



**Acarizax<sup>®</sup>** (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

**Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań**

Warszawa, 2020

#### Autorzy

[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
<b>1 Wstęp.....</b>	<b>3</b>
<b>2 W ramach analizy klinicznej.....</b>	<b>4</b>
2.1 Uwaga nr 2.....	4
2.2 Uwaga nr 3.....	4
2.3 Uwaga nr 4.....	4
2.4 Uwaga nr 5.....	4
<b>3 W ramach analizy ekonomicznej.....</b>	<b>5</b>
3.1 Uwaga nr 1.....	5
3.2 Uwaga nr 3.....	6
3.3 Uwaga nr 4.....	7
3.4 Uwaga nr 6.....	7
<b>4 W ramach analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>8</b>
4.1 Uwaga nr 1.....	8
4.2 Uwaga nr 11.....	8
4.3 Uwaga nr 13.....	8
<b>Bibliografia.....</b>	<b>9</b>

# 1 Wstęp

Dnia 12.05. 2020 r., tj. przed wpływieniem do AOTMiT pisma Ministra Zdrowia zlecającego przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości i rekomendacji Prezesa Agencji (data wpływu pisma: 14.05.2020 r. zgodnie z danymi przedstawionymi na stronie AOTMiT), zostały przesłane zaktualizowane wersje analiz HTA dla produktu leczniczego Acarizax, które zawierają elementy, wskazane w następujących uwagach:

- pkt I.1 - analiza problemu decyzyjnego (rozdz. 2.1.11.1),
- pkt II.1 (CMA - akapit 4, CUA - akapit 1 i 2) - analiza ekonomiczna (rozdz. 7, 8, 6.2.2 i 6.2.3.1),
- pkt II.2. - analiza ekonomiczna (rozdz. 6.3 i 13.2),
- pkt II.5 - analiza ekonomiczna (CMA: rozdz. 7, CUA: rozdz. 8, odpowiednie dokumenty elektroniczne),
- pkt II. 7 - analiza ekonomiczna (wariant SA3 analizy wrażliwości; warianty analizy wrażliwości: rozdz. 6.2.8; wyniki analizy wrażliwości: 8.1.2 i 8.2.2),
- pkt III.2-10, 12 - analiza ekonomiczna (rozdz. 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.5.2, 4.1, 4.2, 4.3, odpowiednie dokumenty elektroniczne),
- ktIV.1-2 - analiza racjonalizacyjna (dokument tekstowy i dokument elektroniczny),
- pkt V.1. - analiza ekonomiczna (rozdz. 13.2).

W związku z powyższym, w kolejnych rozdziałach przedstawiono odpowiedzi na uwagi odnoszące się do wersji analiz z dnia 12.05.2020 r.

## 2 W ramach analizy klinicznej

### 2.1 Uwaga nr 2

*„AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).*

Definicję komparatora dodatkowego, tj. leczenia objawowego (grupy leków zalecane w wytycznych w ramach leczenia objawowego) i uzasadnienie założeń dotyczących leczenia objawowego przedstawiono w przesłanych wersjach dokumentów (AKL: rozdz. 3.3.1; AE: rozdz. 6.2.3.1). Należy zaznaczyć, że bez względu na preparaty przyjęte w analizie w ramach leczenia objawowego, biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w zakresie zmniejszenia zużycia leków przeciwalergicznych (patrz AKL), koszty leczenia objawowego w grupie Acarizax® będą niższe niż w grupie komparatora.

### 2.2 Uwaga nr 3

*„Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera błędny 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 (§4 ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).*

Zmodyfikowany diagram PRISMA przedstawiono w przesłanej wersji ALK (rozdz. 4.2).

### 2.3 Uwaga nr 4

*„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§4 ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia), a co za tym idzie niespełnione są zapisy §4 ust. 3 pkt 5 lit a- h Rozporządzenia.*

Uzupełniono w przesłanej wersji AKL (rozdz. 9.1.2).

### 2.4 Uwaga nr 5

*„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wszystkich wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).*

Uwzględniono w przesłanej wersji AKL (4.2.1).

## 3 W ramach analizy ekonomicznej

### 3.1 Uwaga nr 1

„AE nie zawiera analizy podstawowej (§5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

CMA (analiza minimalizacji kosztów) - obrona technika analityczna w analizie podstawowej, tj. analiza minimalizacji kosztów nie jest zgodna z Wytycznymi AOTMiT z 2016 r., zgodnie z którymi w rozpatrywanym przypadku, ze względu na brak wiarygodnych danych umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami, zasadnym jest przeprowadzenie analizy konsekwencji kosztów.”

W przesłanej wersji Analizy ekonomicznej przedstawiono dodatkowo zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® (rozd. 7.1.4 i 7.2.4).

„Analiza ekonomiczna z perspektywy pacjenta nie powinna również uwzględniać kosztów dojazdu z miejsca zamieszkania do poradni. Koszty te są właściwe dla analizy z perspektywy społecznej.”

Uzasadnienie dotyczące uwzględnienia kosztów transportu w perspektywie wspólnej przedstawiono w przesłanej wersji Analizy ekonomicznej (rozd. 6.1.2.4).

„Należy także wskazać, iż w przypadku analizy minimalizacji kosztów rozpatrywanie różnic w compliance jest niezasadne, gdyż uwzględnia jedynie wpływ stosowania leku na koszty, nie uwzględniając wpływu lepszego compliance na efekty zdrowotne.”

W przesłanej wersji Analizy ekonomicznej, w analizie minimalizacji kosztów uwzględniono wariant analizy wrażliwości, w którym przyjęto 100% poziom compliance dla produktów leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® (wyniki analizy wrażliwości; rozdz. 7.1.2 i 7.2.2).

„Ponadto zarówno w analizie CMA, jak i CUA należy przyjąć wariant, w którym produkt Acarizax włączony jest do istniejącej grupy limitowej 214.1, Alergeny kurzu domowego.”

**Uzasadnienie grupy limitowej:**

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 zasadnicze 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 podjęzykowa (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.

Przedstawiona w raporcie analiza minimalizacji kosztów (i kosztów-konsekwencji) zakłada bardzo konserwatywnie i upraszczająco podobną skuteczność produktu leczniczego Acarizax® i Novo-Helisen Depot®. 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 finansowanie dla terapii bez badań klinicznych jednoznacznie dowodzących efekt terapeutyczny.

## 3.2 Uwaga nr 3

*„Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).*

### Wyjaśnienie:

*CMA - w analizie nie odniesiono się do skuteczności analizowanych terapii, wskazano jedynie, iż w AKL „założono” podobną skuteczność produktu Acarizax i Novo-Helisen Depot. Należy podkreślić, iż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z 2016 r. analiza minimalizacji kosztów przeprowadzana jest w przypadku stwierdzenia (w oparciu o dowody naukowe) w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych.”*

Zgodnie z uwagą nr 1 w ramach analizy ekonomicznej (patrz rozdz. 3.1) w przestanej wersji Analizy ekonomicznej przedstawiono dodatkowo zestawienie kosztów i konsekwencji

zdrowotnych dla produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® (rozdz. 7.1.4 i 7.2.4). Odniesiono się również do skuteczności analizowanych terapii w przesłanej wersji analizy ekonomicznej (rozdz. 6.1.1) i przedstawiono uzasadnienie wyboru analizy minimalizacji kosztów (patrz rozdz. 5 i 6.1.1).

Przedstawiona w raporcie analiza minimalizacji kosztów (i kosztów-konsekwencji) zakłada bardzo konserwatywnie i upraszczająco podobną skuteczność produktu leczniczego Acarizax® i Novo-Helisen Depot®. 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 finansowanie dla terapii bez badań klinicznych jednoznacznie dowodzących efekt terapeutyczny.

*„CUA - z uwagi na wskazane powyżej wątpliwości związane z opisem terapii wchodzących w skład leczenia objawowego istnieje konieczność odpowiedniego, popartego danymi sprzedażowymi, dostosowania wyboru technologii alternatywnych w ramach analizy ekonomicznej.”*

Uwaga nr 2 w ramach Analizy klinicznej - patrz rozdz. 2.1.

### **3.3 Uwaga nr 4**

*„Analiza podstawowa nie zawiera pełnego zestawienia tabelarycznego wartości, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia) oraz analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).*

Uwzględniono w przesłanej wersji Analizy ekonomicznej (rozdz. 6.2).

### **3.4 Uwaga nr 6**

*„W przypadku porównania z Novo-Helisen Depot zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, jednakże analiza ekonomiczna nie zawiera 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. (§5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). Należy podkreślić, iż cena wynikająca z art.13 ust. 3 powinna być przedstawiona jako urzędowa cena zbytu.”*

Uwzględniono w przesłanej wersji Analizy ekonomicznej (rozdz. 7.1.3 i 7.2.3).



## 4 W ramach analizy wpływu na budżet

### 4.1 Uwaga nr 1

*„AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).*

Uzasadnienie dla przyjęcia danych epidemiologicznych na podstawie publikacji Samoliński z 2009 r. przedstawiono w przesłanej wersji AWB (rozdz. 3.1.1).

### 4.2 Uwaga nr 11

*„AWB zawiera wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia), których część należy uznać za błędne.*

Wyjaśnienie: *Zasadnym jest brak uwzględnienia kosztu transportu pacjenta (związanego z wizytą ambulatoryjną) jako kosztu bezpośredniego uwzględnionego w perspektywie wspólnej. Koszt ten powinien być analizowany w ramach perspektywy społecznej.”*

W AWB koszt transportu pacjenta uwzględniono w perspektywie wspólnej, analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Uzasadnienie dotyczące uwzględnienia kosztów transportu w perspektywie wspólnej przedstawiono w przesłanej wersji AWB (rozdz. 3.5.5).

*„Uzasadnienie grupy limitowej jest niewystarczające i wymagane jest jednocześnie przeprowadzenie oszacowań uwzględniających włączenie produktu Acarizax do wspólnej grupy limitowej 241.2 Alergeny kurzu domowego. Tym samym niespełnione są również zapisy §6 ust. 5-6 Rozporządzenia.”*

Uzasadnienie grupy limitowej przedstawiono w rozdz. 3.1 (uwaga nr 1 w ramach analizy ekonomicznej).

### 4.3 Uwaga nr 13

*„Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonane są w horyzoncie czasowym nie do końca właściwym dla analizy wpływu na budżet (§6 ust. 2 Rozporządzenia).*

Wyniki AWB w 3-letnim horyzoncie czasowym przedstawiono w przesłanej wersji AWB.

## Bibliografia

- GINA 2019** Global Initiative for Asthma. POCKET GUIDE FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION <https://ginasthma.org/pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/>[dostęp: 26.03.2020 r.]
- 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.