.2.3. **Wyniki analiz wrażliwości** ... 65
5.3. **Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy** ... 67
5.3.1. **Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy** ... 68
5.3.2. **Ocena danych wejściowych do modelu** ... 69
5.3.3. **Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej** ... 70
5.3.4. **Obliczenia własne Agencji** ... 71
5.4. **Komentarz Agencji** ... 71
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 73
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 73
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 73
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 74
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 75
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 76
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy ... 77
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 79
6.3.3. Obliczenia własne Agencji ... 80
6.4. Komentarz Agencji ... 80
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... 81
8. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 83
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 84
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 86
11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów ... 88
11.1. Opinie ekspertów klinicznych ... 88
11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów ... 91
12. Kluczowe informacje i wnioski ... 92

13. Źródła 96

14. Załączniki 98

Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA 100

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	12.04.2017 r. PLR.4600.293.2017.4.IS

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521.

Wnioskowane wskazanie:

Produkt leczniczy ACARIZAX jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- *umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;*
- *astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta.*

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

- lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

- Acarizax (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), liofilizat doustny, 30 szt., kod EAN: 5909991257521 –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza efektywności klinicznej
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

ALK-Abelló A/S
Bøge Alle 6-8
DK-2970 Hørsholm
Niemcy

Wnioskodawca:

ALK-Abelló A/S
ul. Rynek 12/16,
56-120 Brzeg Dolny
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.04.2017 r., znak PLR.4600.293.2017.4.IS (data wpływu do AOTMiT 19.04.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 sztuk, kod EAN 5909991257521

Pismem z dnia 11.05.2017 r., znak: OT.4350.9.2017.AKR.3, AOTMiT wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 5.06.2017 r.

Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego ACARIZAX w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego, [redacted]., Kraków 2017;
- Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego ACARIZAX w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego [redacted]., Kraków, 2017;
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego [redacted], Kraków, 2017;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego ACARIZAX w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego, [redacted], Kraków, 2017;
- Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Acarizax w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego. [redacted]

Zostały także zweryfikowane materiały wnioskodawcy przekazane wraz z uzupełnieniami wynikającymi z niespełnienia wymagań minimalnych:

- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego [redacted], Kraków, 1.06.2017 r.;
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Acarizax w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT, znak OT.4350.9.2017.AKR.3, Kraków, 1.06.2017 r.

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia). Nie podano wskaźn ka zapadalności (zachorowalności) dla umiarkowanego do ciężkiego	TAK	Wyjaśniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
alergicznego nieżytu nosa, spowodowanego kurzem domowym oraz astmy oskrzelowej, wywołanej alergią na kurz domowy, z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego nieżytem nosa.		
Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia). W charakterystyce interwencji opcjonalnych nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie nierefundowanych immunoterapii oraz terapii stosowanych w leczeniu objawowym.	NIE	Wnioskodawca przedstawił jedynie dane dotyczące nierefundowanych immunoterapii alergenowych. Nie przedstawiono natomiast danych dotyczących refundowanych leków, stosowanych w leczeniu objawowym.
Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia) oraz przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia). Analitycy Agencji zidentyfikowali badanie, dotyczące wnioskowanej interwencji: Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D, Konno A, Efficacy and Safety of the SQ House Dust Mite SLIT-tablet in Japanese Adults and Adolescents with House Dust Mite-induced Allergic Rhinitis, Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016). Powyższe badanie nie zostało włączone do przeglądu ani nie podano przyczyn jego wykluczenia.	TAK	Wyszukiwanie zostało zaktualizowane.
W analizie wrażliwości pominięto istotne parametry modelu: nie testowano scenariusza uwzględniającego 3 letni czas trwania immunoterapii podawanej podskórnie, scenariusza uwzględniającego niższe koszty związane z dojazdem do poradni alergologicznej oraz nie przewidziano wariantu obliczenia wysokości dopłaty świadczeniobiorcy i NFZ przy uwzględnieniu, iż opakowanie leku Acarizax zawiera 30 tabletek leku, co pokrywa zapotrzebowanie miesięcznej terapii. Tym samym należy uznać, iż nie jest spełniony wymóg, o którym mowa w § 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia, tj. analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5.	TAK	Uzupełniono.
Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). Nie uzasadniono przyjętych odsetków dla *compliance* oraz założenia, iż 90% pacjentów kontynuuje SCIT przez 5 lat.	TAK	Wyjaśniono.
Ze względu na fakt, iż zdaniem Agencji analizę minimalizacji kosztów i analizę kosztów-użyteczności przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej należy traktować jako równoważne warianty podstawowe, przedstawione dla różnych komparatorów, analiza podstawowa dla porównania z leczeniem objawowym (analiza kosztów-użyteczności) nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia)	?	Uzupełniono oszacowania ceny progowej. Nie uwzględniono jednak uwagi, iż analizę minimalizacji kosztów i analizy kosztów-użyteczności należy traktować jako równoważne warianty podstawowe.
Dokument elektroniczny analizy ekonomicznej nie daje możliwości powtórzenia wszystkich ka kulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1 – 4 i ust. 6 (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W modelu nie ma możliwości powtórzenia obliczeń, na podstawie których oszacowano wartości cen progowych. Koszty w modelu analizy kosztów użyteczności zostały podane w obcej walucie. Brak jest możliwości odtworzenia sposobu obliczeń zużycia zasobów w modelu CUA.	TAK	Uzupełniono.
W oszacowaniach rocznej liczebności populacji nie uwzględniono pacjentów niestosujących immunoterapii, którzy stanowią podstawową populację docelową. Tym samym należy stwierdzić, iż analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).	?	Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie przyjętych założeń, wskazując, iż uwzględniono pacjentów rozpoczynających immunoterapię. Nie uwzględniono jednak sugestii, gdzie grupę docelową stanowią pacjenci, którzy

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		podjęliby decyzję o rozpoczęciu terapii jedynie refundowanym SLIT.
Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).	TAK	Wyjaśniono.
Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1 – 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5(§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). Nie ma możliwości powtórzenia obliczeń dotyczących kosztów leczenia pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie odczulające przed wrześniem 2017 r.	?	W kalkulatorze zamieszczono jedynie wyjaśnienie poszczególnych kosztów. Nie przedstawiono natomiast szczegółowych kalkulacji.
Analiza racjonalizacyjna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt. 1, jak również przeprowadzenie ka kulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami. (§ 7 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).	NIE	Wnioskodawca nie dostarczył dokumentu elektronicznego umożliwiającego przeprowadzenie weryfikacji.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Acarizax, liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 sztuk, kod EAN 5909991257521
Kod ATC	V01AA03
Substancja czynna	Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: • umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta.
Dawkowanie	Zalecana dawka dla osób dorosłych to jeden liofilizat doustny (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.
Droga podania	Podanie podjęzykowe.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	ACARIZAX jest immunoterapią alergenową. Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen. Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny, ale pełny i dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego nie jest w pełni poznany. Wykazano, że leczenie produktem leczniczym ACARIZAX indukuje wzrost stężenia swoistych przeciwciał IgG4 swoistych dla roztoczy kurzu domowego oraz indukuje odpowiedź przeciwciał ogólnoustrojowych, które mogą współzawodniczyć z IgE w przyłączaniu alergenów kurzu domowego. To działanie jest obserwowane już po 4 tygodniach leczenia. W chorobie alergicznej układu oddechowego wywołanej roztoczami kurzu domowego ACARIZAX działa przyczynowo, a jego działanie kliniczne podczas leczenia wykazano zarówno w przypadku górnych i dolnych dróg oddechowych. Działanie ochronne produktu ACARIZAX prowadzi do poprawy kontroli choroby i jakości życia, co wykazano poprzez łagodzenie objawów, zmniejszenie potrzeby stosowania innych leków oraz zmniejszenie ryzyka zaostrzeń choroby.

[Źródło: ChPL Acarizax (ostatnia aktualizacja styczeń 2016 r.)]

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	22.01.2016 r. (URPL)

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy ACARIZAX jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: • umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, • astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu.

[Źródło: ChPL Acarizax (ostatnia aktualizacja styczeń 2016 r.)]

3.1.1.3. **Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii**

Produkt leczniczy Acarizax we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

W 2011 i 2015 r. ocenie podlegał produkt Oralair (wyciąg alergenów z pyłków traw), również w postaci tabletek podjęzykowych we wskazaniu: Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw. W 2015 r. zawężono wskazanie od umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby.

W 2011 r. Rada Konsultacyjna uznała za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Oralair 100 IR & 300 IR, Oralair 300 IR". W uzasadnieniu wskazano, iż wnioskodawca nie wykazał, że skuteczność immunoterapii z zastosowaniem produktów leczniczych Oralair IR & 300 IR i Oralair 300 IR dorównuje skuteczności aktualnie finansowanych produktów, stosowanych w podskórnej immunoterapii swoistej (ITS). Ponadto, mając na uwadze nowy mechanizm działania, ryzyko związane z podawaniem wysokich dawek alergenów oraz stosowanie ocenianych produktów poza placówkami służby zdrowia, Rada uznaje za konieczne udokumentowanie długoterminowego bezpieczeństwa ocenianej terapii. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona przez wnioskodawcę nie umożliwia oceny bezpieczeństwa długoterminowego, ani porównania bezpieczeństwa z podskórną ITS.

W 2015 r. zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji nie rekomendowali objęcia refundacją powyższych produktów. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla leku Oralair nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z predefiniowanymi komparatorami, tj. lekami stosowanymi w ramach immunoterapii podskórnej. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim, dla żadnego z analizowanych punktów końcowych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy, która świadczyłaby o większej skuteczności, czy większym bezpieczeństwie, wnioskowanej technologii nad wybranymi komparatorami. Wyniki analizy ekonomicznej i wpływu na budżet wskazały, że terapia lekiem Oralair jest droższa niż terapia dostępnymi refundowanymi ze środków publicznych szczepionkami podskórnymi i wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego. W rekomendacji Prezes Agencji zaznaczył, iż kwalifikacja do leczenia na podstawie wyniku IgE oraz możliwość leczenia przez lekarzy pierwszego kontaktu mogą przyczynić się do zwiększenia zużycia produktu, co tym samym stanowić będzie znaczne obciążenie dla budżetu płatnika. Proponowana terapia ma stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka zdrowotnego porównywalny względem alternatywnych technologii medycznych, ale konsekwencje finansowe refundowania terapii ze względu na proponowane wskazanie refundacyjne, tryb kwalifikacji do leczenia oraz koszty stosowania są wyższe niż w przypadku alternatywnych technologii medycznych.

[Źródło: Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 26/2011 z dnia 29 marca 2011 r., Stanowisko Rady Przejrzystości nr 123/2015 z dnia 4 września 2015 r., Rekomendacja nr 73/2015 z dnia 8 września 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Acarizax, liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 sztuk, kod EAN 5909991257521; [redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	214.2, Alergeny kurzu domowego – produkty do leczenia podtrzymującego
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: • umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nd.

nd. – nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Poziom odpłatności

Wnioskodawca wyznaczył poziom odpłatności leku Acarizax jako ryczałt. Jest to właściwe podejście, jeżeli przyjmuje się, iż w opakowaniu liczba tabletek jest równa 1, co odpowiada lekom z grupy limitowej 214.2. Takie podejście zgodne jest z praktyką stosowaną przez MZ.

Grupa limitowa

Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie wnioskowanego leku do grupy limitowej 214.2, Alergeny kurzu domowego – produkty do leczenia podtrzymującego.

Proponowana cena

Proponowana cena zbytu netto leku wynosi [redacted] PLN. Jednocześnie wnioskodawca [redacted].

[redacted]

[redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa

Definicja

Alergiczny nieżyt nosa (AR) to zapalenie błony śluzowej nosa w wyniku alergii zależnej od IgE.

Źródło: Szczeklik 2014

Epidemiologia

Chorobowość: Alergiczny nieżyt nosa jest najczęstszą chorobą alergiczną w polskiej populacji. W ogólnopolskim badaniu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) odnotowano, iż nieżyt nosa ogółem występuje u ok. 37,8% dzieci w wieku 6–7 lat, 34,5% w grupie 13–14-latków, natomiast w grupie osób dorosłych u 36% (22–44 r.ż.). Średnią w całej populacji oceniono na 36%.

W badanej populacji AR stanowił duży odsetek nieżytów nosa. Według danych uzyskanych z badania częstość występowania objawów AR w grupie 6–7-latków wyniosła 23,6%, w grupie 13–14-latków – 24,6%, natomiast w populacji dorosłej częstość występowania AR wynosiła 21%. Średnia częstość AR w populacji polskiej wyniosła 22,54%.

Polskie badanie epidemiologiczne (ECAP) obejmowało grupę chorych od 6. roku życia, w związku z tym brak jest danych o częstości występowania nieżytu nosa dla populacji poniżej 6. roku życia. Badanie także nie obejmowało grupy chorych od 15. do 22. roku życia oraz od 45 roku życia, w związku z tym brak jest danych epidemiologicznych dla tej populacji.

Śmiertelność: AR nie jest związany z dużą śmiertelnością.

Źródło: Samoliński 2014, Samoliński 2009, Szczeklik 2014, Rutkowski 2008, OT.4350.6.2016

Klasyfikacja

Podział AR ze względu na czas trwania objawów:

- okresowy – trwający < 4 dni w tygodniu lub < 4 tyg.,
- przewlekły – trwający > 4 dni w tygodniu i > 4 tyg.

Podział AR ze względu na nasilenie objawów:

- łagodny – nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów,
- umiarkowany lub ciężki – spełnione ≥ 1 z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy.

Podział AR ze względu na alergeny wywołujące objawy:

- sezonowy (okresowy) – wywołany przez alergeny sezonowe,
- całoroczny (przewlekły) – wywołany przez alergeny obecne przez cały rok.

Źródło: Szczeklik 2014

Etiologia i patogeneza

a) Alergeny wziewne:

- pyłki roślin (zwłaszcza wiatropylnych) – w Polsce najczęściej pyłki traw i zbóż uprawnych, chwastów i drzew,
- alergeny roztoczy kurzu domowego i roztoczy mącznych,
- sierść, naskórek i wydzieliny (ślina, mocz) zwierząt – kota, psa, gryzoni, konia, bydła,
- grzyby (pleśnie, grzyby drożdżopodobne, grzyby wyższe),
- karaluchy (rzadko w Polsce),
- inne alergeny wziewne – figowiec benjamina (daje reakcję krzyżową z alergenami lateksu), enzymy bakteryjne stosowane w przemyśle przy wyrobie mydeł i innych detergentów.

b) Alergeny pokarmowe.
c) Alergeny zawodowe.
d) Inne (ozon, dwutlenek siarki, pyły, spaliny, dym tytoniowy, silne zapachy).

Źródło: Szczeklik 2014

Obraz kliniczny

Objawy AR występują po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE.

Objawy podmiotowe: wyciek wodnistej wydzieliny z nosa; kichanie, często napadowe; zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina; świąd nosa, często także spojówek (i zaczerwienienie), uszu, podniebienia lub gardła; upośledzenie węchu; suchość błony śluzowej jamy ustnej; niekiedy objawy ogólnoustrojowe – zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, obniżenie nastroju. Przewaga wodnistego wycieku z nosa i kichania sugeruje okresowy (sezonowy) AR, przewaga zatkania nosa – przewlekły (całoroczny) AR. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i we wczesnych godzinach porannych.

Objawy przedmiotowe: zaczerwienienie nosa, ciągłe oddychanie przez usta, ciemniejsze zabarwienie skóry pod oczami, pojedyncze lub podwójne poziome linie na skórze dolnej powieki, zaczerwienienie spojówek i łzawienie oczu u chorych ze współistniejącym alergicznym zapaleniem spojówek.

Objawy występują w czasie ekspozycji na określony alergen – okresowo (np. w czasie pylenia rośliny, na której pyłek chory jest uczulony) lub całorocznie (np. u chorych uczulonych na roztocza kurzu domowego). U części chorych po wielu latach trwania AR objawy się zmniejszają lub przemijają samoistnie. AR wiąże się z 3–8-krotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy.

Źródło: Szczeklik 2014

Przebieg naturalny i rokowanie

U 60–95% chorych na AR współistnieje alergiczne zapalenie spojówek. Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym AR, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok. Chorzy na sezonowy/okresowy AR w okresie pylenia często mają objawy nadreaktywności oskrzeli, a u chorych na astmę występowanie AR pogarsza jej przebieg. Do powikłań AR należy również rozwój polipów nosa (0,5–4,5% chorych na AR).
Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych. U części chorych po wielu latach trwania AR objawy zmniejszają się lub przemijają samoistnie (częściej w alergii na pyłki roślin).

Źródło: Szczeklik 2014

Diagnostyka

W większości przypadków rozpoznanie można ustalić na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego. U każdego chorego na AR należy wykonać badanie w kierunku astmy.

Źródło: Szczeklik 2014

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia AR jest zmniejszenie objawów i poprawa jakości życia pacjentów, ponieważ AR rzutuje niekorzystnie na sytuację społeczną chorych, istotnie pogarszając jakość życia pacjentów i ich rodzin.

Źródło: Rutkowski 2008, Samoliński 2009, Szczeklik 2014

Leczenie farmakologiczne stanowi podstawową metodę leczenia, ale jej wadą jest wyłącznie objawowy charakter oddziaływania i wygasanie efektów po zakończeniu przyjmowania leków:

- Glikokortykosteroidy (GKS):
  - donosowe – beklometazon, budezonid, furoinian flutykazonu, furoinian mometazonu, propionian flutykazonu - najskuteczniejsze leki w AR, wpływają korzystnie na wszystkie objawy choroby (także ze strony oczu); początek działania po 7–12 godz. od podania, maks. efekt do 2 tyg. Długotrwałe stosowanie GKS donosowych wydaje się bezpieczne, a głównymi objawami ubocznymi są suchość i niewielkie krwawienie z błony śluzowej nosa,
  - doustnie – można stosować przez kilka dni w bardzo ciężkim AR, jeśli leczenie GKS donosowym i lekami przeciwhistaminowymi łącznie było nieskuteczne.

- Leki przeciwhistaminowe – H_1-blokery, które można podawać:
  - doustnie – szczególnie korzystne u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony spojówek; preferuje się leki lepiej tolerowane, tj. powodujące mniejszą senność i upośledzenie koncentracji, niekardiotoksyczne, w mniejszym stopniu wchodzące w interakcje z innymi lekami i pokarmami,
  - donosowego – azelastyna, lewokabastyna (niedostępna w Polsce); działają tylko w obrębie nosa, zalecane w łagodnym AR, początek działania po 15–20 min.,
  - do worka spojówkowego – azelastyna, emedastyna, epinastyna, ketotifen, olopatadyna.
- Leki przeciwleukotrienowe: montelukast doustnie - można stosować w okresowym AR, ale preferuje się GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe.
- Kromony: kromoglikan disodowy donosowo (i do worka spojówkowego w razie objawów ocznych); mniej skuteczne niż GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe.
- Leki obkurczające naczynia błony śluzowej: w celu doraźnego szybkiego zmniejszenia niedrożności nosa można zastosować:
  - donosowo (efedryna, fenylefryna, nafazolina, ksylometazolina, oksymetazolina, tetryzolina, tymazolina; nie stosować dłużej niż 5 dni ze względu na ryzyko wystąpienia polekowego nieżytu nosa),
  - doustnie (efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna; nie stosować u kobiet w ciąży, u chorych na nadciśnienie tętnicze, choroby serca, nadczynność tarczycy, rozrost stercza, jaskrę, choroby psychiczne, u leczonych β-blokerami i inhibitorami MAO; u wielu chorych powodują bezsenność).
- Leki przeciwcholinergiczne donosowo (w Polsce dostępny bromek ipratropium w połączeniu z ksylometazoliną) zmniejszają ilość wydzieliny, korzystne w leczeniu idiopatycznego nieżytu nosa.
- **Swoista immunoterapia alergenowa** (odczulanie): jest metodą leczenia, która ma na celu wytworzenie tolerancji immunologicznej na podawany alergen. Wywołanie tolerancji polega na przestrojeniu odpowiedzi immunologicznej: osłabieniu proalergicznej reakcji na czynnik odpowiedzialny za uczulenie i przywróceniu właściwej odpowiedzi osobom reagującym nieprawidłowo na alergen. Uzyskanie tolerancji wyraża się złagodzeniem lub ustąpieniem objawów klinicznych podczas naturalnej ekspozycji i podczas prowokacji alergenem. Stan tolerancji uzyskuje się za pomocą wielokrotnych iniekcji, początkowo małych, stopniowo rosnących, a następnie dużych podtrzymujących dawek alergenu aplikowanego podskórnie lub podjęzykowo.

Decyzja o właściwym wyborze składników szczepionki alergenowej ma podstawowe znaczenie dla skuteczności szczepień. Zarówno w przypadku szczepionki zawierającej jeden alergen, jak i składającej się z wielu alergenów, każdy składnik musi wywoływać równocześnie odpowiedź kliniczną (objawy) i immunologiczną (test skórny). W praktyce znajdują zastosowanie zarówno szczepionki zawierające jeden alergen, jak i zbudowane z kilku alergenów, w których dawki wszystkich składników są pomniejszone proporcjonalnie do ich ilości. Dla uzyskania optymalnego efektu korzystniejsze jest operowanie szczepionką jednoskładnikową (duża dawka pojedynczego alergenu) lub podjęcie równoległych szczepień dwiema jednoskładnikowymi szczepionkami (duża dawka dwóch alergenów) niż zastosowanie szczepionki wieloskładnikowej. Argumentem przemawiającym za wyborem szczepionki wieloskładnikowej mogą być preferencje pacjenta, który nie jest w stanie sprostać rygorom czasowym podwójnej iniekcji. Kojarząc wówczas poszczególne alergeny w szczepionce, należy uwzględnić bardzo dużą zawartość enzymów proteolitycznych niektórych wyciągów alergenów (enzymy te powodują degradację białek alergenowych i zmniejszają efektywną dawkę składowych szczepionki). Konstrukcja szczepionki wieloskładnikowej powinna również opierać się na znajomości reaktywności krzyżowej pomiędzy poszczególnymi alergenami.

Źródło: Szczeklik 2014, Lewandowska-Polak 2006, Nittner-Marszalska 2011, AOTMiT-OT-4350-20/2015; Chapel 2009

Astma

Definicja

Astmę definiuje się jako przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych, w której przewlekłe zapalenie skutkuje nadreaktywnością oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli prowadzi do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, o zmiennej częstości i nasileniu, które to objawy występują głównie w nocy i nad ranem. Napadom objawów towarzyszy zwykle rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która często ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia.

Astmę klasyfikuje się ze względu na:

1) etiologię
   - alergiczną,
   - niealergiczną,
2) stopień kontroli choroby – istotny przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych,
3) ciężkość choroby.

Epidemiologia

Astma zaliczana jest do najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego. Szacuje się, że chorobowość w dorosłej populacji waha się od 1 – 18%, przy czym istnieją różnice pomiędzy poszczególnymi krajami. W Polsce chorobowość kształtuje się na poziomie ok. 5,4%.

W oparciu o wyniki ogólnopolskiego badania epidemiologicznego *ECAP* (przeprowadzonego w latach 2006 – 2008) częstość występowania astmy w Polsce oszacowano na 11% w grupie wiekowej 6 – 7 lat, 11% w grupie 13-14 lat oraz 9% w grupie dorosłych. Stwierdzono częstsze występowanie astmy w mieście niż na wsi oraz częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Wg danych literaturowych, współczynnik śmiertelności w Polsce z powodu astmy wynosi od 5 do 10 na 10 tys. chorych i jest to jeden z najwyższych wskaźników w Europie.

Etiologia i patogeneza

Główne czynniki ryzyka zachorowania na astmę:

a) czynniki osobnicze (predyspozycje genetyczne, płeć żeńska u dorosłych oraz płeć męska u dzieci, rasa czarna, otyłość),
b) czynniki środowiskowe (alergeny, czynniki zawodowe o działaniu uczulającym, dym tytoniowy, wirusowe zakażenia układu oddechowego, środowisko życia, status ekonomiczno-społeczny, dieta).

Do czynników wyzwalających napady i zaostrzenia astmy lub powodujących ich utrzymywanie się zaliczane są: alergeny, zanieczyszczenia powietrza, zakażenia układu oddechowego, wysiłek fizyczny, bardzo silne emocje, zmiany pogody, szczególne pokarmy (w tym dodatki do żywności), leki (β-blokery, kwas acetylosalicylowy i niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne), dym tytoniowy.

Przewlekły stan zapalny oskrzeli (przede wszystkim nacieki eozynofilów, mastocytów, limfocytów T) powoduje ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe i ich nadreaktywność. Przyczyny ograniczonego przepływu powietrza:

a) skurcz mięśni gładkich oskrzeli,
b) obrzęk błony śluzowej oskrzeli,
c) tworzenie czopów śluzowych,
d) przebudowa oskrzeli.

Obraz kliniczny

Objawy astmy mają zmienne nasilenie. Do objawów podmiotowych zalicza się: duszność, głównie wydechową o charakterze napadowym, duszność odczuwaną jako ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, suchy kaszel, a w przypadku astmy alergicznej współwystępowanie innych chorób np. nieżyt nosa. W okresie objawowym stwierdza się: świsty (rozlane, obustronne, głównie wydechowe), furczenia, wydłużony wydech.

Diagnostyka

Na rozpoznanie astmy składają się:

- wywiad;
- objawy przedmiotowe (jeśli występują);
- zaobserwowanie w badaniach pomocniczych: zmniejszonego PEF (szczytowy przepływ wydechowy) lub zwiększonej dobowej zmienności PEF, odwracalnej obturacji płuc albo, w przypadku braku obturacji, nadreaktywności oskrzeli w spirometrycznej próbie prowokacyjnej.

Leczenie i cele leczenia

Cele leczenia astmy:

a) osiągnięcie i utrzymanie kontroli choroby,
b) utrzymanie normalnej aktywności życiowej pacjenta,
c) utrzymanie wydolności układu oddechowego na poziomie zbliżonym do prawidłowego,
d) zapobieganie zaostrzeniom objawów,
e) unikanie działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leków przeciwastmatycznych,

f) uniknięcie zgonu.

W przewlekłym leczeniu astmy stosuje się:

a) leki kontrolujące astmę (przyjmowane regularnie, codziennie) – pozwalające uzyskać i utrzymywać kontrolę astmy przewlekłej głównie dzięki działaniu przeciwzapalnemu,
b) leki doraźne (tzw. terapie ratunkowe) – stosowane w razie potrzeby, w celu szybkiego zniesienia skurczu oskrzeli i jego objawów podmiotowych,
c) dodatkowe metody leczenia stosowane u chorych na astmę ciężką.

Schemat leczenia powinien być uzależniony od aktualnego stopnia kontroli astmy oraz dotychczasowego leczenia. Wyróżnia się pięć stopni leczenia.

I stopień

a) leczenie doraźne: szybko działający β-2-mimetyk wziewny,
b) leczenie kontrolujące (przewlekłe) – można rozważyć terapię glikokortykosteroidami wziewnymi w małej dawce (lek II wyboru).

II stopień

a) leczenie doraźne: szybko działający β-2-mimetyk wziewny,
b) leczenie kontrolujące (przewlekłe) – glikokortykosteroid wziewny w małej dawce (I wyboru), antagonista receptora leukotrienowego i teofilina w małej dawce (II wyboru).

III stopień

a) leczenie doraźne: szybko działający β-2-mimetyk wziewny lub glikokortykosteroid w małej dawce + formoterol
b) leczenie kontrolujące (przewlekłe) – glikokortykosteroid wziewny w małej dawce + długodziałający β-2-mimetyk wziewny (I wyboru), glikokortykosteroid wziewny w średniej lub dużej dawce, lub glikokortykosteroid wziewny w małej dawce + antagonista receptora leukotrienowego, lub glikokortykosteroid wziewny w małej dawce + teofilina (II wybór).

IV stopień

a) leczenie doraźne: szybko działający β-2-mimetyk wziewny lub glikokortykosteroid w małej dawce + formoterol
b) leczenie kontrolujące (przewlekłe) – glikokortykosteroid wziewny w średniej lub dużej dawce + długodziałający β-2-mimetyk wziewny (I wyboru), glikokortykosteroid wziewny w dużej dawce + antagonista receptora leukotrienowego lub glikokortykosteroid wziewny w dużej dawce + teofilina (II wyboru).

V stopień

a) leczenie doraźne: szybko działający β-2-mimetyk wziewny lub glikokortykosteroid w małej dawce + formoterol
b) leczenie kontrolujące (przewlekłe) – glikokortykosteroid wziewny w średniej lub dużej dawce + długodziałający β-2-mimetyk wziewny + leczenie dodatkowe (np. anty-IgE) (I wyboru) oraz należy uwzględnić glikokortykosteroid doustny w małej dawce (II wyboru).

Przebieg naturalny

W przebiegu astmy dochodzi do zaostrzeń, które mogą się rozwijać stopniowo (w ciągu wielu godzin, dni lub tygodni) lub gwałtownie. W drugim przypadku objawy rozwijają się szybko (napady astmy) a odpowiedź na leczenie jest zwykle szybsza. Zaostrzenie może mieć charakter łagodny, umiarkowany lub ciężki, a nieleczone może doprowadzić do śmierci. Wieloletnia źle leczona astma z czasem prowadzi do postępującego, nieodwracalnego ograniczenia przepływu powietrza przez płuca.

Źródło: *Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4350-40/2014*

3.3. **Liczebność populacji wnioskowanej**

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych lub dostępnych danych w zakresie liczby osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem, liczby nowych zachorowań w ciągu roku oraz odsetka osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.

Zwrócono się również z prośbą do NFZ o przekazanie danych dotyczących stosowania leków, zawierających alergeny kurzu domowego u pacjentów z rozpoznaniem według ICD-10: J30.31 (stałe, uporczywe uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa), z jednoczesnym rozpoznaniem J45.02 (dychawica (astma) atopowa) oraz J45.012 (zapalenie błony śluzowej nosa z dychawicą oskrzelową) oraz o przekazanie danych dotyczących liczby pacjentów stosujących poszczególne wyciągi alergenowe.

Jednocześnie zwrócono się do URPL o przekazanie danych dotyczących obrotu produktami leczniczymi o kodzie szczegółowym ATC V01AA03 (wyciągi alergenowe, roztocza kurzu domowego) oraz ogólnym ATC V01AA (wyciągi alergenowe).

Szczegółowe opinie ekspertów przedstawiono w Tabela 6.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba lub odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum UMK	*9 480 000 osób (30% populacji dorosłych)*	*Nie znam danych*	*Nie znam danych*
Prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 we Wrocławiu	*30 000*	*1000*	*I rok – 10%* *II rok – 8%* *III rok – 6%*
[redacted]	*700 000*	50 000	I rok – 2% II rok – 3% III rok – 5%

W piśmie NFZ wskazano, iż NFZ gromadzi informacje o ICD-10 tylko do 5 znaków zgodnie z oficjalną klasyfikacją publikowaną przez CSiOZ, stąd nie było możliwości uzyskania danych dotyczących grup J30.31, J45.02 i J45.012. Przedstawiono natomiast informacje dotyczące rozpoznań J30.3 (inne uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa) oraz J45.0 dychawica oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn uczuleniowych. W tabelach poniżej przedstawiono otrzymane dane.

Tabela 7 Oszacowanie liczebności populacji powyżej 18 r.ż. z głównym rozpoznaniem zapalenie błony śluzowej nosa i astma na podstawie danych NFZ

Rozpoznanie główne	2011	2012	2013	2014	2015	2016	IV. 2017
J30.3 inne uczuleniowe zapalenie błony śluzowej nosa	22 226	34 778	41 504	45 120	39 210	b.d.	b.d.
J45.0 dychawica oskrzelowa w głównej mierze z przyczyn uczuleniowych	23 095	35 807	38 650	37 976	35 405	34 389	15 346

b.d. – Brak danych

W ramach prowadzonej korespondencji uzyskano od NFZ również informację dotyczącą liczby pacjentów otrzymujących leki o kodach ATC: V01AA (wyciągi alergenów), V01AA02 (pyłki traw), V01AA03 (alergeny kurzu domowego), V01AA20 (różne). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8 Liczba pacjentów przyjmujących immunoterapię alergenową w latach 2012-2016 wg kodów ATC

Rok	KOD ATC				Razem
	V01AA	V01AA02	V01AA03	V01AA20	
2012	34	46 221	15 052	12 137	73 444
2013	33	42 233	11 424	14 591	68 281
2014	20	42 474	11 260	18 639	72 393
2015	–	41 763	10 020	19 185	70 968
2016	–	48 457	13 920	2 274	64 651

Poniższa tabela prezentuje dane dotyczące oszacowań liczby pacjentów stosujących refundowane alergeny kurzu domowego w latach 2008 – 2017. W ramach refundacji dostępne są leki podawane podskórnie: Novo-Helisen Depot i Phostal. Dodatkowo u 1 pacjenta w 2008 r. zrefundowano lek Staloral.

Tabela 9. Oszacowanie liczebności populacji powyżej 18 r.ż. przyjmującej refundowaną immunoterapię alergenową w latach 2008-2017 na podstawie danych NFZ: leki Phostal, Novo-Helisen Depot i Staloral

Lek	Liczba pacjentów przyjmujących immunoterapię alergenową w ramach refundacji										Razem
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	do IV.2017	
Novo-Helisen Depot zestaw do leczenia początkowego	-	-	-	-	-	-	-	-	371	1841	2212
Novo-Helisen Depot zestaw do leczenia podtrzymującego	-	-	-	-	-	-	-	-	497	5708	6205
Staloral, roztwór do stosowania doustnego i podjęzykowego	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Phostal zestaw do leczenia podstawowego	2554	2688	2269	2150	2256	1890	1656	1119	135	4	16 721
Phostal zestaw do leczenia podtrzymującego	7902	9019	7915	7849	7248	5742	6244	5229	669	6	57 823
Razem	**10 457**	**11 707**	**10 184**	**9999**	**9504**	**7632**	**7900**	**6348**	**1672**	**7559**	**82 962**

W piśmie URPL przekazano dane dotyczące obrotu lekiem Acarizax. Według udostępnionych informacji w III i IV kwartale 2016 r. w obrocie znalazło się 28 opakowań leku.

Komentarz analityków Agencji dot. liczebności populacji wnioskowanej

Dane otrzymane od ekspertów klinicznych, ze względu na znaczne rozbieżności, nie pozwalają na oszacowanie populacji docelowej. Dane NFZ dotyczące refundacji leków zawierających wyciągi alergenów pozwalają stwierdzić, iż rocznie odczulanych jest około 70 tys. pacjentów. Liczba pacjentów przyjmujących refundowane produkty stosowane w immunoterapii alergenowej, zawierające alergeny roztoczy kurzu domowego (ATC – V01AA03) w latach 2012 – 2016, według danych NFZ, wynosiła natomiast od ok. 10 tys. do ok. 15 tys. osób. Oszacowania dokonane na podstawie danych NFZ dotyczących refundacji poszczególnych produktów leczniczych (Novo-Helisen Depot i Phostal) wskazują, iż pacjenci >18 r.ż. objęci terapią to ok. 7 do 11 tys. osób rocznie. W 2015 i 2016 r. obserwowany był spadek liczby pacjentów stosujących lek Phostal. Przyczyną tej sytuacji był brak dostępności tego produktu na rynku.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 19 i 23 czerwca 2017 roku przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy. Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- GIN (ang. Guidelines International Network) – Niemcy,
- NICE (ang. National Institute for Health and care Excellence) – Anglia i Walia,
- NHMRC (ang. National Health and Medical Research Council) – Australia,
- Prescrire International – Francja,
- KCE (ang. Belgian Health Care Knowledge Centre) – Belgia,
- NGC (ang. National Guideline Clearinghouse) przy AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality) – USA,
- NZGG (ang. New Zealand Guidelines Group) – Nowa Zelandia,
- SIGN (ang. Scottish Intercollegiate Guidelines Network) – Szkocja,
- Baza Trip (ang. Turning Research into Practice),
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazania.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących leczenia alergicznego nieżytu nosa (AAO 2015, KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, AAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006) 1 rekomendację dotycząca immunoterapii alergenowej w alergicznym nieżycie nosa i spojówek (EASSI 2017) oraz 5 rekomendacji dotyczących leczenia astmy oskrzelowej (GINA 2017, BTS 2016, NZGG 2016, ERS/ATS 2013, NIH 2007).

Alergiczny nieżyt nosa

We wszystkich wytycznych rekomenduje się stosowanie immunoterpaii alergenowej w alergicznym nieżycie nosa. Większość wytycznych nie wskazuje preferowanej formy odczulania: terapia doustna vs podskórna. Wytyczne AAO 2015 i BSACI 2008 wskazują na możliwość stosowania immunoterapii alergenowej u pacjentów, u których dotychczasowa farmakoterapia nie była skuteczna. W wytycznych ARIA 2008 jako kryteria kwalifikacji do podjęzykowej terapii wymieniono m.in. wystąpienie reakcji systemowej podczas immunoterapii podskórnej, słabą współpracę pacjenta podczas immunoterapii podskórnej oraz brak chęci jej stosowania.

W rekomendacji EACCI 2017 dotyczącej alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek zarekomendowano stosowanie SLIT(immunoterapia podjęzykowa), jednakże siła rekomendacji jest umiarkowana.

Astma

W rekomendacji GINA 2017 immunoterapia alergenowa jest zalecenia dla pacjentów, u których astma ma podłoże alergiczne. Jednocześnie wskazano na istnienie niewielkich korzyści ze stosowania SLIT i konieczność wzięcia pod uwagę niekorzystnych skutków jej stosowania oraz czasu trwania leczenia (poziom rekomendacji D). W brytyjskiej rekomendacji BTS z 2016 r. wskazano, iż SLIT nie może być rekomendowana w leczeniu astmy (siła rekomendacji B). W pozostałych trzech rekomendacjach nie odniesiono się do możliwości stosowania immunoterapii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Alergiczny nieżyt nosa	
EACCI 2017, (Europa)	**Wytyczne dotyczą stosowania immunoterapii w alergicznym nieżycie nosa i spojówek.** **Wytyczne wskazują na możliwość stosowania SLIT u pacjentów z alergią na roztocza kurzu domowego.** Długotrwała SCIT jest rekomendowana w przewlekłym nieżycie nosa i spojówek spowodowanym alergią na roztocza kurzu domowego ze względu na krótkotrwałe korzyści (silna rekomendacja dla osób dorosłych oparta na wysokiej

Kraj / region Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	jakości badaniach) (umiarkowana wielkość efektu, małe badania na grupach osób dorosłych, heterogeniczność badań i ryzyko ogólnoustrojowych powikłań alergicznych). Tabletki SLIT mogą być rekomendowane u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek ze względu na długoterminowe korzyści (umiarkowana rekomendacja, oparta na jednym dużym badaniu o wysokiej jakości) (w badaniu wykazano skuteczność leczenia rok po zakończeniu leczenia). *Źródło finansowania: EACCI* *Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.*
AAO 2015 **(Stany Zjednoczone)**	**Rekomendacje dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa (przegląd systematyczny literatury oraz panel ekspertów; rekomendacje dotyczą populacji dzieci oraz osób dorosłych)** **Wytyczne wymieniają możliwość stosowania SLIT.** Według wytycznych: • określenie nasilenia oraz częstości objawów alergicznego nieżytu nosa pozwala na lepszy dobór metody postępowania, • u pacjentów, u których wiadomo jakie alergeny wywołują objawy, można zalecić unikanie kontaktu z alergenem, • farmakoterapia (doustne leki przeciwhistaminowe II. generacji u osób, które zgłaszają świąd oraz kichanie; donosowe leki przeciwhistaminowe – jako opcja dla osób z sezonowym, całorocznych oraz epizodycznym alergicznym nieżytem nosa; glikokortykosteroidy donosowe – u pacjentów z diagnozą alergicznego nieżytu nosa, gdy objawy wpływają na jakość życia pacjenta; antagoniści receptorów leukotrienowych – nie jest zalecane jako leczenie I. rzutu). Jeżeli monoterapia nie przynosi oczekiwanych rezultatów, można zastosować politerapię, złożoną z wymienionych leków, ▪ **immunoterapia (podjęzykowa** lub podskórna) powinna być zaproponowana osobom, u których wcześniejsza farmakoterapia/kontrola czynników środowiskowych nie przyniosła wystarczającej redukcji objawów alergicznego nieżytu nosa. Immunoterapia powinna być stosowana u osób, u których według wytycznych jest to jedyna forma leczenia AR, która może wpływać na modyfikację naturalnego przebiegu choroby alergicznej. Wytyczne nie faworyzują żadnej z form immunoterapii (podskórna vs podjęzykowa), dokonują jedynie porównania różnych ich aspektów: ✓ skuteczność: w obu przypadkach potwierdzona w przeglądach systematycznych literatury wskazujących randomizowane badania kontrolne, ✓ bezpieczeństwo: w przypadku terapii podjęzykowej nie wykazano żadnego zgonu, natomiast umieralność w przypadku immunoterapii podskórnej określono na poziomie: 1 przypadek na 2,5 mln iniekcji, ✓ odsetek reakcji systemowych: 0,06-0,9% w przypadku immunoterapii podskórnej oraz 0,056% w przypadku terapii podjęzykowej, ✓ podawanie leku: w przypadku immunoterapii podskórnej, każda iniekcja podawana jest pod kontrolą lekarza, w przypadku podjęzykowej drogi podania, tylko pierwsza dawka podawana jest w gabinecie lekarskim, natomiast każda kolejna przyjmowana jest przez pacjenta w warunkach domowych, • jako dodatkowe opcje terapii rekomendacje wymieniają zabieg operacyjny oraz akupunkturę. Nie rekomendują natomiast ziołolecznictwa. *Źródło finansowania: American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation* *Autorzy zgłosili konflikt interesów.*
KLRP, 2012 **(Polska)**	**Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa (wytyczne dla lekarzy rodzinnych, dotyczące zarówno populacji dzieci jak i osób dorosłych)** **Wytyczne wymieniają możliwość stosowania SLIT.** • Wg algorytmu leczenia alergicznego nieżytu nosa, we wszystkich postaciach alergicznego nieżytu nosa należy stosować: edukację, unikanie ekspozycji na alergeny, leczenie współistniejącego alergicznego zapalenia spojówek, płukanie jam nosa roztworami soli izo- i hipertonicznej, a w razie blokady nosa, doraźnie można włączyć lek obkurczający naczynia krwionośne błony śluzowej nosa, • osoby z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa (od umiarkowanego do ciężkiego) mogą być leczone: glikokortykosteroidami donosowymi (preferowane), doustnymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji, lekami przeciwleukotrienowymi (w razie towarzyszącej astmy) – kontrola po 2–4 tyg. (poprawa – kontynuacja leczenia/zmniejszenie intensywności leczenia, brak poprawy – ocena stosowania się chorego do zaleceń/ocena techniki stosowania leków donosowych/diagnostyka różnicowa/konsultacje specjalistyczne/zwiększenie intensywności leczenia). Wytyczne wśród form terapii alergicznego nieżytu nosa wymieniają m.in. **immunoterapię swoistą** (nie wskazują preferowanej drogi podania tej terapii – wymieniają drogę podskórną oraz podjęzykową). Wg wytycznych, wskazaniami do immunoterapii swoistej jest m.in.: alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek u osób, u których potwierdzono IgE-zależną etiologię schorzenia. *Źródło finansowania: GlaxoSmithKline* *Brak informacji o istnieniu konfliktu interesów.*
ARIA, 2008 **(Ogólnoświatowe)**	**Wytyczne dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa (i alergicznego zapalenia spojówek) oraz jego wpływu na występowanie astmy (wytyczne dotyczące populacji dzieci oraz dorosłych).** **Wytyczne wskazują na możliwość stosowania immunoterapii alergenowej.** Wytyczne wskazują, że: • pomocne może okazać się unikanie kontaktu z alergenami,

Kraj / region Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	• osoby z całorocznym alergicznym nieżytem nosa i z objawami umiarkowanymi lub ciężkimi: donosowe glikokortykosteroidy, następnie leki przeciwhistaminowe lub antagoniści receptorów leukotrienowych - po 2–4 tyg. ocena pacjenta (poprawa – zmniejszanie podaży leków oraz leczenie trwające < 1 miesiąc; pogorszenie – zweryfikować diagnozę, stopień stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, rozważenie infekcji lub innych przyczyn objawów, następnie dodanie lub zwiększenie dawki glikokortykosteroidów donosowych. W przypadku wodnistej wydzieliny z nosa dodać ipratriopium, a w przypadku blokady nosa dodać lek zmniejszający przekrwienie błony śluzowej lub rozważyć krótki kurs glikokortykosteroidów doustnych, • jeżeli z objawami alergicznego nieżytu nosa współistnieją objawy zapalenia spojówek, należy rozważyć dodanie następujących leków: leki przeciwhistaminowe doustne, leki przeciwhistaminowe podawane do oczu, kromoniany podawane do oczu lub roztwór soli podawany do oczu, • należy rozważyć zastosowanie immunoterapii alergenowej, Informacje dotyczące **immunoterapii alergenowej:** • tradycyjnym podaniem immunoterapii alergenowej jest podanie podskórne, natomiast dostępne są już inne metody (np. podjęzykowa), • rozpoczęcie swoistej immunoterapii alergenowej wymaga stwierdzenia u danej osoby obecności specyficznych przeciwciał IgE na dany alergen, • immunoterapia podskórna jest skuteczna u dorosłych i dzieci uczulonych na pyłki i roztocza, aczkolwiek jest obciążona możliwością wystąpienia działań niepożądanych, które mogą zagrażać życiu, • immunoterapia podjęzykowa zalecana jest w terapii osób dorosłych uczulonych na pyłki oraz może być stosowana **u osób uczulonych na roztocza**, • immunotoerapia donosowa może być stosowana u osób uczulonych na pyłki, • swoista immunoterapia alergenowa może zmieniać naturalny przebieg choroby alergicznej, • wydaje się, że immunoterapia podskórna jest skuteczna do kilku lat po zaprzestaniu leczenia, • wydaje się, że immunoterapia zmniejsza ryzyko powstania alergii na nowy czynnik, u danej osoby, • wydaje się, że immunoterapia zastosowana u osób z alergicznym nieżytem nosa, zmniejsza ryzyko rozwinięcia się astmy, • ponieważ immunoterapia podjęzykowa prowadzona jest w domu (jedynie pierwsze przyjęcie preparatu odbywa się w gabinecie lekarskim), powinno przestrzegać się następujących zasad: jasna, pisemna instrukcja postępowania dla pacjenta, co robić, gdy wystąpią działania niepożądane oraz ostrzeżenie, aby preparat trzymać w miejscu niedostępnym dla dzieci, • badania porównujące obie drogi podawania immunoterapii (podskórna vs podjęzykowa) nie wykazały żadnych istotnych różnic między nimi. Wytyczne podkreślają konieczność przeprowadzania kolejnych badań, na większej ilości osób, • wskazania do immunoterapii podjęzykowej: ✓ starannie dobrane osoby z alergicznym nieżytem nosa, zapaleniem spojówek i/lub astmą spowodowanymi alergią na pyłki i roztocza, ✓ osoby, u których objawy nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane przez farmakoterapię, ✓ osoby u których wystąpiły reakcje systemowe podczas immunoterapii podskórnej, oraz ✓ pacjenci, którzy wykazują słabą współpracę przy immunoterapii podskórnej, albo ci, którzy nie chcą się jej poddać. *<u>Źródło finansowania:</u> autorzy wytycznych zgłosili liczne konflikty interesów (wymienione w publikacji źródłowej)* *Autorzy zgłosili konflikty interesów.*
BSACI, 2008 Wielka Brytania	**Rekomendacje dotyczące leczenia alergicznego oraz niealergicznego nieżytu nosa (przegląd literatury oraz opinie ekspertów; wytyczne dotyczące zarówno populacji dzieci jak i dorosłych)** Zalecenia dla osób dorosłych: • doustne leki przeciwhistaminowe, nie wywołujące działania sedatywnego, w przypadku łagodnych objawów, • w przypadku niepowodzenia doustnych leków przeciwhistaminowych, nie wywołujących działania sedatywnego oraz u osób z objawami umiarkowanymi lub ciężkimi zaleca się ich odstawienie i zastosowanie glikokortykosteroidów donosowych, • w przypadku niepowodzenia leczenia wymienionego w powyższych punktach, zaleca się: sprawdzenie czy pacjent przyjmuje dany lek, czy robi to prawidłowo, zwiększenie dawki oraz/lub włączenie glikokortykosteroidów doustnych, • kolejna linia leczenia zależy od tego, jakie objawy występują u danego pacjenta i które z nich są słabo kontrolowane dotychczasowym leczeniem farmakologicznym. W przypadku: ✓ wodnistej wydzieliny z nosa - do dotychczasowego schematu leczenia dodać ipratropium, ✓ świądu/kichania - do dotychczasowego leczenia dodać lek przeciwhistaminowy, nie wywołujący działania sedatywnego, ✓ katar – do dotychczasowego leczenia dodać antagonistę receptorów leukotrienowych (jeżeli dana osoba ma współistniejącą astmę), ✓ blokada nosa – do dotychczasowego leczenia dodać (na krótki okres): leki hamujące przekrwienie błony śluzowej nosa/doustne gl kokortykosteroidy lub do dotychczasowego leczenia dodać (na dłuższy okres): długodziałający, donosowy lek przeciwhistaminowy, nie wywołujący działania sedatywnego/antagonistę receptora leukotrienowego, • w przypadku niepowodzenia powyższych interwencji można rozważyć zabieg chirurgiczny lub **immunoterapię alergenową**, której zastosowanie powinno być rozważone w przypadku obecności specyficznych na dany alergen IgE oraz przy braku skuteczności farmakoterapii/kontroli czynników środowiskowych. Rekomendacje opisują immunoterapię podskórną oraz jako alternatywę – **alergenową immunoterapię podjęzykową**.

Kraj / region Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Źródło finansowania: brak danych *Autorzy zgłosili informacje o konfliktach interesów, jednak wskazano, iż ich obecność nie wpłynęła na treść wytycznych.*
AAAI/ACAAI, 2008 Stany Zjednoczone	**Rekomendacje dotyczące leczenia nieżytu nosa (m.in. sezonowego alergicznego nieżytu nosa – aktualizacja wcześniejszych wytycznych opublikowanych przez tę organizację)** Wytyczne zalecają: • unikanie kontaktu z alergenami, • farmakoterapia (doustne leki przeciwhistaminowe II. generacji – w niektórych przypadkach można zastosować mniej zalecane leki przeciwhistaminowe I. generacji; leki przeciwhistaminowe donosowe – może być traktowane jako leczenie I rzutu u osób z alergicznym i niealergicznym nieżytem nosa; glikokortykosteroidy doustne – krótkie, 5–7 dniowe leczenie, może być zastosowane w przypadku ciężkich objawów nosowych; leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa – np. pseudoefydryna; antagoniści receptorów leukotrienowych; donosowe leki antycholinergiczne – w alergicznym nieżycie nosa wpływają jedynie na ilość wydzieliny, przy stosowaniu może występować wysuszenie śluzówki nosa; donosowe glikokortykosteroidy są lekami, które wykazują największy efekt w alergicznym nieżycie nosa podczas monoterapii, wśród wszystkich leków stosowanych na to schorzenie; donosowe kromony). W przypadku niektórych substancji wskazano na ograniczenia wiekowe osób, u których mogą być stosowane. • **immunoterapia alergenowa** wpływa na objawy alergicznego nieżytu nosa i potencjalnie może wpływać na jego przyczynę, na zmniejszenie ryzyka uczulenia się danej osoby na inne alergeny oraz na zmniejszenie ryzyka rozwinięcia się astmy u niektórych pacjentów. Wytyczne podkreślają, że immunoterapia jest efektywna zarówno na objawy alergicznego nieżytu nosa, jak i towarzyszącemu jemu zapaleniu spojówek. Jej zastosowanie powinno być rozpatrzone u pacjentów z obecnością specyficznych IgE (na dany alergen). Immunoterapię należy rozpatrzyć biorąc pod uwagę objawy, głównie czas ich trwania i nasilenie, jak wpływają na jakość życia oraz to, w jakim stopniu są kontrolowane przez farmakoterapię/kontrolę czynn ków środowiskowych. Wpływ na decyzję o podjęciu ewentualnej immunoterapii alergenowej powinny mieć działania niepożądane farmakoterapii (indywidualnie dla każdego pacjenta), Wytyczne nie wskazują preferowanej drogi podawania immunoterapii, opisują jednak wyniki badań, wskazujące na to, że immunoterapia podskórna może wpływać na zmniejszenie występowania astmy u dzieci oraz dorosłych, natomiast immunoterapia podjęzykowa (wytyczne podkreślają, że na dany moment nie była dopuszczona przez FDA) na zmniejszenie ryzyka wystąpienia astmy u dzieci. *Źródło finansowania: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the American College of Allergy, Asthma, and Immunology* *Autorzy zgłosili konflikt interesów.*
IPCRG, 2006 (ogólnoświatowe)	**Wytyczne dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa w podstawowej opiece zdrowotnej** Wytyczne zalecają: • unikanie kontaktu z alergenem, • farmakoterapię u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami alergicznego nieżytu nosa: ✓ sezonowego: doustne leki przeciwhistaminowe, donosowe leki przeciwhistaminowe i/lub leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, donosowy roztwór soli, glikokortykosteroidy donosowe, kromony, antagoniści receptorów leukotrienowych (preferowane do zastosowania u osób ze współistniejącą astmą) oraz rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty w celu ewentualnego rozpoczęcia immunoterapii alergenowej ✓ całorocznego: gl kokortykosteroidy donosowe, doustne leki przeciwhistaminowe, leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, donosowy roztwór soli, antagoniści receptorów leukotrienowych (preferowanych do zastosowania u pacjentów ze współistniejącą astmą) oraz rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty w celu ewentualnego rozpoczęcia immunoterapii alergenowej Po 2–4 tyg. ocena pacjenta (poprawa – rozważyć stopniowe odstawienie leków (sezonowy AR) lub kontynuacja leczenia przez co najmniej 1 miesiąc (całoroczny AR) od momentu ustąpienia objawów, a następnie rozważenie stopniowego odstawienia leków; pogorszenie – zweryf kować diagnozę, stopień stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, rozważenie infekcji lub innych przyczyn objawów, a następnie wybór jednej lub więcej z opcji leczenia farmakologicznego). W całorocznym AR ponownie, po 2–4 tyg. należy ocenić pacjenta (dodatkowo oprócz zaleceń wyżej wymienionych przy ocenie pacjenta: zwiększenie dawki glikokortykosteroidów donosowych/zastosowanie połączenia różnych opcji/skierowanie do specjalisty, w przypadku świądu/kichania – do leczenia należy dodać leki przeciwhistaminowe, w przypadku wodnistego wycieku z nosa – należy dodać ipratropium, w przypadku blokady nosa – należy dodać lek zmniejszający przekrwienie błony śluzowej nosa lub krótki kurs terapii glikokortykosteridami doustnymi; jeżeli żaden ze schematów leczenia nie przyniósł oczekiwanych efektów, należy rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty). • **immunoterapia alergenowa** W przypadku immunoterapii alergenowej wytyczne wskazują na terapię podskórną oraz podjęzykową (wspominają również o immunoterapii alergenowej wziewnej). W rekomendacjach można znaleźć informację, że 3-4 letnie leczenie alergii immunoterapią podskórną wiąże się z przedłużoną remisją objawów alergicznego nieżytu nosa, zmniejszeniem wystąpienia uczuleń na nowe alergeny u danego pacjenta oraz zmniejszonym ryzykiem rozwinięcia się astmy u osób z alergicznym nieżytem nosa. Wg wytycznych terapia podjęzykowa jest tak samo efektywna jak podskórna. *Źródło finansowania: Altana, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, EAMG, GlaxoSmithKline, Merc Sharp and Dohme, Mitsubishi Pharma, Novartis, UCB* *Autorzy zgłosili konflikty interesów.*

Kraj / region Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Astma oskrzelowa	
GINA, 2017 (ogólnoświatowe)	**Światowa strategia leczenia i prewencji astmy** Immunoterapia swoista stanowi opcję leczenia w astmie oskrzelowej w momencie gdy komponent uczuleniowy odgrywa istotną rolę w jej powstaniu. Obecnie dla pacjentów dostępne są dwie opcje leczenia: immunoterapia podskórna(SCIT) i immunoterapia podjęzykowa(SLIT). • SCIT – u osób z astmą i nadwrażliwością alergiczną, immunoterapia podskórna wiąże się ze zmniejszeniem nasilenia objawów i zmniejszeniem liczby stosowanych leków oraz poprawą w zakresie specyficznej alergenowo i niespecyficznej nadreaktywności dróg oddechowych. Działania niepożądane obejmują rzadkie reakcje anafilaktyczne, które mogą zagrażać życiu. • SLIT – obserwowano niewie kie korzyści ze stosowania u dorosłych i dzieci. Badanie nad stosowaniem immunoterapii podjęzykowej u pacjentów z astmą i alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczami kurzu domowego wykazało niewielkie zmniejszenie konieczności podawania kortykosteroidów wziewnych w odpowiedzi na wysokie dawki immunoterapii. U pacjentów uczulonych na roztocza kurzu domowego z alergicznym nieżytem nosa i oporną astmą wymagającą stosowania kortykosteroidów wziewnych, z FEV> 70% przewidywanego, immunoterapia podjęzykowa wpłynęła korzystnie na zmniejszanie łagodnych do umiarkowanych zaostrzeń astmy. W tej grupie pacjentów z zaostrzeniami można rozważyć zastosowanie SLIT jako terapii dodanej zamiast stosowania terapii 3 lub 4 linii. Działania niepożądane obejmują objawy ze strony jamy ustnej i przewodu pokarmowego. W porównaniu do opcji farmakologicznych i un kania kontaktu z alergenem, potencjalne korzyści stosowania immunoterapii alergenowej muszą być ważone ryzykiem wystąpienia niekorzystnych skutków oraz niedogodności i kosztów przedłużonego leczenia (poziom rekomendacji D). *Źródło finansowania: środki własne* *Autorzy zgłosili konflikt interesów.*
BTS, 2016 (Wielka Brytania)	**Wytyczne dotyczą leczenia astmy** W wytycznych wskazano, iż przeprowadzono ty ko kilka badań porównujących immunoterapię z wziewnymi kortykosteroidami lub oceniających skuteczność immunoterapii jako leczenia dodanego do wziewnych kortykosteroidów, stąd istnieją trudności w zdefiniowaniu, na jakim etapie leczenia powinna być wprowadzana immunoterapia. • SCIT – stosowanie immunoterapii podskórnej nie jest rekomendowane w leczeniu astmy u osób dorosłych i dzieci (siła rekomendacji B). • SLIT – immunoterapia podjęzykowa nie może być obecnie rekomendowana w leczeniu astmy u dzieci i osób dorosłych w rutynowej praktyce (siła rekomendacji B). *Źródło finansowania: brak informacji* *Autorzy zgłosili konflikt interesów.*
NZGG, 2016 (Nowa Zelandia)	**Wytyczne dotyczą leczenia astmy** **Wytyczne nie wymieniają możliwości stosowania immunoterapii alergenowej** W wytycznych wymieniono 5 faz leczenia astmy z zastosowaniem farmakoterapii: • Stopień 1 – stosowanie SABA doraźnie w celu łagodzenia objawów; • Stopień 2 – stosowanie przewlekle standardowej dawki kortykosteroidów wziewnych (ICS) i SABA doraźnie; • Stopień 3 – stosowanie przewlekłe standardowych dawek kortykosteroidów wziewnych (ICS)/ LABA i SABA doraźnie lub standardowych dawek pojedynczych ICS/ przewlekłe i doraźne stosowanie LABA; • Stopień 4 – przewlekła terapia wysokimi dawkami ICS/ LABA i SABA doraźnie lub wysokie dawki pojedynczych ICS/ przewlekła i doraźna terapia LABA; • Stopień 5 – przewlekła terapia wysokimi dawkami ICS/LABA i SABA jako terapie doraźne lub wysokie dawki pojedynczymi ICS/ LABA przewlekle i doraźnie i rozważenie dodatkowych terapii. *Źródło finansowania: brak informacji.* Autorzy zgłosili konfl kty interesów.
ERS/ATS, 2013 (międzynarodowe)	**Wytyczne oceny i leczenia astmy** **Wytyczne nie wymieniają możliwości stosowania u pacjentów z astmą immunoterapii alergenowej.** U pacjentów z ciężką astmą o podłożu alergicznym wytyczne sugerują przeprowadzenie próby zastosowania omalizumabu. U dorosłych z ciężką astmą i nawracającymi zaostrzeniami alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej (APBA) wytyczne sugerują stosowanie leków przeciwgrzybiczych. W wytycznych nie rekomenduje się natomiast stosowania metotreksatu, antybiotyków makrolidowych i leków przeciwgrzybiczych u pacjentów bez APBA. *Źródło finansowania: ATS, ERS, podmioty gospodarcze* *Autorzy zgłosili konflikt interesów.*
NIH, 2007 (Stany	**Wytyczne panelu ekspertów dotyczące diagnostyki i leczenia astmy**

Kraj / region Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Zjednoczone)	**Wytyczne nie wymieniają możliwości stosowania immunoterapii** Istnieją dwie kategorie leków stosowanych w leczeniu astmy: leki stosowane w terapii długofalowej, w celu uzyskania i utrzymania kontroli astmy i leki doraźne stosowane w leczeniu ostrych objawów i zaostrzeń. • Leki stosowane przewlekle to: kortykosteroidy, kromoglikan sodu, nedokromil, leki o działaniu immunomodulującym (omalizumab), leki przeciwleukotrienowe, LABA, metyloksantyny. • Leki stosowane doraźnie to: leki antycholinergiczne, SABA, kortykosteroidy do stosowania ogólnego, *Źródło finansowania: NHLBI, NIH* *Autorzy zgłosili konflikt interesów.*

LABA – długodziałające ß2-mimetyki, SABA – krótko działające ß2-mimetyki, SCIT – podskórna immunoterapia, SLIT – Immunoterapia podjęzykowa, AR – alergiczny nieżyt nosa, APBA – alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna,
*siłę zaleceń poszczególnych rekomendacji podano w rozdziale 14.

Dodatkowo odnaleziono stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące podjęzykowej immunoterapii alergenowej, w którym odniesiono się zarówno do alergicznego nieżytu nosa, jak i astmy. Według autorów publikacji SLIT jest zalecana w leczeniu alergicznego nieżytu nosa. U pacjentów z alergią na roztocza kurzu domowego wykazano długotrwały efekt terapii, utrzymujący się po zakończeniu leczenia. W przypadku astmy zidentyfikowano metaanalizy wskazujące na skuteczność immunoterapii podjęzykowej u pacjentów z astmą związaną z alergią na roztocza kurzu domowego. Jako wniosek eksperci wskazali, iż, *nie ma jednoznacznych danych stanowiących podstawę do rekomendacji SLIT w leczeniu chorych na astmę.*

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała 3 opinie ekspertów dotyczące stosowania leku Acarizax we wnioskowanym wskazaniu.

Opinie ekspertów zostały przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

[redacted] i prof. Bernard Panaszek jako aktualnie stosowane technologie wymienili terapię iniekcyjną, która według nich w chwili obecnej jest stosowana przez 10% pacjentów ([redacted] wymienił produkty Novo-Helisen Depot i Purethal (lek nie jest refundowany). Prof. Panaszek zaznaczył również, iż 2% pacjentów stosuje obecnie terapię podjęzykową.

W zakresie możliwości zastąpienia przez lek Acarizax innych technologii eksperci zgodnie wskazali immunoterapię podskórną. Jedynie prof. Panaszek zwrócił uwagę na możliwość zastąpienia również preparatu do terapii podjęzykowej (Staloral).

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie	Przybliżony odsetek pacjentów stosujących	Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Technologia medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją w danym wskazaniu
Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum UMK	Brak inf.	Brak inf.	Brak inf.	Brak inf.	*Immunoterapia podskórna, która dotychczas była standardem.*
Prof. dr hab. n. med.Bernard Panaszek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 we Wrocławiu	*Terapia iniekcyjna* *Terapia podjęzykowa*	*10%* *2%*	*Terapia iniekcyjna*	*Skuteczność porównywalna obydwu terapii*	*Acarizax częściowo zastąpi inny preparat do terapii podjęzykowej (Staloral) i inne preparaty do terapii iniekcyjnej osób uczulonych na roztocze w ramach indywidualnej terapii – przełamanie monopolowej pozycji immunoterapii iniekcyjnej.*
[redacted]	*Novo-Helisen Depot* *Purethal*	*9%* *1%*	Brak inf.	Brak inf.	*Novo-Helisen Depot.*

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r. poz. 51), obecnie ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu alergiczny katar i alergiczna astma oskrzelowa refundowane są obecnie dwa produkty lecznicze zawierające wyciągi alergenowe kurzu domowego o różnych stężeniach przeznaczone do odczulania tj. immunoterapii swoistej: Novo-Helisen Depot oraz Phostal. Natomiast leki refundowane stosowane w leczeniu objawowym alergicznego nieżytu nosa obejmują leki z grupy kortykosteroidów do stosowania do nosa oraz do stosowania ogólnego podawane pozajelitowo lub doustnie, leki przeciwhistaminowe w postaci płynnej i stałej. Natomiast w leczeniu astmy refundowane są: wziewne leki beta-2-adrenergiczne, kortykosteroidy wziewne, wziewne leki antycholinergiczne, teofilina, antagoniści receptorów leukotrienowych oraz kortykosteroidy do stosowania ogólnego (podawane doustnie i pozajelitowo).

Szczegółowe dane dotyczące immunoterapii swoistych refundowanych we wnioskowanych wskazaniach przedstawia Tabela 12, natomiast dane dotyczące produktów leczniczych stosowanych w terapii objawowej przedstawiono w Tabela 13.

Tabela 12. Produkty lecznicze – alergeny kurzu domowego refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
214.1, Alergeny kurzu domowego - produkty do leczenia podstawowego							
Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3)	5909990001118	357,40	375,27	397,15	ryczałt	3,20
Phostal, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 0,01 IR/ml; 0,1 IR/ml; 1 IR/ml; 10 IR/ml lub 0,01 IC/ml; 0,1 IC/ml; 1 IC/ml; 10 IC/ml	4 fiol. po 5 ml	5909990820313	133,50	140,16	162,04		
214.2, Alergeny kurzu domowego - produkty do leczenia podtrzymującego							
Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	1 fiol. po 4,5 ml (stęż. 3)	5909991047061	197,80	207,64	225,15	ryczałt	3,20
Phostal, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 10 IR/ml lub 10 IC/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990820320	133,50	140,16	157,85		

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Tabela 13. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu – leczenie objawowe

Substancja	Wskazanie	UCZ [zł] (min.-max.)	CHB [zł] (min.-max)	WLF [zł] (min.-max.)	PO	WDŚ [zł] (min.-max.)
196.0, Kortykosteroidy do stosowania do nosa						
Budesonidum	Alergiczny nieżyt nosa	9,94	10,44	15,71	50%	7,86
Fluticasonum		11,97 - 12,58	12,57 - 34,02	14,87 - 27,76	50%	8,90 - 25,81
Mometasonum		12,53 - 20,68	13,16 - 21,71	17,31 - 28,17	50%	8,66 - 14,09
197.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o krótkim działaniu						
Fenoterolum	Astma	20,68	21,32	16,68	ryczałt	12,17
Salbutamolum		8,75 - 22,24	9,19 - 39,17	2,50 - 25,02		3,20 - 24,68
197.2, Doustne leki beta-2-mimetyczne o krótkim działaniu, przeznaczone do stosowania w leczeniu chorób układu oddechowego						
Salbutamolum	Astma	4,86	5,10	7,13	ryczałt	3,20
198.0, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty jednoskładnikowe						

Substancja	Wskazanie	UCZ [zł] (min.-max.)	CHB [zł] (min.-max)	WLF [zł] (min.-max.)	PO	WDŚ [zł] (min.-max.)
Salmeterolum	Astma	49,03 - 73,55	65,54 - 102,06	57,24 - 114,47	ryczałt	6,99 - 22,87
199.1, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w niskich dawkach						
Budesonidum + Formoterolum	Astma	62,87	66,01	58,58	ryczałt	20,15
Fluticasoni propionas + Salmeterolum		63,72	66,91 - 87,76	78,10 - 98,95		3,20 - 24,05
199.2, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w średnich dawkach						
Beclometasonum + Formoterolum	Astma	162,00	170,10	176,04	ryczałt	15,01
Budesonidum + Formoterolum		54,24 - 108,50	56,95 - 113,90	58,68 - 117,36		11,07-21,70
Fluticasoni propionas + Salmeterolum		77,76 - 107,80	81,65 - 113,23	94,40 - 125,98		3,2-31,38
199.3, Wziewne leki beta-2-adrenergiczne o długim działaniu - produkty złożone z kortykosteroidami w wysokich dawkach						
Budesonidum + Formoterolum	Astma	94,09 - 110,4	98,79 - 115,92	112,21	ryczałt	3,22 - 20,35
Fluticasoni propionas + Salmeterolum		90,72 - 155,20	95,26 - 162,91	108,7 - 112,21		3,20 - 67,34
200.1, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole						
Beclometasonum	Astma	29,05 - 75,06	30,50 - 78,81	37,11 - 94,16	ryczałt	6,67 - 17,72
Budesonidum		18,90 - 63,72	16,33 - 66,91	18,33 - 61,09		7,99 - 23,49
Ciclesonidum		44,23 - 125,30	46,44 - 131,54	53,87 - 146,62		9,94 - 37,04
Fluticasonum		18,90 - 122,30	28,35 - 128,37	6,11 - 122,18		14,18 - 72,64
Mometasonum		81,00	85,05	73,31		29,22
200.2, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w niskich dawkach						
Budesonidum	Astma	52,49 - 64,13	55,57 - 67,34	65,12	ryczałt	3,20 - 15,43
200.3, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w średnich dawkach						
Budesonidum	Astma	45,90 - 57,34	48,20 - 60,21	57,52	ryczałt	3,20 - 15,21
Fluticasonum		29,94	31,44	28,76		11,99
200.4, Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - postacie płynne do nebulizacji w wysokich dawkach						
Budesonidum	Astma	65,77 - 81,42	69,06 - 85,49	80,53 - 81,16	ryczałt lub 30%*	Ryczałt 3,20 - 19,00 30% - 40,15
Fluticasonum		72,71	76,35	81,16	Ryczałt	9,86
201.1, Wziewne leki antycholinergiczne o krótkim działaniu - produkty jednoskładnikowe i złożone z lekami beta-2-adrenergicznymi o krótkim działaniu						
Fenoterolum + Ipratropii bromidum	Astma	18,36 - 24,84	19,28 - 26,08	9,67 - 19,33	ryczałt lub 30%**	Ryczałt – 3,2 30% - 17,02
Ipratropii bromidum		11,61 - 14,16	12,19 - 26,08	9,67 - 19,33	ryczałt	3,56-8,45
203.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - teofilina - postacie o przedłużonym uwalnianiu						
Theophyllinum	Astma	5,18 - 8,51	5,44 - 8,94	4,80 - 18	ryczałt	4,09 - 6,60
204.0, Inne leki doustne stosowane w obturacyjnych chorobach dróg oddechowych - antagoniści receptorów leukotrienowych						
Montelukastum	Astma	7,02 - 38,66	7,37 - 40,59	9,01 - 48,26	30%	3,66 - 14,94
207.1, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne						
Cetirizinum	Alergiczny nieżyt	6,48 - 14,48	6,80 - 15,20	9,55 - 14,32	30%	2,88 - 8,94

Substancja	Wskazanie	UCZ [zł] (min.-max.)	CHB [zł] (min.-max)	WLF [zł] (min.-max.)	PO	WDŚ [zł] (min.-max.)
Desloratadinum	nosa	8,32 - 36,29	8,74 - 32,89	7,16 - 42,96	30%	3,92 - 15,61
Levocetirizini dihydrochloridum		7,45 - 39,85	7,82 - 41,84	3,34 - 42,96	30%	4,72 - 19,75
Loratadinum		12,20 - 39,42	12,81 - 41,39	14,32 - 42,96	30%	6,55 - 15,79
207.2, Leki przeciwhistaminowe do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne						
Cetirizinum	Alergiczny nieżyt nosa	6,80 - 11,99	7,14 - 13,65	6,71 - 17,88	30%	3,43 - 6,78
Desloratadinum		11,78 - 17,44	12,37 - 18,31	13,41	30%	6,53 - 12,47
Levocetirizini dihydrochloridum		17,28 - 23,39	18,14 - 24,56	17,88	30%	9,85 - 16,27
Loratadinum		8,93 - 9,40	9,38 - 9,87	10,73 - 11,18	30%	4,62 - 5,32
81.1, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania pozajelitowego						
Betamethasoni dipropionas + Betamethasoni natrii phosphas	Astma i alergiczny nieżyt nosa	29,62	31,10	38,27	ryczałt	9,33
81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego						
Dexamethasonum	Astma	8,53 - 254,9	53,53 - 267,62	60,45 - 286,81	ryczałt	8,61 - 28,44
82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon						
Prednisolonum	Astma i alergiczny nieżyt nosa	9,72	10,21	13,75	ryczałt	3,20
82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison						
Prednisonum	Astma i alergiczny nieżyt nosa	7,56 - 22,45	7,94 - 23,57	1,18 - 29,60	ryczałt	5,33 - 11,7

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

*produkty lecznicze dostępne są za odpłatnością 30% we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, natomiast za odpłatnością ryczałtową we wskazaniu: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli

**Berodual N, aerozol inhalacyjny, roztwór, 50+21 µg/dawkę inhalacyjną dostępny jest za odpłatnością 30%

Źródło: Obwieszczenie MZ z 26 kwietnia 2017 r.

Do nierefundowanych produktów leczniczych dostępnych w Polsce należą następujące leki stosowane podjęzykowo: Staloral (cena detaliczna za opakowanie: 315,69 PLN), Staloral 300 (340,13 PLN), Novo-Helisen Oral (brak dostępnych informacji o cenie) oraz podskórnie: Alutard SQ (610,47 PLN) i Purethal 50%/50% (322,20 PLN).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Acarizax w analizowanych wskazaniach wymienił Novo-Helisen Depot.

Jako dodatkowy komparator wskazano leczenie objawowe.

W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Wskazanie	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Alergiczny nieżyt nosa, utrzymujący się mimo stosowania leczenia objawowego Astma oskrzelowa, niekontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa	• komparator główny: Novo-Helisen Depot • komparator dodatkowy: leczenie objawowe	Komparator główny: • aktualna praktyka kliniczna, • refundowany w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce, • rekomendowany do stosowania w przedmiotowych wskazaniach przez polskie i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej, • technologia alternatywna dla ocenianej interwencji, • podobny mechanizm działania i miejsce w ścieżce terapeutycznej (leczenie przyczynowe), • technologia skuteczna. Komparator dodatkowy : • refundowane w przedmiotowych wskazaniach ze środków publicznych w Polsce, • aktualna praktyka kliniczna w części populacji objętej wnioskowanym wskazaniem.	Komparator zgodny z rekomendacjami klinicznymi i opinią ekspertów klinicznych.

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca nie wskazał jako komparatora leku Phostal, uzasadniając swój wybór faktem, iż od 2015 r. istniały problemy z dostępnością ww. produktu leczniczego. Zgodnie z informacją zawartą na stronie internetowej producenta leku Phostal – Stallergenes Polska od 16 lutego 2017 r. szczepionka Phostal o składzie D.pte/D.far 50/50 (leczenie wstępne i podtrzymujące) jest ponownie dostępna w sprzedaży**.** W uzupełnieniach analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca stwierdził jednak, iż produkt Phostal nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji. Wskazał ponadto, iż zgodnie z najbardziej aktualnymi danymi sprzedażowymi DGL NFZ (za okres sierpień 2016 – styczeń 2017 roku) produkt Phostal nie znajduje się w sprzedaży, stąd immunoterapia alergenowa za pomocą produktu Phostal nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej. Wnioskodawca poinformował Agencję, iż *produkcja Phostal została przerwana w grudniu 2015 roku 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* [redacted]*).* Niemniej jednak wnioskodawca uwzględnił w ramach aktualizacji CMA porównanie Acarizax vs Phostal.

Należy zauważyć, iż zgodnie z danymi uzyskanymi od NFZ za rok 2017 do kwietnia 2017 r. sprzedano 10 opakowań leków Phostal, co może wskazywać, iż lek ten będzie w przyszłości stosowany.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wytyczne ARIA 2008, które jako kryteria kwalifikacji do podjęzykowej terapii wymieniają wystąpienie reakcji systemowej podczas immunoterapii podskórnej, słabą współpracę pacjenta podczas immunoterapii podskórnej oraz brak chęci jej stosowania, należy wskazać, iż leczenie objawowe powinno również stanowić komparator główny.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy jest ocena efektywności klinicznej standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego Acarizax (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae) w leczeniu dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy oraz astmą oskrzelową wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących leku Acarizax i komparatorów do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Skuteczność		Komentarz oceniającego
	Kryteria włączenia	**Kryteria wykluczenia**	
Populacja	Dorośli pacjenci (wiek 18-65 lat) z: • alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczami 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).	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. populacja dzieci, chorzy z sezonowym AR alergiczny nieżyt nosa (ang. allergic rhinitis).	-
Interwencja	Head to head: Acarizax, wyciąg standaryzowany.	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. dawka 1,3,6 SQ-HDM, badania przeprowadzone w komorze alergenowej.	-.
	Porównanie pośrednie: Acarizax, wyciąg standaryzowany, Novo-Helisen Depot (komparator główny), Phostal (komparator dodatkowy).	Porównanie pośrednie: jak wyżej, dodatkowo: alergoidy.	
Komparatory	Head to head: Novo-Helisen Depot (komparator główny), leczenie objawowe (komparator dodatkowy). Założono, że produkt leczniczy Phostal nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji. Niemniej jednak zdecydowano o włączeniu danych dotyczących efektywności klinicznej dla leku Phostal w sytuacji braku badań klinicznych dla Novo Helisen Depot. .	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np.alergoidy.	-

Parametr	Skuteczność		Komentarz oceniającego
	Kryteria włączenia	**Kryteria wykluczenia**	
	Porównanie pośrednie: placebo (wspólny komparator)		
Punkty końcowe	Skuteczność: • nasilenie objawów i/lub zużycie leków antyalergicznych (analizowane razem/oddzielnie), • parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, etc.) • jakość życia, • preferencje pacjenta, • stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*). Profil bezpieczeństwa został oceniony w oparciu o: • zgony, • wycofanie/ utrata z badania, • przerwanie leczenia, • zdarzenia i działania niepożądane (w tym miejscowe/ogólne reakcje alergiczne).	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. parametry laboratoryjne.	-
	Porównanie pośrednie: jak wyżej oraz nasilenie objawów astmy (w tym zaostrzeń) i/lub zużycie leków (analizowane razem/oddzielnie).		
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne.	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. prace poglądowe, badania nierandomizowane.	-
Inne	Prace opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku polskim i angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych językach.	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. abstrakty konferencyjne, postery.	-

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa zostały włączone badania oraz dane niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej: tj. profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL, informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPL, EMA, FDA, WHO UMC, badania niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej dla ocenianej interwencji, badania oceniające bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej (postmarketingowe).

Do analiz dodatkowych włączono opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria włączenia.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych przeszukano bazy informacji medycznej: MEDLINE przez PubMed, Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz), EMBASE, a także rejestry badań klinicznych: ClinicalTrials.gov, European Clinical Trials Database. Przegląd systematyczny dla baz danych przeprowadzono 06.10.2016 r. Sprawdzono również bibliografię badań klinicznych i przeglądów oraz przeprowadzono konsultacje z producentem leku.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem kwerend dotyczących wnioskowanej interwencji i wskazania. Przeszukania zostały przeprowadzone dnia 28.04.2017 r.

W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji odnaleźli dodatkowe badanie, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – Okubo 2016. Na prośbę Agencji publikacja ta i przedstawione w niej wyniki zostały uwzględnione w uzupełnieniach wnioskodawcy względem wymagań minimalnych. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

W celu odnalezienia badań wtórnych wnioskodawca dokonał 06.10.2016 r przeszukania baz informacji medycznej MEDLINE (via Pubmed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library oraz CRD (Centre for Reviews and Dissemination), złożoną z DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) i Health Technology Assessment (HTA) Database.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji 28.04.2017 r. nie zidentyfikowano dodatkowych opracowań wtórnych, które mogłyby zostać wykorzystane w analizie klinicznej wnioskodawcy.

W tworzeniu każdego z wyżej opisanych przeglądów brało udział 2 analityków, w przypadku wystąpienia rozbieżności, rozwiązywano je z udziałem osoby trzeciej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wnioskowanym wskazaniu

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 badań pierwotnych z randomizacją – MERIT, P001, MITRA, Okubo 2016 oraz Mungan 1999.

- 4 badania porównujące terapię lekiem Acarizax z placebo – MERIT, P001, MITRA, Okubo 2016,
- 1 badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Phostal oraz placebo – Mungan 1999 w populacji dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i astmą alergiczną.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących produkt leczniczy Acarizax ze zdefiniowanymi komparatorami – SCIT.

W związku z odnalezieniem ww. badań analiza główna obejmowała:

- bezpośrednią ocenę efektywności klinicznej Acarizax vs leczenie objawowe w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa,
- bezpośrednią ocenę efektywności klinicznej Acarizax vs leczenie objawowe w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa,
- bezpośrednią ocenę efektywności klinicznej preparatu Phostal vs leczenie objawowe w populacji pacjentów z astmą alergiczną i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa,
- porównanie pośrednie efektywności klinicznej produktu leczniczego Acarizax vs Phostal.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań włączonych przez wnioskodawcę, odpowiadających celowi przedłożonej analizy klinicznej. Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 11 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. **Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

Tabela 16. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MERIT **Demoly 2016, protokół badania NCT01454544 , protokół badania EudraCT 2011-002277-38** Źródło finansowania: ALK-Abelló A/S	- wieloośrodkowe, międzynarodowe – 100 ośrodków (12 krajów europejskich); - randomizowane ze stratyfikacją blokową; trójramienne w schemacie grup równoległych; - zaślepienie podwójne (pacjenci, personel; badacze, oceniający wyn ki); - hipoteza – superiority. **Okres obserwacji**: 48 tygodni. **Schematy leczenia:** **Acarizax 12 SQ-HDM lub 6 SQ-HDM**: 1 tabletka/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min; **PLC**: 1 tabletka/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min. Stosowano farmakoterapię AR i/lub zapalenia spojówek: • objawy ze strony nosa: doustne leki antyhistaminowe (desolatadyna, tabletki 5 mg) lub kortykosteroidy donosowe w postaci sprayu (budezonid, 64 µg/dawka), • objawy ze strony oczu: antyhistaminowe krople do oczu (azelastyna 0,05% lub lodoksamid 0,1), za wyjątkiem Serbii gdzie stosowano doustne leki antyhistaminowe. Maksymalne dawki leczenia objawowego: doustne leki antyhistaminowe – 1 tabletka, kortykosteroidy donosowe – 2 rozpylenia do każdego otworu nosowego, krople antyhistaminowe – 2 krople do każdego oka.	Kryteria włączenia: • wiek 18-85 lat, • historia umiarkowanego do ciężkiego, całorocznego alergicznego nieżytu nosa z lub bez współtowarzyszącej astmy/zapaleniem spojówek), wywołanego roztoczami kurzu domowego przynajmniej przez okres 1 roku przed włączeniem do badania, z objawami utrzymującymi się pomimo stosowania leczenia objawowego, • umiarkowany/ciężki HDM-AR (nieżyt nosa spowodowany alergią na roztocze kurzu domowego) definiowany jako uzyskanie wyn ku ≥6 punktów/dziennie w skali objawowej lub ≥ 5/dziennie z występowaniem jednego z ciężkich objawów AR przez ≥8 dni w 15-dniowym okresie run-in, • stosowanie leczenia objawowego HDM-AR przez ≥ 8 dni w 15-dniowym okresie run-in, • obecność przynajmniej jednej z domen jakości życia zdefiniowanej przez ARIA w 15-dniowym okresie run in: zaburzenia snu, upośledzenie codziennej aktywności/wypoczynku, upośledzenie zdolności do nauki/pracy, • dzienne zużycie steroidów wziewnych (ICS, ang. inhaled corticosteroids) na poziomie ≤400 µg budezonidu lub jego ekwiwalentu w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną astmą (GINA stopień 1/ 2), • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy Dermatophagoides pteronyssinus lub/i Dermatophagoides farinae (średnica bąbla ≥3 mm), • dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko Dermatophagoides pteronyssinus lub/i Dermatophagoides farinae (klasa ≥2, tj. ≥70 kU/L), • brak historii klinicznie istotnego sezonowego alergicznego nieżytu nosa i spojówek i/lub astmy wywołanych alergenem na który pacjent podlega ciągłej ekspozycji, występującej w 8-tygodniowym okresie oceny skuteczności, • prawidłowa funkcja płuc (FEV1>70% wartości należnej po zastosowaniu właściwego leczenia farmakologicznego), • brak historii niekontrolowanej astmy w okresie 3 miesięcy przed włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia: nie wymieniono.	**Skuteczność** Pierwszorzędowy punkt końcowy: - TCRS (ang. Total Combined Rhinitis Score), łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznych. Drugorzędowe punkty końcowe: • jakość życia zależna od zdrowia oceniana zgodnie z kwestionariuszem Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities (RQLQ[S]), • nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (AR symptom score), • zużycie leków przeciwalergicznych (AR medication score), • nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek i zużycie leków (combined rhinoconjuctivitis score), • nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek (rhinoconjunctivitis symptom score), • zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i spojówek (rhinoconunctivitis medication score). Inne drugorzędowe punkty końcowe: • nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczebność grup (populacja mITT): 656 Grupa Acarizax: 318, Grupa PLC: 338. Liczebność populacji z współwystępująca astmą Grupa Acarizax: 152, Grupa PLC: 152. Wiek, zakres w latach (średnia ± SD): Grupa Acarizax: 32,1±10,6, Grupa PLC: 32,2±10,9. Liczba pacjentów utraconych z badania: Grupa Acarizax: 34, Grupa PLC: 42.	alergicznym zapaleniu spojówek (combined conjunctivitis score), • nasilenie objawów w alergicznym zapaleniu spojówek (conjunctivitis symptom score), • zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym zapaleniu spojówek (conjunctivitis medication score) • dni wolne od objawów alergicznych, • ogólna ocena efektów leczenia przez pacjentów w porównaniu rokiem poprzedzających włączenie do badania, • ocena nasilenia objawów astmy, • parametry immunologiczne. - Bezpieczeństwo
P001 **Nolte 2016, protokół badania NCT01700192** Źródło finansowania: Merck & Co Inc	- wieloośrodkowe – 182 ośrodki w USA i Kanadzie; - randomizowane centralnie ze stratyfikacją względem współwystępowania astmy i grupy wiekowej (<18 lat); - dwuramienne w schemacie grup równoległych; - zaślepienie podwójne (pacjenci, personel, badacze, sponsor); - hipoteza – nie sprecyzowano (superiority – ze względu na dobór komparatora). **Okres obserwacji**: 52 tyg. **Schematy leczenia:** **Acarizax** 1 tabletka/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min; kolejne dawki były przyjmowane w domu pacjenta; **PLC**: 1 tabletka/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min; kolejne dawki były przyjmowane w domu pacjenta. Dodatkowe terapie Dozwolono stosowanie farmakoterapii przed 8-tygodniowym okresem oceny skuteczności leczenia w przypadku występowania nasilonych objawów ze strony oczu lub pacjnetom z wynikiem ≥4 punktów w skali	Kryteria włączenia: • wiek ≥12 lat, • historia AR z/bez współtowarzyszącym zapaleniem spojówek trwającego ≥ 1 rok, który wymagał leczenia przez ostatni rok przed włączeniem do badania, • nie wykluczano pacjentów z prawidłowo kontrolowaną astmą (FEV1≥ 80% wartości należnej), stosujących ICS, • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy Dermatophagoides pteronyssinus lub Dermatophagoides farinae (średnica bąbla ≥5 mm), • dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko Dermatophagoides pteronyssinus lub/i Dermatophagoides farinae (IgE ≥7 kUA/L), • uzyskanie wyn ku ≥6 punktów/dziennie w skali objawowej (DSS dla AR) lub ≥ 5/dziennie z występowaniem przynajmniej jednego z ciężkich objawów AR przez co najmniej 5 kolejnych dni w okresie 7 dni poprzedzających randomizację (wymagany okres wash-out przed okresem run-in, w którym ustalano nasilenie objawów AR). Kryteria wykluczenia: • niestabilna lub ciężka astma oskrzelowa, • pacjenci z nadwrażliwością na inne alergeny całoroczne, z ekspozycją na ww. alergeny w okresie run-in oraz okres	**Skuteczność** Pierwszorzędowy punkt końcowy: • TCRS (ang. Total Combined Rhinitis Score), łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznych Drugorzędowe punkty końcowe: • nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (DSS, daily symptom score), • zużycie leków przeciwalergicznych dla alergicznego nieżytu nosa (DMS, daily medication score), • TCS (ang. Total Combined Score), łączna ocena objawów rhinoconjunctivitis oraz zużycia leków antyalergicznych dla

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	nasilenia objawów. Pacjenci zostali także poinstruowani w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej (zastosowanie epinefryny).	oceny skuteczności leczenia, • okresowy AR z/bez zapalenia spojówek z narażeniem na alergen w okresie mogącym zachodzić na okres run-in/oceny skuteczności leczenia, • inne schorzenia jamy nosowej mogące potencjalnie wpływać na ocenę skuteczności/bezpieczeństwa, • pacjenci z astmą otrzymujący wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów w okresie 6 miesięcy poprzedzających włączenie do badania, • pacjenci z astmą, u których występowało pogorszenie wymagające natychmiastowej pomocy, hospitalizacji lub leczenia doustnymi glikokortykosteroidami w okresie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania i okres run-in, • historia anafilaksji z objawami krążeniowo-oddechowymi o nieznanej przyczynie, przy odczulaniu za pomocą AIT (alergeny wziewne), Liczebność grup (populacja mITT): 1482ˇ Grupa Acarizax: 741, Grupa PLC: 741. Liczebność populacji z współwystępującą astmą Grupa Acarizax: 228, Grupa PLC: 232. Wiek, zakres w latach (średnia ± SD): Grupa Acarizax: 35 ±4, Grupa PLC: 35±14. Liczba pacjentów utraconych z badania: Grupa Acarizax: 179, Grupa PLC: 128.	rhinoconjunctivitis, • nasilenie objawów rhinoconjunctivitis oceniane w skali VAS. Inne: • nasilenie objawów astmy (DSS dla astmy), • jakość życia zależna od zdrowia oceniana zgodnie z kwestionariuszem Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities for subjects ≥ 12 years of age (RQLQ[S]12+), • parametry immunologiczne. Bezpieczeństwo.
MITRA **Virchow 2016, suplement do publikacji Virchow 2016, protokół badania NCT01433523, protokół badania EudraCT 2010-018621-19, protokół badania opublikowany przez ALK** Źródło finansowania: ALK-Abelló A/S	- wieloośrodkowe: 109 ośrodków w 13 krajach europejskich; - randomizowane ze stratyfikacją blokową; - trójramienne w schemacie grup równoległych; - zaślepienie podwójne (pacjenci, personel, badacze oceniający wyn ki); - hipoteza –superiority. **Cas trwania badania: 13-18 mies.** - screening – 5-7 tyg., - add-on z ICS/SABA – 7-12 mies., - faza 3 – redukcja dawki ICS/SABA aż do całkowitego wycofania – 6 mies. **Schematy leczenia:** Leczenie aktywne oraz placebo zbliżone do siebie pod względem wyglądu, zapachu i smaku. **Acarizax:** 1 tabletka/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza	Kryteria włączenia: • wiek ≥18 lat, • istotna klinicznie astma alergiczna wywołana HDM, trwająca co najmniej rok przed włączeniem do badania, • współwystępowanie AR przez co najmniej rok przed włączeniem do badania, • stosowanie leków przeciwastmatycznych w celu kontroli objawów przez przynajmniej 6 miesięcy w roku poprzedzających włączenie do badania, • nieadekwatnie kontrolowana astma za pomocą ICS (dawka ICS w momencie randomizacji:400-800 µg budezonidu), • udokumentowana odwracalna niedrożność dróg oddechowych (spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: (1) poprawa wyników FEV1≥12% i 200 ml po podaniu SABA, (2) poprawa PEF>20% po podaniu SABA, (3) dobowa zmienność PEF>20% po podaniu SABA, (4) następujące wyniki testów prowokacyjnych: spadek FEV1>15% po 6 minutach w próbie wysiłkowej, spadek	**Skuteczność** Pierwszorzędowy punkt końcowy: • czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy. Drugorzędowe punkty końcowe (kluczowe): • czas do pierwszego zaostrzenia astmy z nocnymi wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy, • parametry immunologiczne (poziom anty-HDM IgE). Inne drugorzędowe punkty końcowe: • czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	i byli obserwowani przez ≥30 min, **PLC**: 1 tabletka/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min.	FEV1≥10% w porównaniu do wartości wyjściowej po 6 minutach hiperwentylacji suchym powietrzem, spadek FEV1 ≥15% w porównaniu do wartości wyjściowej lub ≥10% wartości poprzedniej w próbie prowokacyjnej z mannitolem, spadek FEV1 ≥20% w porównaniu do wartości wyjściowej w próbie z metacholiną), • *compliance* względem elektronicznego dzienniczka między 2 a 3 wizytą (randomizacja) na poziomie ≥80%, • kontrola objawów astmy na poziomie ≥1,0 wg ACQ w momencie pierwszej wizyty (screening), • kontrola objawów astmy na poziomie 1,0≤ ACQ ≤1,5 momencie randomizacji, • FEV1 >60% wartości należnej, • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy Dermatophagoides pteronyssinus lub Dermatophagoides farinae (średnica bąbla ≥3 mm), • dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko Dermatophagoides pteronyssinus lub Dermatophagoides farinae (klasa ≥2 , tj. ≥70 kU/L). Kryteria wykluczenia: • AA/AR wywołany przez inny alergen całoroczny (niż HDM), na którego oddziaływanie pacjent jest stale eksponowany, • okresowy AR/AA gdy alergen sezonowy wywołujący objawy jest obecny w okresie redukcji dawki ICS, • AIT alergenami HDM przez okres dłuższy niż rok w ostatnich 5 latach, • hospitalizacja trwająca dłużej niż 12 godzin z powodu zaostrzenia astmy w ciągu ostatnich 3 miesięcy poprzedzających wizytę włączającą do badania. Liczebność grup (populacja mITT): 559ˇ Grupa Acarizax: 282, Grupa PLC: 277. Wiek, zakres w latach (średnia ± SD): Grupa Acarizax: 33,7±11,6, Grupa PLC: 33±12,2. Liczba pacjentów utraconych z badania: Grupa Acarizax: 77, Grupa PLC: 68.	• częstość występowania zaostrzeń astmy, • czas do pierwszego zaostrzenia astmy ze zwiększonym stosowaniem SABA, • dni wolne od objawów, • objawy astmy (symptom score), • kontrola astmy oceniana w skali ACQ (Asthma Control Questionnaire), • jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza AQLQ(S) (Asthma Quality of Life Questionnaire with standarised activities), • czas do pierwszego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc, • inne parametry immunologiczne, • parametry farmakoekonomiczne: zużycie zasobów, częstość hospitalizacji, SF-30, WPAI:ASTHMA. Bezpieczeństwo.
Okubo 2016 Źródło finansowania: Torii, Tokyo, Japan	- wieloośrodkowe – 90 ośrodków; - randomizowane w stosunku 1:1:1; - trójramienne w schemacie grup równoległych; - zaślepienie; - hipoteza – nie sprecyzowano. **Okres obserwacji**: 52 tyg. **Schematy leczenia:**	Kryteria włączenia: • wiek 18-64 lat; • alergiczny nieżyt nosa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego tj. dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae lub obu (HDM ≥ 3,5 kU/L) oraz potwierdzona w wywiadzie co najmniej roczna terapia w zakresie AR, • obecność co najmniej 2-3 objawów alergii w ciągu 5 minut od	**Skuteczność** Pierwszorzędowy punkt końcowy: • TCRS (ang. Total Combined Rhinitis Score), łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznych.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Acarizax: • Acarizax w dawce 20 000 JAU (Japanese allergy units) • Acarizax w dawce 10 000 JAU (Japanese allergy units) 1 tabletka/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min. **PLC**: tabletka/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min.	podania alergenu, • występowanie ≥ 7 objawów HDM-AR w ciągu dnia podczas co najmniej 7 z 14 dni okresu run in. Kryteria wykluczenia: • występowanie astmy, włączając zastosowanie w ciągu 2 ostatnich lat leków przeciwastmatycznych i/lub wystąpienie zaostrzeń astmy, • pacjenci, u których przeprowadzono odczulanie w oparciu o wyn k testu dla swoistych IgE ≥ 50kU/L, uwzględniający m.in. następujące alergeny: cydr, cyprys, sierść kota lub psa. Liczebność grup (populacja mITT): 633ˇ Grupa ACARIZAX: 314, Grupa PLACEBO: 319. Wiek, zakres w latach (średnia ± SD): Grupa ACARIZAX: 26,8±12,1, Grupa PLACEBO: 26,8±11,7. Liczba pacjentów utraconych z badania: Grupa ACARIZAX: 33, Grupa PLACEBO: 34.	Drugorzędowe punkty końcowe: • jakość życia pacjentów wg kwestionariusza JRQLQ (Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), • dni wolne od objawów, • dni z ciężkimi objawami choroby. Bezpieczeństwo.
Mungan 1999 Źródło finansowania: brak danych	- jeden ośrodek zlokalizowany w Turcji; - randomizowane; - trójramienne w schemacie grup równoległych; - zaślepienie pojedyncze (względem SLIT), niezachowane dla porównania SCIT vs PLC w postaci kropli podjęzykowych, brak szczegółowych danych; - hipoteza –nie sprecyzowano. **Okres obserwacji: 52 tygodnie.** **Schematy leczenia:** **Phostal:** podanie podskórne, początkowa dawka 0,1 IR/ml, następnie cotygodniowy wzrost dawki do 1 IR/ml, 10 IR/ml, do momentu osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki (0,15-0,75 ml), kontynuowanie przez 3-6 miesięcy w odstępach dwutygodniowych, następnie do końca leczenia w odstępach czterotygodniowych; **PLC**: podanie podjęzykowe, każdego dnia przed śniadaniem z zatrzymaniem przez przynajmniej 3 minuty w jamie ustnej. **Dodatkowe terapie** Większość pacjentów włączonych do badania stosowała ICS (co 3 miesiące oceniano stan pacjenta i możliwość redukcji dawki); dozwolone stosowanie leków przeciwalergicznych (leki antyhistaminowe) oraz przeciwastmatycznych (salbutamol) na żądanie.	Kryteria włączenia: • nadwrażliwość na alergeny roztoczy kurzu domowego z objawami nieżytu nosa i astmy przez co najmniej 3 kolejne lata przed włączeniem do badania, • utrzymywanie się objawów pomimo stosowania farmakoterapii i un kania ekspozycji na alergen, • FEV1 >70% wartości należnej, • dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy Dermatophagoides pteronyssinus lub Dermatophagoides farinae, • dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko Dermatophagoides pteronyssinus lub Dermatophagoides farinae, • brak nadwrażliwości na inne alergeny wziewne w testach skórnych, • brak wcześniejszego leczenia immunoterapią alergenową. Kryteria wykluczenia: • choroby układu immunologicznego, • choroby układowe, • nowotwory złośliwe. Liczebność grup (populacja mITT): 21 Grupa Phostal: 10, Grupa PLC: 11. Wiek, zakres w latach (średnia ± SD): Grupa Acarizax: 28,7±6,6, Grupa PLC: 33,3±8,5.	**Skuteczność** Pierwszorzędowy punkt końcowy: • nie sprecyzowano. Inne punkty końcowe: • nasilenie objawów astmy (asthma score), • nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (rhinitis score), • zużycie leków przeciwastmatycznych/ przeciwalergicznych (medication score), • test prowokacji z metacholiną, • parametry laboratoryjne. Bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		Liczba pacjentów utraconych z badania: Grupa Acarizax: 0, Grupa PLC: 0.	

TCRS (ang. total combined rhinitis score), zużycie leków antyalergicznych i nasilenie objawów AR (łącznie),DSS (ang. daily symptom score), nasilenie objawów AR, DMS (ang. daily medication score), zużycie leków w AR, TCS (ang. total combined score), zużycie leków i nasilenie objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek (łącznie), RQLQ[S] (Rhinoconjunctivitis Quality of Life, Questionnaire with Standardised Activities), HDM – roztocza kurzu domowego, AR – alergiczny nieżyt nosa

4.1.4. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do przeglądu, wnioskodawca zastosował narzędzie Cochrane. W poniższej tabeli przedstawiono oceny wg AKL wnioskodawcy.

Tabela 17. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę

Oceniany element	MERIT	P001	MITRA	Mungan 1999	Okubo 2016
Metoda randomizacji	niskie*	niskie	niskie	nieznane	nieznane
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane*	niskie	niskie	nieznane	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	wysokie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	nieznane	niskie	wysokie	nieznane
Niekompletne dane nt. efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Inne czynniki	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie
Ogólna ocena	niskie*	niskie	niskie	wysokie	niskie

*ocena niezgodna z oceną analityków Agencji

Komentarz analityków agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali ocenę przeprowadzoną przez wnioskodawcę. W przypadku badania MERIT, ryzyko dotyczące metody randomizacji oceniono na niskie. Wg analityków Agencji opis metody randomizacji jest niewystarczający, w związku z czym ryzyko błędu jest nieznane. W związku z tym, że prawidłowa metoda randomizacji może zaważyć na wielu późniejszych elementach badania, ogólna ocena ryzyka błędu w badaniu powinna ulec zmianie na „nieznane". Natomiast, w przypadku ukrycia kodu randomizacji, ryzyko zostało określone jako nieznane, jednak w opinii analityków jest niskie, ze względu na fakt, że randomizacja została przeprowadzona przez statystyka niezwiązanego z badaniem. Pozostałe oceny są bez zastrzeżeń. Nieznane ryzyko błędu zaślepienia w badaniu P001 wnioskodawca uzasadnia brakiem informacji dotyczących zaślepienia personelu oceniającego wyniki. W przypadku badania Mungan 1999, nieznane ryzyko związane z metodą randomizacji oraz ukryciem kodu randomizacji wynika z braku informacji na ten temat w dostępnych źródłach. Przyczyną wysokiego ryzyka błędu dotyczącego zaślepienia badaczy i pacjentów oraz zaślepienia oceny efektów jest opis badania jako pojedynczo zaślepionego, bez wskazania zaślepionej strony. Natomiast nieznane ryzyko błędu z innych przyczyn wynika z doboru grupy kontrolnej dla pacjentów przyjmujących SCIT w postaci grupy stosującej placebo w formie kropli podjęzykowych. W badaniu Okubo 2016, nieznane ryzyko błędu związanego z metodą randomizacji, ukryciem kodu randomizacji oraz zaślepieniem oceny efektów wynika z niedostatecznych opisów tych procesów w publikacji.

Jakość przeglądów systematycznych włączonych do analizy wnioskodawca przeprowadził z użyciem skali AMSTAR. Wyniki znajdują się w rozdziale 10.5 AKL. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Próbę kliniczną dla komparatora (Phostal) cechuje znacznie niższa jakość niż badania włączone dla interwencji wnioskowanej; badanie zostało przeprowadzone na małej próbie pacjentów i opublikowano je przed 2000 rokiem, tj. w okresie, gdy zalecenia dotyczące prowadzenia badań oceniających efekty immunoterapii nie były opracowywane.*
- *W badaniach nie zamieszczono informacji dotyczących ekspozycji pacjentów na alergeny roztoczy kurzu domowego podczas trwania badania.*

- *W badaniu P001 przeprowadzonym w USA włączano pacjentów >12 roku życia, podczas gdy wskazanie produktu ACARIZAX® obejmuje dorosłych pacjentów.*
- *Brak szczegółowych danych pozwalających na jednoznaczną ocenę utajnienia reguły alokacji w badaniu MERIT.*
- *W badaniu MERIT oraz MITRA nie zachowano analizy ITT w ocenie drugorzędowych/wyjaśniających punktów końcowych.*
- *Wątpliwości może budzić zaobserwowana w badaniu MERIT poprawa wyników w łącznej ocenie nasilenia objawów i zużycia leków (TCRS) oraz jakości życia pacjentów w grupie placebo, jest to jednak zgodne z danymi literaturowymi dotyczącymi immunoterapii alergenowej. Po części, wystąpienie takiej zależności może być związane z swobodnym dostępem pacjentów do zindywidualizowanej, optymalnej farmakoterapii. Wyniki osiągane w grupie placebo stanowią maksymalną poprawę, która może zostać osiągnięta za pomocą leków przeciwalergicznych.*
- *Po stronie komparatora, zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją, do którego włączono sumarycznie 30 pacjentów. Nie zastosowano podwójnego zaślepienia, mającego szczególne znaczenie w ocenie subiektywnych punktów końcowych. Sposób raportowania i stopień szczegółowości wyników nie pozwalał na przeprowadzenie jakichkolwiek analiz statystycznych, także w ramach porównania bezpośredniego. W badaniu dla komparatora nie przeprowadzono wnikliwej oceny bezpieczeństwa SCIT. Istniejące rozbieżności można częściowo tłumaczyć różnicą w czasie przeprowadzenia włączonych prób klinicznych. Badania dla produktu ACARIZAX opublikowane zostały w 2016 roku, podczas gdy badanie dla komparatora zostało upublicznione w 1999 roku.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W badaniu MERIT występowanie u pacjentów alergii innej niż alergia na roztocze kurzu domowego nie stanowiło kryterium wyłączenia. Istnieje ryzyko, że współwystępowanie innych alergii może wpływać na wyniki badania.
- W publikacji badania MERIT wyniki dotyczące skuteczności terapii, stanowiące domeny kwestionariusza RQLQ[S] zostały przedstawione w postaci wykresów. Oszacowania wyników dokonane przez wnioskodawcę na tej podstawie mogą być obarczone błędem.
- Pacjenci włączeni do badania MITRA byli w wieku 17-83 lata, natomiast wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów od 18 do 65 r.ż. Populacja z badania jest zatem szersza niż wnioskowana.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę oraz porównanie pośrednie. Przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu. Wnioskowanie na podstawie metaanalizy przeprowadzonej dla porównania terapii lekiem Acarizax vs placebo we wskazaniu alergiczny nieżyt nosa jest uzasadnione ze względu na fakt, że nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej wyników dla punktów końcowych: TCRS, DSS, DMS, TCS.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Do badania MERIT włączono wyłącznie dorosłych pacjentów (18-65 lat), podczas gdy do badania P001 zakwalifikowano pacjentów ≥ 12 lat, co może stanowić potencjalne źródło zakłóceń w zakresie uzyskanych wyników. Autorzy badania P001 nie przedstawili informacji dotyczących odsetka pacjentów ≥12 lat, którzy uczestniczyli w niniejszym badaniu. Niemniej jednak, średnia wieku wśród pacjentów uczestniczących w obu analizowanych badaniach klinicznych (MERIT i P001) jest zbliżona.*
- *Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego ACARIZAX z wybranymi komparatorami SCIT, a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego. W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań RCT spełniających kryterium włączenia do niniejszego przeglądu po stronie komparatora głównego: Novo-Helisen Depot.*
- *Porównanie pośrednie ACARIZAX vs Phostal zostało przeprowadzone, jedynie w sposób opisowy, z uwagi na brak spójności w ocenie i raportowaniu wyników dla oceny skuteczności w badaniu dla ramienia komparatora.*
- *W strategii wyszukiwania zawężono wyniki wyszukiwania do badań RCT.*
- *Brak dostępu do dwóch pozycji literatury, uniemożliwiający pełną ocenę prac pod kątem kryteriów włączenia do przeglądu oraz włączanie prac opublikowanych w formie pełnego tekstu.*
- *Biorąc pod uwagę sposób oceny nasilenia objawów w okresie run-in, można przypuszczać, iż pacjenci włączeni do badań MERIT i P001 różnili się w zakresie wyjściowego nasilenia objawów AR.*
- *Z uwagi na brak badań head-to-head porównujących ocenianą interwencję z refundowanymi SCIT, przeprowadzono próbę porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo. W wyniku systematycznego wyszukiwania, nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia dla jednego z aktywnych komparatorów (Novo-Helisen Depot); nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo refundowanych SCIT dla populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (pierwsze wskazanie). Mając na uwadze fakt, iż produkt leczniczy ACARIZAX wykazuje skuteczność kliniczną zarówno w populacji pacjentów z AR, jak i AA i współtowarzyszącym AR, można wnioskować, iż wyniki kliniczne osiągane za pomocą immunoterapii alergenowej są zbliżone w obu populacjach. Zatem, z pewnymi ograniczeniami, można założyć iż wyniki porównania pośredniego dla populacji pacjentów z AA i współtowarzyszącym AR mają także odniesienie dla populacji dorosłych pacjentów, z umiarkowaną do ciężkiej postacią AR, utrzymującego się pomimo leczenia łagodzącego objawy.*
- *Porównanie efektów leczenia ocenianej interwencji z refundowanym SCIT przeprowadzono na podstawie jednego, cechującego się dużo niższą jakością, w porównaniu do badań oceniających efekty leczenia produktem ACARIZAX, randomizowanego badania z grupą kontrolną. Na wiarygodność badania po stronie komparatora mają przede wszystkim wpływ: (1) ograniczona wiarygodność wewnętrzna, wynikająca z braku zaślepienia, opisu metody randomizacji, utajnienia reguły alokacji, (2) niewielka liczebność próby (około 10 pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych), (3) nieprecyzyjny sposób prezentacji danych (brak miar rozrzutu), utrudniający agregację danych i ich wykorzystanie w ramach porównania bezpośredniego i pośredniego, (4) brak możliwości przeprowadzenia obliczeń własnych, (5) niska jakość raportowania danych dotyczących profilu bezpieczeństwa, co uniemożliwia ocenę bezpieczeństwa SCIT. Wątpliwości budzi także zastosowanie kropli podjęzykowych jako grupy kontrolnej dla immunoterapii podskórnej; ma to jednakże związek z celem badania, które zostało przeprowadzone w celu porównania efektywności klinicznej SLIT ze SCIT i placebo.*
- *Brak adekwatnych danych w badaniu po stronie refundowanego SCIT, uniemożliwił analizę statystyczną wyników. Ze względu na niski stopień zaraportowania danych odnoszących się do*

bezpieczeństwa w badaniu dla komparatora, wyczerpująca analiza porównawcza bezpieczeństwa nie była możliwa.

- *Na ograniczoną możliwość przeprowadzania porównań pośrednich SCIT vs SLIT wskazują dane literaturowe. W 2013 opublikowano przegląd systematyczny Calderon et al. (uwzględniony w niniejszej analizie), w którym wykazano istotną heterogeniczność badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej, w tym SCIT, wynikającą m.in. z metodologii badań, włączania niewielkich liczebnie populacji w badaniach dla SCIT, odmiennych kryteriów włączenia/wykluczenia (w tym definiowanie kryteriów wyjściowego nasilenia objawów choroby), charakterystyki pacjentów, oceny punktów końcowych i jakości raportowania wyników ich oceny. Należy mieć jednak na uwadze, że w przeglądzie systematycznym Calderon 2013, większość włączonych badań po stronie SLIT, zarówno w przypadku AA, jak i w AR dotyczyło postaci SLIT-kropli. W przeglądzie nie uwzględniono badań dla nowo zarejestrowanego produktu w postaci SLIT-tabletek ACARIZAX.*
- *Przeprowadzenie porównania SLIT vs SCIT, w którym obserwowany efekt wynika m.in. ze zróżnicowania charakterystyki pacjentów, nie doprowadziło by do oszacowania prawdziwych różnic. Mając to na uwadze, nawet w przypadku gdy przeprowadzenie syntezy ilościowej dla porównania ACARIZAX vs aktywny komparator byłoby możliwe, wyniki takiego porównania byłyby obarczone dużą niepewnością i należałoby je interpretować z ostrożnością.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Leki stosowane przez uczestników badań MITRA, MERIT i Okubo 2016 mogą stanowić tylko fragment dostępnej i refundowanej terapii objawowej alergicznego nieżytu nosa i astmy. W przypadku badania MITRA (badanie dotyczące astmy) pacjenci mogli przyjmować kortykosteroidy wziewne oraz krótko działające leki β-adrenergiczne. W przypadku badań dotyczących całorocznego alergicznego nieżytu nosa z lub bez współtowarzyszącej astmy – w badaniu Okubo 2016 pacjenci stosowali leki przeciwhistamionowe w postaci tabletek oraz kropli do oczu i kortykosteroidy donosowe w postaci sprayu, natomiast w badaniu MERIT leki zawierające desolatadynę, budezonid, azelastynę lub lodoksamid.
- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących SCIT i SLIT nie ma możliwości porównania współczynnika *compliance*, który ma zasadnicze przełożenie na efekty leczenia. Współczynnik *compliance* może się różnić w zależności od zastosowanej technologii – SCIT jest przyjmowany regularnie pod nadzorem lekarza, SLIT pacjenci przyjmują w warunkach domowych, co może wiązać się z większym ryzkiem pomijania dawki i przedwczesnego przerwania leczenia.
- Wnioskodawca zestawił wyniki z badania MITRA dla poprawy kontroli objawów astmy, ocenianych za pomocą ACQ z wynikami z badania Mungan 1999 dla nasilenia objawów astmy. Jednak inna definicja ocenianych punktów końcowych uniemożliwia, zdaniem analityków Agencji, przeprowadzenie porównania pośredniego.

4.2. Analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax względem placebo. W analizie skuteczności wykorzystano wyniki pochodzące z randomizowanych badań MERIT, P001, MITRA oraz Okubo 2016. Przedstawiono również wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatora Phostal względem placebo na podstawie badania Mungan 1999. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji.

Wyniki w tabelach, dla których uzyskano IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano **pogrubioną czcionką**.

4.2.1.1. **Wyniki analizy skuteczności**

W niniejszej analizie wyniki dla punktów końcowych z badania MERIT oraz MITRA zaprezentowano dla populacji FAS (ang. *full analysis set*), obejmującej pacjentów z kompletnymi danymi. Wnioskodawca przedstawił również wyniki dla populacji FAS-MI (ang. *full analysis set with multiple imputations*), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji oraz PP (*per protocol*), obejmującej pacjentów, dla których nie odnotowano naruszenia protokołu badania przed odślepieniem badania.

Porównanie bezpośrednie Acarizax vs leczenie objawowe – alergiczny nieżyt nosa

W ramach oceny skuteczności preparatu Acarizax w porównaniu z leczeniem objawowym w alergicznym nieżycie nosa, wnioskodawca przeprowadził syntezę ilościową badań RCT: MERIT, P001 oraz Okubo 2016. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Należy zwrócić uwagę, że wyniki świadczące na korzyść wnioskowanej interwencji w badaniu Okubo 2016 zawierają dodatnie wartości MD, podczas gdy wyniki na podstawie pozostałych badań obejmują ujemne wartości MD. Jest to spowodowane innym sposobem obliczenia MD w badaniu Okubo 2016, gdzie odjemną stanowią wartości dla PLC, a odjemnik wartości dla ocenianej interwencji. Niemniej jednak kierunek zmian jest jednakowy dla wszystkich badań i wskazuje na poprawę wyników po zastosowaniu leku Acarizax vs PLC.

Tabela 18. Analiza skuteczności Acarizax vs PLC – jakość życia i nasilenie objawów – punkty końcowe poddane metaanalizie

Punkt końcowy	Badanie***	Acarizax		PLC		MD (95% CI)	P	Różnica względna**** (95% CI) [%]	P
		N	Średnia (SD/95% CI)	N	Średnia (SD/95% CI)				
jakość życia wg kwestionariusza RQLQ[S]	MERIT	229	1,38	240	1,58	-0,19 (-0,37; -0,02)*	**0,031***	bd	
	P001	740	1,56**	741	1,84**	-0,28 (-0,45; -0,11)	**<0,001***	Bd	
	Metaanaliza MERIT+P001					-0,24 (-0,35; -0,12)	**<0,001**	Bd	
TCRS	MERIT	284	5,53	298	6,76	-1,22 (-1,96; -0,49)*	**0,001***	bd	
	P001***	740	4,17 (3,27)	741	5,07 (3,60)	-0,90 (-1,25; -0,55)	**<0,001**	17% (10%; 25%)	**<0,001**
	Metaanaliza MERIT+P001					-0,96 (-1,28; -0,64)	**<0,001**	bd	
	Okubo 2016	281	0,97	285	1,31	0,34 (0,13; 0,55)	**0,002**	26% (11%; 39%)	Bd
DSS	MERIT	284	2,76	298	3,30	-0,54 (-0,89; -0,18)*	**0,003**	bd	
	P001***	740	4,17 (3,27)	741	5,07 (3,60)	-0,68 (-0,96; -0,40)	**<0,001**	16% (7%; 24%)	**<0,001**
	Metaanaliza MERIT+P001					-0,63 (-0,85; -0,41)	**<0,001**	bd	
	Okubo 2016	281	3,87	285	4,75	0,87 (0,43; 1,32)	**<0,001**	18% (10%; 27%)	Bd
DMS	MERIT	284	2,22	298	2,83	-0,60 (-1,13; -0,08)*	**0,024***	bd	
	P001*****	740	0,65 (0,48; 0,82)	741	0,79 (0,57; 1,01)	-0,14 (-0,42; 0,14)	0,324	18% (-4%; 41%)	0,15*
	Metaanaliza MERIT+P001					-0,24 (-0,49; 0,00)	0,055	bd	
	Okubo 2016	281	0,10	285	0,15	0,05 (-0,01; 0,11)	0,124	32% (-11%; 60%)	bd
TCS	MERIT	241	7,91	257	9,12	-1,12 (-2,28 -0,13)*	**0,029***	bd	
	P001***	740	4,17 (3,27)	741	5,07 (3,60)	-1,26 (-1,76; -0,76)	**<0,001**	17% (4%; 25%)	**<0,001**
	Metaanaliza MERIT+P001					-1,25 (-1,70; -0,80)	**<0,001**	bd	

*obliczone przez autorów publikacji
**obliczone przez autorów badania metodą najmniejszych kwadratów
***w badaniu P001 wyniki zaraportowane w postaci median i kwartyli zostały przekształcone do średnich, umożliwiło to agregację danych, co zostało przedstawione w analizie wnioskodawcy w Załączn ku 11.12

**** różnica między średnimi w grupie interwencji vs PLC względem średniej w grupie PLC (wyrażona w %)
RQLQ[S] – Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities, kwestionariusz został przedstawiony w rozdziale 11.11 AKL wnioskodawcy, TCRS – total combined rhinitis score, zużycie leków antyalergicznych i nasilenie objawów AR (łącznie), DSS – daily symptom score, nasilenie objawów AR, DMS – daily medication score, zużycie leków w AR, TCS – total combined score, zużycie leków i nasilenie objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek (łącznie)
*****średnie oraz przedziały ufności, na podstawie których otrzymano odchylenie standardowe z badania P001, zostały odczytane z wykresu
bd – brak danych

We wszystkich wymienionych w powyższej tabeli badaniach RCT: MERIT, P001, Okubo 2016 oraz metaanalizie wykazano IS różnice na korzyść ocenianej interwencji dla następujących punktów końcowych: jakość życia wg kwestionariusza RQLQ[S], zużycie leków antyalergicznych i nasilenie objawów AR (łącznie) (TCRS), nasilenie objawów AR (DSS), zużycie leków i nasilenie objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek (łącznie) (TCS). Najwyższe różnice uzyskano dla punktów końcowych: TCS oraz TCRS.

Dla zużycia leków w AR (DMS – daily medication score) uzyskano IS wynik na korzyść interwencji wnioskowanej jedynie w badaniu MERIT. W pozostałych publikacjach i metaanalizie zyskane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Wyniki wskazują jednak na wyższą skuteczność wnioskowanej interwencji.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych z badania MERIT, P001 oraz Okubo 2016, dla których, ze względu na sposób raportowania danych uniemożliwiający ich agregację z użyciem metod statystycznych, wnioskodawca nie przeprowadził metaanalizy.

Tabela 19. Analiza skuteczności Acarizax vs PLC – punkty końcowe w postaci wartości ciągłych

Punkt końcowy^	Badanie	Acarizax		PLC		MD (95% CI)	p	Różnica względna*** (95% CI) [%]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)				
nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek	MERIT	284	0,63	298	0,76	-0,13 (-0,29; -0,02)*	0,087*	Bd	bd
	P001	740	nd	741	nd	nd	nd	33% (19%; 47%)	bd
	Okubo 2016	281	0,85	285	1,14	0,29 (0,10; 0,47)	**0,002**	25% (10%; 38%)	bd
zużycie leków w alergicznym zapaleniu spojówek	MERIT	241	0,72	257	0,90	-0,19 (-0,39; -0,02)*	0,077	Bd	bd
zużycie leków i nasilenie objawów zapalenia spojówek oceniane łącznie			1,71		1,98	-0,19 (-0,53; -0,15)*	0,279	Bd	bd
	Okubo 2016	281	0,04	285	0,07	0,03 (0,00; 0,05)	**0,04**	41% (2%; 65%)	bd
nasilenie AR z zapaleniem spojówek	MERIT	284	3,56	298	4,24	-0,68 (-1,17; -0,19)*	**0,006**	Bd	bd
zużycie leków w AR z zapaleniem spojówek		241	3,23	257	3,87	-0,65 (-1,41; -0,12)*	0,097	Bd	bd
nasilenie AR z zapaleniem spojówek ocenianie w skali VAS	P001	740	bd	741	bd	bd	bd	16% (8%; 23%)	**<0,001**
nasilenie objawów astmy			1,26 (2,95)*		1,56 (3,12)*	-0,30 (-0,49; -0,11)	**0,002**	19%	bd
upośledzenie codziennej aktywności**	MERIT	bd	1,42	bd	1,58	-0,16	NS	Bd	bd
problemy ze snem**			1,28		1,53	-0,25	**<0,05**	Bd	bd
objawy ze strony nosa**			1,82		2,01	-0,19	**<0,05**	Bd	bd
objawy ze strony oczu**			1,27		1,37	-0,19	NS	Bd	bd

*obliczone przez autorów publikacji;
**domeny RQLQ[S]; wyn ki dotyczące domen zostały w publikacji zaprezentowane na wykresie; dane liczbowe zaprezentowane w tabeli pochodzą z obliczeń wnioskodawcy, wykonanych na podstawie danych sczytanych z tych wykresów;
***różnica między średnimi w grupie interwencji a w grupie PLC względem średniej w grupie PLC (wyrażona w %)
bd – brak danych;
#W badaniu Okubo 2016 wyniki zawierają dodatnie wartości MD, podczas gdy wyniki na podstawie pozostałych badań obejmują ujemne wartości MD;
^ punkty końcowe nieobejmujące domeny RQLQ analizowane są jako średnie.

W badaniu Okubo 2016 istotne statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji uzyskano dla punktów końcowych: nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycie leków i nasilenie objawów zapalenia spojówek ocenianych. Natomiast w badaniu MERIT dla tych samych punktów końcowych nie uzyskano wyników IS. W badaniu MERIT odnotowano natomiast IS różnice na korzyść produktu leczniczego Acarizax dla punktów końcowych: nasilenie alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek, problemy ze snem oraz objawy ze strony nosa. W badaniu P001 raportowano IS różnice w zakresie zmniejszonych objawów nasilenia astmy oraz IS różnicę względną na korzyść interwencji w zakresie nasilenia alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek ocenianych w skali VAS. Nie odnotowano IS różnic dla następujących punktów końcowych: zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa z zapaleniem spojówek, zużycie leków i nasilenie objawów zapalenia spojówek oceniane łącznie, zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa z zapaleniem spojówek, upośledzenie codziennej aktywności, objawy ze strony oczu.

Tabela 20. Analiza skuteczności Acarizax vs PLC – ogólna ocena efektów leczenia

Punkt końcowy	Badanie	Acarizax		PLC		OR (95% CI)	p
		N	n (%)	N	n (%)		
ogólna ocena efektów leczenia	MERIT	284	213 (75,1)	299	203 (68,0)	1,42 (0,99; 2,04)	0,058

W badaniu MERIT analizowano ogólną ocenę efektów leczenia (odsetek pacjentów, którzy zauważyli korzystny wpływ immunoterapii na nasilenie objawów choroby po zakończeniu leczenia w porównaniu do objawów odczuwanych przed włączeniem do badania. Nie odnotowano IS różnicy w zakresie tego punktu końcowego.

Tabela 21. Analiza skuteczności Acarizax vs PLC – występowanie objawów

Punkt końcowy	Badanie	Acarizax		PLC		OR (95% CI)	p
		N	Szacowane prawdopodobieństwo w % (95% CI)	N	Szacowane prawdopodobieństwo w % (95% CI)		
dni wolne od objawów	MERIT	284	1,6 (0,9; 2,9)	298	0,7 (0,4; 1,3)	2,28 (1,28; 4,07)	**0,005***
	Okubo 2016	281	33,9	285	26,0	1,46 (1,02; 2,10)	**0,041**
dni z ciężkimi objawami choroby			75,3		66,8	1,52 (1,04; 2,20)	**0,029**

W badaniach MERIT oraz Okubo 2016 IS wyniki na korzyść wnioskowanej interwencji odnotowano dla punktów końcowych dotyczących dni wolnych od objawów. Zgodnie z wynikami z badania MERIT szansa na dzień wolny od objawów w grupie przyjmującej Acarizax jest ponad 2 razy większa niż w grupie stosującej PLC, natomiast na podstawie badania Okubo 2016 ok. 1,5 x większa.

W zakresie szansy wystąpienia dni z ciężkimi objawami uzyskano IS wynik na niekorzyść wnioskowanej interwencji. Szansa wystąpienia dni z ciężkimi objawami u pacjentów stosujących Acarizax była 1,5 x większa.

<u>Porównanie bezpośrednie Acarizax vs leczenie objawowe – astma</u>

Tabela 22. Analiza skuteczności Acarizax vs PLC na podstawie badania MITRA

Punkt końcowy	Acarizax		PLC		OR (95% CI)	p	NNT/NNH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
poprawa kontroli astmy w skali ACQ	282	232 (83,02)	277	218 (78,88)	1,26 (0,83; 1,91)	0,287	brak danych

Punkt końcowy	Acarizax		PLC		OR (95% CI)	p	NNT/NNH (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
poprawa jakości życia w skali ACQ	282	236 (84,36)	277	233 (84,80)	0,97 (0,62; 1,52)	0,891	brak danych

W badaniu MITRA nie odnotowano IS różnicy w zakresie szansy poprawy kontroli astmy w skali ACQ oraz poprawy jakości życia w skali ACQ.

W badaniu oceniano również punkty końcowe związane z czasem do wystąpienia zaostrzenia astmy.

Tabela 21. Analiza skuteczności Acarizax vs PLC – zaostrzenie astmy na podstawie badania MITRA

Punkt końcowy	Acarizax		PLC		HR (95% CI)	p
	N	n (%)	N	n (%)		
czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy	248	59 (24)	257	83 (32)	0,66 (0,47; 0,93)	**0,02**
czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z nocnymi wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy	248	39 (16)	257	57 (22)	0,64(0,42; 0,96)	**0,003**
czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA	248	18 (7)	257	32 (12)	0,52 (0,29; 0,94)	**0,03**
czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc	248	30 (12)	257	45 (18)	0,58 (0,46; 0,93)	**0,02**
czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy	248	10 (4)	257	18 (7)	0,49 (0,23; 1,08)	0,08

n – liczba osób, u których wystąpiło zdarzenie
*obliczone przez autorów publikacji

W badaniu MITRA pacjenci stosujący Acarizax charakteryzowali się IS niższym ryzkiem wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy (o 34%), pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z nocnymi wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy (o 36%), pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA (o 48%) oraz pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc (o 42%). W zakresie czasu do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy nie odnotowano IS wyniku, niemniej wartość hazardu względnego wskazuje na wyższość ocenianej interwencji.

Porównanie bezpośrednie SCIT vs leczenie objawowe – astma

W celu dokonania porównania pośredniego terapii podjęzykowej z podskórną w ramach AKL wnioskodawcy dołączono badanie porównujące skuteczność komparatora – produktu leczniczego Phostal względem placebo.

Wyniki dla punktów końcowych przedstawiono jako wartości wyjściowe – T0, średnia w pierwszych 6 miesiącach leczenia – T1, średnia w ostatnich 6 miesiącach leczenia – T2. Istotność statystyczną między grupami oceniano dla różnic względem wartości wyjściowych.

Tabela 22. Analiza skuteczności SCIT vs leczenie objawowe na podstawie badania Mungan 1999

Punkt końcowy	Phostal				PLC				MD	p
	N	Średnia T0	Średnia T1, p-value*	Średnia T2, p-value*	N	Średnia (SD)	Średnia T1, p-value*	Średnia T2, p-value*		
nasilenie objawów astmy	10	1,20	**0,69, <0,01**	**0,59, <0,01**	11	0,71	0,74, NS	0,88, NS	-0,29	bd
nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa	10	0,84	**0,57, <0,01**	**0,45, <0,05**	11	0,82	0,76, NS	0,67, NS	-0,22	bd
zużycie leków przeciwalergicznych	10	6,80	**5,40, <0,01**	**3,90, <0,01**	11	6,09	5,81, NS	5,247, NS	-1,34	bd

*względem wartości wyjściowych T0
NS – nieistotne statystycznie

W badaniu uzyskano IS zmniejszenie nasilenia objawów astmy, nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków przeciwalergicznych mierzonych w dwóch różnych momentach od czasu rozpoczęcia terapii dla leku Phostal ocenianego względem PLC. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 3.4. AKL wnioskodawcy.

Porównanie pośrednie

Do porównania pośredniego włączono RCT – MITRA porównujące efekty leczenia produktem Acarizax vs placebo oraz RCT – Mungan 1999, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia produktem Phostal vs placebo w postaci kropli podjęzykowych. Dla komparatora nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. W AKL wnioskodawca w ramach porównania pośredniego zestawił wyniki z obu badań dla punków końcowych: poprawa kontroli objawów astmy, ocenianych za pomocą ACQ w badaniu MITRA oraz wyniki dla nasilenia objawów astmy w badaniu Mungan 1999. Jednak ze względu na inną definicję ocenianych punktów końcowych, zdaniem analityków Agencji wykonanie porównania pośredniego nie jest możliwe. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 6. AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. **Wyniki analizy bezpieczeństwa**

W żadnym z badań włączonych do analizy nie odnotowano zgonów. W poniższych zestawieniach przedstawiono jedynie punkty końcowe, które wystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z analizowanych grup. W przypadku danych wykorzystanych w metaanalizie przedstawiono wyniki dla zdarzeń, którewystąpiły u przynajmniej 5% pacjentów w którymkolwiek badaniu.

Porównanie bezpośrednie produktu leczniczego Acarizax vs PLC

Porównanie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax względem terapii standardowej w połączeniu z placebo w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa zostało przeprowadzone na podstawie badań: MERIT, P001 oraz badania Okubo 2016. Bezpieczeństwo stosowania leku Acarizax w porównaniu z placebo w populacji z astmą oceniano w populacji ITT badania MITRA. W badaniu nie odnotowano żadnych przypadków reakcji anafilaktycznych, ciężkich reakcji systemowych, zdarzeń niepożądanych wymagających zastosowania epinefryny, miejscowych reakcji alergicznych dróg oddechowych.

Tabela 23 Bezpieczeństwo terapii lekiem Acarizax vs PLC

Punkt końcowy		Badanie*	Acarizax n (%)	PLC n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p
zdarzenia niepożądane (dowolne)	ogółem	Okubo 2016	284 (90,4)	256 (80,3)	2,33 (1,46; 3,71)	10 (7; 22)	**<0,001**
		MERIT	213 (67)	154 (46)	2,42 (1,77; 3,33)	5 (4; 8)	**<0,001**
		MITRA	222 (79)	174 (63)	2,19 (1,51; 3,19)	7 (5; 12)	**<0,001**
	łagodne	MERIT	184 (58)	119 (35)	2,53 (1,84; 3,46)	5 (4; 7)	**<0,001**
		MITRA	181 (64)	137 (49)	1,83 (1,31; 2,57)	7 (5; 16)	**<0,001**
	umiarkowane	MERIT	78 (25)	56 (17)	1,64 (1,11; 2,40)	13 (8; 57)	**0,012**
		Okubo 2016	30 (9,6)	24 (7,5)	1,30 (0,74; 2,28)	nd	0,36
		MITRA	125 (44)	92 (33)	1,60 (1,14; 2,26)	9 (6; 33)	**0,007**
	poważne	MERIT	7 (2)	10 (3)	0,74 (0,28; 1,96)	nd.	0,543
		MITRA	20 (7)	14 (5)	1,43 (0,71; 2,90)	nd	0,316
AE pojawiające się w trakcie leczenia		P001	676 (91)	539 (73)	3,73 (2,76; 5,02)	6 (5;8)	**<0,001**
zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	ogółem	MERIT	167 (52,52)	50 (14,79)	6,37 (4,39; 9,24)	3 (3; 4)	**<0,001**
		P001	624 (84)	305 (41)	7,44 (5,83; 9,51)	3 (3; 3)	**<0,001**
		metaanaliza		OR (95% CI): 7,10 (5,79; 8,71)		3(3; 3)^	**<0,001^**
		Okubo 2016	200 (63,7)	54 (16,9)	8,61 (5,93; 12,49)	3 (2; 3)	**<0,001**
		MITRA	130 (46)	48 (17)	4,08 (2,76; 6,02)	4 (3; 5)	**<0,001**
	łagodne	MERIT	149 (47)	41 (12)	6,39 (4,31; 9,47)	3 (3; 4)	**<0,001**
	umiarkowane		37 (12)	13 (4)	3,29 (1,72; 6,32)	13 (9; 27)	**<0,001**
poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	podrażnienie gardła	P001	498 (67)	162 (22)	7,23 (5,73; 9,11)	3 (3; 3)	**<0,001**
		MITRA	27 (10)	4 (1)	7,23 (2,49; 20,94)	13 (9; 23)	**<0,001**
	świąd jamy ustnej	P001	461 (62)	103 (14)	10,08 (7,81; 13,01)	3 (2; 3)	**<0,001**
		MITRA	55 (20)	8 (3)	8,15 (3,80; 17,46)	7 (5; 9)	**<0,001**
	świąd ucha	P001	379 (51)	81 (11)	8,45 (6,43; 11,08)	3 (3; 3)	**<0,001**
	świąd języka	MITRA	13 (5)	1 (<1)	13,34 (1,73; 102,67)	24 (14; 58)	**0,013**

Punkt końcowy			Badanie*	Acarizax n (%)	PLC n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p
	obrzęk warg		P001	134 (18)	15 (2)	10,61 (6,15; 18,28)	7 (6; 8)	**<0,001**
	glossodynia		P001	111 (15)	22 (3)	5,72 (3,57; 9,14)	9 (7; 11)	**<0,001**
	obrzęk języka		P001	119 (16)	15 (2)	9,19 (5,32; 15,89)	8 (6; 9)	**<0,001**
	obrzęk gardła		P001	104 (14)	22 (3)	5,30 (3,30; 8,49)	10 (8; 13)	**<0,001**
	obrzęk jamy ustnej		MITRA	28 (10)	0	62,72 (3,76; 1045,51)	11 (8; 16)	**0,004**
	nudności		P001	97 (13)	37 (5)	2,84 (1,92; 4,22)	13 (10; 20)	**<0,001**
	owrzodzenie języka		P001	97 (13)	15 (2)	7,24 (4,16; 12, 60)	10 (8; 12)	**<0,001**
	ból w nadbrzuszu		P001	82 (11)	30 (4)	2,93 (1,90; 4,51)	15 (11; 24)	**<0,001**
	obrzęk podniebienia		P001	82 (11)	7 (1)	12,95 (5,94; 28,23)	10 (8; 13)	**<0,001**
	owrzodzenie jamy ustnej		P001	74 (10)	22 (3)	3,60 (2,21; 5,86)	15 (11; 23)	**<0,001**
	przypadkowe przedawkowanie		MITRA	15 (5)	9 (3)	1,67 (0,72; 3,89)	nd	0,232
przerwanie leczenia	ogółem		MERIT	34 (10,69)	42 (12,43)	0,84 (0,52; 1,36)	nd	0,488
			P001	180 (24,29)	128 (17,27)	1,52 (1,18; 1,96)^	15 (10; 37)^	**<0,001**
			metaanaliza		OR (95% CI): 1,34 (1,07; 1,67)^#		24(14; 99)^	**0,01^**
			Okubo 2016	33 (10,5)	34 (10,6)	0,98 (0,59; 1,63)	nd	0,95
			MITRA	77 (27)*	68 (25)*	1,15 (0,79; 1,69)	nd	0,457
	z powodu AEs		MERIT	13 (4,09)	7 (2,07)	2,02 (0,79; 5,12)	nd	0,140
			P001	73 (9,85)	18 (2,43)	4,39 (2,59; 7,43)	14 (11; 20)	**<0,001**
			metaanaliza		OR (95% CI): 3,71 (2,36; 5,84)		18 (14; 26)^	**<0,001^**
			MITRA	25 (9)	8 (3)	3,27 (1,45; 7,38)	17 (10; 48)	**0,004**
	wycofanie zgody przez pacjenta		MERIT	9 (2,83)	12 (3,55)	0,79 (0,33; 1,90)	nd	0,601
			P001	56 (7,56)	64 (8,64)	0,86 (0,59; 1,26)	nd	0,446
			metaanaliza		OR (95% CI): 0,85 (0,60; 1,20)		nd	0,37^
	utrata z okresu obserwacji		MERIT	1 (0,31)	5 (1,48)	0,21 (0,02; 1,81)	nd	0,155
			P001	42 (5,67)	29 (3,91)	1,46 (0,9; 2,38)^	nd	0,123^
			metaanaliza		OR (95% CI): 1,29 (0,81; 2,02)^##		nd	0,298^
przerwanie leczenia	faza add on badania	ogółem	MITRA	34 (12,06*)	20 (7,22*)	1,76 (0,99; 3,14)	nd	0,055
		z powodu zdarzeń niepożądanych		21 (7,45*)	3 (1,08*)	7,35 (2,17; 24,93)	16 (10; 33)	0,001
		Inne przyczyny		11 (3,9*)	14 (5,05*)	0,76 (0,34; 1,71)	nd	0,511
	faza redukcji ICS	ogółem		43 (15,25*)	38 (13,72*)	1,13 (0,71; 1,81)	nd	0,608
		wyst.		19 (6,74*)	24 (8,66*)	0,76 (0,41; 1,42)	nd	0,394

Punkt końcowy			Badanie*	Acarizax n (%)	PLC n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p
		pierwszego zaost. Astmy						
		inne przyczyny		18 (6,38*)	15 (5,42*)	1,19 (0,59; 2,41)	nd	0,628

nd. – nie dotyczy
*punkty końcowe w badaniu MERIT i MITRA oceniano w populacji ITT (MERIT – Acarizax: 318; PLC: 338; MITRA – Acarizax: 282; PLC: 277); punkty końcowe w badaniu P001 oceniano w populacji AsAT (*All Subject as Treated*) (Acarizax: 743; PLC: 738), MITRA
^obliczenia analityków Agencji
[#] w analizie wnioskodawcy wynik metaanalizy oszacowano inną metodą niż analitycy Agencji. W analizie wnioskodawcy do obliczeń wykorzystano metodę DerSimonian-Laird random effects model, natomiast w niniejszej analizie metodę Mantel-Haenszel. Iloraz szans przy obliczeniach dokonanych tą metodą wyniósł OR=1,18 (0,66; 2,12), NS.
[##] W analizie wnioskodawcy do obliczeń wykorzystano metodę DerSimonian-Laird random effects model, natomiast w niniejszej analizie metodę Mantel-Haenszel. Iloraz szans przy obliczeniach dokonanych tą metodą wyniósł OR (95% CI): 0,74 (0,12; 4,66)

Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść produktu Acarizax otrzymano dla większości ocenianych zdarzeń niepożądanych: dowolnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń związanych z leczeniem (łagodne i umiarkowane) i występujących podczas leczenia. Metaanaliza wyników badań MERIT i P001 wykazała IS różnicę w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem), przerwania leczenia ogółem i z powodu AE.

Szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów stosujących Acarizax w badaniach była ponad dwukrotnie większa niż w grupie przyjmującej PLC. U pacjentów stosujących Acarizax istotnie statystycznie częściej występowały zdarzenia tj. świąd jamy ustnej, ucha i języka, glossodynia, obrzęk jamy ustnej, warg, języka, podniebienia i gardła, podrażnienie gardła, owrzodzenia języka, ból w nadbrzuszu.

Odsetek pacjentów przerywających leczenie ogółem w badaniu MITRA w obu grupach był zbliżony. Niemniej u pacjentów stosujących Acarizax IS częściej dochodziło do rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W fazie add-on terapii szansa rezygnacji z leczenia w grupie pacjentów stosujących Acarizax w porównaniu z PLC była 7,35 razy wyższa.

Porównanie bezpośrednie SCIT z leczeniem objawowym – astma

Porównanie bezpośrednie bezpieczeństwa stosowania SCIT vs leczenie objawowe przeprowadzono w badaniu Mungan 1999.

Tabela 24 Bezpieczeństwo terapii lekiem Phostal vs PLC w populacji pacjentów z astmą na podstawie badania Mungan 1999

Punkt końcowy	Phostal N = 10 n (%)	PLC N = 11 n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	p
reakcje w miejscu podania	2 (20,00*)	1 (9,09*)	2,50 (0,19; 32,80)	nd	0,485
reakcje systemowe	1 (10*)	0	3,43 (0,13; 89,93)	nd	0,460

*obliczenia wnioskodawcy

Reakcje w miejscu podania występowały NS częściej w grupie badanej niż w grupie PLC (20 % vs 9,09%). Należy wskazać, iż przedział ufności dla OR jest bardzo szeroki, co może wynikac z małej liczności grup.

Wszyscy pacjenci włączeni do badania ukończyli cały okres obserwacji (dane nie przedstawione w tabeli).

Porównanie pośrednie

W badaniach porównujących Acarizax vs PLC nie odnotowano przypadków występowania systemowych zdarzeń niepożądanych. W ramieniu komparatora – Phostal systemowe zdarzenia niepożądane wystąpiły u 1 pacjenta. Natomiast utrata pacjentów z badań dotyczących interwencji wnioskowanej nie wykazały IS różnic w zakresie utraty pacjentów z leczenia. W badaniu Mungan 1999 wszyscy pacjenci ukończyli okres leczenia.

Nie było możliwości przeprowadzenia statystycznej analizy danych dotyczących bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Acarizax.

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu leczniczego Acarizax w oparciu o dane Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), WHO Uppsala Monitoring Centre (WHO UMC).

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące bezpieczeństwa zawarte w ChPL leku Acarizax, na stronie URPL, WHO, FDA i EMA/Eudra Vigilanc zidentyfikowane przez analityków Agencji.

ChPL

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu Acarizax jest wystąpienie w okresie ostatnich 3 miesięcy ciężkiego zaostrzenia astmy. W przypadku pacjentów z astmą i ostrym zapaleniem dróg oddechowych, leczenie produktem Acarizax należy odłożyć do czasu ustąpienia infekcji.

Ponadto w ChPL w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania, zamieszczono informację, że astma jest znanym czynnikiem ryzyka powstawania ciężkich, systemowych reakcji alergicznych.

Do bardzo częstych działań niepożądanych (≥1/10) wymienionych w ChPL należą: zapalenie części nosowej gardła, podrażnienie gardła, obrzęk ust oraz świąd jamy ustnej.

EMA i baza ADRR (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków)

Na stronie EMA oraz w bazie ADRR nie znaleziono informacji o zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Acarizax.

FDA

Na stronie FDA nie znaleziono informacji o zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Acarizax.

URPL

Na stronie URPL nie znaleziono informacji o zdarzeniach niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Acarizax.

WHO

Wśród działań niepożądanych według WHO najliczniejsze dotyczą:

- zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (232), z których najczęściej są to duszności;
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (208), z których najczęściej jest to dyskomfort w klatce piersiowej;
- chorób skóry i tkanki podskórnej (173), z których najczęściej jest to pokrzywka;
- zaburzeń układu immunologicznego (135), wśród których występują: reakcja anafilaktyczna (71), szok anafilaktyczny (30), nadwrażliwość (19) oraz reakcja anafilaktoidalna (15).

4.3. **Komentarz Agencji**

W ramach przeglądu systematycznego, wnioskodawca nie zidentyfikował badań porównujących Acarizax z lekiem Novo-Helisen Depot, obranym jako komparator główny. Nie zidentyfikowano również badań typu head to head z preparatem Phostal. Wyniki analiz odnoszą się w głównej mierze do porównania ocenianej interwencji vs PLC. Analiza skuteczności dostarczona przez wnioskodawcę obejmuje pięć badań RCT: z czego 3 badania: MERIT, P001 oraz Okubo 2016 dotyczą skuteczności leku Acarizax vs PLC w alergicznym nieżycie nosa z lub bez współtowarzyszącej astmy, jedno badanie – MITRA dotyczy skuteczności produktu leczniczego Acarizax vs PLC w astmie alergicznej i współtowarzyszącym alergicznym nieżytem nosa oraz jedno – Mungan 1999 porównuje skuteczność komparatora Phostal vs PLC. Wnioskodawca przedstawił również wyniki metaanalizy dla badań MERIT oraz P001, a także przedstawił porównanie pośrednie na podstawie badań MITRA oraz Mungan 1999 ze względu na brak badań porównujących wnioskowany lek – Acarizax z odpowiednim komparatorem. Zdaniem analityków Agencji ze względu na różnice w definicji punktu końcowego w badaniach takie porównanie nie jest możliwe.

W badaniach MERIT, P001 oraz Okubo 2016 dotyczących skuteczności leku Acarizax w alergicznym nieżycie nosa z lub bez współtowarzyszącej astmy wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji dla następujących punktów końcowych (badania, w których uzyskano IS wynik zamieszczono w nawiasie): jakość życia wg kwestionariusza RQLQ[S] (MERIT, P001), zużycie leków antyalergicznych i nasilenie objawów AR (łącznie) – TCRS (MERIT, P001, Okubo 2016, metaanalizie), nasilenie objawów AR – DSS (MERIT, P001, Okubo 2016, metaanaliza), zużycie leków i nasilenie objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek (łącznie) – TCS (MERIT, P001, metaanaliza), nasilenie AR z zapaleniem spojówek (MERIT), nasilenie AR z zapaleniem spojówek oceniane w skali VAS (P001), nasilenie objawów astmy (P001), problemy ze snem (MERIT), objawy ze strony nosa (MERIT), dni wolne od objawów (MERIT i Okubo 2016), DMS – zużycie leku w AR (MERIT/ brak IS w P001, Okubo 2016 oraz metaanalizie), nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek (Okubo 2016/ brak IS w MERIT oraz P001), zużycie leków i nasilenie objawów zapalenia spojówek ocenianych łącznie (MERIT/ brak IS w Okubo 2016). W badaniu MERIT oceniano także punkty końcowe tj.: zużycie leków w alergicznym zapaleniu spojówek, zużycie leków w AR z zapaleniem spojówek, upośledzenie codziennej aktywności, objawy ze strony oczu, ogólne ocena efektów leczenia, dla których nie uzyskano IS wyników dla różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Niemniej wyniki wskazywały wyższość interwencji nad PLC. Jedynym IS punktem końcowym świadczącym na niekorzyść wnioskowanej interwencji jest występowanie dni z ciężkimi objawami choroby (Okubo 2016).

W badaniu MITRA oceniającym skuteczność leku Acarizax vs PLC w astmie alergicznej i współtowarzyszącym alergicznym nieżycie nosa wykazano IS wyniki na korzyść leku Acarizax dla następujących punktów końcowych: czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy, czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z nocnymi wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy, czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA, czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc. Nie odnotowano IS wyników w zakresie poprawy kontroli astmy w skali ACQ oraz poprawy jakości życia w skali ACQ. Odnotowano IS wynik na niekorzyść ocenianej interwencji dla punktu końcowego: czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy.

W badaniu oceniającym skuteczność leku Phostal vs PLC (Mungan 1999) w astmie oskrzelowej IS wyniki na korzyść interwencji odnotowano dla następujących punktów końcowych: nasilenie objawów astmy, nasilenie objawów AR oraz zużycie leków przeciwalergicznych.

Wyciągając wnioski na podstawie ww. badań należy mieć na uwadze, że w badaniach tych nie zamieszczono informacji dotyczących ekspozycji pacjentów na alergeny roztoczy kurzu domowego podczas trwania badania. Ponadto, istnieje ryzyko, że w badaniu MERIT u pacjentów współwystępowały inne alergie, a także brakuje szczegółowych danych dotyczących utajnienia reguły alokacji, co może wpływać na wiarygodność wyników. Poza tym populacje pacjentów włączonych do badań MERIT i MITRA nie były w pełni zgodne z populacją wnioskowaną pod względem wieku. Dodatkowo część danych z badania MERIT została sczytana z wykresów, co może wpływać na brak precyzji w przedstawionych wynikach. Niepewność wynika również z faktu, iż terapia

objawowa stosowana przez pacjentów w badaniach nie była optymalna. Wnioskowanie dotyczące komparatora Phostal opiera się natomiast na badaniu przeprowadzonym na małej próbie pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa ocenianego leku wykazała, iż stosowanie leku Acarizax w porównaniu z PLC wiąże się z IS częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych tj. dowolne zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z leczeniem (łagodne i umiarkowane) i występujące podczas leczenia. Metaanaliza wyników badań MERIT i P001 wykazała IS różnicę w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem), przerwania leczenia ogółem i z powodu AE. Szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów stosujących Acarizax w badaniach była ponad dwukrotnie większa niż w grupie przyjmującej PLC. W badaniu MITRA u pacjentów stosujących Acarizax IS częściej dochodziło do rezygnacji z leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

W badaniu Mungan 1999, oceniającym bezpieczeństwo leku Phostal vs PLC nie odnotowano IS wyników na niekorzyść tej terapii. Należy jednak wskazać, iż oceniane punkty końcowe dotyczyły jedynie reakcji w miejscu podania i występowania reakcji systemowych. W związku z powyższym nie było możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy interwencją wnioskowaną a lekiem Phostal.

W ramach AKL wnioskodawca przeprowadził przegląd opracowań wtórnych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Ze względu na fakt, że produkt Acarizax został zarejestrowany w Europie w 2015 r., a badania III fazy opublikowano w 2016 r., wnioskodawca zastosował szersze kryteria włączenia niż dla badań pierwotnych, tzn. uwzględniano prace oceniające immunoterapię podjęzykową w porównaniu do immunoterapii podskórnej, niezależnie od stosowanych produktów. W efekcie do analizy włączono 3 przeglądy: Calderon 2013, Chelladurai 2013 oraz Lin 2013. Do przeglądu Calderon 2013 włączono 44 badania RCT porównujące SLIT lub SCIT z placebo w terapii AA lub AR, w tym badanie Mungan 1999. Przeglądy Chelladurai 2013 i Lin 2013 porównywały skuteczność i bezpieczeństwo SLIT i SCIT w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa z towarzyszącym zapaleniem spojówek z lub bez AA z powodu alergenów wziewnych. Do przeglądu Chelladurai 2013 włączano jedynie badania RCT typu head to head. Odnaleziono 6 badań dotyczących alergii na roztocze kurzu domowego. W przypadku opracowania Lin 2013 włączono 142 badania, w których porównywano SCIT lub SLIT z placebo, leczeniem objawowym, unikaniem alergenu oraz porównania typu head to head. Większość badań w przeglądzie Lin 2013 dotyczyła alergii sezonowych (59% w przypadku SCIT, 67% dla SLIT). W żadnym z przeglądów nie zastosowano ograniczeń wiekowych dla populacji. W związku z licznymi rozbieżnościami w kryteriach włączenia zastosowanych w odnalezionych przeglądach z rozpatrywanym problemem decyzyjnym, wnioskowanie na ich podstawie jest znacznie ograniczone. Należy jednak zwrócić uwagę, że autorzy przeglądu Calderon 2013 wskazują, że statystycznie istotne różnice między aktywnym leczeniem a placebo w ocenie objawów uzyskiwano częściej w przypadku SCIT niż SLIT. Również wg Chelladurai 2013, dowody niskiej jakości świadczą o wyższej efektywności SCIT nad SLIT w redukcji objawów astmy oraz w ramach złożonego punktu końcowego w postaci objawów nieżytu nosa i zużycia leków w leczeniu objawowym. Natomiast średniej jakości dowody wskazują na większą efektywność SCIT w porównaniu ze SLIT w przypadku redukcji objawów nieżytu nosa i zapalenia spojówek. Autorzy przeglądu Lin 2013 uważają, że odnalezione przez nich dowody są wystarczające do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa SCIT i SLIT w leczeniu AA i AR. Natomiast nie ma odpowiednich dowodów, na podstawie których można by stwierdzić wyższość jednej z technologii. Na efekty leczenia ma wpływ compliance, który z racji sposobu i warunków podania leków może być różny dla SCIT i SLIT. W związku z tym istotną rolę w ocenie różnicy w compliance mogłyby odegrać badania postmarketingowe.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu Acarizax wśród dorosłych pacjentów w wieku 18 – 65 lat w następujących schorzeniach, wywołanych roztoczami kurzu domowego, których rozpoznanie potwierdzono na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE):

- alergiczny nieżyt nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,
- astma oskrzelowa, niekontrolowana za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).

Interwencje

Interwencja oceniana:

- Acarizax, liofilizat doustny.

Komparator:

- Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań,
- Phostal, zawiesina do wstrzykiwań,
- leczenie objawowe alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej.

Perspektywa

- NFZ,
- wspólna (NFZ + pacjent),
- społeczna (CMA).

Technika analityczna

- analiza kosztów-użyteczności (CUA),
- analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Horyzont czasowy

We wszystkich wariantach analizy zastosowano 5-letni horyzont analizy. W analizie CMA, wybór takiego horyzontu wnioskodawca motywuje rekomendowaną długością trwania immunoterapii przy użyciu SCIT wg Jutel 2005. Horyzont analizy CUA został przyjęty na podstawie wcześniejszej wersji modelu (Mazalova 2016).

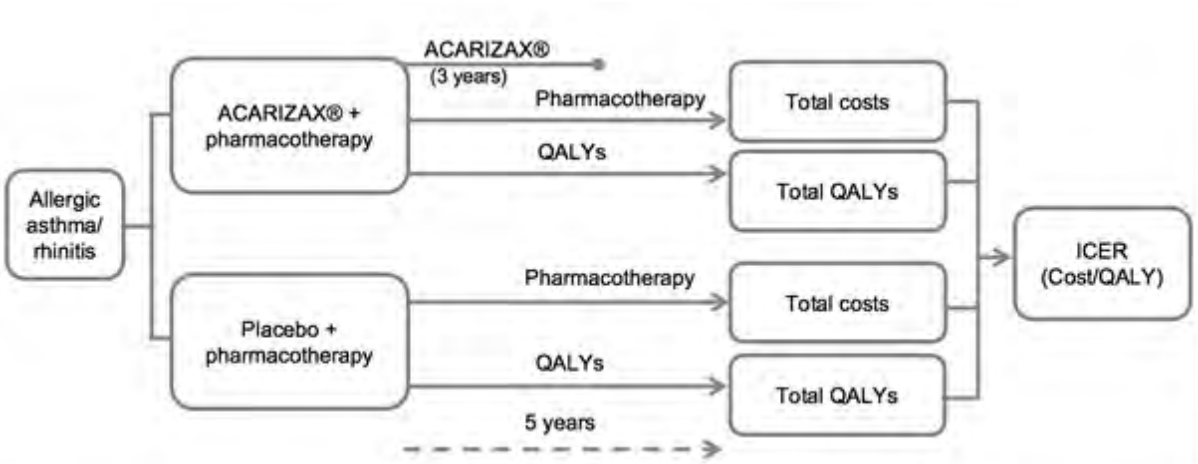
Model analizy minimalizacji kosztów

Model minimalizacji kosztów został opracowany na podstawie APD oraz AKL przygotowanych przez wnioskodawcę i dostarczony w postaci arkusza MS Excel. Przeprowadzono dwa porównania: Acarizax vs Novo-Helisen Depot oraz Acarizax vs Phostal. Obydwa komparatory stanowią wyciągi alergenowe podawane podskórnie, a ich efektywność, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia ilościowych porównań pośrednich, uznano za identyczną z wnioskowaną interwencją, stąd jako technikę analityczną właściwą do przeprowadzenia analizy ekonomicznej uznano analizę minimalizacji kosztów, w której uwzględniono jedynie koszty leków.

Model analizy kosztów-użyteczności

Analizę kosztów użyteczności, porównującą zastosowanie leku Acarizax wraz z leczeniem objawowym oraz jedynie leczenie objawowe stosowane w alergicznym nieżycie nosa i astmie oskrzelowej, przeprowadzono z wykorzystaniem metody drzew decyzyjnych. W arkuszach MS Excel zaprezentowano oddzielne modele dla wskazania: alergiczny nieżyt nosa (AR) oraz wskazania astma alergiczna, z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa (AA + AR), których strukturę oparto o wyniki badań MITRA (MT-04) dla AA + AR oraz MERIT (MT-06) dla AR. Model nie uwzględnia stanów zdrowia w jakich może znaleźć się pacjent, przewiduje jedynie zmianę użyteczności związaną z postępem choroby lub poprawą stanu pacjenta, określoną na podstawie wyników badań RCT. Jak podaje wnioskodawca, w oparciu o wcześniejszą analizę CUA przeprowadzoną z uwzględnieniem warunków niemieckich – Hahn-Pedersen 2016, w modelach przyjęto, że pacjenci przyjmujący Acarizax będą mieli 5% wzrost wartości użyteczności w trakcie trwania immunoterapii (2. oraz 3. rok), natomiast w grupie chorych stosujących tylko leczenie objawowe wartość użyteczności w 2. i 3. roku terapii nie zmienią się.

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy – AE str. 33



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

<u>Analiza minimalizacji kosztów</u>

Skuteczność kliniczna

Ze względu na założenie o identycznej efektywności preparatu Acarizax oraz produktów Novo-Helisen Depot i Phostal, w modelach nie uwzględniono efektów zdrowotnych.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie, tzn. koszty leków, koszty wizyt ambulatoryjnych, a także w przypadku perspektywy wspólnej koszty transportu.

Koszty preparatu Acarizax

Założono, że preparat Acarizax, 12 SQ-HDM, 30 liofilizatów doustnych zostanie włączony do istniejącej grupy limitowej 214.2 Alergeny kurzu domowego – produkty do leczenia podtrzymującego. Jako cenę zbytu netto przyjęto [redacted] PLN. W szacowaniu kosztów uwzględniono współczynnik *compliance* na poziomie 80%. Źródłem tego założenia jest duńska analiza minimalizacji kosztów Rønborg 2016, w której wartość tego współczynnika została wyznaczona na podstawie założeń autorów.

Koszty refundowanych SCIT

Koszty stosowania preparatów Novo-Helisen Depot oraz Phostal w fazie początkowej i podtrzymującej wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r., zakładając schemat dawkowania zgodny z charakterystyką produktów leczniczych. W fazie początkowej pacjenci przyjmują wzrastające dawki produktu Novo-Helisen Depot raz w tygodniu, łącznie 14 podań (1 opakowanie), natomiast produkt Phostal stosuje się również raz w tygodniu we wzrastających dawkach, łącznie 17 podań (również 1 opakowanie). W fazie podtrzymującej przyjęto optymalny poziom dawki wynoszący 1,0 ml produktu Novo-Helisen Depot (5000 TU/ml) oraz 0,8 ml produktu Phostal (10 IR/ml). Ze względu na informacje zawarte w ChPL SCIT o redukcji dawki do 50% ostatnio podanej w przypadku rozpoczynania nowego opakowania leku i wprowadzania dawki pośredniej przed uzyskaniem dawki optymalnej, w analizie przyjęto, że w momencie rozpoczynania nowego opakowania pierwsza dawka wynosi 50%, kolejna 75%, a trzecia 100% dawki optymalnej i podawane są w tygodniowych odstępach. Pozostałe dawki w fazie podtrzymującej podaje się co 4 tygodnie. W okresie od 2. do 5. roku pacjenci zużywają rocznie po 3,7 opakowań Novo-Helisen Depot oraz po 2,4 opakowania Phostal. W 1. roku liczba zużytych opakowań stosowanych w fazie podtrzymującej wynosi 2,72 opakowania Novo-Helisen Depot oraz 1,60 opakowań Phostal. W wariancie podstawowym współczynnik *compliance* dla SCIT przyjęto na poziomie 100%, uzasadniając to stałym nadzorem lekarza prowadzącego.

Koszty wizyt ambulatoryjnych

Koszty wizyty specjalistycznej zostały wyznaczone zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ). Średnia cena punktu w wysokości 10,18 PLN dla świadczeń z zakresu alergologii została przyjęta na podstawie oszacowań analizy wpływu na budżet dla produktu Oralair, przeprowadzonej w 2015 r. Wycena punktowa świadczenia wynosi 3,5 pkt, co daje koszt jednostkowy 35,63 PLN. Natomiast średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych przypadających w roku na jednego pacjenta przyjmującego jeden ze SCIT, oszacowano zgodnie z charakterystykami produktu leczniczego, które wskazują, że każda iniekcja powinna zostać wykonana przez lekarza. W przypadku pacjentów przyjmujących Acarizax, liczbę wizyt ambulatoryjnych odbywanych w roku przyjęto na podstawie analizy duńskiej Rønborg 2016, w wysokości 3 w 1. roku oraz 2 w kolejnych latach.

Koszty transportu

Średnia odległość pacjentów od miejsca zamieszkania do specjalistycznej poradni alergologicznej została przyjęta w wysokości 40 km. Oszacowanie to wnioskodawca uzasadnił wynikami z publikacji Kotarba-Kańczugowska 2014, dotyczącymi opieki reumatologicznej w Polsce, informacjami Naczelnej Izby Lekarskiej na temat liczby lekarzy specjalistów oraz danymi z Informatora o Umowach NFZ. Ze względu na mniejszą liczbę specjalistów z dziedziny alergologii niż z dziedziny reumatologii oraz fakt, że ponad 32% poradni ambulatoryjnych obejmuje zarówno specjalizację alergologii, jak i reumatologii, a rozlokowanie poradni często pokrywa się w zakresie miejscowości, wnioskodawca uznał, że przyjęcie średniej odległości pacjentów od miejsca zamieszkania do poradni alergologicznej na tym samym poziomie, co w przypadku poradni reumatologicznych jest zasadne.

Analiza kosztów-użyteczności

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna preparatu Acarizax względem leczenia objawowego została wyznaczona w oparciu o wyniki badania MERIT dla wskazania AA + AR oraz badania MITRA dla wskazania AR.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty produktu Acarizax, koszty leczenia objawowego, w tym preparatów refundowanych i nierefundowanych oraz koszty wizyt ambulatoryjnych. Zużycie zasobów wyznaczono w oparciu o dane z badań RCT: MERIT w przypadku AA + AR oraz MITRA dla wskazania AR.

Koszt preparatu Acarizax

W modelu CUA przyjęto koszty preparatu Acarizax jak w modelu CMA, z pominięciem współczynnika *compliance*.

Koszty leczenia objawowego

W modelach uwzględniono koszty tych leków, które były stosowane przez uczestników badań RCT. W związku z tym w przypadku modelu dla AA + AR uwzględniono jedynie koszty refundowanych produktów leczniczych z grupy wziewnych kortykosteroidów oraz krótko działających leków β-adrenergicznych, natomiast w modelu uwzględniającym populację pacjentów z AR uwzględniono koszty refundowanych preparatów zawierających desloratadynę oraz budezonid, a także nierefundowanych kropli do oczu z azelastyną. Koszty leków refundowanych wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2017 r. Natomiast w przypadku produktów zawierających azelastynę, wnioskodawca wyznaczył ich koszt w oparciu o dane z serwisu Medycyna Praktyczna, przyjmując koszt najtańszego produktu w postaci kropli w przeliczeniu na liczbę miligramów substancji czynnej w opakowaniu. W poniższych tabelach przedstawiono przyjęte w poszczególnych modelach koszty leczenia objawowego.

Tabela 25. Dane wejściowe do modeli CUA

Substancja	Nazwa leku	Cena detaliczna [PLN]	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt z perspektywy pacjenta [PLN]
AA + AR – koszty leczenia objawowego				
Desloratadine 5mg	Teslor, tabl. powl., 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 krople do oczu 0,05%	COMOD krople do oczu, roztwór 0,5 mg/ml, 10 ml	40,18	-	40,18
AR – koszty leczenia objawowego				
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

Koszty wizyt ambulatoryjnych

Przyjęto oszacowania kosztu jednostkowego wizyty ambulatoryjnej, jak w analizie minimalizacji kosztów: 36,63 PLN. Liczbę wizyt w ciągu roku przypadającą na jednego pacjenta w przypadku populacji chorej na AA + AR przyjęto na bazie danych z badania MITRA. Natomiast w modelu dotyczącym pacjentów chorych na AR, założono, że wizyty ambulatoryjne są realizowane przez lekarza pierwszego kontaktu i finansowane są w ramach stawki kapitacyjnej, dlatego koszty te nie są brane pod uwagę.

Populacja

Wnioskodawca przedstawił oddzielne modele dla populacji pacjentów z AR oraz pacjentów z AA + AR, w których zaimplementował dane pochodzące z badań RCT, odpowiednio MERIT i MITRA.

Użyteczności stanów zdrowia

Jako parametry wejściowe populacji z AR zastosowano wartości użyteczności uzyskane przez pacjentów na koniec okresu obserwacji w badaniu MERIT, natomiast w przypadku pacjentów z AA + AR wykorzystano wartości użyteczności z publikacji Hahn-Pedersen 2016, wyznaczone na podstawie wyników badania MITRA. Wartości te nie ulegają zmianie w pierwszym roku terapii.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową równą 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W tabeli poniżej przedstawiono zużycie poszczególnych zasobów w modelach dotyczących AA + AR oraz AR.

Tabela 26. Zużycie zasobów w poszczególnych modelach.

Parametr	Acarizax	ST
AR		
Acarizax – liczba tabletek/rok		
Desloratadine 5mg – liczba tabletek/rok		
Budesonide spray 64µg – liczba dawek/rok		
Azelastine krople do oczu 0.05% – liczba ml/rok		
Wizyty u lekarza pierwszego kontaktu/rok		
AA + AR		
Acarizax (1 rok) – liczba tabletek		
Wizyty ambulatoryjne*		
Wizyty w SOR*		
ICS – budesonide – średnia dawka dzienna [µg]		
SABA – Salbutamol (1 rok) – łączna dawka		

SOR – szpitalny oddział ratunkowy, ST – leczenie objawowe (ang. *symtomatic treatment*)
*dane na podstawie okresu 9 mies.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dostarczonej przez wnioskodawcę.

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Parametr	**Acarizax bez RSS/ z RSS**	**Novo-Helisen Depot**	**Acarizax bez RSS/ z RSS**	**Novo-Helisen Depot**
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN] bez RSS/z RSS				

Parametr	Acarizax bez RSS/ z RSS	Phostal	Acarizax bez RSS/ z RSS	Phostal
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN] bez RSS/z RSS				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie preparatu Acarizax w miejsce obecnie refundowanych SCIT, jest tańsze w przypadku porównania z produktem Novo-Helisen Depot oraz droższe, gdy komparatorem jest preparat Phostal. Wnioskowanie jest niezależne od zastosowanej perspektywy i uwzględnienia mechanizmu podziału ryzyka. Dla porównania z Novo-Helisen Depot, koszt inkrementalny z perspektywy NFZ wynosi z RSS, a z perspektywy wspólnej . W przypadku porównania z produktem Phostal, koszt inkrementalny wynosi z RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

Analiza kosztów użyteczności

Tabela 28. Wyniki analizy kosztów użyteczności

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Acarizax bez RSS/ z RSS	ST	Acarizax bez RSS/z RSS	ST
AA + AR				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]	7 559,50 /		14 147,23 /	
Efekt [QALY]	3,71	3,35	3,71	3,35
Efekt inkrementalny [QALY]	0,36		0,36	
ICUR [PLN/QALY]	21 050,12 /		39 394,24 /	
AR				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]	7 326,66 /		13 923,76 /	
Efekt [QALY]	4,40	4,05	4,40	4,05
Efekt inkrementalny [QALY]	0,35		0,35	
ICUR [zł/QALY]	20 959,97 /		39 832,84 /	

ST – ang. *symptomatic treatment;* QALY – lata życia skorygowane o jakość

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie preparatu Acarizax w miejsce leczenia objawowego jest droższe i skuteczniejsze, zarówno w przypadku wskazania astma z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa, jak i dla wskazania alergiczny nieżyt nosa. Oszacowany ICUR dla porównania Acarizax vs leczenie objawowe z perspektywy NFZ wyniósł 21 050 PLN dla wskazania AA + AR oraz 20 960 PLN dla wskazania AR bez RSS oraz odpowiednio oraz z uwzględnieniem RSS. Z perspektywy wspólnej współczynnik ICUR wyniósł 39 394 PLN dla wskazania AA + AR oraz 39 833 PLN dla AR bez RSS. W przypadku uwzględnienia mechanizmu dzielenia ryzyka ICUR wyniósł odpowiednio oraz . Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (130 002 PLN).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analiza minimalizacji kosztów

W przypadku komparatorów, względem których przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, wnioskodawca wyznaczył cenę progową jako cenę zbytu netto, przy której koszt inkrementalny wynosi 0,00 PLN. Dla porównania z produktem Novo-Helisen Depot, cenę progową wyznaczono jedynie z perspektywy wspólnej,

ze względu na fakt, że wnioskodawca proponuje dołączenie preparatu Acarizax do grupy limitowej, w której poziom limitu wyznacza Novo-Helisen Depot, w związku z czym wzrost CZN produktu Acarizax nie spowoduje wzrostu kosztów z perspektywy płatnika publicznego. Z perspektywy wspólnej cena progowa w przypadku porównania z preparatem Novo-Helisen Depot wynosi , natomiast w porównaniu z produktem Phostal . Z perspektywy NFZ cena progowa dla porównania z produktem Phostal wynosi . Wyznaczone ceny progowe są takie same, bez względu na zastosowanie mechanizmu podziału ryzyka. W przypadku porównania z preparatem Phostal wartości cen progowych dla obu perspektyw są niższe od zaproponowanej CZN dla produktu Acarizax, natomiast cena progowa wyznaczona w oparciu o porównanie z preparatem Novo-Helisen Depot jest wyższa od zaproponowanej.

Analiza kosztów-użyteczności

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu[1], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy wspólnej odpowiednio dla wskazania AA + AR oraz AR: 1 219,79 PLN oraz 1 192,64 PLN. Wartości te są takie same bez względu na uwzględnienie zaproponowanego RSS. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto w wariancie podstawowym, niezależnie od uwzględnienia RSS.

Ze względu na fakt, że wnioskodawca proponuje włączenie preparatu Acarizax do istniejącej grupy limitowej, w której poziom limitu finansowania wyznacza produkt Novo-Helisen Depot, wzrost CZN wnioskowanej interwencji nie wpływa na wzrost kosztów z perspektywy NFZ, dlatego wnioskodawca nie przedstawił obliczeń dla tej perspektywy.

W związku z przedstawieniem wyników badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w postaci leczenia objawowego w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza minimalizacji kosztów

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości, w której badano wpływ zmiany następujących parametrów na wyniki analizy:

- Przyjęcie, że 90% pacjentów kontynuuje SCIT przez 5 lat,
- Compliance dla produktu Acarizax na poziomie 85%,
- Compliance dla produktu Acarizax na poziomie 75%,
- Dyskontowanie kosztów na poziomie 0%,
- Stosowanie SCIT przez minimalny okres 3 lat,
- Minimalny koszt transportu pacjenta (odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni na poziomie 5 km),
- Maksymalny koszt transportu pacjenta (odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni na poziomie 100 km),
- 80% poziom *compliance* dla SCIT,
- Uwzględnienie perspektywy społecznej (koszty utraconej produktywności).

W ramach porównania zarówno z preparatem Novo-Helisen Depot, jak i produktem Phostal, największy spadek kosztów inkrementalnych z perspektywy płatnika publicznego odnotowano dla wariantu uwzględniającego

[1] 130 002 zł

compliance dla SCIT na poziomie 80% (odpowiednio [redacted] i [redacted]). Wariant ten nie ma wpływu na wnioskowanie. Największy wzrost kosztów inkrementalnych, powodujący równocześnie zmianę wnioskowania na niekorzyść preparatu Acarizax w przypadku porównania Acarizax vs Novo-Helisen Depot, wywołuje przyjęcie założenia, że terapia za pomocą SCIT trwa krócej niż w wariancie podstawowym (3 lata) – w tej sytuacji preparat Acarizax jest nieopłacalny, koszty inkrementalne wzrastają o 2 514 PLN. W porównaniu Acarizax vs Phostal wzrost ten wynosi 1 615 PLN i nie wpływa na wnioskowanie. Z perspektywy wspólnej, największy spadek wartości kosztu inkrementalnego, uzyskuje się przy założeniu maksymalnego kosztu transportu pacjenta, który wpływa na zmianę wnioskowania na korzyść preparatu Acarizax vs Phostal – wnioskowana interwencja staje się opłacalna, koszty inkrementalne spadają o 8 053 PLN. W porównaniu Acarizax vs Novo-Helisen Depot koszty inkrementalne spadają o 8 720 PLN. Natomiast, największy wzrost kosztów inkrementalnych (o 5 086 PLN), wpływający na zmianę wnioskowania dla porównania Acarizax vs Novo-Helisen Depot, generuje wariant z minimalnym kosztem transportu pacjenta – wnioskowana interwencja staje się nieopłacalna. W porównaniu Acarizax vs Phostal wzrost ten wynosi 4 698 PLN. Uwzględnienie RSS prowadzi do analogicznych wniosków.

Ponadto, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy społecznej, uwzględniającej koszty utraconej produktywności. Wnioskodawca, powołując się na publikację Rønborg 2016 oraz dane statystyczne GUS dotyczące przeciętnego miesięcznego wynagrodzenia brutto i czasu przepracowanego w I półroczu 2016 r., dokonał wyceny czasu utraconego w związku z dojazdem pacjenta do poradni specjalistycznej oraz wizytą lekarską związaną z podaniem SCIT. Wyniki tej analizy bez względu na komparator i uwzględnienie mechanizmu podziału ryzyka, wskazują na oszczędności związane ze stosowaniem wnioskowanej interwencji, co powoduje zmianę wnioskowania dla porównania Acarizax vs Phostal. Koszty inkrementalne w tym wariancie spadają o kilka tysięcy.

Analiza kosztów użyteczności

Papierowa wersja analizy ekonomicznej nie zawiera wyników analiz wrażliwości dla CUA. Analitycy Agencji odnaleźli wyniki tych analiz w arkuszu MS Excel dostarczonym przez wnioskodawcę. W ramach jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości analizowano alternatywne wartości dla następujących parametrów: koszt 1 tabletki leku Acarizax, użyteczności stanu zdrowia pacjentów stosujących Acarizax i leczenie objawowe, współczynnika spadku użyteczności w trakcie trwania leczenia. W modelu centralnym badano również wpływ zmiany wartości współczynnika spadku użyteczności w ciągu lat następujących po upływie 2 lat od zaprzestania leczenia, jednak ze względu na fakt, że horyzont czasowy przedstawionej przez wnioskodawcę analizy nie obejmuje tego okresu, analiza wrażliwości w tym zakresie nie ma wpływu na wynik ICUR.

Na podstawie odnalezionych danych można stwierdzić, że w przypadku wskazania: astma alergiczna z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa, największy spadek ICUR, zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, prowadzący do zmiany wnioskowania na niekorzyść preparatu Acarizax (tj. terapia staje się nieopłacalna kosztowo), uzyskano w przypadku założenia o wzroście użyteczności stanu zdrowia pacjentów stosujących leczenie objawowe w trakcie trwania terapii na poziomie 30% w skali roku. Do największego wzrostu ICUR z obu perspektyw dochodzi w przypadku przyjęcia maksymalnego kosztu tabletki preparatu Acarizax.

W modelu dotyczącym wskazania alergiczny nieżyt nosa, analiza wrażliwości prowadzi do analogicznych wniosków, jak w przypadku wskazania AA + AR.

Należy wskazać, że oszacowań tych dokonano przez zmianę wartości danych wejściowych w arkuszach MS Excel dostarczonych przez wnioskodawcę, co wg wnioskodawcy może doprowadzić do otrzymania nieprawidłowych wartości. Dlatego powyższe wnioski należy traktować z ostrożnością.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	**TAK**	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	**?**	Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów w wieku 18 – 65 lat. W ramach analizy CUA, wnioskodawca zaimplementował do modelu dane dotyczące pacjentów uczestniczących w badaniach RCT. W przypadku wskazania AA + AR zakres wiekowy pacjentów włączonych do badania jest szerszy niż wnioskowany. Kwestia została szerzej omówiona w części dot.**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** Ocena danych wejściowych do modelu.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	**TAK**	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	**?**	Wnioskodawca jako główny komparator przyjął terapię refundowanymi SCIT: Novo-Helisen Depot i Phostal. Zdaniem analityków Agencji, wariant dodatkowy, który stanowi analiza CUA, w której komparatorem jest leczenie objawowe powinna stanowić równorzędny wariant podstawowy.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	**TAK/NIE**	Wnioskodawca jako główny wariant analizy ekonomicznej wskazuje analizę minimalizacji kosztów, w której dokonuje porównania preparatu Acarizax z obecnie refundowanymi SCIT. Przyczyną wyboru takiej techniki analitycznej jest przyjęcie założenia o identycznej efektywności tych interwencji. Jako wariant dodatkowy AE, wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności, w której komparatorem jest leczenie objawowe. Analitycy Agencji uważają, że obydwie analizy powinny stanowić wariant podstawowy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	**TAK**	Przyjęto zarówno perspektywę NFZ, jak i wspólną, co ze względu na istnienie współpłacenia jest podejściem właściwym.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	**?**	Przegląd systematyczny został przeprowadzony przez wnioskodawcę w sposób umożliwiający weryfikację badań porównujących skuteczność preparatu Acarizax zarówno względem SCIT, jak i leczenia objawowego. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Acarizax ze SCIT. Porównanie skuteczności wnioskowanej interwencji i preparatu Phostal oparto na jakościowym porównaniu pośrednim, które cechują liczne ograniczenia. Nie można było wykonać takiego porównania względem preparatu Novo-Helisen Depot.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	**?**	Wnioskodawca przyjął horyzont 5-letni, który nie pozwala na porównanie utrzymywania się efektu leczniczego po zaprzestaniu terapii oraz wynikających z tego faktu różnic w ponoszonych kosztach.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	**TAK**	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	**TAK**	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytycznymi HTA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	**TAK**	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednak w analizie wykorzystano użyteczności zaczerpnięte z RCT MITRA i MERIT, których wyniki zaimplementowano do modelu.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	**TAK**	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	**TAK/NIE**	Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wrażliwości w ramach CMA, jednak pominął je w przypadku CUA, mimo, że dostarczony przez niego model umożliwiał jej przeprowadzenie.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna i horyzont czasowy

W obliczu przyjęcia założenia o identycznej skuteczności preparatu Acarizax i produktów z grupy SCIT: Novo-Helisen Depot oraz Phostal, wnioskodawca dokonał wyboru techniki minimalizacji kosztów. Wątpliwości analityków Agencji budzą podstawy tego założenia. W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach AKL nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję ze SCIT. Odnalezione badania nie pozwalały na przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego z preparatem Phostal, a w przypadku produktu Novo-Helisen Depot nie odnaleziono żadnych badań spełniających kryteria włączenia. Wnioskodawca również wskazuje brak odpowiednich dowodów klinicznych jako główne ograniczenie analizy. Wnioski płynące z przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę, porównujących SLIT i SCIT stanowią potwierdzenie wątpliwości analityków. Ich wyniki wskazują, że SCIT mogą być jednak bardziej efektywne niż SLIT. Natomiast przyjęcie techniki kosztów użyteczności w przypadku porównania z leczeniem objawowym jest uzasadnione wynikami analizy klinicznej, w której wykazano wyższą skuteczność wnioskowanej interwencji nad leczeniem objawowym. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia analizy klinicznej podane w rozdziale 4.1.5, które mogą wpływać na możliwość interpretacji jej wyników w kontekście polskiej praktyki klinicznej.

Istotnym ograniczeniem analizy CUA, jest krótki, 5-letni horyzont czasowy, który nie pozwala na ocenę utrzymywania się efektu leczniczego w czasie oraz generowanych w związku z tym kosztów. Należy jednak wskazać, że nie odnaleziono długoterminowych badań, pozwalających na ocenę tego efektu.

Ograniczenia założeń i struktury modelu

Analiza minimalizacji kosztów

Wnioskodawca wskazuje jako ograniczenie analizy CMA nieuwzględnienie preferencji pacjentów i związanego z nią prawdopodobnie wyższego poziomu kontynuacji terapii i wyższej oceny jakości życia w przypadku SLIT. Wg wnioskodawcy, uwzględnienie tego parametru spowodowałoby wzrost efektów terapeutycznych.

Wg analityków Agencji, jednym z głównych ograniczeń CMA przeprowadzonej przez wnioskodawcę jest przyjęcie założenia, że preparaty z grupy SCIT stosowane są przez 5 lat, a wnioskowana interwencja przez 3 lata. Wg ChPL Novo-Helisen Depot leczenie trwa na ogół 3 lata, natomiast ChPL Phostal wskazuje okres od 3 do 5 lat. Natomiast ChPL Acarizax wskazuje jedynie, że wg wytycznych klinicznych po 3 latach terapii następuje modyfikacja choroby, nie zaś, że jest to zalecany czas stosowania tego preparatu. W związku z tym koszty komparatorów w wariancie podstawowym analizy mogą być przeszacowane. Wnioskodawca uwzględnił 3-letni okres stosowania SCIT w ramach jednego z wariantów analizy wrażliwości, co wpłynęło na wzrost kosztów inkrementalnych, prowadzący to zmiany wnioskowania w porównaniu Acariax vs Novo-Helisen Depot – preparat Acarizax stał się technologią nieopłacalną, koszt inkrementalny wzrósł o 2 514 PLN. W przypadku drugiego porównania wzrost ten wyniósł 1 615 PLN.

Analiza koszów użyteczności

Założenia dotyczące realizacji modeli dla analizy CUA są opisane skrótowo, co znacznie utrudnia ocenę ich poprawności. Głównym ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie kosztów związanych z leczeniem powikłań, wynikających ze zdarzeń niepożądanych leków. Należy wskazać, że wg oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach AKL, istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu z leczeniem objawowym uzyskano dla większości przedstawionych zdarzeń. Wnioskodawca pominięcie tych kosztów uzasadnia charakterem zdarzeń niepożądanych, które są łagodne i ustępują spontanicznie.

Ponadto, modele dla wskazania AA + AR oraz AR są niespójne pod względem założenia dotyczącego realizacji wizyt lekarskich. W przypadku modelu dotyczącego AA + AR pacjenci odbywają wizytę u lekarza specjalisty, co związane jest ze wzrostem kosztów po stronie NFZ. Natomiast w populacji pacjentów z AR wizyty realizowane są w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, której koszty pokrywane są ze stawki kapitacyjnej. Możliwe, że konieczność opieki specjalistycznej na pacjentami ze wskazaniem AA + AR jest związana z faktem, że leczenie astmy wymaga takiej opieki, jednak takie uzasadnienie nie zostało przedstawione przez wnioskodawcę.

Należy także zwrócić uwagę na niespójność między przedstawionymi przez wnioskodawcę analizami pod względem okresu rozpoczęcia dyskontowania. W CMA koszty dyskontowane są od drugiego roku, natomiast w CUA dyskontowanie zostało zastosowane od pierwszego roku analizy. Prowadzi to do obniżenia kosztów ponoszonych wg CUA względem wyznaczonych w ramach CMA. Właściwym podejściem byłoby zastosowanie stopy dyskontowej od drugiego roku analizy.

Ponadto niekonsekwencją ze strony wnioskodawcy jest uwzględnienie współczynnika *compliance* jedynie w analizie CMA.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Analiza minimalizacji kosztów

Wątpliwości analityków Agencji budzi przyjęcie założenia o średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni alergologicznej wielkości 40 km na podstawie średniej odległości od poradni reumatologicznej wg publikacji Kotarba-Kańczugowska 2014. Wnioskodawca uzasadnia to w sposób opisany w rozdziale 5.1.2 Dane wejściowe do modelu. Mimo to, w ocenie analityków, parametr ten pozostaje obciążony dużą niepewnością. Należy zwrócić uwagę, że analiza wrażliwości wykazała jego duże znaczenie dla wyników analizy. Przyjęcie minimalnej odległości na poziomie 5 km prowadzi do zmiany wnioskowania w przypadku porównania z preparatem Novo-Helisen Depot na niekorzyść wnioskowanej interwencji.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca zakłada współczynnik *compliance* dla SCIT na poziomie 80%. Sposób obliczania zużycia leków z grupy SCIT przy uwzględnieniu tego współczynnika, zakłada, że pacjenci, którzy nie postępują zgodnie z zaleceniami lekarza, przechodzą fazę inicjującą terapii dwukrotnie i kontynuują leczenie. W przypadku obliczania zużycia preparatu Acarizax, zarówno w podstawowym wariancie analizy, jak i w analizie wrażliwości, uwzględnienie współczynnika *compliance* powoduje całkowite wyłączenie odsetka opakowań leku przypadających na pacjentów niestosujących się do zaleceń z dalszych szacunków. Taka niespójność w założeniach może prowadzić do wzrostu kosztów po stronie komparatora.

Analiza kosztów użyteczności

W modelach CUA zaimplementowano dane dotyczące pacjentów uczestniczących w badaniach RCT – MITRA dla wskazania AA + AR oraz MERIT w przypadku pacjentów z AR. Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów w wieku 18 – 65 lat. W badaniu MERIT, w obrębie grup, których wyniki wykorzystano, zakres wiekowy włączonych pacjentów pokrywał się z wnioskowanym (18 – 66 lat w grupie ST oraz 18 – 63 lata w grupie stosującej wnioskowaną interwencję). Natomiast w badaniu MITRA, zakres wiekowy pacjentów leczonych ST i immunoterapią podjęzykową był szerszy niż wnioskowany, odpowiednio 18 – 83 lata oraz 17 – 74 lata (dla grupy przyjmującej dawkę 12 SQ-HDM). Ze względu na fakt, że badanie MITRA dotyczyło wskazania o cięższym przebiegu, wpływ wieku pacjentów na stopień zaawansowania i szybkość postępu choroby, może znacząco oddziaływać na uzyskane wyniki.

Modele analizy dla poszczególnych wskazań przewidują jedynie stosowanie tych leków w ramach leczenia objawowego, które były podawane pacjentom w badaniach RCT, tj. desloratadyny (5 mg, tabletki), budezonidu (64 µg/dawka, spray donosowy) oraz azelastyny (0,05%, krople do oczu) w przypadku populacji z AR oraz budezonidu (100 – 200 µg/dawka, proszek do inhalacji) i salbutamolu (50 – 200 µg/dawka, proszek do inhalacji), należącego do grupy SABA wśród populacji z AA + AR. Takie założenia stanowią istotne ograniczenie modeli ze względu na dużo większy wachlarz dostępnych i stosowanych w Polsce możliwości terapeutycznych. Ponadto należy zwrócić uwagę, że w badaniu MITRA pacjenci mogli również stosować doustnie prednizon lub prednizolon w dawce 5 – 30 mg, co nie zostało uwzględnione w modelu. W danych źródłowych wskazanych przez wnioskodawcę analitycy Agencji nie odnaleźli informacji na temat zużycia poszczególnych leków przez pacjentów uczestniczących w badaniu w formie innej niż wyrażona w skali punktowej, która nie pozwala na określenie ilości zużytych dawek poszczególnych substancji.

Wnioskodawca podaje, że wartości użyteczności wykorzystane w analizie kosztów-użyteczności dla modelu dotyczącego AR zostały zaczerpnięte bezpośrednio z badania MERIT, natomiast w modelu dotyczącym AA + AR posłużono się wartościami wyznaczonymi na podstawie wyników badania MITRA. Analitycy Agencji w danych źródłowych wskazanych przez wnioskodawcę nie odnaleźli wartości użyteczności w żadnym z badań. Użyteczności w modelu dotyczącym AA + AR pochodzą natomiast z publikacji Hahn-Pedersen 2016, w której wykorzystano wartości użyteczności z okresu końca leczenia z badania MITRA, po odpowiedniej ich modyfikacji względem wartości z początku badania. Należy również wskazać, że ze względu na ograniczenie stosowanych leków w ramach ST w badaniach, użyteczności pacjentów mogą w dużym stopniu odbiegać od rzeczywistych.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych: wykorzystano wartości skrajne i zerowe oraz testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach. Do analizy nie dołączono raportu z przeprowadzonej walidacji, w związku z czym nie ma możliwości weryfikacji tych informacji.

W wyniku przeprowadzonej weryfikacji, analitycy Agencji stwierdzili, że kalkulator elektroniczny w modelu dotyczącym wskazania AA + AR zawiera błąd w formule obliczającej koszt leczenia w ramieniu pacjentów przyjmujących Acarizax. Do kosztów leków dodawany jest dodatkowo iloczyn kosztu jednostkowego SABA i liczby wizyt lekarskich przypadających na dany rok. Błędna formuła dotyczy lat 1 – 3, czyli okresu stosowania leku Acarizax. Jej korekta, poprzez zmianę w formule kosztu jednostkowego SABA na koszt jednostkowy wizyty, prowadzi do uzyskania znikomych różnic w wyniku analizy, przyczyniając się do niewielkiego wzrostu kosztów po stronie wnioskowanej interwencji.

Wnioskodawca, w ramach walidacji konwergencji przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania preparatu Acarizax w ocenianej populacji. W jego wyniku odnaleziono 2 pełnotekstowe publikacje dotyczące analiz: duńskiej Rønborg 2016 oraz niemieckiej Hahn-Pedersen 2016. Ponadto zidentyfikowano 2 abstrakty dotyczące analizy czeskiej – Mazalova 2016 oraz słowackiej Babela 2016. Nie dokonano zestawienia wyników tych analiz z AE przeprowadzoną przez wnioskodawcę. Analiza Rønborg 2016 została wykonana techniką minimalizacji kosztów i porównuje preparat Acarizax vs SCIT stosowany w duńskiej praktyce klinicznej – Alutard, w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AR wywołanym alergią na roztocze kurzu domowego. W ramach kosztów uwzględniono koszty leków, wizyt związanych z ich podaniem oraz wizyt kontrolnych, w tym odbytych w warunkach szpitalnych oraz w ramach prywatnej praktyki, podróży z miejsca zamieszkania do poradni oraz utraconej produktywności. Uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 3%. Zużycie zasobów po stronie wnioskowanej terapii było takie jak w analizie wnioskodawcy, który powołuje się na Rønborg 2016. Natomiast zużycie komparatora, wyznaczone w oparciu o ChPL Alutard różni się od przyjętego dla komparatorów w warunkach polskich. Compliance dla SCIT przyjęto na poziomie 100% w fazie początkowej oraz 90% w fazie podtrzymującej. Autorzy przyjęli założenie, że 80% pacjentów leczonych SCIT kontynuuje terapię przez 3 lata, natomiast pozostała grupa – 5 lat. Szacunkowo całkowite koszty po stronie wnioskowanej interwencji dla jednego pacjenta w horyzoncie 5-letnim wynoszą 3 693 € (15 653 PLN wg kursu przyjętego w AE wnioskodawcy), natomiast po stronie komparatora 6 730 € (28 525 PLN). Koszty związane jedynie z leczeniem (w tym koszty wizyt) wg autorów analizy szacowane są

odpowiednio na 3 089 € (13 093 PLN) oraz 3 808 € (16 140 PLN). Autorzy publikacji wskazują, że mimo niższych kosztów leków po stronie SCIT, konieczność odbywania większej ilości wizyt lekarskich powoduje, że interwencją bardziej opłacalną jest Acarizax.

Pozostałe odnalezione analizy dotyczą populacji ze wskazaniem AA + AR, a w przypadku Mazalova 2016 i Babela 2016 również AR. We wszystkich komparatorem było leczenie objawowe, a zastosowaną perspektywą – perspektywa płatnika publicznego. W Hahn-Pedersen 2016 przyjęto również perspektywę społeczną. Techniką analityczną w tej publikacji była technika kosztów użyteczności. Wyjściowe wartości użyteczności są identyczne z przyjętymi dla populacji o takiej charakterystyce przez wnioskodawcę. Inkrementalne QALY wynosi 0,66 i jest wyższe o 0,3 od wyniku uzyskanego przez wnioskodawcę, czego przyczyną może być zastosowanie 9-letniego horyzontu czasowego oraz 5% spadku użyteczności po obu stronach (Acarizax i komparatora) w latach 6 – 9. Oszacowana wartość ICER wyniosła 4 041 € (17 128 PLN). Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono również w przypadku Mazalova 2016, gdzie dla pacjentów z AR uzyskano inkrementalne QALY w wysokości 0,12, natomiast dla populacji z AA inkrementalne QALY wyniosło 0,19. ICER wyniósł odpowiednio 0,54 mln CZK/QALY (86 562 PLN wg kursu z 27.06.2017) oraz 0,68 mln CZK/QALY (109 004 PLN). Przy progu wynoszącym 1,27 mln CZK, Acarizax został uznany za technologię kosztowo efektywną. Ze względu na brak pełnej publikacji, interpretacja wyników jest utrudniona.

W analizie słowackiej wykorzystano technikę kosztów efektywności. W populacji z AR oszacowany ICER wg Babela 2016 wyniósł 9 969 € (42 254 PLN), natomiast w populacji z AA i AR 9 689 € (41 067 PLN). Zgodnie z progiem opłacalności równym 20 592 €, wnioskowana technologia została uznana za kosztowo opłacalną.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które w znacznym stopniu wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza minimalizacji kosztów, oceniająca opłacalność stosowania wnioskowanej interwencji względem obecnie refundowanych SCIT wykazała, że przy uwzględnieniu zaproponowanej CZN, preparat Acarizax jest tańszą opcją terapeutyczną niż produkt Novo-Helisen Depot oraz droższą niż produkt Phostal, który ze względu na dotychczasowe problemy z dostępnością na rynku, wnioskodawca traktuje jako komparator dodatkowy. Wg deklaracji producenta, produkt Phostal jest znów dostępny na rynku polskim od lutego 2017 r., dlatego należy traktować go na równi z produktem Novo-Helisen Depot. Wyniki analizy są niezależne od przyjętej perspektywy i uwzględnienia RSS. Największe koszty po stronie komparatorów generowane są przez finansowanie ambulatoryjnych wizyt specjalistycznych związanych z każdorazowym podaniem leku oraz uwzględnienie kosztów podróży pacjenta z miejsca zamieszkania do poradni alergologicznej w perspektywie wspólnej. Koszty samej farmakoterapii są zdecydowanie wyższe po stronie preparatu Acarizax. W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości zidentyfikowano parametry w największym stopniu wpływające na wyniki inkrementalne. Zmiana *compliance* dla SCIT ze 100% na 80% powoduje największy spadek kosztów inkrementalnych z perspektywy NFZ. Spadek ten wynosi [redacted] w przypadku porównania Acarizax vs Novo-Helisen Depot oraz [redacted] dla porównania Acarizax vs Phostal. Wątpliwości analityków budzi jednak struktura modelu, która w przypadku preparatu Acarizax wyłącza koszty pacjentów niepostępujących zgodnie z zaleceniami, natomiast po stronie komparatorów uwzględnia dwukrotnie koszty terapii początkowej. Największy wzrost kosztów inkrementalnych (Acarizax vs Novo-Helisen Depot: o 2 514 PLN, Acarizax vs Phostal: o 1 615 PLN), zmieniający wnioskowanie na niekorzyść ocenianej interwencji w przypadku porównania Acarizax vs Novo-Helisen Depot, uzyskuje się dla założenia o długości terapii SCIT na poziomie 3 lat. Należy wskazać, że ChPL Novo-Helisen Depot podaje, że terapia trwa na ogół 3 lata, a ChPL Phostal wskazuje długość terapii od 3 do 5 lat, dlatego wariant ten wydaje się wysoce prawdopodobny. Z perspektywy wspólnej, największy spadek kosztu inkrementalnego (Acarizax vs Novo-Helisen Depot: o 8 720 PLN, Acarizax vs

Phostal: o 8 053 PLN), który przyczynia się do zmiany wnioskowania w porównaniu Acarizax vs Phostal na korzyść preparatu Acarizax, otrzymuje się przy założeniu maksymalnego kosztu transportu pacjenta. Największy wzrost (Acarizax vs Novo-Helisen Depot: o 5 086 PLN, Acarizax vs Phostal: o 4 698 PLN), który powoduje utratę przewagi ocenianej interwencji nad produktem Novo-Helisen Depot, związany jest z przyjęciem założenia o minimalnym koszcie transportu. W ocenie analityków Agencji, założenia związane z średnią odległością pacjentów od poradni specjalistycznej są obarczone dużą niepewnością, a wyniki analizy wrażliwości wskazują na ich znaczący wpływ na wyniki.

Ze względu na fakt, że nie wszyscy pacjenci decydują się na terapię za pomocą SCIT, leczenie objawowe (ST) stanowi równorzędny komparator dla preparatu Acarizax względem refundowanych SCIT. Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności dla porównania ST vs Acarizax w dwóch populacjach: pacjentów ze wskazaniem AA + AR oraz AR, w których wykorzystał wyniki RCT, odpowiednio MITRA i MERIT, przeprowadzonych z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji. W obydwu przypadkach wyniki wskazują, że preparat Acarizax jest technologią droższą i skuteczniejszą, a szacowany ICUR pozostaje poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Analitycy Agencji zidentyfikowali liczne ograniczenia związane z założeniami przedstawionych modeli. Wg informacji podanych przez wnioskodawcę, zaimplementowane dane pochodzą z badań RCT, jednak nie odnaleziono ich we wskazanych materiałach źródłowych, co uniemożliwia ich weryfikację. Ponadto, w modelach przyjęto koszty stosowania jedynie wybranych leków z możliwych do zastosowania w ramach farmakoterapii objawowej, co podyktowane jest protokołem RCT. Możliwość stosowania jedynie wybranych substancji oraz grup leków może mieć przełożenie na uzyskane wartości użyteczności, które w warunkach rzeczywistych mogłyby być wyższe w grupie ST, jeśli optymalna farmakoterapia obejmowałaby preparaty, których nie można było stosować w badaniu. Ponadto należy wskazać, że w przypadku wskazania AA + AR zakres wiekowy pacjentów włączonych do badania był szerszy niż wnioskowanej populacji (włączano starszych pacjentów), co z kolei może wiązać się z obniżeniem ich użyteczności.

Wszystkie z czterech odnalezionych przez wnioskodawcę analiz ekonomicznych wskazują na opłacalność stosowania wnioskowanej interwencji. Trzy z nich opierały się na tym samym modelu, co CUA zaprezentowana przez wnioskodawcę.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku refundacji produktu leczniczego Acarizax (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) u pacjentów w wieku od 18 do 65 r.ż. z:

- alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczami 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 roztocze kurzu domowego,

u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego.

Perspektywa

NFZ i wspólna

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono perspektywę społeczną.

Horyzont czasowy

3 lata (wrzesień 2017 – sierpień 2020)

Porównywane scenariusze

Scenariusz „istniejący”

Zakłada brak refundacji produktu leczniczego Acarizax.

Scenariusz „nowy”

Zakłada objęcie refundacją leku Acarizax i zakwalifikowanie go do istniejącej grupy limitowej: 214.2, Alergeny kurzu domowego – produkt do leczenia podtrzymującego.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszt leku Acarizax, koszt refundowanych immunoterapii podskórnych (SCIT), koszty nierefundowanych terapii alergenowych, koszty transportu związanego z wizytami ambulatoryjnymi.

Warianty analizy

Oprócz analizy podstawowej przedstawiono analizę scenariuszy skrajnych – minimalny i maksymalny. W ramach scenariuszy skrajnych uwzględniono minimalną i maksymalną liczbę pacjentów rozpoczynających AIT (immunoterapia alergenowa). W scenariuszu minimalnym uwzględniono dodatkowo, iż produkt Acarizax przejmuje rynek jedynie refundowanych SCIT, natomiast średnioroczny udział w rynku jest na stałym poziomie 3,5%. Natomiast w scenariuszu maksymalnym uwzględniono, iż udziały w rynku leku Acarizax stanowią 50% udziałów prognozowanych dla produktu Oralair we wniosku refundacyjnym z 2015 r. (4,2% w I roku refundacji i 7% w II i III roku refundacji).

6.1.2. **Dane wejściowe do modelu**

Liczebność populacji

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych otrzymanych z NFZ dotyczących liczby pacjentów stosujących poszczególne opakowania refundowanych immunoterapii alergenowych w okresie 2012-2016, przy założeniu, iż średni okres leczenia podstawowego trwa 4 miesiące, wszyscy chorzy kontynuują leczenie przynajmniej 1 dawką leku podtrzymującego. Pacjenci rozpoczynający leczenie przed 1 września otrzymują leczenie podtrzymujące w tym samym roku i zdaniem wnioskodawcy najprawdopodobniej są sprawozdawani w danych NFZ w dwóch grupach (leczenie początkowe i podtrzymujące). Stąd w celu uniknięcia ryzyka podwójnego liczenia pacjentów w analizie wnioskodawcy z oszacowań populacji wyłączono tych pacjentów z grupy przyjmującej SCIT w danym roku. Na podstawie danych sprzedażowych IMS z 2015 r. oraz informacji o liczbie zrefundowanych opakowań leków wyznaczono rozkład rynku immunoterapii stosowanej w alergii na roztocze kurzu domowego. Udział wyciągów alergenowych roztoczy kurzu domowego we wszystkich zrefundowanych opakowaniach szczepionek obliczono na podstawie danych dla produktu Phostal (lek Novo-Helisen Depot od 2015 r. nie był dostępny dla pacjentów z alergią na pyłki roślin), dla którego udział ten wynosił 18%. Obliczeń dokonano dla leków: SCIT – Novo-Helisen Depot, Phostal, Alutard SQ, Purethal Mites oraz SLIT – Staloral, Staloral 300, Novo-Helisen Oral. Ze względu na wysoką cenę detaliczną szczepionek Novo Helisen Depot i Phostal, wnioskodawca przyjął, iż wszystkie opakowania tych leków zawierające alergeny kurzu domowego są kupowane przez pacjentów w ramach refundacji. Na rynku prywatnym sprzedawane są natomiast nierefundowane szczepionki zawierające wyciągi alergenowe pochodzenia zwierzęcego i wyciągi alergenowe grzybów. Na podstawie strony internetowej dr Kurzycy przyjęto, iż pacjenci zużywają średnio 7 opakowań leków Staloral rocznie. Dla produktu Purethal i Alutard SQ przyjęto, iż średnio pacjent zużywa 2 opakowania rocznie. Łączną liczbę pacjentów rozpoczynających immunoterapię alergenową w latach 2012-2015 wyznaczono przy oszacowaniu, iż udział w rynku refundowanych AIT wynosi 87,7%. W analizie wnioskodawcy liczebność populacji wyznaczono jako średnią liczbę chorych rozpoczynających immunoterapię refundowanymi i nierefundowanymi AIT w latach 2012-2015, natomiast w ramach scenariuszy skrajnych przyjęto minimalną (rok 2015) i maksymalną (rok 2012) liczbę pacjentów. Ostateczną liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w nowym scenariuszu wyznaczono w oparciu o prognozowany udział leków w rynku.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym przyjęto udział w ryku poszczególnych produktów leczniczych na podstawie danych NFZ i IMS z 2015 r. Z uwagi na brak dostępu do produktu Phostal, założono, że 100% udziałów w rynku szczepionki Phostal przejmie Novo-Helisen Depot.

W nowym scenariuszu przyjęto poziom przejęcia rynku immunoterapii alergenowej na poziomie 3,5% w I roku refundacji, 5,0% w II roku refundacji i 6,0% w III roku refundacji. Założenie to oparto na oszacowaniach przeprowadzonych dla leku Oralair (produkt zawierający alergeny pyłków traw) we wniosku z 2015 r. Prawdopodobną liczbę pacjentów stosujących SLIT wyznaczono wówczas na poziomie 8,4% (2583/30 582) w pierwszym roku refundacji i 14,0% (4274/30 578) w II roku refundacji. Wnioskodawca przyjął mniejszy odsetek przejęcia rynku dla leku Acarizax, ze względu na fakt, iż lek Oralair w 2015 r. był już dostępny na rynku prywatnym i przyjmowało go 1000 pacjentów. Ponadto, wnioskowano wówczas o utworzenie nowej grupy limitowej, w związku z czym podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej skutkowałoby dostępem do leku za odpłatnością ryczałtową. Zdaniem wnioskodawcy wysoce prawdopodobnym jest przejęcie mniejszych udziałów w rynku przez lek Acarizax niż lek Oralair, ze względu na fakt, iż przy planowanym scenariusz włączenia leku do istniejącej grupy limitowej, odpłatność pacjenta będzie wynosiła [redacted]. Poza tym według danych przekazanych przez wnioskodawcę lek Acarizax nie znajduje się obecnie w obrocie.

W AWB wnioskodawcy przyjęto, iż Acarizax przejmie rynek nierefundowanych immunoterapii podjęzykowych w postaci kropli oraz częściowo rynek refundowanej immunoterapii podskórnej.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne analogicznie jak w analizie CMA, tj. koszt produktu Acarizax, koszt refundowanych SCIT (Novo-Helisen Depot i Phostal), koszty nierefundowanych AIT, koszty wizyt ambulatoryjnych i transportu związane z leczeniem AIT. W koszcie wizyt ambulatoryjnych uwzględniono jednocześnie dla produktów doustnych (Staloral, Staloral 300 i Novo-Helisen Oral), iż pierwszą dawkę leku pacjent przyjmuje pod nadzorem lekarza, a kolejne dawki w domu. Natomiast wizyty kontrolne odbywają się raz na 3 miesiące (zgodnie z informacją dostępną na stronie dr Kurzycy). W przypadku produktu Acarizax przyjęto zgodnie z analizą CMA, iż pacjent odbywa dwie wizyty kontrolne w roku.

Wnioskodawca wskazał, iż obecnie w Polsce nie ma pacjentów leczonych produktem Acarizax, natomiast w przypadku pacjentów obecnie leczonych immunoterapią brak jest możliwości przejścia pacjentów z terapii podskórnej na podjęzykową, stąd podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji nie wpłynie na koszty leczenia grupy osób leczonej obecnie.

W analizie osobno przedstawiono koszty leczenia pacjentów kontynuujących terapię rozpoczętą w okresie wrzesień 2014 – sierpień 2017.

Compliance

W AWB wnioskodawcy przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie przyjętym w analizie minimalizacji kosztów tj.: 80% dla produktu Acarizax i 100% dla SCIT, ze względu na to, iż są one podawane w ramach wizyty ambulatoryjnej. Okres stosowania immunoterapii doustnej i podskórnej przyjęto na podstawie publikacji Górka 2012, w której wskazano, iż 49% pacjentów kończy trzyletni okres immunoterapii produktem Novo-Helisen Depot, natomiast 16% pacjentów kończy odczulanie produktami podjęzykowymi.

Dla I roku przyjęto, iż wszyscy pacjenci kontynuują leczenie. Natomiast dla II roku obliczono średnią ze stosowania produktów leczniczych w I i III roku – 74,5% dla produktów podawanych podskórnie i 58% dla produktów podawanych podjęzykowo.
W przypadku produktu Acarizax przyjęto zgodnie z danymi wnioskodawcy, iż 80% pacjentów kontynuuje terapię w II i III roku

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	395 625	391 715	387 978
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	265 (min. 204 – max. 413)	591 (min. 366 – max. 1014)	970 (min. 529 – max. 1561)

*Zgodnie z danymi uzyskanymi z URPL wnioskowana technologia znajdowała się w obrocie w III i IV kwartale 2016 r. W III kwartale w obrocie znajdowały się 4 opakowania leku, natomiast w IV kwartale 24 opakowania.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln PLN] (bez RSS / z RSS)#			Perspektywa wspólna [mln PLN] (bez RSS / z RSS)#		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz „istniejący"						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	0	0
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	**0,56/** [redacted]	**1,05/** [redacted]	**1,62/** [redacted]	**0,47/** [redacted]	**1,05/** [redacted]	**2,05/** [redacted]

koszty zostały zaokrąglone do wartości całkowitych

Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę wykazały wzrost wydatków bez względu na przyjętą perspektywę oraz zastosowanie zaproponowanego RSS. W wariancie bez RSS wzrost wydatków w perspektywie płatnika publicznego w latach 2017-2020 wyniesie od 0,56 do 1,62 mln PLN, natomiast przy uwzględnieniu RSS: od . Wyniki inkrementalne analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników uzyskanych dla perspektywy NFZ. Jedynie w 3 roku refundacji koszty ponoszone w perspektywie wspólnej są wyższe od kosztów ponoszonych w perspektywie NFZ o około 0,5 mln PLN.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W oszacowaniach populacji w AWB wnioskodawcy pominięto pacjentów niepodejmujących dotychczas aktywnego leczenia. Wprawdzie wnioskodawca uwzględnia pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie, jednak oszacowania populacji zostały oparte jedynie na liczebności pacjentów, którzy rozpoczęliby immunoterapię w danym roku.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wybór horyzontu 3-letniego uzasadniono tym, że odczulanie produktem Acarizax zgodnie z ChPL powinno trwać 3 lata. Uznano, iż czas ten jest wystarczający dla osiągnięcia stabilizacji sprzedaży. Należy zaznaczyć, iż zgodnie z ChPL Acarizax wg wytycznych klinicznych po 3 latach terapii następuje modyfikacja choroby. Powyższe nie oznacza, iż zalecany czas terapii lekiem Acarizax wynosi 3 lata.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca przyjął arbitralnie poziom przejęcia rynku immunoterapii alergenowych przez Acarizax, wskazując jedynie, iż prognozy te będą niższe niż przedstawione w analizie weryf kacyjnej dla produktu Oralair. W ramach uwag dotyczących niespełniania wymagań minimalnych przez analizy, Agencja zwróciła się z prośbą o przekazanie informacji dotyczącej dynam ki przejęcie rynku przez Acarizax w krajach, w których jest refundowany. W odpowiedzi firma wskazała, iż

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Analiza wpływu na budżet jest zgodna z większością założeń analizy CMA. Należy zauważyć, iż w analizie CMA pacjenci stosujący immunoterapię podskórną, charakteryzujący się niższym *compliance* byli ponownie włączani do terapii początkowej, natomiast w AWB u pacjentów tych zakańczano terapię. Ponadto, w analizie klinicznej przedstawiono wyn ki dla porównania wnioskowanej technologii z leczeniem objawowym, natomiast w analizie ekonomicznej przedstawiono analizę CUA dla porównania kosztów stosowania leku Acarizax z terapią objawową, natomiast w AWB nie uwzględniono kosztów i zmian w rynku leków stosowanych objawowo.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek nie jest obecnie refundowany. W refundacji nie są również dostępne inne leki stosowane w immunoterapii doustnej. Tym samym na podstawie danych udostępnionych przez NFZ nie ma możliwości oceny założeń dotyczących przyszłej sprzedaży leku Acarizax.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Kwestia ta omówiona jest w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Lek Acarizax miałby zostać włączony do istniejącej grupy limitowej 214.2, Alergeny kurzu domowego – produkty do leczenia podtrzymującego. W uzasadnieniu dla włączenia leku do istniejącej grupy limitowej wnioskodawca wskazał, iż na podstawie przeglądu jakościowego badań w AKL, z pewnymi ograniczeniami, można wnioskować o podobnej skuteczności ocenianego leku i immunoterapii podskórnej, tym samym spełnione są kryteria, o których mowa w art. 15 ust. 2 i ust. 3 pkt. 2. Przedstawione uzasadnienie w zakresie kwalifikacji do grupy limitowej jest wystarczające.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości z uwzględnieniem alternatywnych wartości parametrów modelu: oszacowania populacji docelowej, prognozy udziałów rynkowych. Przeprowadzono również dodatkową analizę wrażliwości, w której rozpatrzono perspektywę społeczną, uwzględniającą utratę produktywności pacjentów.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

- W oszacowaniach rocznej liczebności populacji wnioskodawca uwzględnił jedynie liczbę pacjentów rozpoczynających terapię refundowanymi i nierefundowanymi AIT. Nie uwzględniono natomiast pacjentów niestosujących immunoterapii. Pominięto fakt, iż część pacjentów zdecyduje się na stosowanie leczenia jedynie ze względu na pojawienie się na rynku refundowanej terapii doustnej. Czynnikiem wpływającym na ostateczną wielkość populacji może być bowiem fakt, iż oceniana technologia ma bardziej komfortową dla pacjenta drogę podania niż refundowana ze środków publicznych immunoterapia podskórna, a także wiąże się z mniejszą liczbą wizyt związanych z podaniem leku. Istnieje grupa pacjentów, którzy dotychczas nie zdecydowali się na terapię podskórną

lub u których występowały przeciwwskazania do jej stosowania. Zdaniem analityków Agencji pacjenci ci powinni stanowić grupę docelową dla wnioskowanej terapii. W uzupełnieniu do raportu HTA przesłanym w odpowiedzi na pismo dotyczące braku spełniania wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, iż w AWB przedstawiono dokładne oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów dotychczas nieleczonych AIT. Wnioskodawca uwzględnił jednak populację pacjentów, którzy rozpoczynają immunoterapię podskórną i doustną w ciągu roku. Nie uwzględnił natomiast pacjentów, którzy nie planowaliby rozpoczęcia terapii w przypadku braku możliwości stosowania refundowanego SLIT. W związku z powyższym zdaniem Agencji istnieje prawdopodobieństwo, iż liczebność populacji docelowej jest bliższa oszacowaniom przedstawionym w wariancie maksymalnym analizy.

- Wątpliwości budzi również przyjęcie udziału w rynku immunoterapii alergenowych na podstawie oszacowań dokonanych dla leku Oralair (immunoterapia doustna stosowana w leczeniu alergii na pyłki traw) w analizie weryfikacyjnej z 2015 r. Odsetek przejęcia rynku przyjęto arbitralnie, wskazując jedynie, iż procent przejęcia będzie niższy niż prognozowany dla leku Oralair, ze względu na inne założenia dotyczące włączenia leku do grupy limitowej (lek Acarizax miałby być włączony do istniejącej grupy limitowej, natomiast w przypadku leku Oralair wnioskowano o utworzenie nowej grupy limitowej), co wpływa na znacznie wyższe koszty leku Acarizax w perspektywie pacjenta. Różnicę w odsetku przejęcia rynku uzasadniono również tym, że w odróżnieniu od leku Oralair, lek Acarizax nie znajduje się w obrocie, co nie jest zgodne z danymi otrzymanymi od URPL. Przyjęte w scenariuszu maksymalnym przejęcie udziałów w rynku na poziomie 50% prognozowanego dla produktu Oralair również nie zostało wystarczająco uzasadnione. W analizie wnioskodawcy wskazano jedynie, że produkt Oralair stosuje się kilka miesięcy w roku, natomiast lek Acarizax przez cały rok. Nie stanowi to wystarczającego uzasadnienia dla przyjętego odsetka.
- Poziom kontynuacji terapii (*persistent*) dla immunoterapii podskórnych i doustnych przyjęto na podstawie publikacji Górka 2012. W publikacji tej wskazano, iż w przypadku preparatów doustnych odsetek pacjentów kończących 3-letni okres immunoterapii wynosi jedynie 16%. Odsetek ten znacznie różni się od przyjętego w analizie wnioskodawcy założenia, że lek Acarizax w 3 roku terapii jest stosowany przez 80% pacjentów. Brak jest podstaw do twierdzenia, iż pacjenci przyjmujący lek Acarizax będą rzadziej przerywać leczenie niż pacjenci stosujących inne doustne terapie (Staloral, Staloral 300, Novo-Helisen Oral). Powyższe założenie należy tym samym uznać za mało wiarygodne. W publikacji Górka 2012 zaznaczono, iż *kuracja przerwana przedwcześnie jest nieskuteczna. Nawet jeśli osiągnięto poprawę, efekt nie jest trwały i z farmakoekonomicznego punktu widzenia oznacza dla płatnika stratę. Pacjent będzie wkrótce wymagał większej ilości leków objawowych, a niekiedy również ponownego podjęcia SIT (immunoterapia swoista).*
- Dane przedstawione w AWB dotyczące liczby pacjentów stosujących refundowane SCIT zawierające alergeny kurzu domowego w analizie wnioskodawcy różnią się od danych otrzymanych od NFZ. Wnioskodawca nie dostarczył oryginalnych materiałów otrzymanych od NFZ dotyczących liczby pacjentów stosujących poszczególne opakowania refundowanych SCIT (immunoterapia podskórna) w okresie 2012-2016 r. Należy zauważyć, iż dane, którymi dysponuje Agencja, otrzymane z NFZ obejmują populację pacjentów od 18 r.ż. Natomiast w danych przedstawionych przez wnioskodawcę nie wskazano, w jakim wieku byli analizowani pacjenci.
- Istnieje ryzyko, iż immunoterapia w formie szczepionki doustnej Acarizax będzie przepisywana pacjentom przez lekarza POZ, a nie lekarza alergologa. Brak konieczności oczekiwania na wizytę u lekarza specjalisty może spowodować znaczny wzrost populacji pacjentów stosujących lek Acarizax po objęciu go refundacją ze środków publicznych. Elementem ograniczającym populację pacjentów poddawanych terapii jest jedynie wskazana w ChPL konieczność rozpoczęcia leczenia przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu chorób alergicznych. Pierwsza dawka leku powinna być podana pod nadzorem medycznym.
- Obliczenie kosztu transportu pacjentów do poradni na podstawie założenia, iż średnia odległość z miejsca zamieszkania pacjenta do poradni wynosi 40 km obarczone jest dużą niepewnością. Przede wszystkim średnia odległość została przyjęta na podstawie oszacowań przygotowanych dla populacji pacjentów z chorobami reumatycznymi. Należy zaznaczyć, iż w przypadku chorób alergicznych jedynie niewielki odsetek pacjentów poddaje się leczeniu z zastosowaniem immunoterapii. Możliwe jest, że pacjenci mieszkający w większej odległości od ośrodka nie podejmują tej formy terapii. W celu oceny

wpływu powyższego założenia na koszty inkrementalne analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne, przyjmując, iż odległość pacjenta do poradni alergologicznej wynosi 5 km. Przyjęcie takiego założenia wpływa na wzrost wydatków inkrementalnych po w scenariuszu wspólnym o ok. 17 tys. PLN w I roku refundacji, 195 tys. PLN w II roku refundacji i 380 tys. PLN w III roku refundacji.

- Nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego. Zdaniem Agencji leczenie objawowe powinno stanowić, obok SCIT, główny komparator dla terapii lekiem Acarizax.
- Wątpliwości budzi także przyjęcie, iż pacjenci stosujący Acarizax odbywają jedynie 2 wizyty kontrolne w roku, podczas gdy pacjenci stosujący inne SLIT kontrolowani są czterokrotnie w ciągu roku. Różnica w powyższych założeniach wydaje się nieuzasadniona, ze względu na fakt, iż pacjenci poddani podobnej terapii powinni być monitorowani w taki sam sposób. Dodatkowo zidentyfikowano rozbieżność pomiędzy wersją papierową analizy, a udostępnionym dokumentem elektronicznym. W wersji papierowej wnioskodawca przedstawił założenie, iż w przypadku produktów doustnych pacjent odbywa 4 wizyty kontrolne w roku (co 3 miesiące). Tymczasem w wersji elektronicznej analizy uwzględniono jedynie 3 wizyty kontrolne. Powyższe wpływa na nieznaczne zaniżenie kosztów stosowania nierefundowanych produktów doustnych.
- W modelu nie ma możliwości powtórzenia obliczeń kosztów leczenia pacjentów kontynuujących terapię w okresie 3 lat przed zakładaną datą wejścia w życie decyzji refundacyjnej. Powyższe nie ma jednak wpływu na wnioskowanie z analizy, gdyż w obu ramionach uwzględniono identyczne koszty.
- W modelu nie uwzględniono kosztów leku Phostal, uzasadniając powyższe założenie faktem, iż lek w ostatnich miesiącach nie był dostępny dla pacjentów. Lek ten jest tańszy od uwzględnionego w analizie leku Novo-Helisen Depot. Należy zauważyć, iż zgodnie z informacją producenta leku ten jest już dostępny na rynku, natomiast według danych NFZ niewielka liczba opakowań produktu Phostal została zrefundowana (dane do IV 2017 r.). Oznacza to, że lek ten w przyszłości może być przepisywany pacjentom. W przypadku uwzględnienia w kalkulacjach udziału leku Phostal w rynku koszty inkrementalne stosowania terapii lekiem Acarizax uległyby zwiększeniu.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Warianty skrajne

Tabela 33. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości AWB [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS)			Perspektywa wspólna (bez RSS / z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Wariant podstawowy*						
Koszty sumaryczne	**0,56/**	**1,05/**	**1,62/**	**0,47/**	**1,05/**	**2,05/**
Wariant minimalny*						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne	**0,06/**	**0,20/**	**0,41/**	**0,11/**	**0,39/**	**0,81/**
Wariant maksymalny*						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty sumaryczne	**0,75/**	**1,46/**	**2,33/**	**0,64/**	**1,56/**	**3,11/**

*wartości zaokrąglone

Zarówno w przypadku rozpatrywania wariantu minimalnego, jak i maksymalnego wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie. Koszty w wariancie minimalnym są niższe niż w wariancie podstawowym o 0,5 mln PLN w I roku, ok. 0,8 mln PLN w II roku i ok. 1,2 mln PLN w III roku. W przypadku wariantu maksymalnego wydatki dla

płatnika publicznego są wyższe prawie dwukrotnie w porównaniu do analizy podstawowej i wynoszą od ok. 0,75 mln PLN do 2,33 mln PLN w kolejnych latach i z perspektywy wspólnej od 0,64 mln PLN do 3,11 mln PLN.

Uwzględnienie perspektywy społecznej nie wpływa na wnioskowanie z analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzając weryfikację poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu, odstąpiono od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Szczegółowe ograniczenia analizy wnioskodawcy zostały omówione w rozdziale 6.3.1

6.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Acarizax w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, iż objęcie refundacją leku Acarizax wpłynie na wzrost wydatków w całym horyzoncie czasowym, bez względu na perspektywę i proponowany RSS. W perspektywie NFZ wzrost wydatków mieści się w zakresie od ok. 0,5 do 1,6 mln PLN, natomiast w perspektywie wspólnej od ok. 0,5 do 2 mln PLN. Na wzrost kosztów w perspektywie wspólnej wpływa przyjęcie kosztów transportu pacjenta do i z poradni (odległość łączna 80 km).
Największe jej ograniczenie stanowi założenie, iż populację pacjentów leczonych lekiem Acarizax w przypadku wydania pozytywnej decyzji administracyjnej, będą stanowili jedynie pacjenci rozpoczynający terapię refundowanymi i nierefundowanymi AIT w danym roku. Nie uwzględniono natomiast pacjentów, którzy zdecydują się na terapię tylko ze względu na fakt pojawienia się na rynku refundowanej szczepionki podawanej doustnie. Wnioskodawca nie uwzględnił również kosztów leczenia objawowego, które zdaniem analityków Agencji stanowi komparator dla leku Acarizax. Do założeń budzących zastrzeżenia Agencji należy również przyjęcie bardzo wysokiego odsetka *compliance* dla 3 lat terapii – 80% w porównaniu z innymi dostępnymi terapiami podjęzykowymi, dla których przyjęty odsetek wyniósł jedynie 16%. Ważne ograniczenie analizy stanowią również założenia dotyczące przejęcia rynku przez lek Acarizax, przyjęte na podstawie analizy weryfikacyjnej z 2015 r. dla leku Oralair. W analizie podano jedynie uzasadnienie dla przyjęcia mniejszego odsetka przejęcia rynku przez lek Acarizax niż oszacowanego dla leku Oralair. Na obniżenie kosztów inkrementalnych w perspektywie wspólnej wpływa przyjęcie, iż średnia odległość jaką pacjent musi przebyć do poradni alergologicznej wynosi 40 km, co oznacza, iż w celu odbycia wizyty pacjent musi pokonać odległość 80 km w dwie strony. Założenie to oparto na źródle dotyczącym chorób reumatycznych i obarczone jest dużą niepewnością.

Na uwagę zasługuje również proponowana cena zbytu netto leku Acarizax, wynosząca [redacted] PLN, która jest wyższa niż cena detaliczna nierefundowanych immunoterapii podjęzykowych Staloral (315,69 PLN) i Staloral 300 (340,13 PLN).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie, które ma na celu wygenerowanie oszczędności, obejmuje upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu odpowiedników tańszych od podstawy limitu. Wnioskodawca podaje jednocześnie kilka przykładów upowszechniania takich informacji m.in. udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu, rozpowszechnieniu broszur, wydanie biuletynu i ogłoszenia społeczne w mediach.

Jako oczekiwany efekt wskazano zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej, w tym wzrost udziału w rynku leków tańszych, co pozwoli na trwałe obniżenie podstaw w wielu grupach limitowych, finansowanie leków tańszych niż limit, wzrost konkurencyjności cenowej oraz obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach. Wnioskodawca wskazał jednocześnie, iż zastosowanie proponowanego rozwiązania będzie skutkowało uwolnieniem środków w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z AWB.

W celu wygenerowania oszczędności w wysokości, która odpowiadałaby wydatkom inkrementalnym płatnika publicznego związanych z refundacją produktu leczniczego Acarizax (w III roku refundacji z uwzględnionym RSS – według scenariusza podstawowego) w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono skutki wprowadzenia proponowanego rozwiązania w grupie limitowej 83.0, Hormony tarczycy – lewotyroksyna do stosowania doustnego. Według wnioskodawcy zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na przesunięcie podstawy limitu na produkty o najniższej cenie detalicznej za DDD, który byłby najtańszy dla płatnika i pacjenta.

W symulacji skutków proponowanego rozwiązania wnioskodawca przyjął brak zmian w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, urzędowych cen zbytu, podatku VAT, struktury sprzedaży w grupach limitowych, marż hurtowych. Roczny budżet refundacji NFZ przyjęto na poziomie 2017 r. Inne założenia obejmują:

- czas rozpoczęcia interwencji – dowolny moment wybrany przez Ministerstwo Zdrowia;
- efekt interwencji – przejęcie przez produkt o najniższej cenie detalicznej w przeliczeniu na DDD (lub jednostkę wyrobu medycznego) 15,1% obrotu ilościowego zrealizowanego w danej grupie limitowej;
- wejście w życie skutków proponowanej interwencji – po 3 pełnych miesiącach licząc od momentu, w którym sprzedaż najtańszego leku w grupie wzrośnie do poziomu 15,1%;

Punktem wyjściowym przeprowadzenia symulacji skutków wprowadzenia proponowanego rozwiązania jest moment publikacji obwieszczenia z przesuniętą podstawą limitu na produkt o najniższej cenie detalicznej za DDD/jednostkę.

Jako efekt powyższego rozwiązania oczekuje się przesunięcia podstawy limitu na produkt Euthyrox N 150 tabl., 150 µg.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił 3 scenariusze:

- pesymistyczny – oszczędności wynikają z zastosowania rozwiązania oszczędnościowego w jednej grupie limitowej;
- bazowy – interwencja generuje w budżecie NFZ odsetek oszczędności 5-krotnie niższy niż odsetek oszczędności wykazany w grupie 83,0, czyli 2,8%;
- optymistyczny – interwencja generuje w budżecie NFZ oszczędności 2-krotnie niższe niż odsetek wykazany w grupie limitowej, czyli 7,0%.

Przyjęte w scenariuszu bazowym i optymistycznym odsetki obliczono na podstawie wyników analizy przeprowadzonej dla grupy limitowej 83.0, zakładając, iż na liście leków refundowanych znajdują się grupy limitowe, które aktualnie posiadają limity ustalone na najtańszych produktach.

Horyzont czasowy analizy wynosi dwa lata. Koszt inkrementalny wynikający z zastosowania interwencji jest identyczny w obu latach.

Tabela 34 Prognoza rocznych oszczędności płatnika po wdrożeniu interwencji oszczędnościowej w scenariuszach: pesymistycznym, bazowym, optymistycznym

Scenariusz pesymistyczny				
Grupa limitowa	**Roczna kwota refundacji**		**Koszt inkrementalny**	
	Brak rozwiązania oszczędnościowego (PLN)	**Rozwiązanie oszczędnościowe (PLN)**	**Zmiana kwotowa (PLN)**	**Zmiana procentowa (%)**
83.0	36 271 186	31 169 955	**-5 101 231**	-14,1%
Scenariusz bazowy				
Roczny koszt refundacji bez interwencji oszczędnościowej* (PLN)		**Zmiana procentowa (%)**	**Roczny koszt refundacji po wprowadzeniu interwencji oszczędnościowej (PLN)**	**Koszt inkrementalny (PLN)**
7 865 661 000		-2,8	7 644 413 478	**-221 247 522**
Scenariusz optymistyczny				
7 865 661 000		7,0	7 312 542 194	**-553 118 806**

*wnioskodawca przyjął kwoty wynikające z planu finansowego NFZ na 2017 r.

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy oszczędności uzyskane w ramach realizacji scenariusza pesymistycznego pozwalają na uzyskanie oszczędności w kwocie 5,1 mln PLN rocznie, co znacznie przewyższa koszty inkrementalne płatnika publicznego związane z finansowaniem produktu leczniczego Acarizax wykazane w podstawowej analizie AWB [redacted].

Uwagi analityków Agencji

Wnioskodawca nie dostarczył kalkulatora elektronicznego umożliwiającego weryfikację przedstawionych założeń i wyników.

Należy zauważyć, iż spodziewane obniżenie wydatków na refundację, przy założonych metodach jego osiągnięcia, nie nastąpi gwałtownie, więc istnieje ryzyko, iż założony czas uzyskania oszczędności może nie pokrywać się z horyzontem czasowym przyjętym w AWB.

Jednocześnie podane przez wnioskodawcę przykłady działań, mających na celu rozpowszechnianie informacji o tańszych odpowiednikach leków będą wiązały się z powstaniem dodatkowych kosztów, które obciążą inne budżety niż budżet na refundację.

Agencja pragnie również zwrócić uwagę, iż rozwiązanie dotyczące upowszechnienia wśród pacjentów informacji o tańszych odpowiednikach, proponowane przez wnioskodawcę, jest już częściowo realizowane m.in. poprzez informacje zawarte na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia www.mz.gov.pl. Na powyższej stronie w Informatorze o Lekach http://bil.aptek.pl/servlet/bil/start świadczeniobiorca ma dostęp do informacji dotyczącej zamiany leku na tańszy odpowiednik. Ponadto informacja o zmianie rozporządzenia, o której jest również mowa w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy, nakładającej na farmaceutów obowiązek informowania pacjentów o możliwości nabycia tańszego odpowiednika leku, została szeroko rozpowszechniona przez media.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

13 czerwca 2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie stron internetowych zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – *dermatophagoides pteronyssinus, dermatophagoides farina*) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa:

- HAS – Haute Autorité de Santé – Francja;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence – Wielka Brytania;
- Department of Health – Wielka Brytania;
- NHSC – National Horizon Scanning Centre – Wielka Brytania;
- NHS – East Lancashire MMB – Wielka Brytania;
- NHS – Salford Royal – Wielka Brytania;
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination – Wielka Brytania;
- GMMMG – Greater Manchester Medicines Management Group – Wielka Brytania;
- NHS – Welsh Medicines – Walia;
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group – Walia;
- SMC – Scottish Medicines Consortium – Szkocja;
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia;
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Niemcy;
- INAMI – Institut national d'assurance maladie-invalidité – Belgia;
- KCE – Belgian Federal Health Care Knowledge Centre – Belgia;
- CVZ – College Voor Zorgverzekeringen – Holandia;
- Gezondheidsraad – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands – Holandia;
- SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency – Szwecja;
- DACEHTA – Danish Centre for Health Technology Assessment – Dania;
- DKMA – Danish Medicines Agency – Dania;
- SUKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv – Czechy;
- Ministry of Health and Long-Term Care – Kanada;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanada;
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality – USA;
- IECS – Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy – Argentyna;
- DECIT–CGATS – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia – Brazylia;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Australia;
- MSAC – Medical Services Advisory Committee – Australia;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee – Nowa Zelandia;
- HSAC – Health Services Assessment Collaboration – Nowa Zelandia.

Zastosowane słowo kluczowe: *Acarizax, dermatophagoieds.*

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje dotyczące wskazania określonego w niniejszym wniosku. We francuskiej rekomendacji (HAS 2017) pomimo pozytywnej opinii, wskazano, iż stosowanie leku u pacjentów z astmą przynosi niewielkie korzyści. W szwedzkiej rekomendacji zwrócono uwagę, iż stosowanie leku Acarizax jest efektywne kosztowo. Brak jest jednak danych dotyczących długotrwałych skutków stosowania immunoterapii podjęzykowej.

Tabela 35. Przegląd rekomendacji refundacyjnych dotyczących wyciągów alergenowych roztoczy kurzu domowego

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja	
		Decyzja	**Uwagi**
Francja	HAS 2017	pozytywna	**Wskazanie**: Leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat): • z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leczenia objawowego; • z astmą oskrzelową wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa. **Szczegóły**: Wydano pozytywną rekomendację w zakresie refundacji leku Acarizax. Niemniej Komisja wskazała na niewie kie korzyści ze stosowania leku u pacjentów z astmą alergiczną wywołaną alergią na roztocza kurzu domowego, niedostatecznie kontrolowaną wziewnymi kortykosteroidami i związaną z łagodnym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa. **Proponowany poziom refundacji: 15%**.
Szwecja	TLV 2016	pozytywna	**Wskazanie:** Leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat): • z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leczenia objawowego; • z astmą oskrzelową wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa. **Szczegóły:** TLV uznało, iż Acarizax powinien być refundowany. Wyniki przedstawionych analiz wskazują, iż terapia Acarizax jest tańsza niż stosowanie immunoterapii podskórnie (Alutard). Na podstawie porównania pośredniego wykazano, iż Acarizax i Alutard mają podobną skuteczność. Zaznaczono jednocześnie, iż istnieje niepewność w odniesieniu do długoterminowych skutków stosowania Acarizax.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Wnioskodawca przedstawił zestawienie dotyczące refundacji leku Acarizax w krajach członkowskich UE i EFTA.

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Refundowany w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	Nie
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Dania	70%	Refundowany w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Finlandia	100%	Refundowany w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	Nie
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Niemcy	100%	Refundowany w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Słowacja	85%	Refundowany w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	Nie
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Szwajcaria	85%	Refundowany w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	Nie
Szwecja^	100%	Refundowany w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.	Nie
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie

*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*[2]
^Wnioskodawca wskazał, iż lek w Szwecji nie znajduje się w obrocie, przy czy podał jego poziom refundacji i informację dotyczącą ograniczeń.

Według informacji przedstawionych we wniosku lek Acarizax jest obecnie refundowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym tylko w jednym kraju o zbliżonym do Polski PKB – Słowacja. Wnioskodawca wskazał jednocześnie, iż w Szwecji lek nie znajduje się w obrocie i nie podano jego ceny, ale podano informację dotyczącą poziomu refundacji i ograniczeń refundacji (w APD wnioskodawcy znajduje się informacja, iż lek ten jest refundowany w Szwecji).

Poziom refundacji leku Acarizax w 4 krajach (Szwecja, Niemcy, Finlandia i Austria) wynosi 100%. W 3 krajach poziom refundacji jest niższy i wynosi: 70% w Danii i 85% na Słowacji i w Szwajcarii. W żadnym kraju nie wprowadzono instrumentu dzielenia ryzyka. W 5 krajach minimalna cena zbytu netto leku jest niższa niż proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto. Jedynie w Danii cena zbytu netto jest nieznaczenie wyższa, ale też poziom refundacji jest najniższy.

[2] Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en) za „kraje o poziomie produktukrajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej" Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano 3 opinie ekspertów klinicznych w zakresie finansowania immunoterapii lekiem Acarizax we wnioskowanym wskazaniu. Dwóch ekspertów opowiedziało się za finansowaniem wnioskowanej technologii jako argumentu podając niższe koszty i wyższy komfort stosowania leku Acarizax w porównaniu z immunoterapią podskórną. Dr Sylwia Kołtan zaznaczyła, iż lek charakteryzuje się dużą skutecznością i dobrą tolerancją. Natomiast [redacted] w stanowisku własnym podkreślił, iż dostępne metaanalizy badań skuteczności immunoterapii podjęzykowej nie wykazują przewagi nad terapią iniekcyjną. Ekspert dodał również, iż nie ma przekonujących danych farmakoekonomicznych, wskazujących na korzyści płynące ze stosowania terapii podjęzykowej. [redacted] wymienił również ryzyko nadużyć, polegające na stosowaniu leku przez lekarzy bez specjalizacji w dziedzinie alergologii oraz bez właściwego ustalenia wskazań za pomocą właściwej diagnostyki i doświadczenia klinicznego. Ponadto ekspert jako negatywne konsekwencje stosowania terapii wymienił możliwość wystąpienia uogólnionej reakcji alergicznej u pacjenta w domu oraz trudności w kontroli *compliance*. Niestosowanie się przez pacjenta do zalecanego dawkowania leku może wpływać na zmniejszenie skuteczności immunoterapii przy wysokich kosztach.

Tabela 37. Opinie ekspertów w zakresie finansowania leku Acarizax

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Możliwości nadużyć/ nieprawidłowego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Negatywne konsekwencje stosowania ocenianej technologii
Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Collegium Medicum UMK	*Największą zaletą terapii z użyciem tabletki podjęzykowej jest oszczędność dla płatnika. W badaniach przedstawionych przez Rønborg S and al. w J Med. Econ. 2016;19(8):735-41 wykazano jednoznacznie, że terapia domowa z użyciem tabletki podjęzykowej jest tańsza dla jednego pacjenta o 705 euro. Jeśli uwzględni się koszty pośrednie – ta korzyść jest jeszcze większa.* *Dla pacjenta ważne jest także, że lek może być podawany podjęzykowo i poza pierwszym podaniem, leczenie może być realizowane w warunkach domowych. Dodatkowo ma udowodnioną skuteczność i jest dobrze tolerowana.*	Brak argumentów.	*Zdecydowanie popieram koncepcję przejścia z terapii podskórnej na podjęzykową, możliwą do realizacji w warunkach domowych, zwłaszcza że udowodniono dużą skuteczność preparatu i jego dobrą tolerancję. Nie chodzi tu wyłącznie o fakt, że ta procedura jest tańsza, ale przede wszystkim o to, że zwiększa komfort chorego, poprzez możliwość prowadzenia terapii domowej. Współcześnie jakość życia chorych i jej poprawa dzięki leczeniu jest niezwykle ważnym aspektem opieki medycznej. To stanowisko przedstawiam nie tylko jako lekarz, ale również pacjent, chorujący na alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek, z potwierdzonym uczuleniem na roztocza kurzu domowego.*	*Immunoterapia podskórna, która musi być realizowana w warunkach poradni, pod nadzorem personelu medycznego. Skuteczność obu metod immunoterapii jest porównywalna. Tak więc korzystne zarówno dla systemu opieki zdrowotnej, jak i dla pacjentów jest przejście na immunoterapię podjęzykową.*	*Nie wydaje mi się, aby istniało takie zagrożenie.*	*Nie widzę takich.*
Prof. dr hab. n. med.Bernard Panaszek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 we Wrocławiu	*Całoroczne objawy alergicznego nieżytu nosa spowodowanego przez roztocze kurzu domowego, współwystępowanie z astmą oskrzelową, pozytywny wpływ kontroli nieżytu nosa na kontrolę astmy oskrzelowej, co jest zgodne z wytycznymi GINA 2017.*	Brak argumentów.	*Duże bezpieczeństwo stosowania tej formy swoistej immunoterapii alergenowej, duży komfort stosowania tabletek podjęzykowych (oszczędność czasu pacjentów, brak konieczności wizyty lekarskiej do podania kolejnej dawki szczepionki), niższe koszty w porównaniu z*	*Terapia podjęzykowa – brak obecnie postaci tabletkowej szczepionki, terapia iniekcyjna – większa liczba działań ubocznych.*	*Nie widzę możliwości nadużyć.*	*Negatywne konsekwencje to wyłącznie działania uboczne, które w proponowanej technologii są porównywalne z inną technologią podjęzykową, a występują w mniejszej liczbie niż w terapii iniekcyjnej.*

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Możliwości nadużyć/ nieprawidłowego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Negatywne konsekwencje stosowania ocenianej technologii
			immunoterapią iniekcyjną.			
[redacted]	Brak odpowiedzi.	Brak odpowiedzi.	*Dostępne metaanalizy badań skuteczności immunoterapii alergenowej (AIT) podanej na drodze podjęzykowej nie wykazują przewagi nad obecnie powszechnie stosowanym i finansowanym ze środków publicznych lekiem referencyjnym tj. AIT na drodze iniekcyjnej w tym samym wskazaniu u osób uczulonych na roztocze kurzu domowego.* *Nie ma także przekonujących danych farmakoekonomicznych, wskazujących na korzyści wynikające ze stosowania preparatów podawanych na drodze podjęzykowej.*	*Refundacja procedur przez NFZ; zwiększone limity.*	*Zastosowanie przez lekarzy bez specjalizacji w dziedzinie alergologii bez właściwego ustalenia wskazań za pomocą właściwej diagnostyki i doświadczenia klinicznego.*	*J.w. oraz brak właściwej kontroli pacjentów.* *1.Leczenie stosowane w domu przy możliwości wystąpienia uogólnionej reakcji alergicznej.* *2. Trudny do kontroli compliance – może zmniejszać skuteczność przy wysokich kosztach.*

11.2. **Opinie organizacji reprezentujących pacjentów**

W procesie przygotowywania Analizy nie zwrócono się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.04.2017 r., znak PLR.4600.293.2017.4.IS (data wpływu do AOTMiT 19.04.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2016 r. poz. 1536 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina*), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 sztuk, kod EAN 5909991257521.

Zgodnie z wnioskiem w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej preparat Acarizax miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu: do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
- astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta.

Wnioskowanym poziomem odpłatności jest ryczałt, co jest zgodne z zapisami art. 14 ust.1 ustawy o refundacji oraz praktyką Ministerstwa Zdrowia w zakresie wyznaczania poziomu odpłatności leków z tej grupy.

Wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie preparatu Acarizax do istniejącej grupy limitowej 214.2, Alergeny kurzu domowego – produkty do leczenia podtrzymującego.

Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa (AR) to zapalenie błony śluzowej nosa w wyniku alergii zależnej od IgE. Wg badania Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP), częstość występowania AR w populacji osób dorosłych wynosi 21% (do 44. r.ż.). Zalecenia ogólne dotyczące leczenia AR obejmują unikanie ekspozycji na alergeny odpowiedzialne za objawy, płukanie nosa lub rozpylanie w nosie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej oraz leczenie farmakologiczne. Celem leczenia AR jest zmniejszenie objawów i poprawa jakości życia pacjentów. Leczenie objawowe polega na podawaniu następujących grup leków: glikokortykosteroidy donosowe/doustne, leki przeciwhistaminowe doustne/donosowe/stosowane dospojówkowo, leki przeciwleukotrienowe, kromony, leki przeciwcholinergiczne.

Astma, to przewlekła choroba zapalna górnych dróg oddechowych. Głównymi objawami są napady świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu. Astma alergiczna, to typ choroby, wyróżniony względem czynników etiologicznych. Wg badania ECAP częstość występowania astmy w populacji dorosłych wynosi 9%. Śmiertelność w Polsce jest szacowana na od 5 do 10 tys. chorych. W leczeniu astmy stosuje się następujące grupy leków: krótko działające β-2-mimetyki (SABA), długo działające β-2-mimetyki (LABA),glikokortykosteroidy, leki przeciwleukotrienowe, teofilinę

Ponadto jedną z opcji terapeutycznych w obydwu wskazaniach jest również swoista immunoterapia alergenowa.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako główny komparator dla preparatu Acarizax w niniejszej analizie wskazał produkt Novo-Helisen Depot, który stanowi jeden z dwóch refundowanych obecnie preparatów stosowanych w ramach podskórnej immunoterapii alergenowej. Preparat Phostal, ze względu na ostatnie problemy z dostępnością na rynku polskim, nie został uwzględniony przez wnioskodawcę jako aktualna praktyka medyczna. Analitycy Agencji odnaleźli jednak informację producenta o dostępności tego produktu na rynku od lutego 2017 r., w związku z czym wezwali wnioskodawcę do uzupełnienia analizy. W odpowiedzi, wnioskodawca uwzględnił ten lek w analizie ekonomicznej. Ponadto, jako dodatkowy komparator wnioskodawca wskazał leczenie

objawowe astmy i alergicznego nieżytu nosa. Należy zwrócić uwagę, że część pacjentów ze wskazaniem do stosowania SCIT nie decyduje się na terapię ze względu na związane z nią niedogodności, m.in. częste wizyty u lekarza specjalisty. W związku z tym, w przypadku tej populacji pacjentów właściwym komparatorem jest farmakoterapia objawowa. Stąd oba wskazane komparatory powinny być traktowane równorzędnie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu systematycznego, wnioskodawca nie zidentyfikował badań porównujących Acarizax z lekiem Novo-Helisen Depot, obranym jako komparator główny. Nie zidentyfikowano również badań typu head to head z preparatem Phostal. Wyniki analiz odnoszą się w głównej mierze do porównania ocenianej interwencji vs PLC. W badaniach MERIT, P001, Okubo 2016 dotyczących skuteczności leku Acarizax w alergicznym nieżycie nosa z lub bez współtowarzyszącej astmy wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Acarizax wpływała na istotne statystycznie zmniejszenie: zużycia leków antyalergicznych i nasilenia objawów AR (łącznie) – TCRS), nasilenia objawów AR – DSS, zużycia leków i nasilenia objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek (łącznie) – TCS, nasilenia AR z zapaleniem spojówek, nasilenia AR z zapaleniem spojówek ocenianego w skali VAS, nasilenia objawów astmy, problemów ze snem, objawów ze strony nosa. W badaniach stwierdzono również istotne statystycznie zwiększenie szansy na dzień wolny od objawów. W badaniu Okubo 2016 wykazano jednak, że szansa wystąpienia dni z ciężkimi objawami jest większa w grupie przyjmującej Acarizax niż w grupie kontrolnej, co świadczy na niekorzyść ocenianej interwencji. W badaniu MITRA oceniającym skuteczność leku Acarizax vs PLC w astmie alergicznej i współtowarzyszącym alergicznym nieżycie nosa wykazano IS wyniki na korzyść interwencji w zakresie czterech punktów końcowych: czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy, czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z nocnymi wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy, czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA, czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc. IS wynik na niekorzyść interwencji uzyskano dla punktu końcowego: czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy. Dla punktów końcowych z badania Mungan 1999 odnoszących się do skuteczności komparatora – Phostal vs PLC (nasilenie objawów astmy, nasilenie objawów AR oraz zużycie leków przeciwalergicznych) uzyskano IS wyniki na korzyść tego komparatora.

Badania włączone do AKL wnioskodawcy charakteryzują się kilkoma ograniczeniami dotyczącymi: braku informacji na temat ekspozycji pacjentów na alergeny roztoczy kurzu domowego, braku wykluczenia pacjentów z badania ze względu na współwystępowanie innych alergii, niepewności związanej z przeprowadzeniem utajnienia lub brakiem utajnienia reguły alokacji w badaniach, braku homogeniczności wieku populacji w badaniach i wnioskowanej. Wątpliwości budzi też optymalność stosowanej terapii objawowej. Wnioskowanie dotyczące skuteczności komparatora – produktu leczniczego Phostal opiera się natomiast na badaniu przeprowadzonym na małej próbie pacjentów, co może mieć znaczny wpływ na uzyskane wyniki.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach MERIT, P001 oraz Okubo 2016 porównano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Acarizax względem terapii standardowej w połączeniu z placebo w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Natomiast w badaniu MITRA oceniono bezpieczeństwo wnioskowanej technologii względem placebo u pacjentów z astmą z towarzyszącym nieżytem nosa. W powyższych badaniach wykazano istotne statystycznie wyniki wskazujące na wzrost częstości zdarzeń niepożądanych tj.: dowolne zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z leczeniem (łagodne i umiarkowane) i zdarzenia występujące podczas leczenia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Metaanaliza wyników badań MERIT i P001 wykazała IS różnicę w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem), przerwania leczenia ogółem i z powodu AE. U pacjentów leczonych wnioskowanym lekiem częściej dochodziło do świądu i obrzęku okolic jamy ustnej.

Na stronach FDA, EMA oraz URPL nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Acarizax. Natomiast zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie WHO do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych leku Acarizax należą: duszności, dyskomfort w klatce piersiowej, pokrzywka, reakcje anafilaktyczne.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono trzy komparatory dla wnioskowanej interwencji. Opłacalność stosowania preparatu Acarizax w porównaniu z refundowanymi SCIT (Novo-Helisen Depot, Phostal) została oceniona za pomocą techniki minimalizacji kosztów, natomiast analizę kosztów użyteczności dla dwóch populacji: pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i astmą oraz pacjentów z alergicznym nieżytem nosa, przeprowadzono dla porównania Acarizax vs leczenie objawowe (ST). Wyniki analizy CMA, niezależnie od przyjętej perspektywy i uwzględnienia mechanizmy podziału ryzyka, wskazują, że Acarizax jest technologią bardziej opłacalną niż Novo-Helisen Depot oraz droższą niż produkt Phostal. Cena zbytu netto, przy której koszt inkrementalny preparatu Acarizax wynosi zero złotych względem preparatu Phostal wynosi

z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Uwzględnienie RSS nie wpływa na te oszacowania, a obydwie wartości są niższe od zaproponowanej CZN. W porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot, CZN, dla której koszty inkrementalne obydwu interwencji są równe zero złotych, wyznaczono jedynie z perspektywy wspólnej, ze względu na fakt, że wnioskodawca proponuje dołączenie preparatu Acarizax do grupy limitowej, w której poziom limitu wyznacza Novo-Helisen Depot, co oznacza, że wzrost CZN produktu Acarizax nie spowoduje wzrostu kosztów z perspektywy płatnika publicznego. Cena ta wynosi [redacted] i jest wyższa od zaproponowanej. Najwyższe koszty po stronie komparatorów w przedstawionym modelu wiążą się z każdorazowym podaniem leku podczas wizyty u lekarza specjalisty oraz uwzględnieniem kosztów podróży pacjenta z miejsca zamieszkania do poradni alergologicznej w perspektywie wspólnej. Koszty leku w obydwu przypadkach są zdecydowanie wyższe po stronie preparatu Acarizax. Głównym ograniczeniem analizy jest przyjęcie założenia o porównywalnej skuteczności wnioskowanej technologii i SCIT, pomimo braku badań RCT bezpośrednio porównujących te interwencje. Ponadto wątpliwości analityków Agencji budzi przyjęcie założenia, że terapia preparatem Acarizax trwa 3 lata, natomiast okres leczenia za pomocą SCIT – 5 lat, co nie jest zgodne z ChPL poszczególnych leków i ma znaczący wpływ na wyniki. Skrócenie w ramach analizy wrażliwości terapii SCIT do 3 lat powoduje, że preparat Acarizax staje się nieopłacalny w porównaniu z Novo-Helisen Depot. Dużą niepewnością obarczone jest również założenie o średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni alergologicznej na poziomie 40 km. Wg analityków Agencji, parametr ten może być przeszacowany. Analiza wrażliwości wykazała, że przyjęcie wartości skrajnych kosztów ponoszonych z tego tytułu przez pacjenta prowadzi do uzyskania minimalnych i maksymalnych wartości kosztów inkrementalnych z perspektywy wspólnej. Dla porównania Acarizax vs Novo-Helisen Depot koszty inkrementalne w wariancie minimalnym (maksymalny koszt transportu) wynoszą [redacted] bez RSS oraz [redacted] z RSS, a w wariancie maksymalnym (minimalny koszt transportu) [redacted] bez RSS i [redacted] z RSS. Dla porównania Acarizax vs Phostal koszty inkrementalne kształtują się wtedy odpowiednio: [redacted] bez RSS, [redacted] z RSS oraz [redacted] bez RSS i [redacted] z RSS. Analitycy Agencji zwrócili również uwagę na niespójność w naliczaniu kosztów po stronie wnioskowanej interwencji i komparatora w przypadku uwzględnienia współczynnika *compliance*, która prowadzi do zaniżenia kosztów preparatu Acarizax.

Wyniki analizy CUA wykazały, że dla obu wskazań preparat Acarizax jest interwencją droższą i skuteczniejszą od leczenia objawowego. Uzyskane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. W przypadku wskazania AA + AR ICUR wyniósł 21 050 PLN ([redacted] z RSS) z perspektywy NFZ oraz 39 394 PLN ([redacted] z RSS) z perspektywy wspólnej. Natomiast dla wskazania AR uzyskano następujące wartości: 20 960 PLN ([redacted] z RSS) z perspektywy płatnika publicznego oraz 39 833 PLN ([redacted] z RSS) z perspektywy wspólnej. Wg analityków Agencji do głównych ograniczeń tych analiz należy nieuwzględnienie kosztów leczenia powikłań, wynikających ze zdarzeń niepożądanych oraz brak możliwości weryfikacji zaimplementowanych danych. Należy również wskazać, że obydwa modele opierają się na wynikach badań RCT, w których ograniczano ilość i rodzaj stosowanych leków w ramach farmakoterapii objawowej, co może się przekładać na zaniżenie przyjętych wartości użyteczności po stronie komparatora.

Ponadto, należy zwrócić uwagę na niespójności występujące między poszczególnymi modelami w zakresie sposobu realizacji wizyt związanych z podaniem leku w analizach CUA oraz okresu rozpoczęcia dyskontowania w analizie CMA i CUA.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona z perspektywy NFZ i wspólnej oraz dodatkowo z perspektywy społecznej. W analizie przyjęto 3 letni horyzont czasowy. Podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wpłynie na wzrost kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej. W perspektywie NFZ wzrost wydatków mieści się w zakresie od ok. 0,5 do 1,6 mln PLN, natomiast w perspektywie wspólnej od ok. 0,5 do 2 mln PLN. Na wzrost kosztów w perspektywie wspólnej wpływa m.in. przyjęcie kosztów transportu pacjenta do i z poradni na średnią odległość 80 km.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy cechuje się licznymi ograniczeniami, wśród których na szczególną uwagę zasługuje brak uwzględnienia w oszacowaniach populacji pacjentów, którzy w przypadku braku refundacji SLIT, z przyczyn ekonomicznych lub klinicznych, nie mogliby stosować immunoterapii. Również założenia dotyczące przejęcia rynku cechują się dużą niepewnością ze względu na przeprowadzenie oszacowań na podstawie danych dla produktu Oralair, który miał być refundowany na innych zasadach niż planowane dla obecnie ocenianego leku (nowa grupa limitowa, odpłatność ryczałtowa).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyszukiwaniu wykonanym przez Agencję, odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne francuską (2017 r.) i szwedzką (2016 r.), odnoszące się do ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach. Obie rekomendacje były pozytywne. Rekomendacja francuska wskazuje jednak na niewielkie korzyści ze stosowania leku u pacjentów z astmą, natomiast szwedzka zwraca uwagę na brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności preparatu Acarizax.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Calderon 2013	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.
Chelladurai 2013	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.
Demoly P_2016	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. 2016 Feb;137(2):444-451e2
Frati 2014	Frati F. Why are direct comparisons of subcutaneous and sublingual immunotherapy so rare? . J Allergy Clin Immunol 2014; 133 (3):936.
NCT01454544	NCT01454544 protokół badania opublikowany na clinicaltrials.gov, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01454544
NCT01433523	NCT01433523, protokół badania opublikowany na clinicaltrials.gov, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01433523
Mungan 1999	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.
Nolte 2016	Nolte H, Maloney J, Nelson HS, Bernstein DI, Lu S, Li Z, Kaur A, Zieglmayer P, Zieglmayer 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.e6
Nolte 2016	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.
Okubo 2016	Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D, Konno A. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun;139(6):1840-1848.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.043.
Virchow 2016	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.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAAI/ACAAI 2008	Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CC, Schuller D, Spector SL, Tilles SA; Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy; Asthma & Immunology; American College of Allergy; Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol. 2008 Aug;122(2 Suppl):S1-84.
AAO 2015	Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, Ishman SL, Krouse HJ, Malekzadeh S, Mims JW, Omole FS, Reddy WD, Wallace DV, Walsh SA, Warren BE, Wilson MN, Nnacheta LC. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Feb;152(1 Suppl):S1-S43.
ARIA 2008	J. Bousquet, N. Khaltaev, A.A. Cruz, J.et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update, Allergy, 2008; 63 (suppl. 86): 8-160.
BTS 2016	Pinnock H, Adlem L, Gaskin S, et al., British guideline on the management of asthma , British Thoracic Society, September 2016
EAACI 2013	Cezmi A. Akdis, Loana Agache, Global Atlas of Asthma, European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2013
ERS/ATS 2013	Kian Fan Chung, Sally E Wenzel, Jan L Brozek, et al. , International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma , European Respiratory Society, December 12, 2013
GINA 2017	Soren Pedersen, Helen K Reddel, Global Strategy For Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma , 2017
HAS	Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania Acarizax https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15325_ACARIZAX_PIC_INS_Avis3_CT15325.pdf (13 czerwca 2017)
IPCRG 2006	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

KLRP 2012	Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Wyd. Aktis, Łódź 2012.
NIH 2007	Denise Dougherty, Nancy Sander, Michael Schatz, et al., Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, National Heart, Lung, and Blood Institute , 2007
NZGG 2016	Richard Beasley, Robert J Hancox, Matire Harwood , et al., Asthma and Respiratory Foundation NZ adult asthma guidelines: a quick reference guide , NZMJ 18 November 2016
TLV	Rekomendacja finansowa TLV w sprawie finansowania Acarizax (13 czerwca 2017) https://www.tlv.se/Upload/Beslut_2016/bes160520-acarizax.pdf
Analiza ekonomiczna	
Hahn-Pedersen 216	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
Jutel 2005	Jutel M, Kowalski M, Kruszewski M, Rogala B, Bręborowicz A. Standardy w alergologii. Swoista immunoterapia alergenowa. Przegl Alergol 2005;2;43-49.
Mazalova 2016	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
Rønborg 2016	Rønborg S, Johnsen CR, Theilgaard S, Winther A, Hahn-Pedersen J, Andreasen JN, Olsen J. Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark. J Med Econ. 2016 Aug;19(8):735-41.
Ronborg	Ronborg S, Johnsen CR, Theilgaard S, Winther A, Hahn-Pedersen J, Andreasen JN, Olsen J. Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark. J Med Econ. 2016 Aug;19(8):735-41.
Analiza wpływu na budżet	
Górka 2012	Górka A., Analizy rynkowe immunoterapii swoistej – wnisoki dla alergologa, Alergia, 2012, 1: 45-46
Kotarba-Kończugowska 2014	Kotarba-Kończugowska M., JA PACJENT! Perspektywa Organizacji Pacjenckich na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce, Raport, Warszawa 2014
Kurzyca – strona internetowa	http://poradnia-alergologiczna.pl/alergologia/odczulanie-w-poradni.html
Pozostałe publikacje	
ChPL Encorton	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Encorton
ChPL Novo Helidsen Depot	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Novo Helidsen Depot
ChPL Phostal	Charakterystyka Produktu Leczniczego – Phostal
AOTMiT-OT-4350-20/2015	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Oralair (wyciąg alergenów z pyłków traw) we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby". Analiza weryfikacyjna. 27 sierpień 2015 r.
AOTM-OT-4350-40/2014	Wniosek o objęcie refundacją leku Fostex Nexthaler (beklometazon i formoterol) we wskazaniu: astma. Analiza weryf kacyjna. 28 listopada 2014 r.
OT.4350.6.2016	Wniosek o objęcie refundacją leku Metmin (furoinian mometazonu) we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Analiza weryfikacyjna. 04.06.2016 r.

14. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego ACARIZAX w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego, [redacted], Kraków 2017;

Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego ACARIZAX w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego [redacted]., Kraków, 2017;

Zał. 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego ACARIZAX w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego, [redacted], Kraków, 2017;

Zał. 4. Analiza Racjonalizacyjna dla produktu leczniczego Acarizax w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego. [redacted]

Zał. 5. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego ACARIZAX w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego [redacted], Kraków, 1.06.2017 r.;

Zał. 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Acarizax w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT, znak OT.4350.9.2017.AKR.3, Kraków, 1.06.2017 r.

Siła zaleceń

Siła zaleceń wg BTS 2016

Siła dowodów	
1^{++}	Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne RCT, RCT z bardzo małym prawdopodobieństwem błędów systematycznych
1^{+}	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z małym prawdopodobieństwem błędów systematycznych
1^{-}	Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim prawdopodobieństwem błędów systematycznych
2^{++}	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kontrolnych lub kohortowych. Wysokiej jakości badania kontrolne lub badania kohortowe z bardzo niskim prawdopodobieństwem błędów systematycznych i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowego
2^{+}	Dobrze przeprowadzone badania obserwacyjne I kohortowe z niskim ryzykiem zakłóceń i błędów systematycznych i średnim prawdopodobieństwem związku przyczynowego
2^{-}	Badania obserwacyjne lub kohortowe z wysokim ryzykiem zakłóceń i błędów systematycznych i znaczącym ryzykiem braku związku przyczynowego
3	Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków
4	Opinie ekspertów
Siła rekomendacji	
A	Przynajmniej 1 metaanaliza, przegląd systematyczny RCT oceniany na 1++ i który można bezpośrednio odnieść do populacji docelowej, lub zbiór dowodów w postaci badań ocenionych na 1+, które można odnieść bezpośrednio do docelowej populacji, i która odznacza się spójnością wyników
B	Zbiór dowodów w postaci badań ocenianych na 2++, które bezpośrednio można odnieść do docelowej populacji, i które prezentują spójność wyników lub ekstrapolowane wyn ki z badań ocenianych na 1++ lub 1+
C	Zbiór dowodów w postaci badań ocenianych na 2+ które bezpośrednio można odnieść do docelowej populacji, i które prezentują spójność wyników lub ekstrapolowane wyn ki z badań ocenianych na 2++
D	Dowody poziomu 3 lub 4 lub ekstrapolowane wyniki z badań ocenianych na 2+

GINA 2017

Poziom dowodów	Źródło dowodów	Definicja
A	RCT i metaanalizy. Duża ilość dowodów	Dowody pochodzą z prawidłowo zaprojektowanych RCT i metaanaliz, które dostarczają spójnych dowodów w populacji, której dotyczy rekomendacja.
B	RCT i metaanaliza. Limitowane źródło danych	Dowody pochodzą z badań interwencyjnych obejmujących mało liczebną populację, analiz post hoc w podgrupach pochodzących z RCT lub metaanaliz pochodzących z takich RCT.
C	Nierandomizowane badania. Badania obserwacyjne	Dowody pochodzą z niekontrolowanych, nierandomizowanych badań lub badań obserwacyjnych.
D	Konsensus panelu ekspertów	Kategoria ta jest stosowana w przypadku gdy wydanie rekomendacji wydaje się zasadne, jednak brak jest wartościowych źródeł literaturowych, które pozwoliłyby nadać rekomendacji siłę A, B lub C. Konsensus panelu ekspertów oparty jest na doświadczeniu klinicznym i wiedzy, która nie spełnia kryteriów kwalifikacji do powyższych trzech kategorii.

Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W związku z obowiązującymi od sierpnia 2016 roku wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych.

Analiza kliniczna:

- populacja w części badań klinicznych nie w pełni odpowiada populacji docelowej z wniosku,
- w dyskusji nie przedstawiono rezultatów innych analiz dotyczących tego samego problemu i na ich tle nie omówiono uzyskanych wyników, z podaniem uzasadnienia występujących różnic.

Analiza ekonomiczna:

- wskazane przez wnioskodawcę dane źródłowe nie pozwalają na weryfikację zastosowanych w modelach CUA wartości użyteczności,
- wnioskodawca nie zaprezentował wyników analizy wrażliwości dla CUA,
- w ramach analizy CUA nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości i nie przedstawiono argumentacji dla jej pominięcia,
- nie przedstawiono i nie oceniono danych o efektywności eksperymentalnej.

Analiza wpływu na budżet:

- w AWB nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku;
- oszacowania populacji docelowej obarczone są dużą niepewnością, ze względu na brak uwzględnienia pacjentów dotychczas nieleczonych, którzy nie akceptują SCIT oraz nie stosują SLIT z uwagi na wysokie koszty;
- oszacowania kosztów obejmujące zakres przejęcia rynku przez Acarizax na podstawie analizy przygotowanej dla leku Oralair nie zostały wystarczająco uzasadnione.