



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezecie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### 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

*Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521, 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. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta.*

#### Uzasadnienie

*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.

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. Ponadto, jako dodatkowy komparator wnioskodawca wskazał leczenie objawowe astmy i alergicznego nieżyty nosa.

Dane otrzymane od ekspertów klinicznych, ze względu na znaczne rozbieżności, nie pozwalają na oszacowanie ewentualnej populacji docelowej omawianej technologii.

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 wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących leczenia alergicznego nieżyty nosa (AAO 2015, KLRP 2012, ARIA 2008, BSACI 2008, AAAI/ACAAI 2008, IPCRG 2006) i 1 rekomendację dotyczącą 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).

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 EACCI 2017 dotyczącej alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek zarekomendowano stosowanie immunoterapii podjęzykowej, jednakże siła rekomendacji jest umiarkowana.

W rekomendacji GINA 2017 immunoterapia alergenowa jest zalecenia dla pacjentów, u których astma ma podłoże alergiczne. Jednocześnie wskazano

na istnienie niewielkich korzyści ze stosowania immunoterapii podjęzykowej i konieczność wzięcia pod uwagę niekorzystnych skutków jej stosowania oraz czasu trwania leczenia (poziom rekomendacji D). W brytyjskiej rekomendacji BTS z 2016 r. wskazano, że nie może być ona rekomendowana w leczeniu astmy (siła rekomendacji B). W pozostałych trzech rekomendacjach nie odniesiono się do możliwości stosowania immunoterapii.

Dodatkowo odnaleziono stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące podjęzykowej immunoterapii alergenowej, w którym odniesiono się zarówno do alergicznego nieżyty nosa, jak i astmy. Według autorów publikacji immunoterapia podjęzykowa jest zalecana w leczeniu alergicznego nieżyty 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 immunoterapii podjęzykowej w leczeniu chorych na astmę.

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, kolejnym preparatem do immunoterapii podskórnej. Wyniki analiz odnoszą się w głównej mierze do porównania ocenianej interwencji vs placebo i są jednoznaczne. 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 wpływało na istotne statystycznie zmniejszenie: zużycia leków antyalergicznymi i nasilenia objawów AR (alergicznego nieżyt nosa (ang. allergic rhinitis)) (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.

Natomiast w badaniu Okubo 2016 wykazano, że szansa wystąpienia dni z ciężkimi objawami jest większa w grupie przyjmującej Acarizax niż w grupie kontrolnej, co świadczy na niekorzyść ocenianej interwencji.

Badania omawiane przez wnioskodawcę 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.

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 istotną statystycznie różnicę w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ogółem), przerwania leczenia ogółem i z powodu zdarzeń niepożądanych. U pacjentów leczonych wnioskowanym lekiem częściej dochodziło do świądu i obrzęku okolic jamy ustnej.

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 zł, natomiast w perspektywie wspólnej od ok. [redacted]. 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 nier refundowanymi immunoterapii alergenowych 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 budżących 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 przejścia rynku przez lek Acarizax, przyjęte na podstawie analizy weryfikacyjnej z 2015 r. dla leku Oralair. W analizie podano jedynie uzasadnienie dla przyjęcia

*mniejszego odsetka przejścia 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 tę odległość w dwie strony tj. 80 km. Założenie to oparto na źródle dotyczącym chorób reumatycznych i obarczone jest dużą niepewnością.*

*Na uwagę zasługuje również proponowana cena zbytu netto leku Acarizax, która jest wyższa niż cena detaliczna nierefundowanych immunoterapii podjęzykowych.*

*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 immunoterapii podjęzykowej, z przyczyn ekonomicznych lub klinicznych, nie mogliby stosować immunoterapii. Również założenia dotyczące przejścia 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).*

*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 analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy znajduje się informacja, iż lek ten jest refundowany w Szwecji).*

*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*

*Otrzymano 3 opinie ekspertów klinicznych w zakresie finansowania immunoterapii lekiem Acarizax we wnioskowanym wskazaniu. Dwóch ekspertów opowiedziało się za finansowaniem wnioskowanej technologii jako argumenty podając niższe koszty i wyższy komfort stosowania leku Acarizax w porównaniu z immunoterapią podskórną. Natomiast jeden z ekspertów 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. Ekspert 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.*

*Podsumowując, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla leku Acarizax stwierdzono iż siła rekomendacji klinicznych dotyczących jego stosowania jest niska lub umiarkowana. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z predefiniowanymi komparatorami, tj. lekami stosowanymi w ramach immunoterapii podskórnej. W prezentowanych badaniach wykazano istotne statystycznie wyniki, wskazujące na wzrost częstości zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu omawianej technologii medycznej tj.: dowolne zdarzenia niepożądane, zdarzenia związane z leczeniem (łagodne i umiarkowane) i zdarzenia występujące podczas leczenia, w porównaniu z komparatorem – grupą otrzymującą placebo. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy cechuje się licznymi ograniczeniami, w tym m. innymi brakiem wiarygodnego oszacowania populacji docelowej, jednakże podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wpłynie na wzrost kosztów, zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej. 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.*

*W opinii Rady, brak jest uzasadnienia dla refundacji kosztów stosowania produktu leczniczego Acarizax w podanych wskazaniach.*

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Michał Myśliwiec

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4350.9.2017 „Wniosek o objęcie refundacją leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa”. 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