

**Acarizax<sup>®</sup>** (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy

## Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2020

Niniejsza analiza ekonomiczna została oparta na analizie ekonomicznej: „Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego” Kraków 2017.

#### Autorzy

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

#### Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

#### Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez ALK-Abello A/S.

#### Zamawiający

ALK-Abello A/S  
ul. Aleja Pokoju 1  
31-548 Kraków

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
Słowa kluczowe .....	11
1 Cel raportu .....	12
2 Wprowadzenie .....	15
3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności .....	18
4 Perspektywa i horyzont czasowy .....	21
5 Strategia i technika analityczna.....	22
6 Metody .....	23
6.1 Acarizax® vs Novo-Helisen Depot®: opis modelu CMA .....	23
6.1.1 Założenia CMA.....	23
6.1.2 Analizowane koszty.....	25
6.1.2.1 [REDACTED] .....	25
6.1.2.2 Koszty preparatu Novo-Helisen Depot® .....	26
6.1.2.3 Koszty wizyt ambulatoryjnych .....	29
6.1.2.4 Koszty transportu z perspektywy pacjenta .....	30
6.1.2.5 Koszty utraconej produktywności.....	31
6.1.3 Użyteczności.....	32
6.1.4 Compliance .....	33
6.1.5 Dyskontowanie .....	33
6.1.6 Zestawienie parametrów wejściowych w modelu w analizie podstawowej .....	34
6.1.7 Analiza wrażliwości.....	35
6.1.8 Analiza progowa .....	36
6.1.9 Walidacja .....	36
6.2 Acarizax® vs leczenie objawowe: opis modelu CUA .....	36
6.2.1 Struktura modelu .....	37
6.2.2 Skuteczność kliniczna .....	39
6.2.3 Analizowane koszty.....	39
6.2.3.1 Koszty leczenia objawowego .....	40
6.2.4 Użyteczności.....	41
6.2.5 Compliance .....	43
6.2.6 Dyskontowanie .....	43
6.2.7 Dane wejściowe do modelu CUA w analizie podstawowej .....	44
6.2.8 Analiza wrażliwości.....	44
6.2.9 Analiza progowa .....	46

6.2.10	Walidacja modelu.....	46
6.3	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® .....	47
6.4	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności.....	48
<b>7</b>	<b>Wyniki CMA.....</b>	<b>50</b>
	■ [redacted] .....	50
	■ [redacted] .....	50
	■ [redacted] .....	51
	■ [redacted] .....	52
	■ [redacted] .....	53
	■ [redacted] .....	54
	■ [redacted] .....	54
	■ [redacted] .....	54
	■ [redacted] .....	56
	■ [redacted] .....	57
<b>8</b>	<b>Wyniki CUA.....</b>	<b>58</b>
	■ [redacted] .....	58
	■ [redacted] .....	58
	■ [redacted] .....	59
	■ [redacted] .....	60
	■ [redacted] .....	61
	■ [redacted] .....	61
	■ [redacted] .....	62
	■ [redacted] .....	63
<b>9</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>65</b>
<b>10</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>68</b>
<b>11</b>	<b>Wyniki końcowe.....</b>	<b>72</b>
<b>12</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>75</b>
<b>13</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>78</b>
13.1	Wyniki CUA .....	78
	■ [redacted] .....	78
	■ [redacted] .....	78
13.2	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	79
13.3	Przegląd systematyczny użyteczności .....	82
13.4	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	86
<b>Spis rysunków .....</b>		<b>89</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>90</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>92</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
AIT	immunoterapia alergenowa (ang. <i>allergen immunotherapy</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence intervals</i> )
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i> )
HDM	roztocze kurzu domowego (ang. <i>house dust mite</i> )
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental costs-utility ratio</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
POZ	Podstawowa Opieka Lekarska
PLN	polski złoty
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i> )
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
SQ	metoda standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów oraz złożoności wyciągu alergenowego
SQ-HDM	jednostka produktu Acarizax®

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Komparatorami dla produktu leczniczego Acarizax® jest:

- preparat Novo-Helisen Depot® stosowany w immunoterapii podskórnej (komparator główny; główna analiza);
- leczenie objawowe alergicznego nieżytu nosa (placebo; komparator dodatkowy dla którego analiza ma charakter uzupełniający).

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) preparat Novo-Helisen Depot® stosowany w immunoterapii podskórnej (iniekcje podskórne), który ma zbliżone wskazanie do analizowanej interwencji, jest refundowany w ramach grupy limitowej 241.1 Alergeny kurzu domowego.

Efekt kliniczny produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości badaniach, tj. podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Z kolei preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany i refundowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot® (szczegółowy opis; patrz osobny dokument: Analiza kliniczna).

**Biorąc pod uwagę, że produkt leczniczy Acarizax®, stosowany w immunoterapii podjęzykowej, podawany jest doustnie i przyjmując, że droga podania leku i jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.**

## Strategia analityczna

Ze względu na przyjęcie w niniejszej analizie dwóch komparatorów dla produktu leczniczego Acarizax® zastosowano dwie oddzielnie strategie i techniki analityczne (analiza minimalizacji kosztów dla porównania z preparatem Novo-Helisen Depot® oraz uzupełniająco analiza kosztów-użyteczności dla porównania analizowanej interwencji z leczeniem objawowym).

Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany i refundowany w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości. Wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe, związku z czym mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną **przyjęto zbliżoną skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytku nosa**. W związku z tym zastosowano analizę minimalizacji kosztów dla tego porównania.

W analizie kosztów-użyteczności (analiza uzupełniająca), wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Wnioskodawcę. Model jest skróconym kalkulatoryjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. W modelu uwzględniono koszty leczenia produktem Acarizax® oraz koszty leczenia objawowego.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą ślepej próby - badania MERIT (Demoly 2016). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych (wiek 18-65 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczymi kurzu domowego, w porównaniu z leczeniem objawowym (placebo).

Wyniki skuteczności analizowanej interwencji i rozpatrywanego komparatora (leczenie objawowe) w zakresie większości punktów końcowych, a w szczególności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (TCRS) są spójne dla populacji dorosłych i wnioskowanej populacji chorych w wieku 12-17 - patrz Analiza kliniczna. Na podstawie tych wyników przyjęto porównywalną skuteczności w obu analizowanych populacjach (dorośli i młodzież) oraz zasadność zastosowania w niniejszej analizie modelu ekonomicznego opartego na wynikach badania MERIT.

Uznano, że dostępne szczegółowe dane z badania MERIT, w tym o zużyciu zasobów medycznych i dane dotyczące jakości życia, przeważają nad ograniczeniami, stąd dane z tego badania posłużyły do sparametryzowania modelu ekonomicznego. Tym bardziej, że przebieg choroby, sposób leczenia oraz wyniki leczenia dorosłych i młodzieży w wieku 12-17 pokrywają się. Adresując niepewność oszacowania przeprowadzono odpowiednie analizy wrażliwości.

### **Struktura i parametry analizy**

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, perspektywę wspólną NFZ i pacjenta (w ramach analizy podstawowej) oraz perspektywę społeczną (w ramach analizy wrażliwości).

W ramach analizy podstawowej przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

W analizie uwzględniono koszty leczenia (produktem leczniczym Acarizax® i preparatem Novo-Helisen Depot®), koszty wizyt ambulatoryjnych oraz koszty transportu pacjenta do poradni (perspektywa wspólna NFZ i pacjenta). W ramach wariantu analizy wrażliwości - perspektywa społeczna - uwzględniono dodatkowo koszty utraconej produktywności. Podczas szacowania kosztów korzystano z Zarządzenie nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ (koszty wizyt ambulatoryjnych), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszty preparatu Novo-Helisen Depot®), danych Głównego

Urzędu Statystycznego (średni koszt pracy za 1 godzinę) oraz danych literaturowych (koszt za 1 km przebiegu) - dane wykorzystane w ramach analizy z perspektywy wspólnej.

W ramach analizy kosztów-użyteczności (CUA) wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta.

Przyjęto 5-letni horyzont czasowy (w ramach analizy podstawowej).

W analizie uwzględniono koszty leczenia produktem leczniczym Acarizax® oraz koszty leczenia objawowego. Podczas szacowania kosztów korzystano z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (koszt refundowanych preparatów stosowanych w leczeniu objawowym) oraz Indeksu leków Medycyny Praktycznej (koszt preparatów nierefundowanych stosowanych w leczeniu objawowym).

[REDAKTION]

Mając na uwadze, że podanie preparatu Novo-Helisen Depot® osobie w wieku od 12 do 17 lat, w trybie ambulatoryjnym powoduje, że konieczna jest asysta osoby pełnoletniej (opiekuna), uzasadnione było przeprowadzenie analizy z perspektywy społecznej, uwzględniając utraconą produktywność. Perspektywa społeczna (jako najszersza) daje możliwość rzeczywistej i wielowymiarowej ekonomicznej oceny wartości preparatu Acarizax®, uwzględniając, obok bezpośredniego zmniejszenia zużycia zasobów medycznych (wizyt ambulatoryjnych), również zmniejszenie absenteizmu opiekunów. Stąd, w ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę społeczną (w tym dodatkowo koszty utraconej produktywności).

[REDAKTION]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono analizę wrażliwości. Ponadto, przeprowadzono również analizę progową.



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

## Wnioski

[REDACTED]

Perspektywa społeczna jest najszersza, uwzględnia bowiem nie tylko koszty bezpośrednie związane z zakupem leków i wizytami u specjalisty, ale również koszty istotne z perspektywy chorego (transport do poradni) oraz koszty pośrednie, tj. koszty utraconej produktywności opiekunów. Perspektywa społeczna pozwala więc na rzeczywistą i wielowymiarową ekonomiczną ocenę wartości preparatu Acarizax®.

Należy zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot® podawanego w iniekcjach są niepewne, nie zostały bowiem potwierdzone w badaniach klinicznych. Z kolei, doustny produkt leczniczy Acarizax® w porównaniu do preparatu Novo-Helisen Depot®, jest lekiem do stosowania w alergicznym nieżycie nosa wywołanym roztoczą kurzu domowego o skuteczności potwierdzonej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, tj. randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych (Analiza kliniczna), co wyróżnia go względem aktualnie refundowanego preparatu Novo-Helisen Depot®. Na tej podstawie można więc przypuszczać, że przyjęte założenie o porównywalnej skuteczności produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® jest założeniem konserwatywnym analizy.

Mając na uwadze stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii w sprawie prowadzenia swoistej immunoterapii alergenowej w okresie epidemii COVID-19 oraz stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2, doustne leczenie Acarizax®, które jest pozbawione ograniczeń terapii podskórnej, jest opcją preferowaną i powinno być dostępne w ramach listy leków refundowanych. Pozytywną decyzję można osadzić w szerokim kontekście korzyści epidemiologicznych i ekonomicznych, wynikających z ograniczeń liczby wizyt lekarskich, której do tej pory są często związane wyłącznie z podaniem leku.

[REDACTED]



## Słowa kluczowe

12 SQ-HDM, wyciąg alergenowy, Acarizax, alergiczy nieżyt nosa, roztocza kurzu domowego, analiza ekonomiczna

# 1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Według wytycznych praktyki klinicznej, obecnie w leczeniu alergicznego nieżyty nosa stosuje się leczenie objawowe (farmakoterapia) oraz immunoterapię alergenową (AIT, ang. *allergen immunotherapy*), zarówno immunoterapię podskórną (SCIT ang. *subcutaneous immunotherapy*), jak i immunoterapię podjęzykową (SLIT, ang. *sublingual immunotherapy*).

W Polsce w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wywołanego roztoczymi kurzu domowego refundowany jest preparat Novo-Helisen Depot®, zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus* (pojedynczo lub jako mieszanka alergenów), stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT).

W związku z powyższym, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego w Polsce są: preparat Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczenie objawowe AR (komparator dodatkowy). Wybór komparatorów został pozytywnie zaopiniowany w Analizie Weryfikacyjnej (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2020).

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy według schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*) w związku z tym, iż w analizie klinicznej (patrz: ██████████ Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego

(punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. Analiza kliniczna, Warszawa 2020) założono co najmniej porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Acarizax® w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot® (szczegółowy opis; patrz rozdz. 2).

Zgodnie z Analizą Weryfikacyjną (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 20107) dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z leczeniem objawowym AR zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) w związku z tym, iż wyniki analizy klinicznej (patrz: Analiza kliniczna) wskazują na przewagę skuteczności stosowania produktu Acarizax® w porównaniu z placebo.

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	młodzież (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy
Interwencja (I)	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM
Komparator główny (C1)	w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA): Novo-Helisen Depot®, preparat zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides farinae</i> i <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (pojedynczo lub jako mieszanka alergenów)
Komparator dodatkowy (C2)	w ramach analizy kosztów-użyteczności (CUA) - analiza dodatkowa: leczenie objawowe alergicznego nieżytu nosa
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ),</li> <li>• perspektywa wspólna NFZ i pacjenta,</li> <li>• perspektywa społeczna (tylko CMA; analiza wrażliwości)</li> </ul>
horyzont czasowy	Analiza minimalizacji kosztów: 3 lata Analiza kosztów użyteczności: 5 lat
parametry	Analiza minimalizacji kosztów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• [redacted] i preparatu Novo-Helisen Depot® (Obwieszczenie MZ), koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty transportu, koszty utraconej produktywności (analiza wrażliwości),</li> <li>• liczba wizyt ambulatoryjnych w leczeniu SLIT (założenie),</li> <li>• liczba wizyt ambulatoryjnych w leczeniu SCIT (założenie na podstawie ChPL),</li> <li>• <i>compliance</i> dla SLIT i SCIT (założenie),</li> <li>• średni czas dojazdu do i z poradni (założenie),</li> <li>• średnia odległość poradni od miejsca zamieszkania (założenie)</li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
	<p>Analiza kosztów-użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• [REDACTED] koszty leczenia objawowego AR,</li> <li>• użyteczności stanów zdrowia w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego produktem leczniczym Acarizax® (z leczeniem objawowym) oraz w leczeniu objawowym (badanie MERIT),</li> <li>• roczny wskaźnik wzrostu użyteczności (2 i 3 rok AIT oraz leczenie objawowe, roczny wskaźnik użyteczności po zakończeniu terapii, w 2 pierwszych latach; Green 2017)</li> </ul>
wyniki (O)	<p>Analiza minimalizacji kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• różnica kosztów stosowania produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot®,</li> <li>• progowa urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Acarizax®</li> </ul> <p>Analiza kosztów-użyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla produktu leczniczego Acarizax® vs leczenie objawowe AR,</li> <li>• progowa urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Acarizax®</li> </ul>

## 2 Wprowadzenie

Alergiczny nieżyt nosa (AR, ang. *allergic rhinitis*, ICD-10 J30.3) to zespół objawów klinicznych, wywołanych przez reakcję zapalną błony śluzowej nosa, najczęściej zależną od immunoglobuliny E (IgE). Przyczyną reakcji zapalnej jest głównie działanie alergenów środowiskowych. Proces zapalny charakteryzuje się obecnością wielu komórek zapalnych w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej (Brzoźnowski 2009, Emeryk 2012). Alergiczny nieżyt nosa można podzielić wg kryterium częstości występowania na okresowy lub przewlekły AR oraz ze względu na nasilenie objawów na łagodny oraz umiarkowany lub ciężki AR (Fornal 2015, Szczeklik 2016).

Główne objawy alergicznego nieżytu nosa zgłaszane w wywiadzie przez pacjenta to wyciek wodnistej wydzieliny z nosa (częściej w sezonowym/okresowym alergicznym nieżycie nosa); kichanie, często napadowe; zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina (częściej w całorocznym/przewlekłym AR); sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, co może być przyczyną przewlekłego kaszlu; świąd nosa, często także spojówek, uszu, podniebienia lub gardła; niekiedy upośledzenie lub utrata węchu; niekiedy objawy ogólnoustrojowe takie jak niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, światłowstręt, zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, obniżenie nastroju, suchość błony śluzowej jamy ustnej. Przewaga wodnistej wydzieliny z nosa i kichanie sugeruje sezonowy/okresowy AR, natomiast zatkanie nosa przewlekły AR (Szczeklik 2016).

Na świecie na alergiczny nieżyt nosa choruje 10-20% populacji ogólnej, co powoduje że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie (Samoliński 2014). Chorobowość AR w Europie wynosi około 22% (Bauchau 2004).

W badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) objawy alergicznego nieżytu nosa w badaniu ankietowym zgłaszało 22,5% ankietowanych. Częstość występowania objawów AR u dorosłych była równa 21,0%. W badaniu ambulatoryjnym AR zdiagnozowano u 28,9% pacjentów (30,6% w populacji dorosłych), w tym przewlekły AR u 52,3% pacjentów (Samoliński 2009).

Akutanie w Polsce jest ok. 13 700 chorych, którzy każdego roku rozpoczynają terapię odchylającą z powodu alergii na roztocza kurzu domowego, z których szacuje się, że około połowa to dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia (Analiza wpływu na budżet).

Opcje leczenia w przypadku alergicznych chorób oddechowych obejmują: leczenie nefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2016).

Celem leczenia alergicznego nieżytu nosa jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom oraz chorobom współistniejącym z AR. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację AR, skuteczność i objawy uboczne stosowanych leków, ale również preferencje pacjenta (droga podania leku czy koszt terapii) (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżyt nosa jest immunoterapia swoista (Kolegium Lekarzy



Rodzinych 2012). Obecnie immunoterapia alergenowa (AIT) alergenem swoistym jest jedyną metodą leczenia chorób o podłożu alergicznym (IgE-zależnych) (Jutel 2018).

**Immunoterapia podjęzykowa (SLIT)** jest metodą mającą na celu wytworzenie alergenowo swoistej tolerancji układu immunologicznego na stopniowo zwiększaną dawkę alergenu, podawaną drogą podjęzykową. SLIT jest zbliżona do immunoterapii podskórnej (SCIT) pod kątem uruchamianych mechanizmów immunologicznych, ale jest mniej inwazyjna i dużo bezpieczniejsza (Jutel 2014).

Produkt leczniczy Acarizax® to standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae* (mieszanka 1:1), zawierający 12 SQ-HDM (jednostka produktu Acarizax®) w liofilizacie doustnym. 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 (ChPL Acarizax). Produkt Acarizax® jest pierwszym produktem leczniczym w formie tabletek zarejestrowanym w doustnym leczeniu chorób oddechowych związanych z HDM.

Produkt leczniczy Acarizax® uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną w chorych w wieku od 12 do 17 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym kurzem domowym we Francji (*Haute Autorité De Santé*) i Holandii (*Zorginstituut Nederland*).

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne; patrz Analiza kliniczna), produkt Acarizax® w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa **może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności w bezpośrednim porównaniu z leczeniem objawowym.**

W ramach, przeprowadzonego w Analizie klinicznej, przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań porównujących stosowanie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®, a także badań porównujących stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® w porównaniu z leczeniem objawowym umożliwiającym porównanie pośrednie. **Preparat Novo-Helisen Depot® jest więc aktualnie stosowany i refundowany w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości.**

Na podstawie dostępnych danych, ze względu na niską jakość raportowania wyników w publikacjach stanowiących źródło informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot® do SCIT, a także rozbieżności w definiowaniu punktów końcowych wykluczające analizę ilościową z wykorzystaniem narzędzi statystycznych, z przyczyn obiektywnych **nie jest możliwe wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą.**

**Mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytku nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego. Należy jednak podkreślić, że dla SCIT wiedza o skuteczności leczenia nie została w pełni potwierdzona wiarygodnymi badaniami klinicznymi.**

Analizowany problem zdrowotny został szczegółowo opisany w analizie problemu decyzyjnego (patrz: Analiza problemu decyzyjnego), a w analizie klinicznej (patrz: Analiza

kluczowa) przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w analizowanym wskazaniu.

### 3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM, ze środków publicznych u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Zarejestrowane wskazanie do stosowania wnioskowanej technologii obejmuje leczenie umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocze kurzu domowego, pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u dorosłych (wiek 18-65 lat) oraz młodzieży (wiek 12-17 lat) (ChPL Acarizax). Wnioskowane wskazanie zawiera się w ramach wskazania rejestracyjnego.

Produkt leczniczy Acarizax® nie jest obecnie refundowany w żadnej grupie limitowej. Finansowany jest natomiast ze środków publicznych preparat Novo-Helisen Depot®, zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego w postaci zawiesiny do wstrzykiwań w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyborów medycznych, części A1. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z art. 15 ust.2 ustawy: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności.” (Ustawa refundacyjna 2011).

Zidentyfikowano grupę limitową 241.1 Alergeny kurzu domowego, która zawiera produkt Novo-Helisen Depot®, który posiada zbliżone wskazanie do wnioskowanego. Preparat Novo-Helisen Depot® stosowany jest w immunoterapii podskórnej (SCIT) i podawany za pomocą iniekcji podskórnych. **Natomiast produkt leczniczy Acarizax®, stosowany w immunoterapii podjęzykowej, podawany jest doustnie.**

Efekt kliniczny produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości badaniach, tj. podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Z kolei preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany i refundowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot® (szczegółowy opis; patrz osobny dokument: Analiza kliniczna).

Należy również zaznaczyć, że zgodnie z rekomendacjami GINA (*Global Initiative for Asthma*; GINA 2019) z 2019 r. u chorych z alergicznym nieżytem nosa i astmą w stopniu 3 i 4 rekomendowaną terapią odczulającą jest tylko immunoterapia podjęzykową (SLIT).

**W związku z powyższym wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej, przyjmując, że droga podania leku i jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny. Takie rozwiązanie jest zgodne z art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.**

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
  - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
  - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
  - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 10 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2020 r., minimalne wynagrodzenie za pracę ustala się od 1 stycznia 2020 roku w wysokości na 2 600 PLN (Rozporządzenie RM 10.09.2019 r.).



[Redacted text block]

## 4 Perspektywa i horyzont czasowy

### Perspektywa

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012) analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta w ramach analizy podstawowej (BC, ang. *base case analysis*) oraz w ramach analizy wrażliwości (SA, ang. *sensitivity analysis*). Ponadto w ramach analizy wrażliwości dla CMA rozpatrzono perspektywę społeczną w ramach, której oszacowano potencjalne koszty związane z utraconą produktywnością.

### Horyzont czasowy w analizie minimalizacji kosztów

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych”.

Czas stosowania immunoterapii alergenowej (AIT), zarówno w przypadku immunoterapii podskórnej, jak i podjęzykowej nie powinien być krótszy niż 3 lata, ponieważ uważa się, że jest to minimalny okres niezbędny do utrwalenia skutecznej tolerancji antygeny, utrzymującej się po zaprzestaniu AIT (Jutel 2005). Po tym okresie należy przeprowadzić ocenę efektywności terapii i albo ją zakończyć jeżeli efekty są bardzo dobre, albo kontynuować do 5 lat, gdy efekty są dobre, ale nie osiągnięto zadowalającej tolerancji na alergeny (Gocki 2018).

Na podstawie powyższych informacji, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Acarizax® (ChPL Acarizax), charakterystyką produktu leczniczego Novo-Helisen Depot® (ChPL Novo-Helisen Depot®) rekomendowany czas trwania immunoterapii wynosi minimum 3 lata zarówno dla immunoterapii podskórnej, jak i podjęzykowej.

**Biorąc pod uwagę ocenę analityków AOTMiT (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017) w ramach analizy CMA przyjęto 3-letni horyzont czasowy analizy. Uznano, że powyższy horyzont jest wystarczająco długi, aby możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora, co jest zgodne z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016).**

### Horyzont czasowy w analizie kosztów-użyteczności

W ramach analizy CUA analogicznie jak autorzy wcześniejszych wersji modelu (Mazalova 2016) przyjęto 5-letni horyzont czasowy analizy.

W analizie wrażliwości testowano wyniki przyjmując dłuższy, tj. 10-letni horyzont czasowy.

## 5 Strategia i technika analityczna

### Porównanie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® (główna analiza)

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® zastosowaną techniką analityczną jest technika minimalizacji kosztów w związku z tym, że w analizie klinicznej (patrz: Analiza kliniczna) **założono porównywalną skuteczność stosowania produktu Acarizax® w porównaniu do preparatu Novo-Helisen Depot®, ze względu na brak możliwości wykazania przewagi jednej technologii nad drugą na podstawie dostępnych dowodów naukowych** (porównanie skuteczności produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® w formie opisowej przedstawiono w rozdz. 6.1.1).

Wynikiem analizy minimalizacji kosztów dla porównania produktu leczniczego Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® jest koszt inkrementalny wyrażający różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznych o takiej samej skuteczności klinicznej (koszt inkrementalny = koszt stosowania ocenianej technologii medycznej - koszt stosowania technologii opcjonalnej).

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®), identyczny jak w przypadku poprzedniej analizy złożonej w AOTMiT w 2017 r., w którym uwzględniono uwagi analityków zgodnie z Analizą Weryfikacyjną (A AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017).

### Porównanie produktu leczniczego Acarizax® z placebo (analiza uzupełniająca)

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z leczeniem objawowym alergicznego nieżyty nosa zastosowaną techniką analityczną jest technika kosztów-użyteczności w związku z tym, że wyniki analizy klinicznej (patrz: Analiza kliniczna) **wskazują na przewagę skuteczności stosowania produktu Acarizax® w porównaniu do placebo.**

Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *Inceremental Cost-Utility Ratio*), wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość życia (QALY, ang., *Quality-Adjusted Life Year*) w przypadku zastosowania w leczeniu produktu Acarizax® (wraz z ewentualnym leczeniem objawowym) zamiast komparatora - leczenie objawowe AR.

Analizę oparto na modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę (Babela 2016, Mazalova 2016).

Model ten został również wykorzystany w poprzedniej analizie ekonomicznej (Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego) złożonej i ocenionej przez AOTMiT w 2017 r.

## 6 Metody

### 6.1 Acarizax® vs Novo-Helisen Depot®: opis modelu CMA

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®: CMA\_BIA\_Acarizax.xlsm) wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym.

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

Przyjęte podejście w celu oszacowania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® jest takie same jak w poprzedniej analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Acarizax® złożonej i ocenionej w AOTMiT w 2017 r., a wykorzystany model, opracowany w oparciu o takie same założenia jak poprzednio, uwzględnia uwagi analityków zgodnie z Analizą Weryfikacyjną (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017).

#### 6.1.1 Założenia CMA

W analizie przyjęto podstawowe założenia:

- Technologię opcjonalną dla produktu leczniczego Acarizax® (immunoterapia podjęzykowa, SLIT) stanowi preparat Novo-Helisen Depot® (immunoterapia podskórna, SCIT).
- Ze względu na brak możliwości zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego porównania rozpatrywanych opcji terapeutycznych (patrz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii przedstawione poniżej; szczegółowe uzasadnienie patrz: Analiza kliniczna) założono brak różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie rozważanych opcji terapeutycznych. Zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika porównując dotychczasową terapię z terapią wnioskową. Należy jednak zaznaczyć, że brak wiarygodnych dowodów naukowych powinien formalnie wykluczyć możliwość takiego porównania. W przypadku odwrotnej sytuacji, przy aktualnej praktyce refundacyjnej, wydaje się niemożliwe uzyskanie finansowania dla terapii bez badań klinicznych jednoznacznie dowodzących efekt terapeutyczny.
- Średni czas terapii rozpatrywanych szczepionek przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax, ChPL Novo-Helisen Depot) oraz Analizą Weryfikacyjną (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017): 3 lata dla produktu Acarizax® oraz preparatu Novo-Helisen Depot®. W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono kontynuację leczenia SCIT przez kolejne 2 lata (przy terapii SLIT



trwającej 3 lata) oraz kontynuację leczenia do 5 lat zarówno w przypadku immunoterapii podjęzykowej, jak i podskórnej).

- Zalecane dawkowanie (patrz rozdział 6.1.2.1-6.1.2.2) przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax, ChPL Novo-Helisen Depot). Przyjęto konieczność zakupu pełnego opakowania produktu leczniczego Acarizax® oraz pełnego opakowania lub 1 fiolki<sup>1</sup> z opakowania (0,5 opakowania) preparatu Novo-Helisen Depot® (do terapii podtrzymującej) na końcu leczenia (3 lub 5 rok w zależności od wariantu analizy; patrz wyżej).
- Przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 80% dla produktu leczniczego Acarizax® zgodnie z analizą Rønborg 2016, natomiast z uwagi na podawanie immunoterapii podskórnej w ramach wizyty ambulatoryjnej nie analizowano zmniejszonego zużycia preparatu Novo-Helisen Depot® (lekarz prowadzący dostosowuje i ustala optymalną dawkę, stąd brak możliwości niewłaściwego i/lub ograniczonego podania). W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono odpowiednio 75% oraz 85% poziomu *compliance* dla produktu Acarizax® oraz 80% poziomu *compliance* dla SCIT.
- W oszacowaniach uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie (tj. koszty leków oraz koszty wizyt ambulatoryjnych), dodatkowo również uwzględniono koszty transportu ze względu na konieczność częstych wizyt pacjenta w związku z podaniem SCIT oraz w ramach analizy wrażliwości (perspektywa społeczna) uwzględniono koszty utraconej produktywności opiekunów.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% w skali roku (Rozporządzenie MZ 2012, AOTMiT 2016), natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% (rozd. 6.1.3).

### **Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® (patrz: Analiza kliniczna)**

#### Skuteczność

Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Acarizax wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo w zakresie średniej dziennych objawów (TCRS). W publikacji Matsuoka 2017 (łączne wyniki dla subpopulacji badań P001 i Okubo 2016) analiza skuteczności wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo w zakresie następujących punktów końcowych: średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zużycie leków przeciwalergicznym; średnie nasilenie objawów AR; średnie zużycie leków w AR; średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek.

Preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności

---

<sup>1</sup> Zgodnie z komunikatem w sprawie wydawania z apteki produktów leczniczych Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie (Komunikat OIA Warszawa) dzieleniu podlegają następujące grupy produktów leczniczych: [...] 2. Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego [...].

leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot®. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego.

### Bezpieczeństwo

Na podstawie danych przedstawionych w Analizie klinicznej można uznać, że produkt Acarizax® do immunoterapii podjęzykowej cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną (większe ryzyko systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem w grupie SCIT; wysoki profil bezpieczeństwa podjęzykowej immunoterapii alergenowej w porównaniu ze SCIT). Również liczne wytyczne i stanowiska opinii międzynarodowych wskazują na lepszy profil bezpieczeństwa SLIT w porównaniu do SCIT.

## 6.1.2 Analizowane koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie:

[REDACTED]

- koszt preparatu Novo-Helisen Depot®,
- koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z prowadzoną terapią,
- koszt transportu (z perspektywy pacjenta),

oraz koszty pośrednie:

- koszt utraconej produktywności opiekunów (w ramach wariantu analizy wrażliwości).

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365 dni.

W analizie przyjęto dwie perspektywy: płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólną (NFZ + pacjent). Poniżej przedstawiono koszty przyjęte w analizie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



Tab. 3. Koszt refundowanego preparatu Novo-Helisen Depot® zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ).

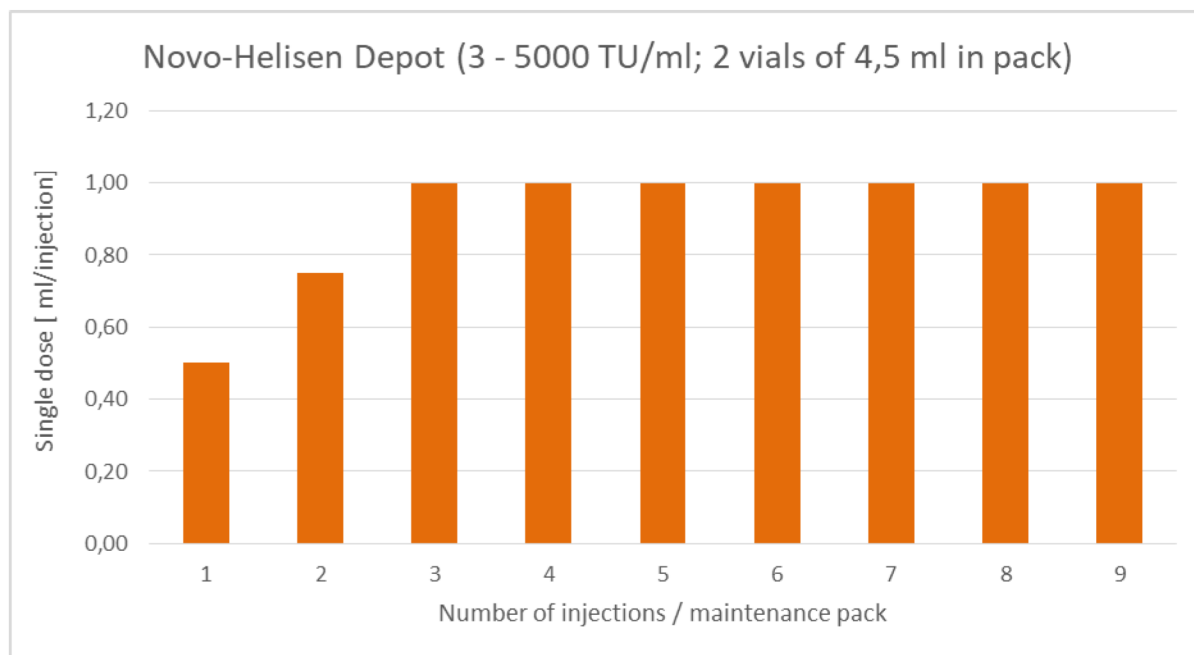
Nazwa, postać, opakowanie	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Dopłata NFZ, PLN /opakowanie	Odpłatność pacjenta, PLN /opakowanie
<b>Grupa limitowa: 214.1 Alergeny kurzu domowego</b>					
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 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) (EAN: 5909990001118)	357,39	403,18	403,18	383,77	19,41
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN 05909990766871)	1 058,40	1 151,60	1 151,600	1 118,00	33,60

W analizie przyjęto następujące założenia dotyczące schematu dawkowania preparatu Novo-Helisen Depot® zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Novo-Helisen Depot):

- w trakcie leczenia podstawowego wzrastające dawki preparatu Novo-Helisen Depot® są wstrzykiwane w siedmiodniowych odstępach, które w żadnym wypadku nie mogą być skracane, ale mogą być wydłużone do 14 dni, stąd w ramach niniejszej analizy założono 7-dniowe (tygodniowe) odstępy w podawaniu dawek początkowych,
- przedstawione schematy dawkowania dla preparatu Novo-Helisen Depot® zgodnie z ChPL wskazują na 14 do 27 dawek („wysocy wrażliwi” pacjenci) w leczeniu początkowym (dawki od stężenia najniższego „1” lub „0” do najwyższego „3”); w ramach niniejszej analizy przyjęto 14 dawek początkowych (stężenia od „1” do „3”, refundowane w Polsce) - założenie konserwatywne analizy,
- w leczeniu początkowym założono cotygodniowe (tj. co 7 dni) wzrastające dawki immunoterapii podskórnej: odpowiednio 14 podań preparatu Novo-Helisen Depot®,
- w ramach leczenia podtrzymującego optymalny poziom dawki wynoszący 1,0 ml preparatu Novo-Helisen Depot® (5 000 TU/ml),
- zgodnie z ChPL, po osiągnięciu indywidualnej dawki maksymalnej przerwa pomiędzy iniekcjami powinna wynosić od 4 do 6 tygodni; w ramach niniejszej przyjęto średni okres czasu pomiędzy kolejnymi dawkami (1,0 ml) w leczeniu podtrzymującym na poziomie 5 tygodni, uznając jako optymalny do prowadzenia leczenia,
- podczas kontynuacji leczenia z nowego opakowania pierwsza dawka powinna być wynosić co najwyżej 50% ostatnio podanej dawki, następnie można ponownie zwiększyć dawkę (z siedmio-czternastodniową przerwą) do indywidualnej dawki maksymalnej, wprowadzając dawkę pośrednią przy dobrej tolerancji, stąd w ramach niniejszej analizy w przypadku nowego opakowania w ramach leczenia podtrzymującego założono następujący schemat: 50% dawki optymalnej (po 5 tygodniach od optymalnej dawki z poprzedniego opakowania), 75% dawki optymalnej i 100% dawki optymalnej, w 7-dniowych odstępach pomiędzy dawkami.

Na poniższym wykresie przedstawiono liczbę iniekcji (podań) preparatu do SCIT w przypadku terapii z nowego opakowania.

Rys. 1. Schemat dawkowania w przypadku kontynuacji leczenia z nowego opakowania preparatu Novo -Helisen Depot®.



### 6.1.2.3 Koszty wizyt ambulatoryjnych

Koszt wizyty specjalistycznej wyznaczono zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ). W celu obliczenia kosztu wizyty specjalistycznej przyjęto wycenę punktową Świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11, kod świadczenia: 5.30.00.0000011) w zakresie alergologii równą 34 oraz koszt jednego punktu na poziomie 1 PLN. Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej z perspektywy płatnika/wspólnej wynosi 34 PLN.

Tab. 4. Koszt wizyty ambulatoryjnej.

Zakres świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń	Wycena punktowa	Koszt jednego punktu, PLN	Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej*, PLN
Alergologia	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	34	1,00	34,00

\*koszt jednakowy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej

Średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta na rok dla poszczególnych rodzajów terapii uwzględnionych w modelu oszacowano zgodnie z przyjętym schematem dawkowania:

- zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Novo-Helisen Depot® (ChPL Novo-Helisen Depot) iniekcje muszą być wykonywane przez lekarza, a po każdej iniekcji pacjent musi pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 30 minut, po czym jego

stan powinien być oceniony przez lekarza. W ramach niniejszej analizy przyjęto, że podanie każdej dawki szczepionki oznacza 1 wizytę ambulatoryjną związaną z prowadzeniem leczenia.

- liczbę wizyt ambulatoryjnych dla produktu leczniczego Acarizax® wyznaczono na poziomie dwóch w skali roku (Rønborg 2016); dodatkowo jedna wizyta związana z rozpoczęciem leczenia w pierwszym roku terapii (pierwsza dawka powinna być przyjęta w obecności lekarza, zaś po przyjęciu dawki pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 30 minut).

#### 6.1.2.4 Koszty transportu z perspektywy pacjenta

Analogicznie jak w poprzednim wniosku dla produktu leczniczego Acarizax® złożonym i ocenionym w AOTMiT w 2017 r., uwzględniono również koszty transportu do poradni alergologicznej.

Koszt transportu jest bezpośrednio związany z wizytą ambulatoryjną. Biorąc pod uwagę różnice w liczbie wymaganych wizyt ambulatoryjnych (każde podanie preparatu Novo-Helisen Depot® musi być wykonywane przez lekarza; natomiast produkt leczniczy Acarizax® jest podawany doustnie i nie wymaga podania w obecności lekarza [poza 1 dawką]; patrz rozdz. 6.1.2.3), koszt transportu z miejsca zamieszkania do poradni (oraz z poradni do miejsca zamieszkania) jest istotnym kosztem różnicującym analizowane terapie z perspektywy pacjenta i stanowią obciążenie jego budżetu. W perspektywie społecznej uwzględniono koszty pośrednie tj. koszty utraconej produktywności (patrz rozdz. 6.1.2.5).

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty z perspektywy pacjenta związane z dojazdem do poradni alergologicznej, analogicznie jak w publikacji Rønborg 2016, bazując na raporcie organizacji pacjenckich (Kotarba-Kańczugowska 2014, Kotarba 2017). Uwzględnienie kosztów transportu w perspektywie wspólnej (NFZ i pacjenta) nie było kwestionowane w toku procesu weryfikacyjnego w 2017 r.

Według raportu z 2014 roku średnia odległość pacjentów z chorobami reumatycznymi od miejsca zamieszkania do specjalisty wynosi około 40 km. Natomiast według danych z 2017 roku (Kotarba 2017) 17% pacjentów ma do przejechania mniej niż 5 km z miejsca zamieszkania do poradni, 30% więcej niż 6 km, ale mniej niż 15 km, 41% więcej niż 16 km, ale mniej niż 99 km, a pozostali pacjenci więcej niż 100 km.

Według danych Naczelnej Izby Lekarskiej liczba specjalistów w zakresie alergologii (1 412) jest znacznie niższa niż liczba lekarzy reumatologów (1 762) (Centralny Rejestr Lekarzy; dane na dzień 29.02.2020 r.), stąd również liczba mieszkańców przypadających na alergologa w poszczególnych województwach (Choroby alergiczne 2014) jest z reguły wyższa niż analogiczny współczynnik dla reumatologii (Kotarba-Kańczugowska 2014). Według Informatora o Umowach NFZ (Informator NFZ) ponad 32% poradni ambulatoryjnych obejmuje specjalizację alergologii oraz reumatologii, dodatkowo rozlokowanie poradni często pokrywa się w zakresie miejscowości.

W związku z powyższym wydaje się wysoce uzasadnione, że średnia odległość oraz czas dojazdu do poradni alergologicznych jest zbliżona do przedstawionych w pracy Kotarba 2017.

Koszt za 1 km wyznaczono o stawkę za 1 km przebiegu pojazdu w 2020 roku na poziomie 0,8358 PLN (Stawka 2020).

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do niniejszej analizy.

Tab. 5. Koszt transportu - z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).

Średnia odległość miejsca zamieszkania od poradni*	Średni koszt przejazdu za 1 km	Średni koszt transportu**
42,15 km	0,8358 PLN	70,39 PLN

\* Obliczono w oparciu o dostępne dane: u 17% średnia odległość od miejsca zamieszkania do poradni wynosi 2,5 km (=średnia z zakresu 0-5 km), u 30% wynosi 10,5 km (=średnia z zakresu 6-15 km), u 41% 57,5 km (=średnia z zakresu 16-99 km), zaś u pozostałych 125 km (=średnia z zakresu 100-150 km).

\*\* Średni koszt transportu obliczono jako iloczyn kosztu przejazdu 1 km oraz średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni uwzględnionej podwójnie (dojazd do i z poradni).

W ramach analizy wrażliwości zgodnie z Analizą Weryfikacyjną (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017) uwzględniono wartości skrajne średniej odległości miejsca zamieszkania od poradni z publikacji Kotarba 2017. Minimalny oraz maksymalny koszt transportu obliczono przyjmując odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni na poziomie odpowiednio 5 km oraz 100 km, co w przeliczeniu na koszt transportu daje odpowiednio: 8,36 PLN oraz 167,16 PLN.

### 6.1.2.5 Koszty utraconej produktywności

W analizie uwzględniono również koszt utraconej produktywności analogicznie jak w publikacji Rønborg 2016.

W niniejszej analizie populację chorych stanowi młodzież w wieku 12-17 lat (osoby niepełnoletnie), w związku z czym przyjęto że każdy chory musi przyjść na wizytę z opiekunem prawnym. W związku z powyższym uwzględnienie kosztów utraconej produktywności (w tym przypadku opiekunów prawnych) wydaje się zasadne. Koszty utraconej produktywności uwzględniono w perspektywie społecznej, stanowiącej jeden z wariantów analizy wrażliwości. Założono, że każda wizyta w celu podania leku jest wiązana z utraconą produktywnością.

Wysokości kosztów pośrednich oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego zgodnie z metodyką przedstawioną w raporcie INFAMRA 2014. Jako jednostkę wyceny produktywności przyjęto Produkt Krajowy Brutto (PKB) na osobę pracującą. Zgodnie z danymi GUS dotyczącymi skorygowanego szacunku PKB, w 2018 roku wyniósł on 2 115 242 000 000 PLN (skorygowany szacunek PKB za rok 2018 r. ; GUS). Według GUS w 2018 roku w Polsce było 15 949 735 osób pracujących (pracujący w gospodarce narodowej w 2018 roku, GUS). W wycenie utraty produktywności uwzględniono współczynnik korygujący, który odzwierciedla relację krańcowej do przeciętnej wydajności pracy. Wartość współczynnika przyjęto na poziomie 0,65 zgodnie z raportem INFARMA 2014. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.

Tab. 6. Oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.

Parametr	Wartość	Źródło
PKB - skorygowany szacunek PKB w 2018 r., w mln PLN	2 115 242,00	GUS, informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie skorygowanego szacunku PKB za 2018 rok



Parametr	Wartość	Źródło
Liczba osób pracujących - 2018 r., n w tys.	15 949,74	GUS, pracujący w gospodarce narodowej w 2018 roku
PKB na osobę pracującą, PLN	132 619,26	Iloraz PKB i liczby osób pracujących
Skorygowana wartość PKB, PLN	86 202,52	wg metodyki i współczynnika korekcji (0,65) z raportu INFARMA 2014
<b>Godzinna produktywność, PLN</b>	<b>47,89</b>	<b>wg metodyki i liczby godzin pracy w roku (1800) z raportu INFARMA 2014</b>

Według raportu Kotarba 2017 czas dojazdu do specjalisty u 28% zajmował dłużej niż 1 godzinę, u 32% między 30-60 minut, natomiast u pozostałych do 30 minut. W oparciu o ten raport wyznaczono średni czas podróży (do poradni oraz z poradni do miejsca zamieszkania pacjenta) na poziomie 0,76 h, a średni czas związany z wizytą przyjęto na poziomie 2,0 h w oparciu o publikację Rønborg 2016.

Średni koszt utraconej produktywności na podstawie powyższych danych oszacowano na poziomie 168,57 PLN/wizytę - patrz tabela poniżej.

Tab. 7. Koszt utraconej produktywności - z perspektywy pacjenta (czas wizyty + dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).

Średni koszt pracy za 1 godzinę, PLN	Średni czas podróży*, h	Średni czas związany z wizytą, h	Średni koszt utraconej produktywności, PLN / wizytę
47,89	0,76	2,0	168,57

\* Obliczono w oparciu o dostępne dane: 40% pacjentów dojeżdża w 15 minut (=średnia z zakresu 0-30 minut), 32% w 45 minut (=średnia z zakresu 30-60 minut), a pozostali średnio w 90 minut (=średnia z zakresu 60-120 minut);

\*\* Średni koszt utraconej produktywności za jedną wizytę obliczono jako iloczyn średniego kosztu za 1 godzinę pracy oraz czasu poświęconego na jedną wizytę, uwzględniając średni czas związany z wizytą oraz średni czas podróży z i do poradni.

### 6.1.3 Użyteczności

W myśl minimalnych wymagań (rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić (Rozporządzenie MZ 2012):

- 1) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia;
- 2) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku

możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;

- 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.

Mając na uwadze, że w przypadku okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi wymagane szacunki ilorazu kosztu i efektu, są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej. Stąd oszacowanie efektu zdrowotnego i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2. (ceny progowej).

W związku z tym w analizie minimalizacji kosztów nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia.

## 6.1.4 Compliance

Zgodnie z pracą Rønborg 2016 w analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 80% dla produktu leczniczego Acarizax®, natomiast z uwagi na każdorazowe podanie preparatu Novo-Helisen Depot® w ramach wizyty ambulatoryjnej nie analizowano zmniejszonego zużycia produktu (lekarz dostosowuje i ustala optymalną dawkę, stąd brak możliwości niewłaściwego i/lub ograniczonego podania szczepionki).

W ramach analizy wrażliwości w celu oszacowania wpływu zmiany powyższego parametru na wyniki analizy CMA uwzględniono alternatywne wartości przestrzegania zalecanego dawkowania: odpowiednio 75%, 85% i 100% poziom *compliance* dla produktu leczniczego Acarizax® oraz 80% poziom *compliance* dla preparatu Novo-Helisen Depot®.

Tab. 8. *Compliance* w zależności od wariantu analizy.

Wariant analizy	Produkt Acarizax®	Novo-Helisen Depot®
Analiza podstawowa (BC)	80%	100%
Analiza wrażliwości (mniejszy <i>compliance</i> dla SLIT)	75%	100%
Analiza wrażliwości (mniejszy <i>compliance</i> dla SLIT)	85%	100%
Analiza wrażliwości (80% <i>compliance</i> dla SCIT)	80%	80%
Analiza wrażliwości (100% <i>compliance</i> dla SCIT i SLIT)	100%	100%

## 6.1.5 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem

rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2012).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów.

Wartość stopy dyskontowej testowano w analizie wrażliwości zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Zgodnie z uwagami analityków AOTMiT (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017) zastosowano dyskontowanie od drugiego roku analizy.

Tab. 9. Roczna stopa dyskontowa w zależności od wariantu analizy.

Wariant analizy	Stopa dyskontowa (koszty)	Stopa dyskontowa (wyniki zdrowotne)
Analiza podstawowa (BC)	5%	-
Analiza wrażliwości	0%	-

## 6.1.6 Zestawienie parametrów wejściowych w modelu w analizie podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono parametry wejściowej w modelu CMA w analizie podstawowej.

Tab. 10. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CMA w analizie podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
	NFZ	pacjent
<b>Parametry kosztowe</b>		
<b>[REDAKTOWANE]</b>	<b>[REDAKTOWANE]</b>	<b>[REDAKTOWANE]</b>
Koszt preparatu Novo-Helisen Depot® (SCIT)	1 118,00 PLN (leczenie podtrzymujące) 383,77 PLN (leczenie podstawowe)	33,60 PLN (leczenie podtrzymujące) 19,41 PLN (leczenie podstawowe)
Koszt wizyty ambulatoryjnej	34,00 PLN	0,00 PLN
Koszt transportu / wizyta	0,00 PLN	70,39 PLN
Koszt utraconej produktywności /wizyta	0,00 PLN	0,00 PLN (perspektywa społeczna = 168,57 PLN)
<b>Pozostałe parametry</b>		
Liczba wizyt w I roku leczenia AIT	3 SLIT / 23 SCIT	
Liczba wizyt w II i kolejnych latach leczenia AIT	2 SLIT / 13 SCIT	
Czas trwania AIT	3 lata	
Compliance	80% dla produktu leczniczego Acarizax® / 100% dla preparatu Novo-Helisen Depot®	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej
Stopa dyskontowa	Koszty 5%

## 6.1.7 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych lub niepewnych danych wejściowych.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższych tabelach, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 11. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	Dyskontowanie kosztów	5% (AOTMiT 2016)	0% (AOTMiT 2016)	6.1.5
SA 2	Kontynuowanie terapii po 3 latach	Czas trwania terapii - 3 lata (dla wszystkich pacjentów)	100% pacjentów leczonych SCIT kontynuuje terapię po 3 latach	6.1.1
SA 3	Kontynuowanie terapii po 3 latach	Czas trwania terapii - 3 lata (dla wszystkich pacjentów)	100% pacjentów leczonych SCIT i SLIT kontynuuje terapię po 3 latach	6.1.1
SA 4	<i>Compliance</i>	Poziom <i>compliance</i> dla produktu Acarizax® wg publikacji Rønborg 2016	Poziom <i>compliance</i> dla produktu Acarizax® większy niż w BC	6.1.3
SA 5	<i>Compliance</i>	Poziom <i>compliance</i> dla produktu Acarizax® wg publikacji Rønborg 2016	Poziom <i>compliance</i> dla produktu Acarizax® mniejszy niż w BC	6.1.3
SA 6	<i>Compliance</i>	Poziom <i>compliance</i> dla produktu Acarizax® wg publikacji Rønborg 2016	Maksymalny (100%) poziom <i>compliance</i> dla produktu Acarizax®	6.1.3
SA 7	<i>Compliance</i>	Poziom <i>compliance</i> dla preparatu Novo-Helisen Depot® równy 100%	Poziom <i>compliance</i> dla preparatu Novo-Helisen Depot® mniejszy niż w BC	6.1.3
SA 8	Koszt transportu (perspektywa pacjenta)	Koszt transportu oszacowany na podstawie średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni	Minimalny koszt transportu pacjenta (minimalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)	6.1.2.4
SA 9	Koszt transportu (perspektywa pacjenta)	Koszt transportu oszacowany na podstawie średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni	Maksymalny koszt transportu pacjenta (maksymalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta)	6.1.2.4

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
			od poradni)	
SA 10	Perspektywa	Perspektywa NFZ lub wspólna	Perspektywa społeczna (koszty utraconej produktywności)	6.1.2.4

## 6.1.8 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

W niniejszej analizie oszacowano urzędową cenę zbytu wnioskowanej technologii, [REDACTED] przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy, tj. analizy podstawowej i wariantów analizy wrażliwości.

Analizę progową przeprowadzono zakładając utrzymanie stałej kategorii odpłatności dla świadczeniobiorcy - ryczałt.

## 6.1.9 Walidacja

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

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 6.3.

## 6.2 Acarizax® vs leczenie objawowe: opis modelu CUA

W ramach analizy uzupełniającej dla komparatora dodatkowego przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®: CUA\_ACARIZAX.xlsm) pozwalający oszacować koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku stosowania produktu leczniczego Acarizax® (immunoterapia podjęzykowa, SLIT) zamiast komparatora, tj. leczenie objawowego alergicznego nieżytku nosa. Wynikiem analizy inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR).

Wykorzystany model został wcześniej oceniony w AOTMiT przy ocenie analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Acarizax® złożonej w 2017r.

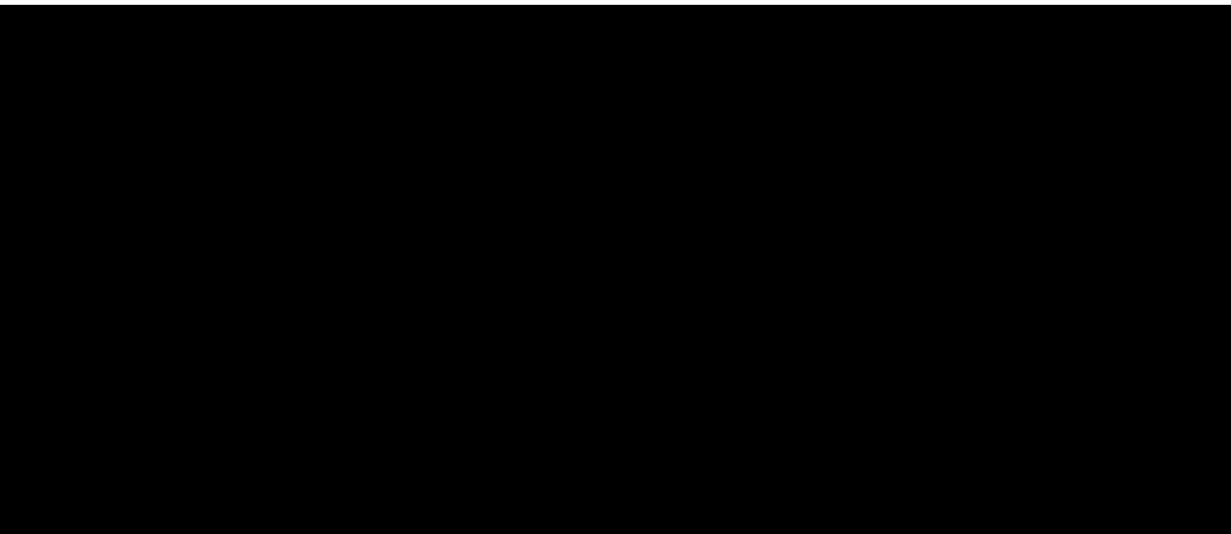
W kalkulatorze nie zastosowano zaokrągleń, natomiast w dokumencie Microsoft® Office Word® przedstawiono wartości zaokrąglone (z zaokrągleniami do wyświetlanej dokładności).

## 6.2.1 Struktura modelu

Struktura modelu CUA została oparta na badaniu MERIT (Demoly 2016) dla populacji pacjentów dorosłych (w wieku 18-65 lat) z alergiczny nieżytem nosa. Pacjenci poddawani immunoterapii stosują produkt leczniczy Acarizax® przez 3 lata po czym w okresie kolejnych dwóch lat otrzymują jedynie leczenie objawowe. W grupie komparatora pacjenci przez cały okres leczenia otrzymują tylko leczenie objawowe.

Zasadność przyjęcia opisanego modelu w analizowanej populacji chorych w wieku 12 -17 lat przedstawiono na podstawie wyników skuteczności klinicznej produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do leczenia objawowego w analizowanej populacji chorych oraz populacji chorych dorosłych (patrz rozdz. 6.2.2).

Uznano, że dostępne szczegółowe dane z badania MERIT, w tym przede wszystkim dane dotyczące jakości życia (jako parametr odpowiadający skuteczności leczenia), przeważają nad ograniczeniami, stąd dane z tego badania posłużyły do sparametryzowania modelu ekonomicznego. Tym bardziej, że przebieg choroby, sposób leczenia oraz wyniki leczenia dorosłych i młodzieży w wieku 12-17 pokrywają się. Adresując niepewność oszacowania przeprowadzono odpowiednie analizy wrażliwości.



W modelu ekonomicznym CUA przyjęto następujące założenia podstawowe:

- Jako technologię opcjonalną względem produktu leczniczego Acarizax® wybrano leczenie objawowe.
- Założono porównywalną skuteczność kliniczną w populacji pacjentów dorosłych (wiek 18-65 lat) oraz w populacji młodzieży (12-17 lat) (patrz rozdz. 6.2.2). Przyjęto więc, że wyniki modelu dla populacji pacjentów dorosłych odpowiadają również populacji młodzieży.

- W oparciu o dane z randomizowanego badania klinicznego (badanie MERIT; Demoly 2016) wyznaczono średni wskaźnik użyteczności wśród pacjentów leczonych produktem Acarizax® oraz otrzymujących tylko leczenie objawowe - dane dostarczone przez wnioskodawcę w modelu CUA (patrz rozdz. 6.2.4).
- Średni wskaźnik użyteczności wśród pacjentów leczonych jest daną skumulowaną, która w sposób kompletny adresuje skuteczność zastosowanego leczenia - odpowiada parametrowi skuteczności.
- Zalecane dawkowanie rozpatrywane w modelu produktów (Acarizax® oraz leki wykorzystywane w leczeniu objawowym) przyjęto zgodnie z badaniem MERIT (Demoly 2016). Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax) zalecane dawkowanie produktu leczniczego Acarizax® jest takie same u dorosłych i chorych w wieku 12-17 lat. Dodatkowo, substancje czynne uwzględnione w badaniu MERIT jako leczenie objawowe stosowane są nie tylko u dorosłych chorych, ale również u chorych w wieku 12-17 lat, a dawkowanie jest identyczne dla obu analizowanych populacji. W związku z powyższym, uzasadnione jest przyjęcie dawkowania technologii wnioskowanej i zużycia zasobów leków stosowanych w ramach leczenia objawowego na podstawie badania MERIT.
- Model w zakresie bezpośrednich kosztów medycznych (m. in. koszty leków) został dostosowany do warunków polskich (w oparciu o m. in. dane MZ).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów na poziomie odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ 2012).
- Produkt leczniczy Acarizax® charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, poddany wnikliwej analizie w wielu badaniach klinicznych. Raportowane w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane występują głównie w początkowej fazie leczenia, mają charakter łagodny i ustępują spontanicznie. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to reakcje lokalne, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła. W badaniach klinicznych włączonych do analizy, odsetki pacjentów przerywających leczenie nie różniły się między grupą stosującą produkt leczniczy Acarizax®, a grupą otrzymującą placebo (Analiza kliniczna). Na podstawie powyższych informacji w modelu CUA nie rozważono ewentualnego obniżenia jakości życia związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Przyjęto również, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem objawowym lub z leczeniem produktem leczniczym Acarizax® nie wymagają dodatkowego leczenia, ze względu na głównie łagodny charakter reakcji oraz ustępowanie reakcji po krótkim czasie, dlatego też w niniejszej analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych.
- W analizie CMA liczbę wizyt ambulatoryjnych dla produktu leczniczego Acarizax® wyznaczono na poziomie dwóch w skali roku oraz dodatkowo jedna wizyta związana z rozpoczęciem leczenia w pierwszym roku terapii. W analizie CUA przyjęto, że leczenie objawowe również powinno być kontrolowane przez lekarza specjalistę z częstością wizyt zbliżoną do leczenia SLIT. Założono więc, że koszt wizyt ambulatoryjnych w analizie CUA nie jest kosztem różnicującym.

## 6.2.2 Skuteczność kliniczna

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono w ramach analizy klinicznej (Analiza kliniczna). W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie wyników w zakresie kilku punktów końcowych dla dorosłych (wiek 18-65 lat) na podstawie badania MERIT (Demoly 2016) oraz młodzieży (wiek 12-17 lat) na podstawie publikacji Matsuoka 2017.

Wyniki skuteczności w zakresie większości punktów końcowych, a w szczególności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (TCRS) są spójne, a więc można wnioskować o porównywalnej skuteczności w obu analizowanych populacjach (dorośli i młodzież).

W modelu skuteczność leczenia jest zaadresowana w postaci parametru jakości życia w trakcie stosowania produktu leczniczego Acarizax® albo leczenia objawowego. Ze względu na dostęp do takich danych z badania MERIT (dane Wnioskodawcy), wykorzystano dane dla dorosłych uznając, że odpowiadają one ocenie w populacji młodzieży w wieku 12-17 lat. To podejście analityczne, pomimo ograniczeń, wydaje się być w tej sytuacji najbardziej odpowiednie i obciążone najmniejszymi błędami.

Tab. 12. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności przedstawionych w badaniu MERIT (Demoly 2016) oraz w publikacji Matsuoka 2017.

Punkt końcowy	badanie MERIT (populacja FAS)		Matsuoka 2017	
	MD [95%CI]	p	MD [95%CI]	p
Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycie leków przeciwalergicznych (TCRS)	-1,22 [-1,95; -0,49]	p=0,001	-1,04 [-1,69; -0,39]	p<0,01
Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa	-0,54 [-0,89; -0,19]	p=0,003	-0,87 [-1,46; -0,28]	p<0,01
Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w AR	-0,60 [-1,13; -0,07]	p=0,03	-0,06 [-0,12; -0,003]	p=0,04
Średnie nasilenie objawów alergicznego w alergicznym zapaleniu spojówek	-0,19 [-0,53; 0,15]	ns	-0,28 [-0,53; -0,03]	p=0,03
Średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym zapaleniu spojówek	-0,13 [-0,28; 0,02]	ns	-0,03 [-0,06; 0,001]	p=ns

## 6.2.3 Analizowane koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie:

- koszt leczenia objawowego (w szczególności refundowanych produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu objawowym),

W analizie przyjęto dwie perspektywy: płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólną (NFZ + pacjent).



### 6.2.3.1 Koszty leczenia objawowego

W praktyce klinicznej (jak również w badaniach klinicznych) leczenie objawowe, w zależności od potrzeb chorego, stosowane jest również w czasie immunoterapii alergenowej (immunoterapia stanowi terapię „add-on”, tj. dodawaną do dotychczasowego leczenia), a skuteczność leczenia za pomocą AIT w badaniach klinicznych określa się m. in. na podstawie zmiany nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznymi. **Istotne jest więc zmniejszenie zużycia leków przeciwalergicznymi, a nie rodzaj preparatów stosowanych w ramach leczenia objawowego.**

W związku z powyższym, w celach analitycznych w niniejszej analizie, uwzględniono zmniejszenie zużycia leków przeciwalergicznymi, a leki stosowane w ramach leczenia objawowego w analizowanej populacji chorych przyjęto na podstawie badania MERIT, ze względu na dostęp do dokładnych danych dotyczących zużycia poszczególnych preparatów w grupie chorych otrzymujących tylko leczenie objawowe oraz w grupie chorych przyjmujących Acarizax® (+leczenie objawowe).

W przypadku produktów refundowanych w Polsce skorzystano z aktualnej listy refundacyjnej MZ (Obwieszczenie MZ) przyjmując cenę dla najtańszego z perspektywy NFZ i pacjenta leku o odpowiedniej dawce, analogicznej jak w badaniu MERIT.

W przypadku leków nierefundowanych w Polsce wykorzystano dane przedstawione w serwisie Medycyna Praktyczna (Indeks leków MP).

Założono, że koszt wizyty u lekarza pierwszego kontaktu/POZ jest kosztem nieróżnicującym, gdyż lekarz otrzymuje ryczałt roczny bez względu na liczbę wizyt chorego (analogicznie koszty wizyt w szpitalnym oddziale ratunkowym SOR nie stanowią kosztu różnicującego).

Tab. 13. Koszty leczenia objawowego.

Substancja	Nazwa leku	Cena detaliczna, PLN	Koszt z perspektywy NFZ, PLN	Koszt z perspektywy pacjenta, PLN
Desloratadine 5 mg	Desloratidine Aurovitas, tabl. powl., 5 mg (90 szt.)	31,59	22,11	9,48
Budesonide spray 64 µg	Tafen Nasal, aerozol do nosa, zawiesina; 64 µg/dawkę odmierzoną, 120 dawek	25,60	-	25,60
Azelastine, krople do oczu	Azelastin COMOD, krople do oczu, roztwór 0,5mg/ml, 10 ml	29,38	-	29,38

W Polsce produkty zawierające substancję czynną budesonid refundowane są w innym wskazaniu (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli) oraz nierefundowane są produkty w dawce 64 µg, dlatego w obliczeniach przyjęto koszt produktu nierefundowanego w Polsce ze wskazaniem rejestracyjnym do leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa).




## 6.2.4 Użyteczności

Lata skorygowane o jakość (QALY, ang. quality-adjusted life years) w modelu szacuje się w oparciu o wartości użyteczności (ang. *utility*). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, zaś 0 zgon.

Źródłem użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu CUA jest badanie MERIT (Demoly 2016) przeprowadzone w populacji dorosłych (wiek 18-65 lat) z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego, w którym wykorzystano skalę EQ-5D (kwestionariusz do oceny jakości życia). W modelu MERIT wyjściowe wartości użyteczności pacjentów z alergicznym nieżytem nosa w obu badanych grupach nie różniły się w sposób istotnych od siebie. W związku z tym, w modelu wykorzystano wartości użyteczności bezpośrednio z modelu, na koniec okresu obserwacji: odpowiednio 0,919 dla produktu leczniczego Acarizax® oraz 0,898 dla leczenia objawowego. Przyjęte wartości użyteczności stanów zdrowia są zgodne z wartościami przyjętymi w analizie farmakoekonomicznej opisanej w publikacji Green 2017 (patrz rozdz. 6.4), a także takie same jak wartości przyjęte w poprzedniej analizie (Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego) złożonej w 2017 r.

W analizie wrażliwości testowano wpływ wartości użyteczności na wynik analizy kosztów-użyteczności. W przypadku produktu leczniczego Acarizax® testowano maksymalną wartość użyteczności (badanie MERIT) równą 0,951 oraz wartość mniejszą niż wartość przyjęta w analizie podstawowej (0,905). W przypadku leczenia objawowego testowano minimalną wartość użyteczności (badanie MERIT) równą 0,843 oraz wartość większą niż przyjęta w BC, równą wartości użyteczności dla produktu Acarizax® w BC (0,919). Testowane warianty analizy wrażliwości (0,905 dla produktu Acarizax® oraz 0,919 dla leczenia objawowego) wynikają z przyjętego założenia, że użyteczność dla produktu leczniczego Acarizax® jest nie mniejsza niż wartość użyteczności dla leczenia objawowego.

Tab. 15. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu w analizie podstawowej i w analizach wrażliwości.

Wariant analizy	Produkt Acarizax®	Leczenie objawowe
Analiza podstawowa (BC)	0,919	0,898

Wariant analizy	Produkt Acarizax®	Leczenie objawowe
Analiza wrażliwości (maksymalna wartość użyteczności dla produktu Acarizax®)	0,951	0,898
Analiza wrażliwości (minimalna maksymalna wartość użyteczności dla produktu Acarizax®)	0,905	0,898
Analiza wrażliwości (maksymalna wartość użyteczności dla leczenia objawowego)	0,919	0,919
Analiza wrażliwości (minimalna wartość użyteczności dla leczenia objawowego)	0,919	0,843

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z alergicznym nieżytem nosa przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie MEDLINE (PubMed). Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartość minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”). Szczegółowy opis przeglądu systematycznego użyteczności przedstawiono w rozdz. 13.3. Ze względu na konstrukcję modelu CUA opartą na badaniu RCT nie wykorzystano alternatywnych wartości użyteczności zidentyfikowanych w ramach przeglądu.

W modelu uwzględniono długotrwały pozytywny wpływ stosowania immunoterapii podjęzykowej na jakość życia chorych i przyjęto 5% wzrost użyteczności w trakcie trwania leczenia AIT (2 i 3 rok), brak zmian użyteczności po zakończeniu leczenia AIT (4 i 5 rok) oraz brak zmian użyteczności w grupie pacjentów stosujących tylko leczenie objawowe zgodnie ze wspomnianą powyżej analizą opisaną w publikacji Green 2017.

Przyjęte wartości zmiany użyteczności dla analizowanych interwencji w czasie trwania leczenia lub po jego zakończeniu są zgodne z wartościami przyjętymi w poprzedniej analizie (patrz wyżej) złożonej w 2017 r.

W analizie wrażliwości testowano również wpływ wzrostu użyteczności na wynik analizy kosztów-użyteczności. Uwzględniono następujące warianty analizy:

- większy wzrost użyteczności produktu leczniczego Acarizax® (7,5%),
- mniejszy wzrost użyteczności produktu leczniczego Acarizax® (2,5%).

W wariacie analizy wrażliwości uwzględniającym 10-letni horyzont czasowy założono 10% oraz 5% spadek użyteczności odpowiednio dla produktu leczniczego Acarizax® i dla leczenia objawowego po 5 latach leczenia (lata 6-10) zgodnie z publikacją Green 2017.

Tab. 16. Wpływ stosowanego leczenia na wartości użyteczności - spadek/wzrost użyteczności (analiza podstawowa i analizy wrażliwości).

Wariant analizy	Produkt Acarizax®	Leczenie objawowe
Analiza podstawowa (BC)	2 i 3 rok: 5%; 4 i 5 rok: 0%	2-5 rok: 0%
Analiza wrażliwości (większy wzrost użyteczności produktu leczniczego Acarizax®)	2 i 3 rok: 7,5%; 4 i 5 rok: 0%	2-5 rok: 0%
Analiza wrażliwości (mniejszy wzrost)	2 i 3 rok: 2,5%; 4 i 5 rok: 0%	2-5 rok: 0%

Wariant analizy	Produkt Acarizax®	Leczenie objawowe
użyteczności produktu leczniczego Acarizax®)	0%	
Analiza wrażliwości (horyzont czasowy-10 lat)	lata 6-10: 10%; lata 2-5: jak w BC	lata 6-10: 5%; lata 2-5: jak w BC

## 6.2.5 Compliance

Zgodnie z pracą Rønborg 2016 i uwagami analityków AOTMiT (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017), analogicznie jak w CMA, w analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 80% dla produktu leczniczego Acarizax®.

W ramach analizy wrażliwości w celu oszacowania wpływu zmiany powyższego parametru na wyniki analizy CMA uwzględniono alternatywne wartości przestrzegania zalecanego dawkowania: 75% i 85% poziom *compliance* dla produktu leczniczego Acarizax®.

Tab. 17. *Compliance* w zależności od wariantu analizy.

Wariant analizy	Produkt Acarizax®
Analiza podstawowa (BC)	80%
Analiza wrażliwości (mniejszy <i>compliance</i> dla SLIT)	75%
Analiza wrażliwości (mniejszy <i>compliance</i> dla SLIT)	85%

## 6.2.6 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych” (Rozporządzenie MZ 2012).

W związku z powyższym oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (HTA) opracowanych przez Agencję Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) w scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Wartości stopy dyskontowej testowane w ramach analizy wrażliwości zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) wynoszą 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Zgodnie z uwagami analityków AOTMiT (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017) zastosowano dyskontowanie od drugiego roku analizy.

Tab. 18. Roczna stopa dyskontowa w zależności od wariantu analizy.

Wariant analizy	Stopa dyskontowa (koszty)	Stopa dyskontowa (wyniki zdrowotne)
Analiza podstawowa (BC)	5%	3,5%
Analiza wrażliwości	0%	0%

## 6.2.7 Dane wejściowe do modelu CUA w analizie podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe do modelu CUA w analizie podstawowej.

Tab. 19. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CUA (analiza podstawowa).

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
	NFZ	pacjent
<b>Parametry kosztowe</b>		
Koszty leczenia objawowego	patrz rozdz. 6.2.3.1	
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>		
Produkt leczniczy Acarizax®	0,919 (AR bez AA)	
Leczenie objawowe	0,898 (AR bez AA)	
Roczny wskaźnik wzrostu użyteczności (2 i 3 rok AIT/lecz. obj.)	5% dla Acarizax® / 0% dla leczenia objawowego	
Roczny wskaźnik wzrostu użyteczności po zakończeniu terapii (pierwsze 2 lata)	0% dla Acarizax® / 0% dla leczenia objawowego	
<b>Pozostałe parametry</b>		
Czas trwania AIT	3 lata (później tylko leczenie objawowe)	
Stopa dyskontowa	Koszty 5% / Efekty zdrowotne 3,5%	
Horyzont czasowy	5 lat	
Próg opłacalności	147 024 PLN/QALY	

## 6.2.8 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych (Rozporządzenie MZ 2012), analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016) w ramach analizy ekonomicznej konieczne jest przeprowadzenie przynajmniej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz probabilistycznej analizy wrażliwości.

Model zastosowany w niniejszej analizie kosztów-użyteczności jest modelem uproszczonym, dlatego odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości. Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości (tabela poniżej) oraz

przetawiono porównanie kosztów analizowanych interwencji wraz z kosztem inkrementalnym dla każdego roku analizy dla wariantu podstawowego (patrz rozdz. 13.1.).

Tab. 20. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza kosztów-użyteczności.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	Użyteczność produktu Acarizax®	Średnia wartość użyteczności	Maksymalna wartość użyteczności	6.2.4
SA 2	Użyteczność produktu Acarizax®	Średnia wartość użyteczności	Minimalna wartość użyteczności	6.2.4
SA 3	Użyteczność leczenia objawowego	Średnia wartość użyteczności	Maksymalna wartość użyteczności	6.2.4
SA 4	Użyteczność leczenia objawowego	Średnia wartość użyteczności	Minimalna wartość użyteczności	6.2.4
SA 5	Wzrost użyteczności produktu Acarizax®	5% wzrost użyteczności	Mniejszy wzrost użyteczności	6.2.4
SA 6	Wzrost użyteczności produktu Acarizax®	5% wzrost użyteczności	Większy wzrostu użyteczności	6.2.4
SA 7	Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych	5% i 3,5% (AOTMiT 2016)	0% i 0% (AOTMiT 2016)	6.2.5
SA 8	<i>Compliance</i>	Poziom <i>compliance</i> dla produktu Acarizax® wg publikacji Rønborg 2016	Poziom <i>compliance</i> dla produktu Acarizax® większy niż w BC	6.2.5
SA 9	<i>Compliance</i>	Poziom <i>compliance</i> dla produktu Acarizax® wg publikacji Rønborg 2016	Poziom <i>compliance</i> dla produktu Acarizax® mniejszy niż w BC	6.2.5
SA 10	Horyzont czasowy analizy	5-letni	10-letni	4

## 6.2.9 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ 2012), w niniejszej analizie oszacowano urzędową cenę zbytu wnioskowanej technologii, ██████████, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. 147 024 PLN/QALY (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy, tj. analizy podstawowej i wariantów analizy wrażliwości.

Analizę progową przeprowadzono zakładając utrzymanie stałej kategorii odpłatności dla świadczeniobiorcy - ryczałt.

## 6.2.10 Walidacja modelu

Walidacje wewnętrzną przeprowadzono w celu ujawnienia błędów związanych z obliczeniami. Walidację przeprowadzono poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych

wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 6.3.

## 6.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax®

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax®.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 13.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/ kosztów-użyteczności/ kosztów-konsekwencji dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem tj. preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) lub leczeniem objawowym (komparator dodatkowy),
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności, analizy kosztów-użyteczności lub analizy kosztów-konsekwencji dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 30 marca 2020 r. zidentyfikowano 7 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami włączenia do przeglądu i wykluczenia z niego. Finalnie do przeglądu włączono 2 opracowania (patrz. 13.1).

Analiza kosztów-użyteczności Green 2017 została przeprowadzona dla porównania SQ-HDM SLIT (Acarizax®) z leczeniem objawowym (farmakoterapia) w populacji dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa, na podstawie wyników z międzynarodowego, podwójnie zaślepionego, randomizowanego badania klinicznego (badanie MERIT). Skuteczność leczenia SQ-HDM SLIT w badaniu MERIT oceniano przez rok, a w rzeczywistości chorzy leczeni są przez trzy lata. Istnieją wyraźne dowody, że immunoterapia alergenowa może prowadzić do znacznej poprawy w ciągu trzech lata ciągłego leczenia i podobnych efektów



oczekuje się w przypadku leczenia SQ-HDM SLIT. W celu oszacowania długoterminowego efektu leczenia, w analizie Green 2017 przyjęto 9-letni horyzont czasowy. W grupie SLIT chorzy przez trzy lata kontynuują leczenie SQ-HDM SLIT, a następnie są leczeni objawowo. Natomiast w grupie kontrolnej przez cały okres chorzy leczeni są farmakologicznie. Powyższe założenie zostało przyjęte biorąc pod uwagę, że chorzy uwzględnieni w analizie mają umiarkowaną do ciężkiej postać choroby i wymagają farmakoterapii w celu stałej kontroli objawów choroby.

Stosowanie SQ-HDM SLIT (w połączeniu z leczeniem objawowym) w rozpatrywanym w analizie horyzoncie czasowym oferowało więcej o 0,31 QALY niż stosowanie samego leczenia objawowego. Przy jednocześnie wyższych kosztach, ICUR oszacowano na poziomie 7 519 €/AQLY. Przy uwzględnieniu kosztów pośrednich, wzrosły koszty zarówno SQ-HDM SLIT jak i farmakoterapii, co wskazuje na przewagę immunoterapii alergenowej nad farmakoterapią. Stosowanie SQ-HDM SLIT oferowało wówczas więcej QALY przy niższym koszcie. ICER wyniósł 14 391 €/AQLY, co wskazuje na kosztową-efektywność SQ-HDM SLIT w całym okresie leczenia (3 lata).

W przeglądzie analiz ekonomicznym Cox 2020 uwzględniono badania zaprojektowane w celu oceny farmakoekonomicznej immunoterapii alergenowej (AIT) oraz badania, które dostarczały wystarczające dane do analiz farmakoekonomicznych. W przeglądzie Cox 2020 zostały opisane wyniki m.in. analizy ekonomicznej Green 2017.

## 6.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego przedstawiono w aneksie 13.3.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym lub ciężkich wywołanym przez roztocza kurzu domowego,
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia raportowane w przedziale od 0 do 1 (dopuszczono możliwość wartości ujemnych opisujących stany gorsze od śmierci),
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia,
- brak wartości użyteczności w publikacji,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułów i abstraktów z celem pracy. Do 30 marca 2020 r. zidentyfikowano 13 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Dodatkowo do analizy włączono 1 publikację, zidentyfikowaną w wyniku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 opublikowane pełnotekstowe badanie opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim.

Badanie Green 2017 to analiza farmakoekonomiczna oparta na wynikach międzynarodowego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego, randomizowanego badania klinicznego III fazy, oceniającego stosowanie SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo (badanie MERIT). W badaniu MERIT jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D (ang. *EuroQol-five dimensions questionnaire*).

Wartości użyteczności po roku leczenia wynosiły odpowiednio 0,926 dla pacjentów leczonych SQ-HDM SLIT oraz 0,915 w grupie pacjentów otrzymujących farmakoterapię (leczenie objawowe). Ze względu na duży odsetek pacjentów w pełnym zdrowiu, użyto analizy regresji do skorygowania wyników. Uzyskano wartości użyteczności 0,919 dla SQ-HDM SLIT oraz 0,898 dla farmakoterapii.

Model zastosowany w niniejszej analizie kosztów-użyteczności również oparty jest na badaniu MERIT, a przyjęte w modelu wartości użyteczności odpowiadają wartościom przedstawionym w publikacji Green 2017.

Tab. 21. Wartości użyteczności i zmiany użyteczności w kolejnych latach wg badania Green 2017 zidentyfikowanym w ramach przeglądu systematycznego.

Parametr	Interwencja	Wartość
Użyteczność	SQ-HDM SLIT	0,919
	Leczenie objawowe	0,898
Zmiana użyteczności w czasie leczenia (lata 2-3)	SQ-HDM SLIT	+5%
	Leczenie objawowe	0%
Zmiana użyteczności w latach 4-5	SQ-HDM SLIT	0%
	Leczenie objawowe	0%
Zmiana użyteczności w latach 6-9	SQ-HDM SLIT	-10%
	Leczenie objawowe	-5%

## 7 Wyniki CMA

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot®.

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

	Acarizax®		Novo-Helisen Depot®	
	liczba pacjentów	liczba pacjentów	liczba pacjentów	liczba pacjentów
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
...	...		...	





[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 8 Wyniki CUA

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z leczeniem objawowym alergicznego nieżytu nosa (komparator dodatkowy).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]















## 9 Ograniczenia

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytku nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Komparatorami dla produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczymi kurzu domowego jest preparat Novo-Helisen Depot® (komparator główny), zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT) oraz leczenie objawowe alergicznego nieżytku nosa (komparator dodatkowy).

Ze względu na wybór w niniejszej analizie dwóch komparatorów dla produktu leczniczego Acarizax® zastosowano dwie oddzielnie strategie i techniki analityczne.

### Produkt leczniczy Acarizax® vs preparat Novo-Helisen Depot® (komparator główny)

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy dla porównania analizowanej interwencji z komparatorem głównym jest brak badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji chorych. Wnioskowanie o przewadze immunoterapii podjęzykowej nad obecnie stosowaną immunoterapią podskórną jest ograniczone. Mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną, założono zbliżoną skuteczność rozpatrywanych technologii. W związku z powyższym dla porównania opłacalności stosowania jako produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot®, jako odpowiednią technikę analityczną, **przyjęto analizę minimalizacji kosztów.**

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, a w ramach analizy wrażliwości również z perspektywy społecznej, uwzględniającej koszty utraconej produktywności.

W analizie przyjęto horyzont czasowy równy 3 lata, zgodnie z rekomendowanym w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax, ChPL Novo-Helisen Depot) czasem trwania terapii zarówno produktem leczniczym Acarizax®, jak i preparatem Novo-Helisen Depot®. W analizie wrażliwości uwzględniono dłuższy horyzont czasowy równy 5 lat wynikający z wydłużenia czasu leczenia tylko SCIT lub SCIT i SLIT, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, według których terapię można kontynuować do 5 lat, gdy efekty leczenia są dobre, ale nie osiągnięto zadowalającej tolerancji na alergeny (Gocki 2018).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, ale również koszty istotne dla pacjenta, związane ze stosowaniem immunoterapii alergenowej. Uwzględnione w CMA koszty obejmowały: koszt produktu

lecniczego Acarizax®, koszt preparatu Novo-Helien Depot®, koszt wizyt ambulatoryjnych, koszt transportu do i z poradni oraz w ramach analizy wrażliwości koszty utraconej produktywności związane z czasem poświęconym na wizytę u specjalisty w ramach leczenia. Ograniczeniem danym dotyczącym kosztów pośrednich jest brak danych co do struktury zatrudnienia opiekunów. Upraszczając założono, że każda wizyta w celu podania leku jest wiązana z utraconą produktywnością.

Podczas szacowania kosztów korzystano z Zarządzenie nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ (koszty wizyt ambulatoryjnych), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszty preparatu Novo-Helisen Depot®), danych Głównego Urzędu Statystycznego (średni koszt pracy za 1 godzinę) oraz danych literaturowych (koszt za 1 km przebiegu). Ze względu na publikację możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia wyceny procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono: horyzont czasowy analizy (czas trwania SCIT/SLIT), przestrzeganie zaleceń lekarskich, tj. *compliance* (SCIT i SLIT), koszt transportu oraz wartość stopy dyskontowej.

#### Produkt leczniczy Acarizax® vs leczenie objawowe (analiza uzupełniająca)

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z leczeniem objawowym alergicznego nieżyty nosa zastosowaną techniką analityczną jest technika kosztów-użyteczności. Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych są dwa randomizowane badania kliniczne prowadzone metodą podwójnie ślepej próby (badania P001 i Okubo 2016) przeprowadzone w populacji chorych w wieku odpowiednio w wieku  $\geq 12$  lat (badanie P001) oraz 12-64 lat (badanie Okubo 2016) z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczą kurzu domowego. Wyniki w subpopulacji chorych w wieku 12-17 lat przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax) oraz publikacji Matsuoka 2017 wskazują na istotnie statystycznie większą skuteczność analizowanej interwencji w porównaniu do placebo w zakresie nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa, nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergicznych.

Ze względu na brak odpowiednich danych dotyczących użyteczności jako parametru adresującego skuteczność leczenia w populacji chorych 12-17 lat, do oceny kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę, oparty na wynikach badania MERIT przeprowadzonego w populacji pacjentów dorosłych (18-65 lat) z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczą kurzu domowego. Przyjęto zasadność zastosowania tego modelu w analizowanej populacji chorych biorąc pod uwagę spójność w wynikach skuteczności analizowanej interwencji i rozpatrywanego komparatora (leczenie objawowe) w zakresie większości punktów końcowych, a w szczególności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (TCRS) dla populacji dorosłych i wnioskowanej populacji chorych (Analiza kliniczna). Dodatkowo, leki analizowane w niniejszej analizie w ramach leczenia objawowego stosowane są nie tylko u dorosłych chorych, ale również chorych w wieku 12-17 lat, a dawkowanie jest identyczne dla obu analizowanych populacji.

W modelu skuteczność leczenia jest zaadresowana w postaci parametru jakości życia w trakcie stosowania produktu leczniczego Acarizax® albo leczenia objawowego. Ze względu na dostęp do takich danych z badania MERIT (dane Wnioskodawcy), wykorzystano dane dla dorosłych uznając, że odpowiadają one ocenie populacji młodzieży w wieku 12-17 lat. To podejście analityczne, pomimo ograniczeń, wydaje się być w tej sytuacji najbardziej odpowiednie i obciążone najmniejszymi błędami. Adresując niepewność oszacowania przeprowadzono odpowiednie analizy wrażliwości.

W ramach analizy CUA analogicznie jak autorzy wcześniejszych wersji modelu (Mazalova 2016) przyjęto 5-letni horyzont czasowy analizy. Zgodnie z założeniami w CMA, przyjęto, że leczenie produktem leczniczym Acarizax® trwa 3 lata. Następnie chorzy stosują leczenie objawowe, zgodnie z założeniami w analizie przedstawionej w publikacji Green 2017, w której zaznaczono, że u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby farmakoterapia ma na celu stałą kontrolę objawów choroby.

Analizowanym w CUA terapiom przypisano użyteczności stanów zdrowia zgodnie z wynikami badania MERIT. Uwzględniono również odpowiednie zmiany wartości użyteczności w zależności od ramienia analizy podczas leczenia (lata 2-3) oraz po zakończeniu leczenia (lata 4-5, w ramach SA również w latach 6-10) zgodnie z publikacją Green 2017 (analiza ekonomiczna na podstawie badania MERIT) zidentyfikowaną w ramach przeglądu systematycznego.

Koszty uwzględnione w modelu obejmowały koszt leczenia produktem leczniczym Acarizax® oraz koszty leczenia objawowego. Podczas szacowania kosztów korzystano aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (koszt refundowanych preparatów stosowanych w leczeniu objawowym) oraz Indeksu leków Medycyny Praktycznej (koszt preparatów nierefundowanych stosowanych w leczeniu objawowym).

Przyjęto założenie, że zarówno stosowanie SLIT jak i leczenie objawowe wymaga nadzoru lekarza nad pacjentem z porównywalną częstością wizyt. Uznano więc, że koszty wizyt ambulatoryjnych nie są kosztami różnicującymi można nie uwzględniać ich w analizie.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach analizy wrażliwości, w której uwzględniono zmianę następujących parametrów przyjętych w analizie: użyteczność dla analizowanej interwencji, użyteczność dla leczenia objawowego, wzrost użyteczności dla analizowanej interwencji (podczas leczenia, lata 2-3), *compliance* (SLIT), horyzont czasowy analizy oraz wartość stopy dyskontowej.

## 10 Dyskusja

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczeniem objawowym alergicznego nieżyty nosa (komparator dodatkowy).

W ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji chorych. **Wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy klinicznej sugerują więc, że preparat Novo-Helisen Depot® jest stosowany w Polsce pomimo braku udowodnionej skuteczności w badaniach klinicznych.** Jedyne źródło informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot® do SCIT stanowią badania charakteryzujące się niską jakością raportowania wyników, a rozbieżności w definiowaniu punktów końcowych wykluczają analizę ilościową z wykorzystaniem narzędzi statystycznych. W ramach niniejszej analizy, mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną, założono zbliżoną skuteczność analizowanych technologii i jako technikę analityczną dla porównania opłacalności stosowania **przyjęto analizę minimalizacji kosztów.**

Zgodnie z danymi literaturowymi przedstawionymi i szczegółowo opisanymi w Analizie klinicznej, w przypadku stosowania immunoterapii podskórnej, w porównaniu do immunoterapii podjęzykowej, obserwowany jest wyższy wskaźnik reakcji systemowych. Porównanie ilościowe, podobnie jak w przypadku skuteczności, jest niemożliwe ze względu na niewystarczającą ilość danych w badaniach dla preparatu Novo-Helisen Depot®. Dane literaturowe wskazują jednak na większą częstość występowania reakcji systemowych w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do SLIT (ok. 0,2% reakcji systemowych/iniekcję) (Morris 2012).

W związku z powyższym przyjęcie w analizie minimalizacji kosztów identycznego profilu bezpieczeństwa (koszt nieróżnicujący) produktu leczniczego Acarizax® oraz preparatu Novo-Helisen Depot® **wyduje się być podejściem wysoce konserwatywnym**, biorąc pod uwagę, że uwzględnienie ciężkich zdarzeń niepożądanych mogłoby w sposób istotny zwiększyć koszty po stronie komparatora oraz zmniejszyć poziom jakości życia pacjentów stosujących SCIT).

W ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto 3-letni horyzont czasowy, zgodny z minimalnym czasem leczenia analizowanej SLIT i SCIT zalecanym przez wytyczne Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (Gocki 2018), opisanym również w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax, ChPL Novo-Helisen Depot).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z danymi literaturowymi, stosowanie immunoterapii podskórnej związane jest większą częstością występowania reakcji systemowych. Dodatkowo wg badania przeprowadzonego w latach 1990-2001 przez członków ACAAI (*The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*), częstość występowania śmiertelnych reakcji oszacowano na 1 na 2,5 milionów iniekcji, z średnią zgonów 3,4/rok. Dlatego też immunoterapia podskórna powinna być podawana w gabinetach lekarskich z zachowaniem odpowiednich procedur celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego (Morris 2012). Natomiast produkt leczniczy Acarizax®, przyjmowany jest doustnie i nie wymaga przyjmowania leku pod nadzorem lekarza. W rezultacie, przekłada się to na zwiększenie kosztów wizyt ambulatoryjnych po stronie komparatora (perspektywa płatnika publicznego), a także kosztów transportu do poradni (perspektywa wspólna) oraz kosztów utraconej produktywności związanymi z łącznym czasem przeznaczonym na wizytę u specjalisty (perspektywa społeczna w ramach analizy wrażliwości).

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z leczeniem objawowym alergicznego nieżytu nosa zastosowaną techniką analityczną jest technika kosztów-użyteczności. W tym celu wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę, oparty na wynikach badania MERIT przeprowadzonego w populacji pacjentów dorosłych (18-65 lat) z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztocza kurzu domowego. Na podstawie wyników badania MERIT oraz wyników skuteczności i bezpieczeństwa w analizowanej populacji chorych przedstawionych w Analizie klinicznej przyjęto zasadność zastosowania modelu w niniejszej analizie.

Immunoterapia alergenowa (AIT) zapewnia możliwość leczenia pacjentów z HDM AR, którzy pomimo leczenia objawowego nadal doświadczają objawów chorobowych wpływających wprost na jakość życia (QoL) jak i produktywność. W badaniu Gayraud 2013 wykazano, że głównym powodem do rozpoczęcia leczenia immunoterapią podjęzykową (SLIT) była chęć poprawy w zakresie jakości życia pacjentów (69% pacjentów z AR wywołanym roztoczą kurzu domowego, 65,8% pacjentów z HDM AR i astmą alergiczną). Pozostałe powody obejmowały poprawę w zakresie kontroli objawów AR (69,4% pacjentów z HDM AR, 56,7% pacjentów z HDM AR i AA) oraz ograniczenie zużycia leków (28,1% pacjentów z HDM AR, 39,5% pacjentów z HDM AR i AA). W badaniu Sondermann 2011 pacjenci wskazali główne cechy optymalnego AIT (ważne lub bardzo ważne): długotrwałe złagodzenie objawów (100%), ograniczone działania niepożądane (98,2%), prostota zastosowania w życiu codziennym (89,1%) oraz ograniczenie zużycia leków wykorzystywanych w leczeniu objawowym (81,8%). Dotychczas jedynymi formami AIT były SCIT oraz SLIT w postaci kropli, stąd dostępność Acarizax® może stanowić istotną opcję terapeutyczną dla chorych poprzez spełnienie wymagań wskazanych przez pacjentów (Sondermann 2011 [69]). Jak wspominają autorzy pracy Bahceciler 2014 zastosowanie SLIT w postaci tabletek może być bardzo istotnym czynnikiem w zakresie ograniczenia symptomów alergii. Wartość SLIT w postaci tabletek została doceniona zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy (n=453 osoby) na zwiększoną wygodę użytkownika wskazało 40% pacjentów oraz 70% lekarzy, ponadto 38% lekarzy wskazało SLIT-tabletki jako innowację, zaś 41% jako wyraźną poprawę (Demoly 2008):. Należy zauważyć, iż badanie zostało przeprowadzone przed wprowadzeniem do obrotu SLIT w postaci tabletek.

Warto również zaznaczyć, że eksperci wskazują na potrzebę rygorystyczny i dobrze udokumentowanych randomizowanych badań klinicznych wskazujących na skuteczność produktów leczniczych stosowanych w immunoterapii alergenowej (Bachert 2015), a skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych wysokiej jakości.

Niniejszą analizę ekonomiczną, zarówno analizę minimalizacji kosztów, jak i analizę kosztów-użyteczności, oparto na tych samym modelach, które wykorzystano w analizie ekonomicznej - Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytku nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego- złożonej i ocenionej w 2017 r., przy uwzględnieniu aktualnych danych i uwag analityków AOTMiT (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017).

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono zmianę warunków finansowania komparatora głównego, tj. preparatu Novo-Helisen Depot® zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków oraz przyjęto taki sam czas leczenia za pomocą immunoterapii podjęzykowej i podskórnej (3 lata) biorąc pod uwagę ocenę analityków AOTMiT (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017). Dodatkowo, koszty pośrednie, tj. koszty utraconej produktywności (w perspektywie społecznej), oszacowanie przy uwzględnieniu metodyki przedstawionej w raporcie INFAMRA 2014, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

W przypadku analizy kosztów-użyteczności zaktualizowano ceny leków stosowanych w ramach leczenia objawowego oraz zgodnie z uwagami analityków AOTMiT (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017) uwzględniono współczynnik *compliance* dla produktu leczniczego Acarizax®, a także dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych od drugiego roku analizy (analogicznie jak w analizie CMA). Przeprowadzono również jednokierunkowe analizy wrażliwości zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów.

Zgodnie ze stanowiskiem Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii - prof. K. Jahn-Różyk (Stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii w sprawie prowadzenia swoistej immunoterapii alergenowej oraz leczenia biologicznego astmy ciężkiej w okresie epidemii COVID-19; Medycyna Praktyczna, 19.03.2020 r), **immunoterapia podjęzykowa (a więc również terapia produktem leczniczym Acarizax®) może być stosowana na obecnych zasadach w okresie epidemii COVID-19, co dodatkowo wyróżnia analizowaną interwencję w porównaniu do immunoterapii podskórnej, w przypadku której Konsultant Krajowy zaleca zakończenie (terapia powyżej 3 lat) oraz odroczenie lub czasowe przerwanie (terapia krótsza niż 3 lata) szczepień, co może mieć wpływ na efekt terapeutyczny stosowanej terapii.**

Mając na uwadze powyższe, doustne leczenie Acarizax®, które jest pozbawione ograniczeń terapii podskórnej, jest opcją preferowaną i powinno być dostępne w ramach listy leków refundowanych. Pozytywną decyzję można osadzić w szerokim kontekście korzyści epidemiologicznych i ekonomicznych, wynikających z ograniczeń liczby wizyt lekarskich, której do tej pory są często związane wyłącznie z podaniem leku.



## 11 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania doustnego preparatu Acarizax®, z preparatem Novo-Helisen Depot® podawanym w iniekcjach otrzymane w analizowanych wariantach analizy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## 12 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*, 12 SQ-HDM) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

Komparatorami dla produktu leczniczego Acarizax® jest:

- preparat Novo-Helisen Depot® stosowany w immunoterapii podskórnej (komparator główny; główna analiza);
- leczenie objawowe alergicznego nieżyty nosa (placebo; komparator dodatkowy dla którego analiza ma charakter uzupełniający).

Ze względu na przyjęcie w niniejszej analizie dwóch komparatorów dla produktu leczniczego Acarizax® zastosowano dwie oddzielnie strategie i techniki analityczne (analiza minimalizacji kosztów dla porównania z preparatem Novo-Helisen Depot® oraz uzupełniająco analiza kosztów-użyteczności dla porównania analizowanej interwencji z leczeniem objawowym).

**Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany i refundowany w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości.** Wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe, związku z czym mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną przyjęto zbliżoną skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżyty nosa.

W analizie kosztów-użyteczności (analiza uzupełniająca), wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Wnioskodawcę. Model jest skróconym kalkulem wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. W modelu uwzględniono koszty leczenia produktem Acarizax® oraz koszty leczenia objawowego.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą ślepej próby - badania MERIT (Demoly 2016). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych (wiek 18-65 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztocza kurzu domowego, w porównaniu z leczeniem objawowym (placebo).

Wyniki skuteczności analizowanej interwencji i rozpatrywanego komparatora (leczenie objawowe) w zakresie większości punktów końcowych, a w szczególności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego (TCRS) są spójne dla populacji dorosłych i wnioskowanej populacji chorych w wieku 12-17 lat - patrz Analiza kliniczna. Na podstawie tych wyników przyjęto porównywalną skuteczności w obu analizowanych populacjach (dorośli i młodzież) oraz zasadność zastosowania modelu ekonomicznego opartego na wynikach badania MERIT.

Uznano, że dostępne szczegółowe dane z badania MERIT, w tym o zużyciu zasobów medycznych i dane dotyczące jakości życia, przeważają nad ograniczeniami, stąd dane z tego badania posłużyły do sparametryzowania modelu ekonomicznego. Tym bardziej, że przebieg choroby, sposób leczenia oraz wyniki leczenia dorosłych i młodzieży w wieku 12-17 pokrywają się. Adresując niepewność oszacowania przeprowadzono odpowiednie analizy wrażliwości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Perspektywa społeczna jest najszersza, uwzględnia bowiem nie tylko koszty bezpośrednie związane z zakupem leków i wizytami u specjalisty, ale również koszty istotne z perspektywy chorego (transport do poradni) oraz koszty pośrednie, tj. koszty utraconej produktywności. Perspektywa społeczna pozwala więc na rzeczywistą i wielowymiarową ekonomiczną ocenę wartości preparatu Acarizax®.

Należy zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot® podawanego w iniekcjach są niepewne, nie zostały bowiem potwierdzone w badaniach klinicznych. Z kolei, doustny produkt leczniczy Acarizax® w porównaniu do preparatu Novo-Helisen Depot®, jest lekiem do stosowania w alergicznym nieżycie nosa wywołanym roztoczymi kurzu domowego o skuteczności potwierdzonej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, tj. randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych (Analiza kliniczna), co wyróżnia go względem aktualnie refundowanego preparatu Novo-Helisen Depot®. Produkt leczniczy Acarizax® charakteryzuje się również korzystnym profilem bezpieczeństwa, dzięki czemu możliwe jest leczenie w domu oraz ograniczenie liczby wizyt u specjalisty istotnych w immunoterapii podskórnej. Na tej podstawie można więc przypuszczać, że przyjęte założenie o porównywalnej skuteczności produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® jest założeniem konserwatywnym analizy.

[Redacted text block]



## 13 Aneks

### 13.1 Wyniki CUA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]


## 13.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej poszukiwano innych analiz ekonomicznych opłacalności leczenia produktem leczniczym Acarizax® w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów: Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczenie objawowe (placebo; komparator dodatkowy).

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele) odpowiednio dla systemu baz MEDLINE (PubMed), EMBASE i *the Cochrane Library*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatorów. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 30 marca 2020 r. . Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy(E. W., W.W).

Tab. 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 30.03.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	rhinitis, allergic [MH]	21 144
#2	rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	30 795
#3	#1 OR #2	30 795
#4	Acarizax OR sq-hdm OR sq hdm OR SLIT OR sublingual	28 998
#5	Costs and cost analysis [mh]	233 742
#6	Cost allocation [mh]	2 003
#7	Cost-benefit analysis [mh]	79 908
#8	Cost control [mh]	32 941
#9	Cost savings [mh]	11 701
#10	Cost of illness [mh]	26 633
#11	Cost sharing [mh]	4 440
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	233 742
#13	#3 AND #4 AND #12	37



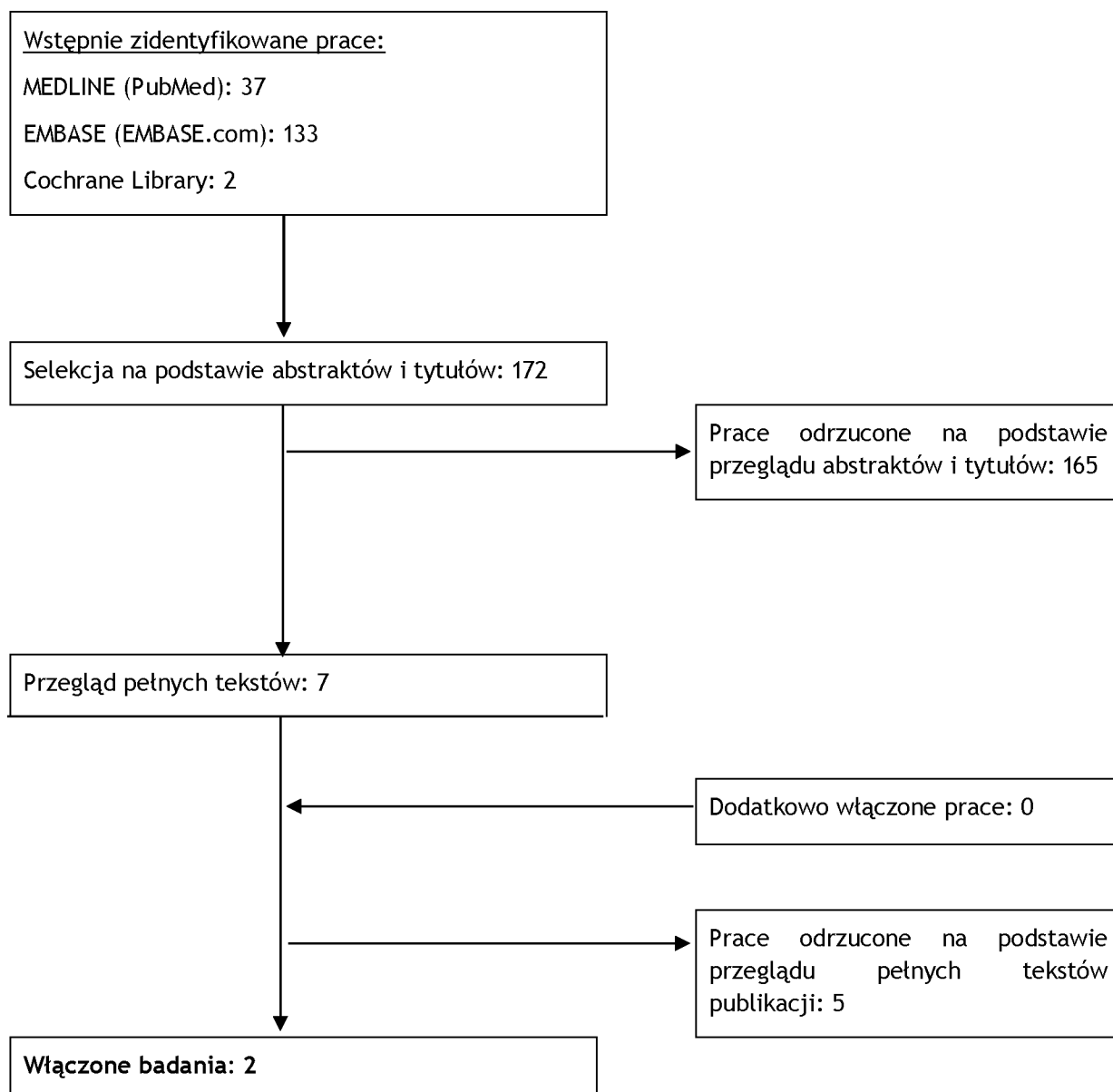
Tab. 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 30.03.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'allergic rhinitis'/exp OR 'allergic rhinitis'	51 294
#2	'allergic rhinitides' OR 'rhinitis allergic'	466
#3	1 OR #2	51 334
#4	'acarizax'/exp	411
#5	acarizax OR sublingual OR sqhdm OR 'sq hdm' OR 'sq-hdm'	25 106
#6	#4 OR #5	25 389
#7	'Cost benefit analysis'/exp	83 270
#8	'Cost effectiveness analysis'/exp	148 819
#9	'Cost of illness'/exp	18 809
#10	'Cost control'/exp	67 374
#11	'Cost minimization analysis'/exp	3 446
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	291 434
#13	#3 AND #6 AND #12	133

Tab. 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy *The Cochrane Library* z datą odcięcia 30.03.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 016
#2	rhinitides, allergic OR rhinitis, allergic	7 791
#3	#1 OR #2	7 791
#4	Acarizax OR sublingual OR sq-hdm OR sq hdm OR SLIT	6 116
#5	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	10 151
#6	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	3
#7	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	6 700
#8	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	573
#9	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	421
#10	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	795
#11	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	36
#12	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	10 151
#13	#3 AND #4 AND #12	2
#14	#13 in in Clinical Trials	2

Rys. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 41. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Cox 2020	Cox L. S., Muphey A., Hankin C., The Cost-Effectiveness of Allergen Immunotherapy Compared with Pharmacotherapy for Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma, <i>Immunol Allergy Clin North Am.</i> 2020 Feb;40(1):69-85.
2	Green 2017	Green W., Kleine-Tebbe J., Klimek L., Hahn-Pedersen J., Andreasen J. N., Taylor M., Cost-effectiveness of SQ® HDM SLIT-tablet in addition to pharmacotherapy for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Germany, <i>ClinicoEconomics and outcomes research</i> , 2017, 16, 9, 77-84.

Tab. 42. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Björstad Å., Cardell L. O., Hahn-Pedersen J., Svärd M., A Cost-Minimisation Analysis Comparing Sublingual Immunotherapy to Subcutaneous Immunotherapy for the Treatment of House Dust Mite Allergy in a Swedish Setting, <i>Clin Drug Investig.</i> 2017 Jun;37(6):541-549.	Niewłaściwy komparator (Alutard SQ - preparat do immunoterapii podskórnej)
2	Ellis A. K., Gagnon R., Hammerby E., Lau A., Sublingual immunotherapy tablet for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Canada: an alternative to minimize treatment costs?, <i>Allergy Asthma Clin Immunol.</i> 2019 Apr 27;15:27	Brak informacji odnośnie rozpatrywanego preparatu do SCIT.
3	Hankin C. S., Cox L., Allergy immunotherapy: what is the evidence for cost saving?, <i>Curr Opin Allergy Clin Immunol.</i> 2014 Aug;14(4):363-70.	Przegląd niesystematyczny.
4	Pokladnikova J., Krcmova I., Wlcek J., Economic evaluation of sublingual vs subcutaneous allergen immunotherapy, <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2008 May;100(5):482-9.	Niewłaściwa populacja i interwencje.
5	Seiberling K., Hiebert J., Nyirady J., Lin S., Chang D., Cost of allergy immunotherapy: sublingual vs subcutaneous administration., <i>Int Forum Allergy Rhinol.</i> 2012 Nov;2(6):460-4.	Brak informacji odnośnie preparatów do SLIT i SCIT.

### 13.3 Przegląd systematyczny użyteczności

W celu walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim wywołanym przez roztocza kurzu domowego.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię (patrz tabela poniżej) w systemie bazy danych MEDLINE (PubMed). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

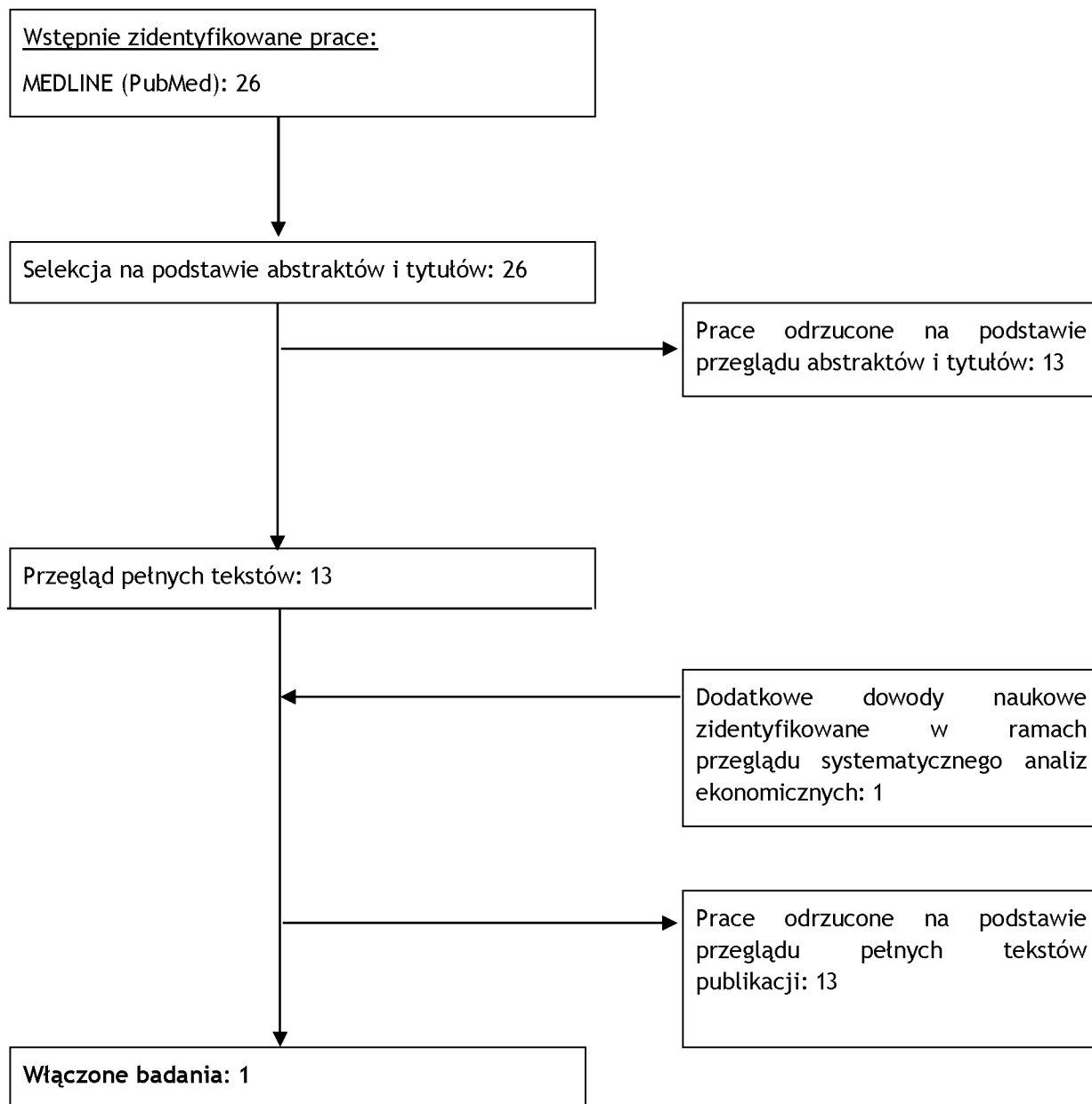
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 30.03.2020 r. . Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (E.W., W.W.).

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 30.03.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	rhinitis, allergic[MH]	21 144
#2	rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	30 795
#3	#1 OR #2	30 795
#4	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	522 324
#5	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	26 938
#6	#3 AND #4 AND #5	26

Rys. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 44. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Green 2017	Green W., Kleine-Tebbe J., Klimek L., Hahn-Pedersen J., Andreasen J. N., Taylor M., Cost-effectiveness of SQ® HDM SLIT-tablet in addition to pharmacotherapy for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Germany, ClinicoEconomics and outcomes research, 2017, 16, 9, 77-84.

Tab. 45. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Cappa V., Marcon A., Di Gennaro G., Chamitava L.,	Ocena jakości życia, brak

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Cazzoletti L., Bombieri C., Nicolis M., Perbellini L., Sembeni S., de Marco R., Spelta F., Ferrari M., Zanolin E., Health-related quality of life varies in different respiratory disorders: a multi-case control population base study, BMC Pulmonary Medicine, 2019, 19:32.	informacji odnośnie stosowanego leczenia oraz rodzaju alergicznego nieżyty nosa.
2	Erbek S. S., Budakoglu I., Erbek S., Akgun S., Cakmak O., Reeliability and validity of the Turkish version of the Rhinosinusitis Disability Index, Kulak burun bogaz ihtisas dergisi, 2007, 17, 5, 265-271.	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji
3	Hoehle L. P., Speth M. M., Phillips K. M., Gaudin R. A., Caradonna D. S., Gray S. T., Sedaghat A. R., Association between symptoms of allergic rhinitis with decreased general health-related quality of life, American Journal of Rhinology & Allergy, 2017, 31, 4, 235-239.	Ocena jakości życia, część pacjentów stosująca leczenia objawowe, brak oddzielnych wyników;
4	Kalpaklioglu AF., Baccioglu A., Evaluation of Quality of Life: Impact of Allergic Rhinitis on Asthma, Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology, 2008, 18(3), 168-173.	Ocena jakości życia, brak informacji dotyczących typu alergii u pacjentów
5	Kim SY., Jo MW., Kim SH., Health-related quality of life by allergy symptoms in elementary school students, Health and Quality of Life Outcomes, 2018, 16:93.	Ocena jakości życia, brak informacji odnośnie stosowanego leczenia.
6	Lo P. S. Y., Tong M., C. F., Revicki D., A., Lee C. C., Woo J. K. S., Lam H. C. K., vsn Hasselt A., Rhinitis Symptom Utility Index (RSUI) in Chinese subjects: A multiattribute patients-preference approach, Quality of Life Research, 2006, 15, 877-887.	Ocena jakości życia, brak informacji odnośnie stosowanego leczenia, brak informacji dotyczących typu alergii u pacjentów.
7	Lu D. Zhao Y., Zhen YB., An. P., Wang LH., Qiao XM., Wang DY., Evaluation of quality of life questionnaires for adult patients with moderate to severe allergic rhinitis, American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery, 2011, 32, 494-498.	Ocena jakości życia, brak informacji odnośnie stosowanego leczenia
8	Petersen K. D., Kronborg C., Larsen J. N., Dahl R., Gyrd-Hansen D., Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: Allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days, World Allergy Organization Journal, 2013, 6:15.	Brak informacji dotyczący wcześniejszego leczenia chorych włączonych do badania (dane na początku badania)
9	Petersen K. D., Kronborg C., Gyrd-Hansen D., Larsen J. N., Linnerbarg A., Characteristics of patients receiving allergy vaccination: to which extent do socio-economic factors play a role?, European Journal of Public Health, 2011, 21(3), 323-328.	Brak oddzielnych wyników w analizowanej populacji chorych.
10	Petersen K. D., Kronborg C., Gyrd-Hansen D., Dahl R., Larsen N. J., Lowenstein H., Quality of life in rhinoconjunctivitis assessed with generic and disease-specific questionnaires, Allergy, 2008, 63, 284-291.	Brak oddzielnych wyników w analizowanej populacji chorych
11	Revicki D. A., Leidy N. K., Brennam-Diemer F., Thompsom C., Togias A., Development and preliminary validation of the multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index, Quality of Life Research, 1998, 7, 693-702.	Ocena jakości życia, brak informacji dotyczących typu alergii u pacjentów
12	Tamayama K., Kondo M., Shono A. Okubo I., Utility Weights for Allergic Rhinitis Based on Community Survey with Time Trade-off Technique in Japan, Allergology International, 2009, 58, 201-2017.	Niewłaściwa populacja chorych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
13	Terrehorst I., Duivenvoorden H. J., Tempels-Pavlica Z., Oosting A. J., de Monchy J. G. R., Bruijnzeel C. A. F. M., Post M. W. M., van Wijk R. G., The unfavourable effects of concomitant asthma and sleeplessness due to atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) on quality of life in subjects allergic to house-dust mites, <i>Allergy</i> , 2002, 57, 919-925.	Ocena jakości życia, brak informacji stopnia ciężkości AR

## 13.4 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 46. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7.1.1, 7.2.1, 8.1.1, 8.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	6.1.7, 6.2.8, 7.1.2, 7.2.2, 8.1.2, 8.2.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	6.3, 13.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.1.3, 8.2.3	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.1.6, 6.2.7	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4, 5, 6.1, 6.2	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	7	tak
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	7.1.3, 7.2.3	tak
I			
6	Jeżeli analiza kliniczna, 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 dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza	4, 7, 8	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości



	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?		badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.4, 13.3	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.1.7, 6.2.8	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	6.1.7, 6.2.8	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1.2, 7.2.2, 8.1.2, 8.2.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 7, 8	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 7, 8	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	13.1, 13.3	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

## Spis rysunków

Rys. 1. Schemat dawkowania w przypadku kontynuacji leczenia z nowego opakowania preparatu Novo -Helisen Depot® ..... 29



Rys. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® (diagram QUOROM/PRISMA). ..... 81

Rys. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (diagram QUOROM/PRISMA). ..... 84

## Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.....	13
.....	25
Tab. 3. Koszt refundowanego preparatu Novo-Helisen Depot® zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ). ....	27
Tab. 4. Koszt wizyty ambulatoryjnej.....	29
Tab. 5. Koszt transportu - z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni). ....	31
Tab. 6. Oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.....	31
Tab. 7. Koszt utraconej produktywności - z perspektywy pacjenta (czas wizyty + dojazd z miejsca zamieszkania do poradni). ....	32
Tab. 8. <i>Compliance</i> w zależności od wariantu analizy. ....	33
Tab. 9. Roczna stopa dyskontowa w zależności od wariantu analizy. ....	34
Tab. 10. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CMA w analizie podstawowej. ..	34
Tab. 11. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów.....	35
Tab. 12. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności przedstawionych w badaniu MERIT (Demoly 2016) oraz w publikacji Matsuoka 2017.....	39
Tab. 13. Koszty leczenia objawowego. ....	40
.....	41
Tab. 15. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu w analizie podstawowej i w analizach wrażliwości.....	41
Tab. 16. Wpływ stosowanego leczenia na wartości użyteczności - spadek/wzrost użyteczności (analiza podstawowa i analizy wrażliwości). ....	42
Tab. 17. <i>Compliance</i> w zależności od wariantu analizy.....	43
Tab. 18. Roczna stopa dyskontowa w zależności od wariantu analizy. ....	43
Tab. 19. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CUA (analiza podstawowa).....	44
Tab. 20. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza kosztów-użyteczności. ....	46
Tab. 21. Wartości użyteczności i zmiany użyteczności w kolejnych latach wg badania Green 2017 zidentyfikowanym w ramach przeglądu systematycznego.....	49
.....	50
.....	51
.....	52
.....	53
.....	54

.....	55
.....	56
.....	57
.....	58
.....	59
.....	60
.....	61
.....	62
.....	63
.....	78
.....	78

Tab. 38. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 30.03.2020 r. .... 79

Tab. 39. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 30.03.2020 r. .... 80

Tab. 40. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy *The Cochrane Library* z datą odcięcia 30.03.2020 r. .... 80

Tab. 41. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. .... 82

Tab. 42. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. .... 82

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 30.03.2020 r. .... 83

Tab. 44. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności. .... 84

Tab. 45. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności. .... 84

Tab. 46. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ). .... 86

## Bibliografia

- Analiza kliniczna** [redacted] Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytku nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2020.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytku nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017** AOTMiT. 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 2017. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/057/AWA/AWA\\_OT\\_4350.9.2017\\_Acarizax\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/057/AWA/AWA_OT_4350.9.2017_Acarizax_BIP.pdf) [dostęp 26.03.2020 r.]
- Babela 2016** Babela R., Hahn-Pederson J., Pruzinec P., Uraz V., Cost-effective evaluation of Acarizax® in patients with house dust mites induced allergic asthma and allergic rhinitis in Slovakia, Value in Health, 2016, 19, A554-A555.
- Bachert 2015** Bachert C, Larché M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. World Allergy Organ J. 2015 Sep 16;8(1):29.
- Bahceciler 2014** Bahceciler NN, Babayigit Hocaoglu A, Galip N. A milestone in house dust-mite-allergen immunotherapy: the new sublingual tablet S-524101 (actair). Expert Rev Vaccines. 2014 Dec;13(12):1427-38.
- Bauchau 2004** Bauchau V., Durham S. R., Prevalence and rate diagnosis of allergic rhinitis in Europe, European Respiratory Journal, 2004, 24, 758-764.
- Brzoznowski 2009** Brzoznowski W., Standardy diagnostyczne i terapeutyczne leczenia alergicznego nieżytku nosa, Forum Medycyny Rodzinnej, 2009, 3(3), 173-180.
- Centralny Rejestr Lekarzy** Centralny Rejestr Lekarzy RP należący do Naczelnej Rady Lekarskiej; Zestawienie liczbowe lekarzy i lekarzy dentystów wg dziedziny i stopnia specjalizacji z uwzględnieniem podziału na lekarzy wykonujących i niewykonujących zawodu - stan na 29.02.2020; [https://nil.org.pl/uploaded\\_files/1583227918\\_zestawienie-nr-04.pdf](https://nil.org.pl/uploaded_files/1583227918_zestawienie-nr-04.pdf) [dostęp: 19.03.2020 r.]
- Choroby alergiczne 2014** Choroby alergiczne - Analiza finansowania świadczeń zdrowotnych i społecznych. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2014 (Raport z załącznikami) <https://izwoz.lazarski.pl/projekty-badawcze/raport-nt-alerologii/> [dostęp: 19.03.2020 r.]
- ChPL Acarizax** Acarizax®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33016> [dostęp 05.03.2020 r.]

<b>ChPL Helisen Depot</b>	<b>Novo-Depot®</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/16_NovoHelisenDepot.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/16_NovoHelisenDepot.pdf</a> [dostęp 05.03.2020 r.]
<b>Demoly 2008</b>		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. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2016 Feb;137(2):444-451e2.
<b>Demoly 2016</b>		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 SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2016, 137 (2), 444-451.
<b>Emeryk 2012</b>		Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Kowalska M., Definicja, podział i epidemiologia alergicznego nieżytku nosa, 2012, XXIX (1), 1-5.
<b>Fornal 2015</b>		Fornal R., Kurzawa R., Błażowski Ł., Sak I., Nieżyt nosa-najważniejsze fenotypy i endotypy oraz zasady leczenia, <i>Alergia Astma Immunologia</i> , 2015, 20 (4), 242-252.
<b>Gayraud 2013</b>		Gayraud J, Refabert L, Chartierc A. Influence of asthma on specific immunotherapy practices in patients with house dust mite-induced allergy. An observational study AdArA. <i>Revue Française d'Allergologie</i> 2013;53:458-67.
<b>Gocki 2018</b>		Gocki J., Bartuzi Z., Podskórna i podjęzykowa droga stosowania immunoterapii alergenowej. Schematy leczenia, <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> , 2018, 5, 3, 137-144.
<b>GINA 2019</b>		Global Initiative for Asthma. POCKET GUIDE FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION <a href="https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/">https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/</a> [dostęp: 26.03.2020 r.]
<b>GUS</b>		Główny Urząd Statystyczny. <a href="https://stat.gov.pl/">https://stat.gov.pl/</a> [dostęp: 04.04.2010 r.]
<b>Indeks Leków MP</b>		Indeks leków Medycyna Praktyczna, <a href="https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/79037,Azelastin-COMOD-krople-do-oczu.-roztwor">https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/79037,Azelastin-COMOD-krople-do-oczu.-roztwor</a> , <a href="https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/71632,Tafen-Nasal-64-g-aerozol-do-nosa.-zawiesina">https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/71632,Tafen-Nasal-64-g-aerozol-do-nosa.-zawiesina</a> , <a href="https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/71632,Tafen-Nasal-64-g-aerozol-do-nosa.-zawiesina">https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/71632,Tafen-Nasal-64-g-aerozol-do-nosa.-zawiesina</a> [dostęp 26.03.2020 r.]
<b>INFARMA 2014</b>		Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. <i>Metodyka</i> , badanie pilotażowe i rekomendacje. Grudzień 2014.
<b>Informator NFZ</b>		Informator o Umowach NFZ, <a href="https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx">https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx</a> [dostęp: 19.03.2020 r.]
<b>Jutel 2005</b>		Jutel M., Kowalski M. L., Kruszewski J., Rogala B., Bręborowicz A., Standardy w alergologii. Swoista immunoterapia alergenowa, <i>Przegląd Alergologiczny</i> , 2005, 2, 43-49.
<b>Jutel 2014</b>		Jutel M., Bartkowiak-Emeryk M., Bręborowicz A., Cichocka-Jarosz E., Emeryk A., Gawlik R., Gonerko P., Rogala B., Nowak-Węgrzyn A., Samoliński B., inni członkowie Sekcji IT PTA, Podjęzykowa immunoterapia alergenowa - stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> , 2014, 30-37.
<b>Jutel 2018</b>		Jutel M., Gajdanowicz P., Mechanizmy uruchamiane przez immunoterapię alergenową - stan wiedzy na 2018 r., <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> , 2018, 5, 4, 175-179.
<b>Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012</b>		Zasady Postępowania w Alergicznym Nieżycie Nosa, Wytuczne Kolegium Lekarzy Rodzinny w Polsce, 2012, wyd. AKTIS.
<b>Komunikat OIA</b>		Okręgowa Izba Aptekarska w Warszawie. Komunikat w sprawie wydawania z

- Warszawa** apteki produktów leczniczych na podstawie rozporządzenie Ministra Zdrowia z 12 października 2018 r. w sprawie zapotrzebowań i wydawania z apteki produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych. <https://oia.waw.pl/komunikat-w-sprawie-wydawania-z-apteki-produktow-leczniczych/> [dostęp: 26.03.2020 r.]
- Komunikat Prezesa AOTMiT** Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia\\_komunikat.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf) [dostęp 25.03.2020 r.]
- Kotarba-Kańczugowska 2014** Kotarba-Kańczugowska M., Kucharski K., Linder-Kopiecka I., Linek R., Zientek R., JA PACJENT! Perspektywa Organizacji Pacjencich na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce RAPORT, Warszawa, 2014.
- Kotarba 2017** Kotarba M., JA PACJENT. Perspektywa pacjentów na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce. Warszawa, 2017
- Matsuoka 2017** Matsuoka T., Bernstein D. I., Mauyama K., Nolte H., Okaziya K., Seitzberg D., Nelson H. S., Pooled efficacy and safety data for house dust mite sublingual immunotherapy tablets in adolescents, *Pediatric Allergy and Immunology*, 2017, 28, 661-667.
- Mazalova 2016** Mazalova M., Babela R., Hahn-Pederson J., Dolezal T., Cost-effectiveness analysis of SQ® HDM SLIT-tablet for house dust mite respiratory allergic disease in Czech Republic, *Value in Health*, 2016, 19, A554.
- Morris 2012** Morris E., Marshall Jr G. D., Safety of allergen immunotherapy: a review of premedication and dose adjustment, *Immunotherapy*, 2012, 4(3), 315-322.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marca-2020-r> [dostęp 06.03.2020 r.]
- Rønborg 2016** Rønborg S., Johnsen C. R., Theilgaard S., Winther A., Hahn-Pederson J., Andreassen J. N., Olsen J., Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark, *Journal of Medical Economics*, 2016, 19(8), 735-741.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Rozporządzenie RM 10.09.2019 r.** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 10 września 2019 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2020 r. Dz.U. 2019 poz. 1778. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20190001778> [dostęp 05.03.2020 r.]
- Rutkowski 2008** Rutkowski R., Koszyła-Hojna B., Rutkowska J., Alergiczny nieżyt nosa-problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku, *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2008, 76, 348-352.
- Samoliński 2009** Samoliński B., Sybilski A. J., Raciborski F., Tomaszewska A., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A. Borowicz J., Gutowska-Ślesik J., Trzpił L., Marszałkowska J., Jakubik N., Krzych E., Komorowski J., Lipiec A., Gotlib T., Samolińska-Zawisza U., Hałat Z., Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in

- Poland) study, *Otolaryngologia Polska*, 2009, 63, 4, 324-330.
- Samoliński 2014** Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., Tomaszewska A., Krzych-Falta E., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Komorowski J., Samolińska-Zawisza U., Sybilski A. J., Piekarska B., Nowicka A., *Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP), Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 10-18.
- Sondermann 2011** Sondermann N, Shah-Hosseini K, Henkel K, Schwalfenberg A, Mösges R. Factors of success for adherence in hyposensitization. *Allergologie*. 2011;34:441-6.
- Stawka 2020** Stawka za 1 km przebiegu pojazdu - 2020, <https://poradnikprzedsiębiorcy.pl/-stawka-za-1-km-przebiegu-pojazdu-jaki-limit> [dostęp: 19.03.2020 r.]
- Szczeklik 2016** *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- Ustawa refundacyjna** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
- Zarządzenie nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ** Zarządzenie nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-882019dsoz,6966.html> [dostęp: 19.03.2020 r.]