



Rekomendacja nr 42/2017

z dnia 13 lipca 2017r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., we wskazaniu: 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.

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia rekomendacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., we wskazaniu: 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.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax we wnioskowanym wskazaniu.

Główną przesłanką za negatywną rekomendacją Prezesa Agencji jest fakt, że przedstawione analizy charakteryzują się niską wiarygodnością i wieloma ograniczeniami.

Analiza kliniczna nie zawiera badań, które pozwalają na przeprowadzenie porównania wnioskowanej technologii z obecnie dostępnymi komparatorami. Odnosząc się do oceny efektywności klinicznej leku Acarizax w porównaniu z immunoterapią alergenową, dla wskazania alergiczny nieżyt nosa nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych w formie badań randomizowanych, zaś dla stosowania ww. interwencji w astmie nie było możliwe porównanie wyników badań. Włączone do przeglądu badania pozwalają jedynie na porównanie leku Acarizax z leczeniem objawowym. Pomimo wykazania w badaniach wyższości wnioskowanej technologii nad leczeniem objawowym, należy mieć na uwadze, że stosowane w ramach prób klinicznych preparaty nie odpowiadają w całości dostępnym na rynku polskim opcjom terapeutycznym w zakresie ww. leczenia. Zatem wnioskowanie w zakresie wyższej skuteczności preparatu Acarizax nad dostępnym w praktyce klinicznej leczeniem objawowym obarczone jest niepewnością.

Ponadto włączone do analizy badania obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, zaś w badaniach nie podano informacji, czy w okresie leczenia pacjenci byli ekspozowani na czynnik wywołujący relacje alergiczne (alergeny kurzu domowego), co może zaburzać uzyskane wyniki. Podkreślenia wymaga także fakt, że przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje, że lek Acarizax charakteryzuje gorszy profil bezpieczeństwa niż leczenie objawowe. Biorąc powyższe pod uwagę, brak jest możliwości stwierdzenia, że stosowanie preparatu związane jest z przewagą korzyści zdrowotnych nad ryzykiem działań niepożądanych.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów względem refundowanych komparatorów oraz analizę kosztów użyteczności względem leczenia objawowego. Wyniki analizy wskazują, że względem preparatu Novo-Helisen Depot wnioskowana technologia jest tańsza, zaś droższa względem preparatu Phostal. Natomiast w stosunku do leczenia objawowego wnioskowana technologia okazała się droższa i skuteczniejsza.

Niemniej jednak analiza ekonomiczna zawiera wiele ograniczeń. Podstawową wątpliwość budzi przyjęcie założenia o podobnej skuteczności preparatu Acarizax oraz preparatów Novo-Helisen Depot oraz Phostal, przy braku przesłanek klinicznych. Ponadto w ramach analizy minimalizacji kosztów niejasne jest przyjęcie różnych okresów leczenia danymi preparatami.

Natomiast w zakresie analizy kosztów-użyteczności podstawowym ograniczeniem jest nieuwzględnienie kosztów leczenia powikłań oraz przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego, który nie pozwala na ocenę utrzymywania się efektu leczniczego w czasie oraz generowanych w związku z tym kosztów.

Przedstawiona analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w granicach 0,47-2,05 mln PLN w 3 letnim okresie refundacji (w zależności od przyjętej perspektywy i uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka). Brak jest uzasadnienia przyjęcia odmiennego niż w danych źródłowych poziom kontynuacji terapii oraz niepewności związanych z obliczeniem kosztów transportu pacjenta oraz założeń dotyczących przejęcia rynku.

Należy przy tym mieć na uwadze, że w przypadku pacjentów, którzy z powodów klinicznych nie mogą stosować immunoterapii podskórnej lub preferują terapię w formie doustnej brak jest argumentów ekonomicznych do objęcia preparatu Acarizax refundacją. Porównując roczny koszt stosowania terapii doustnej (w formie kropli) nier refundowanym preparatem Staloral do rocznego kosztu terapią preparatem Acarizax otrzymana różnica wskazuje, że roczne wydatki pacjenta mogą być mniejsze o ok. 300 zł (2 210 PLN vs 1 914 PLN, compliance dla Acarizax = 80%). Jednocześnie wzrastają jednak wydatki po stronie płatnika publicznego. Uzyskane wyniki wynikają przede wszystkim z faktu, że wnioskowany lek miałby być refundowany w ramach wspólnej grupy limitowej, dla której nie stanowiłby podstawy limitu, zatem pacjent zobowiązany będzie do pokrycia kosztów różnicy pomiędzy ceną leku a limitem finansowania ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., cena zbytu netto: ████████ PLN we wskazaniu: 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.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z odpłatnością dla pacjenta: ryczałt, w ramach istniejącej grupy limitowej (214.2, Alergeny kurzu domowego – produkty do leczenia podtrzymującego). Wniosek zawiera instrument podziału ryzyka.

Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa

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

Podział AR można przeprowadzić ze względu na:

- a) czas trwania objawów:
 - okresowy – trwający < 4 dni w tygodniu lub < 4 tyg.,
 - przewlekły – trwający > 4 dni w tygodniu i > 4 tyg.
- b) 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.
- c) alergen wywołujący objawy:
 - sezonowy (okresowy) – wywołany przez alergeny sezonowe,
 - całoroczny (przewlekły) – wywołany przez alergeny obecne przez cały rok.

Astma

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:

- etiologię: alergiczną (astma alergiczna, AA), niealergiczną;
- stopień kontroli choroby – istotny przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych,
- ciężkość choroby.

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.

Według 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.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i alergicznego astmy oskrzelowej zaleca się przede wszystkim stosowanie immunoterapii alergenowej.

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.

Leki refundowane stosowane w leczeniu objawowym alergicznego nieżyty 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).

W ramach analiz wnioskodawca wskazał jako główny komparator preparat Novo-Helisen Depot, zaś jako komparator dodatkowy leczenie objawowe. W ramach wyboru komparatora wnioskodawca nie wskazał preparatu Phostal, uzasadniając to jego niewielką dostępnością. Niemniej jednak w ocenie Agencji produkt ten również może stanowić terapię alternatywną dla wnioskowanej. Należy także wskazać, że w ramach wyszukiwania dowodów naukowych wnioskodawca zdecydował o włączeniu danych dotyczących efektywności klinicznej dla leku Phostal w sytuacji braku badań klinicznych dla Novo Helisen Depot. Ponadto zdaniem Agencji leczenie objawowe powinno stanowić, obok SCIT, główny komparator dla terapii lekiem Acarizax.

Warto także wskazać, że do nier refundowanych produktów leczniczych dostępnych w Polsce należą następujące leki stosowane podjęzykowo: Staloral , Staloral 300, Novo-Helisen Oral oraz podskórnie: Alutard SQ i Purethal 50%/50%.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Acarizax, wnioskowany lek 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. dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem vedotin (ang. 3BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem vedotin.

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniami rejestracyjnymi.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności

zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy skuteczności Acarizax włączono:

- 4 badania porównujące Acarizax vs. leczenie objawowe – MERIT, P001, MITRA, Okubo 2016,
- 1 badanie porównujące Phostal vs. leczenie objawowe – Mungan 1999

Liczba pacjentów włączonych do badań wynosiła 21-1482 osób, zaś okres obserwacji od 48 tygodni do 13-18 miesięcy. Zgodnie ze skalą Cochrane w badaniu Mungan 1999 wskazano wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego ze względu na brak podwójnego zaślepienia. W pozostałych badaniach ryzyko wystąpienia błędu określono jako niskie lub nieznanne.

Skuteczność kliniczna

Acarizax vs Phostal – alergiczny nieżyt nosa

Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa umożliwiającym porównanie tych preparatów. Tym samym brak jest jakichkolwiek danych klinicznych umożliwiającym porównanie skuteczności obu preparatów w tym wskazaniu.

Acarizax vs Phostal (porównanie pośrednie) – astma

Do porównania pośredniego włączono badania MITRA oraz Mungan 1999. Wnioskodawca zestawiał wyniki z obu badań dla punktów 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, w ocenie Agencji wykonanie porównania pośredniego nie powinno mieć miejsca przy takim poziomie heterogeniczności danych, gdyż rodzi ryzyko błędnej interpretacji wyników. Tym samym odstąpiono od prezentacji wyników zestawienia wnioskodawcy.

Acarizax vs leczenie objawowe – alergiczny nieżyt nosa

Metaanaliza włączonych do analizy badań MERIT, P001 wskazuje na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- Poprawę jakości życia wg kwestionariusza RQLQ[S] (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities) MD (różnica średnich, ang. mean difference) (95% CI)= -0,24 (-0,35; -0,12)
- Zmniejszenie zużycia leków antyalergicznym i nasilenia objawów AR (łącznie) (TCRS), MD (95% CI)= -0,96 (-1,28; -0,64)
- Zmniejszenie nasilenia objawów AR (DSS) MD (95% CI)= -0,63 (-0,85; -0,41)
- Zmniejszenie zużycia leków i nasilenia objawów AR i alergicznego zapalenia spojówek (łącznie) (TCS), MD (95% CI)= -1,25 (-1,70; -0,80)

Ponadto w badaniach raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej w zakresie:

- Badanie OKUBO 2016:
 - Zmniejszenie zużycia leków antyalergicznym i nasilenia objawów AR (łącznie) (TCRS), MD (95% CI)= 0,34 (0,13; 0,55)
 - Zmniejszenie nasilenia objawów AR (DSS), MD (95% CI)= 0,87 (0,43; 1,32)

- Zmniejszenia nasilenia objawów alergicznego zapalenia spojówek, MD (95% CI)= 0,29 (0,10; 0,47)
- Zmniejszenie zużycia leków i nasilenie objawów zapalenia spojówek oceniane łącznie, MD (95% CI)= 0,03 (0,00; 0,05)
- 46% większej szansy wystąpienia dni wolnych od objawów, OR (iloraz szans, ang. odds ratio) (95% CI)= 1,46 (1,02; 2,10)
- Badanie MERIT:
 - Zmniejszenie nasilenia AR z zapaleniem spojówek, MD (95% CI)= -0,68 (-1,17; -0,19)
 - Zmniejszenia problemów ze snem, MD (95% CI)= -0,25
 - Zmniejszenia objawów ze strony nosa, MD(95% CI)= -0,19
 - Ponad 2-krotnego większej szansy wystąpienia dni wolnych od objawów, OR (95% CI)= 2,28 (1,28; 4,07)
- Badanie P001:
 - Zmniejszenie nasilenia AR z zapaleniem spojówek oceniane w skali VAS (wizualna skala analogowa, ang. visual analogue scale), Różnica względna (95% CI)= 16% (8%; 23%)
 - Zmniejszenie nasilenia objawów astmy, MD (95% CI)= -0,30 (-0,49; -0,11)

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

Brak różnic istotnych statystycznie zanotowano:

- W zakresie metaanalizy oraz w badaniu Okubo 2016, dla punktu końcowego: zużycie leków w AR
- W badaniu MERIT, dla punktów końcowych: nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek, zużycie leków w alergicznym zapaleniu spojówek, zużycie leków w AR z zapaleniem spojówek, DMS- zużycie leków w AR, upośledzenie codziennej aktywności, objawy ze strony oczu, ogólna ocena efektów leczenia
- W badaniu P001, dla punktu końcowego nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek oraz DMS- zużycie leków w AR.

Acarizax vs placebo – astma

Wyniki badania MITRA wskazują na różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- niższe o 34% ryzyko wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy, HR (współczynnik hazardu, ang. hazard ratio) (95% CI)= 0,66 (0,47; 0,93)
- niższe o 36% ryzyko pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z nocnymi wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy, HR (95% CI) =0,64(0,42; 0,96)
- niższe o 48% ryzyko pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA, HR (95% CI)= 0,52 (0,29; 0,94)
- niższe o 42% ryzyko pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc, HR (95% CI)= 0,58 (0,46; 0,93)

W badaniu MITRA nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie:

- szansy poprawy kontroli astmy w skali ACQ (Asthma Control Questionnaire),
- szansy poprawy jakości życia w skali ACQ
- czasu do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy.

Bezpieczeństwo

Acarizax vs leczenie objawowe

Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść produktu Acarizax otrzymano dla większości ocenianych zdarzeń niepożądanych, dowolnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń związanych z leczeniem (ogółem, łagodnych i umiarkowanych) i występujących podczas leczenia. Metaanaliza wyników badań MERIT i P001 wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść wnioskowanej technologii w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem), przerwania leczenia ogółem i z powodu działań niepożądanych.

Szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów stosujących Acarizax w badaniach była ponad dwukrotnie większa niż w grupie przyjmującej placebo. 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 istotnie statystycznie 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 Acarizax vs. Phostal

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) do zdarzeń występujących bardzo często zalicza się zapalenie części nosowej gardła, podrażnienie gardła, obrzęk ust oraz świąd jamy ustnej.

Na stronach Agencji ds. Żywności i Leków, Europejskiej Agencji Leków oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących preparat Acarizax z komparatorem. Natomiast włączone do analizy badania nie pozwoliły na przeprowadzenie porównania pośredniego wnioskowanej technologii medycznej z terapią alternatywną. Brak jest zatem podstaw do wnioskowania na temat wyższości którejkolwiek z porównywanych technologii.
- Należy także zaznaczyć, że część badań włączonych do analizy do analizy (P001, MITRA) dotyczyła populacji szerszej niż wnioskowana (18-65 lat). W badaniu P001 przeprowadzonym w USA włączano pacjentów >12 roku życia, podczas gdy wskazanie produktu ACARIZAX® obejmuje dorosłych pacjentów. Natomiast w badaniu MITRA pacjenci byli w wieku 17-83 lata.

- Po stronie komparatora, zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją, które charakteryzowało się niską jakością. Nie zastosowano w nim podwójnego zaślepienia, mającego szczególne znaczenie w ocenie subiektywnych punktów końcowych. Sposób raportowania i stopień szczegółowości wyników nie pozwalał na przeprowadzenie jakichkolwiek analiz statystycznych. Ponadto 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. Ponadto badanie to odnosiło się jedynie do pacjentów z astmą, czyli nie odpowiada w pełni wnioskowanemu wskazaniu, gdzie populacją docelową są również pacjenci z alergicznym nieżytem nosa. 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(immunoterapia podjęzykowa ang. sublingual immunotherapy) ze SCIT (podskórna immunoterapia (ang. subcutaneous immunotherapy)i placebo.
- 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 przeciwhistaminowe w postaci tabletek oraz kropli do oczu i kortykosteroidy donosowe w postaci sprayu, natomiast w badaniu MERIT leki zawierające desolatadynę, budesonid, 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 ryzykiem pomijania dawki i przedwczesnego przerwania leczenia.

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty wymienione poniżej:

- 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.
- W badaniu MERIT oraz MITRA nie zachowano analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem w ocenie drugorzędowych/wyjaśniających punktów końcowych.
- W badaniach włączonych do analizy nie zamieszczono informacji dotyczących ekspozycji pacjentów na alergeny roztoczy kurzu domowego podczas trwania badania.
- 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.
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę efektywności kosztowej Acarizax przeprowadzono względem preparatów Novo-Helisen Depot oraz Phostal oraz leczenia objawowego. W zakresie porównania z Novo-Helisen Depot oraz Phostal wykorzystano analizę minimalizacji kosztów (CMA), zaś do porównania z leczeniem objawowym analizę kosztów-użyteczności (CUA). W analizach przyjęto 5-letni horyzont czasowy i perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną (pacjent +NFZ).

W analizach uwzględniono koszty: w CMA: bezpośrednie koszty medyczne, koszty transportu, zaś w CUA bezpośrednie koszty medyczne.

Acarizax vs Novo-Helisen Depot / Phostal - wyniki CMA

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.

W porównaniu z Novo-Helisen Depot Acarizax z perspektywy NFZ jest tańszy o [redacted] PLN (z RSS/bez RSS), a z perspektywy wspólnej o [redacted] PLN (z RSS/bez RSS).

W przypadku porównania z produktem Phostal, wnioskowana technologia jest droższa o [redacted] PLN (z RSS/bez RSS) z perspektywy płatnika publicznego oraz [redacted] PLN (z RSS/bez RSS) z perspektywy wspólnej.

W odniesieniu do analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości.

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 compliance dla SCIT na poziomie 80% (odpowiednio o [redacted] PLN i o [redacted] PLN). 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 wariantcie 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.

Acarizax vs leczenie objawowe - wyniki CUA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie 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 inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) dla porównania Acarizax vs leczenie objawowe z perspektywy NFZ wyniósł:

- [redacted] /21 050 PLN (z RSS/bez RSS) dla wskazania AA + AR
- [redacted] /20 960 PLN (z RSS/bez RSS) dla wskazania AR

Z perspektywy wspólnej współczynnik ICUR wyniósł:

- [redacted] /39 394 PLN (z RSS/bez RSS) dla wskazania AA + AR
- [redacted] /39 833 PLN (z RSS/bez RSS) dla AR.

Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (130 002 PLN).

Analiza wrażliwości dla porównania Acarizax vs. leczenie objawowe wskazuje, że 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.

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, 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: 1 219,79 PLN
- dla wskazania AR: 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 wariantcie podstawowym.

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.

Ograniczenia analizy

- Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ: W ramach analizy klinicznej 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. Budzi to zatem wątpliwości co do poprawności założenia o identycznej skuteczności preparatu Acarizax i produktów z grupy SCIT: Novo-Helisen Depot oraz Phostal. Wnioski płynące z przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę, porównujących SLIT i SCIT wskazują, że SCIT mogą być jednak bardziej efektywne niż SLIT.

- 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 wariantcie 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 Acarizax 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.
- Głównym ograniczeniem analizy CUA jest nieuwzględnienie kosztów związanych z leczeniem powikłań, wynikających ze zdarzeń niepożądanych leków. Należy wskazać, że wg oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej, istotnie statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu z leczeniem objawowym uzyskano dla większości przedstawionych zdarzeń.
- 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.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- 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.
- Modele ekonomiczne 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 kapitałowej.
- Parametr dot. średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni alergologicznej budzi wątpliwości. 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.
- Wykorzystane w ramach CUA wartości użyteczności (dotyczy wskazania: AA +AR) pochodzą 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 leczenia objawowego w badaniach, użyteczności pacjentów mogą w dużym stopniu odbiegać od rzeczywistych.

- Należy także zwrócić uwagę na ograniczenia analizy klinicznej podane w rozdziale (m.in. dotyczące preparatów możliwych do stosowania w ramach leczenia objawowego oraz wieku populacji docelowej) które mogą wpływać na możliwość interpretacji jej wyników w kontekście polskiej praktyki klinicznej.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Z perspektywy wspólnej cena w przypadku porównania z preparatem Novo-Helisen Depot wynosi 393,06 PLN, natomiast w porównaniu z produktem Phostal 300,31 PLN. Z perspektywy NFZ cena dla porównania z produktem Phostal wynosi 131,91 PLN. Wyznaczone ceny są takie same, bez względu na zastosowanie mechanizmu podziału ryzyka.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 3 lata, z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie Acarizax po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 265, 591, 970 osób w kolejnych latach finansowania, W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszt produktu Acarizax, koszt refundowanych SCIT (Novo-Helisen Depot i Phostal), koszty nier refundowanych AIT, koszty wizyt ambulatoryjnych i transportu związane z leczeniem AIT.

Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę wykazały wzrost wydatków bez względu na przyjętą perspektywę oraz zastosowanie zaproponowanego RSS.

Wzrost wydatków w perspektywie płatnika publicznego w latach 2017-2020 wyniesie:

- w wariantcie bez RSS: 0,56 mln PLN, 1,05 mln PLN i 1,62 mln PLN,
- przy uwzględnieniu RSS: [] mln PLN, [] mln PLN, [] mln PLN.

Wyniki inkrementalne analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników uzyskanych dla perspektywy NFZ (0,47 mln-2,05 mln PLN bez RSS, 0,46 mln-2,01 mln PLN z RSS). Jedynie w 3 roku refundacji koszty ponoszone w perspektywie wspólnej są wyższe od kosztów ponoszonych w perspektywie NFZ o około 0,5 mln PLN.

Zarówno w przypadku rozpatrywania wariantu minimalnego, jak i maksymalnego wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie. Koszty w wariantcie minimalnym są niższe niż w wariantcie podstawowym z perspektywy NFZ 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ:

- 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 stosujący 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).

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Należy mieć na uwadze, że oszacowana populacja docelowa może odbiegać liczebnością od rzeczywistej praktyki klinicznej. Czynnikiem wpływającym na ostateczną wielkość populacji może być bowiem fakt, iż oceniana technologia ma bardziej komfortową dla pacjenta drogę podania. Ponadto niepewność dotycząca oszacowania populacji jest również związana z możliwością prowadzenia terapii przez lekarza POZ, a nie lekarza alergologa, co wiąże się z ryzykiem znacznego wzrostu populacji pacjentów stosujących Acarizax, ze względu na brak konieczności oczekiwania na wizytę specjalistyczną.
- 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.
- Dane dotyczące liczby pacjentów stosujących refundowane SCIT zawierające alergeny kurzu domowego w analizie wnioskodawcy różnią się od danych otrzymanych od NFZ, co może

wskazywać na niedoszacowanie populacji docelowej w ramach przedstawionych analiz. Ponadto 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.

- Założenie dotyczące kosztów transportu, opisane w ograniczeniach analizy ekonomicznej, ma również zastosowanie w analizie wpływu na budżet.
- 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.
- 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 lek 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.

Obliczenia własne Agencji

W celu oceny wpływu kosztu transportu na koszty inkrementalne przeprowadzono 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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które obejmuje upowszechnienie wśród pacjentów informacji o istnieniu tańszych odpowiedników leków wyznaczających podstawę limitu finansowania. 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. Proponowane rozwiązanie przedstawiono na przykładzie grupy limitowej 83.0, Hormony tarczycy – lewotyroksyna do stosowania doustnego.

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 wpływu na budżet, tj. [REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono

- 6 rekomendacji dotyczących leczenia alergicznego nieżytu nosa :
 - American Academy of Otolaryngology - AAO 2015,
 - Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce - KLRP 2012,
 - Allergic rhinitis and its impact on asthma - ARIA 2008,
 - British Society for Allergy & Clinical Immunology - BSACI 2008,
 - American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/ American College of Allergy; Asthma and Immunology - AAAI/ACAAI 2008,
 - International Primary Care Respiratory Group - IPCRG 2006
- 1 rekomendację dotyczącą immunoterapii alergenowej w alergicznym nieżycie nosa i spojówek European Academy of Allergy and Clinical Immunology - EAACI 2017
- 5 rekomendacji dotyczących leczenia astmy oskrzelowej
 - Global Initiative for Asthma - GINA 2017,
 - British Thoracic Society - BTS 2016,
 - New Zealand Guidelines Group - NZGG 2016,
 - European Respiratory Society - ERS/ATS 2013,
 - National Heart, Lung, and Blood Institute - NIH 2007

Alergiczny nieżyt nosa

We wszystkich wytycznych rekomenduje się stosowanie immunoterapii 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 EAACI 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące wskazania określonego w niniejszym wniosku. We francuskiej rekomendacji (Haute Autorité de Santé 2017) pomimo pozytywnej opinii, wskazano, iż stosowanie leku u pacjentów z astmą przynosi niewielkie korzyści. W szwedzkiej rekomendacji (The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency 2016)

zwrócono uwagę, iż stosowanie leku Acarizax jest efektywne kosztowo. Brak jest jednak danych dotyczących długotrwałych skutków stosowania immunoterapii podjęzykowej.

Według informacji przedstawionych we wniosku lek Acarizax jest obecnie refundowany w 6 krajach UE i EFTA, 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.

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 nieznacznie wyższa, ale też poziom refundacji jest najniższy.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.04.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.293.2017.4.IS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521. , na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 68/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego, (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) kod EAN: 5909991257521, we wskazaniach: alergiczny nieżyt nosa; astma oskrzelowa

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2017 z dnia 10 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego, (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) kod EAN: 5909991257521, we wskazaniach: alergiczny nieżyt nosa; astma oskrzelowa
2. Raport nr OT.4350.9.2017, Wniosek o objęcie refundacją leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa, Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 29 czerwca 2017r.