



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.10.2020

Data ukończenia: 11 września 2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (ALK-Abello A/S).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem ALK-Abello A/S w zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Allergopharma Joachim Ganzer KG).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności** (Allergopharma Joachim Ganzer KG).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

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

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

<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RQLQ[S]</b>	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities
<b>SABA</b>	krótko działające β2-mimetyki (ang. <i>short acting beta2-agonists</i> )
<b>SBU</b>	Swedish Council on Health Technology Assessment
<b>SCIT</b>	podskórna immunoterapia (ang. <i>subcutaneous immunotherapy</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SIT</b>	immunoterapia systemowa
<b>SLIT</b>	immunoterapia podjęzykowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i> )
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SUKL</b>	Státní ústav pro kontrolu léčiv
<b>TCRS</b>	średnia dziennych ocen objawów nieżyty nosa (ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i> )
<b>TLV</b>	The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UPRL</b>	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i> )
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO UMC</b>	WHO Uppsala Monitoring Centre

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>27</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	44
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	44

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	44
4.3.	Komentarz Agencji .....	45
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>47</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	50
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	50
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	52
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	58
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	58
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	59
5.4.	Komentarz Agencji .....	60
	<b>Ocena analizy wpływu na budżet .....</b>	<b>62</b>
5.5.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
5.5.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	62
5.5.2.	Dane wejściowe do modelu .....	63
5.6.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64
5.6.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	66
5.6.2.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	67
5.6.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	69
5.6.4.	Obliczenia własne Agencji .....	70
5.7.	Komentarz Agencji .....	71
<b>6.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>73</b>
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>74</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>75</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>76</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>78</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>82</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>86</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>87</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>89</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.05.2020 r.  
przekazującego kopię wniosków wraz z analizami PLR.4500.300.2020

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521
- Wnioskowane wskazanie:  
W leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- [REDACTED]

Proponowana cena zbytu netto:

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

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- [REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

ALK-Abello A/S  
Dania, DK-2970, Horsholm  
Boge Alle 6-8

Wnioskodawca:

ALK-Abello A/S  
Dania, DK-2970, Horsholm  
Boge Alle 6-8



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13 maja 2020 r., znak PLR.4500.300.2020 Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7 października 2019 r., znak OT.4330.10.2020.AS.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 24 sierpnia 2020 r. wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej analizy.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████, Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza problemu decyzyjnego, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020
- ██████████, Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza kliniczna, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020
- ██████████, Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza ekonomiczna, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020
- ██████████, Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza wpływu na budżet, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020
- ██████████, Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego

kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza racjonalizacyjna, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020

- [REDACTED], Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza problemu decyzyjnego, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020 (aktualizacja)
- [REDACTED], Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza kliniczna, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020 (aktualizacja)
- [REDACTED], Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza ekonomiczna, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020 (aktualizacja)
- [REDACTED], Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza wpływu na budżet, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020 (aktualizacja)
- [REDACTED], Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza racjonalizacyjna, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020 (aktualizacja)
- [REDACTED], Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) 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

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13. niniejszej analizy.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Acarizax, liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 sztuk, kod EAN 5909991257521
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	V01AA03 Wyciągi alergenowe, roztocza kurzu domowego
<b>Substancja czynna</b>	Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka dla osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) to jeden liofilizat doustny (12 SQ-HDM) na dobę. Należy oczekiwać, iż początek działania klinicznego wystąpi po 8-14 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej. Dane dotyczące skuteczności produktu ACARIZAX obejmują 18 miesięcy leczenia dorosłych osób; brak danych dotyczących okresu leczenia wynoszącego 3 lata. Jeśli w ciągu pierwszego roku leczenia produktem ACARIZAX nie następuje poprawa, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia. <u>Dzieci i młodzież</u> Alergiczny nieżyt nosa: Dawkowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) jest takie samo. Brak doświadczeń klinicznych ze stosowaniem produktu ACARIZAX w leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dzieci w wieku poniżej 12 lat. ACARIZAX nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.
<b>Droga podania</b>	Podanie podjęzykowe.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	ACARIZAX jest immunoterapią alergenową. Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen. Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny, ale pełny i dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego nie jest w pełni poznany. Wykazano, że leczenie produktem leczniczym ACARIZAX indukuje wzrost stężenia swoistych przeciwciał IgG4 swoistych dla roztoczy kurzu domowego oraz indukuje odpowiedź przeciwciał ogólnoustrojowych, które mogą współzawodniczyć z IgE w przyłączaniu alergenów kurzu domowego. To działanie jest obserwowane już po 4 tygodniach leczenia. W chorobie alergicznego układu oddechowego wywołanej roztoczymi kurzu domowego ACARIZAX działa przyczynowo, a jego działanie kliniczne podczas leczenia wykazano zarówno w przypadku górnych i dolnych dróg oddechowych. Działanie ochronne produktu ACARIZAX prowadzi do poprawy kontroli choroby i jakości życia, co wykazano poprzez łagodzenie objawów, zmniejszenie potrzeby stosowania innych leków oraz zmniejszenie ryzyka zaostrzeń choroby.

Źródło: ChPL Acarizax; ostatnia aktualizacja 12.10.2018 r.

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	22.01.2016 r. – data wydania pierwszego pozwolenia URPL 12.10.2018 r. – data częściowej zmiany tekstu charakterystyki
---	--

<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Produkt leczniczy ACARIZAX jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,</li> <li>• astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta.</li> </ul> <p>Produkt leczniczy ACARIZAX jest wskazany do stosowania u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Brak

Źródło: ChPL Acarizax

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Acarizax podlegał ocenie Agencji w populacji osób dorosłych we wskazaniach: umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy oraz astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta. Zarówno Rekomendacja Prezesa, jak i Stanowisko Rady Przejrzystości były negatywne.

W tabeli poniżej przedstawiono Rekomendację Agencji i stanowisko Rady Przejrzystości dotyczące produktu leczniczego Acarizax.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące produktu Acarizax**

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p><b>Rekomendacja nr 42/2017 z dnia 13 lipca 2017 r.</b></p> <p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2017 z dnia 10 lipca 2017 r.</b></p>	<p>Acarizax, we wskazaniu: Leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax (...)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>(...) Główną przesłanką za negatywną rekomendacją Prezesa Agencji jest fakt, że przedstawione analizy charakteryzują się niską wiarygodnością i wieloma ograniczeniami. Analiza kliniczna nie zawiera badań, które pozwalają na przeprowadzenie porównania wnioskowanej technologii z obecnie dostępnymi komparatorami. Odnosząc się do oceny efektywności klinicznej leku Acarizax w porównaniu z immunoterapią alergenową, dla wskazania alergiczny nieżyt nosa nie odnaleziono żadnych dowodów naukowych w formie badań randomizowanych, zaś dla stosowania ww. interwencji w astmie nie było możliwe porównanie wyników badań. Włączone do przeglądu badania pozwalają jedynie na porównanie leku Acarizax z leczeniem objawowym. Pomimo wykazania w badaniach wyższości wnioskowanej technologii nad leczeniem objawowym, należy mieć na uwadze, że stosowane w ramach prób klinicznych preparaty nie odpowiadają w całości dostępnym na rynku polskim opcjom terapeutycznym w zakresie ww. leczenia. Zatem wnioskowanie w zakresie wyższej skuteczności preparatu Acarizax nad dostępnym w praktyce klinicznej leczeniem objawowym obarczone jest niepewnością. Ponadto włączone do analizy badania obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, zaś w badaniach nie podano informacji, czy w okresie leczenia pacjenci byli ekspozowani na czynnik wywołujący relacje alergiczne (alergeny kurzu domowego), co może zaburzać uzyskane wyniki. Podkreślenia wymaga także fakt, że przeprowadzona analiza bezpieczeństwa wskazuje, że lek Acarizax charakteryzuje gorszy profil bezpieczeństwa niż leczenie objawowe. Biorąc powyższe pod uwagę, brak jest możliwości stwierdzenia, że stosowanie preparatu związane jest z przewagą korzyści zdrowotnych nad ryzykiem działań niepożądanych. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów względem refundowanych komparatorów oraz analizę kosztów użyteczności względem leczenia objawowego. Wyniki analizy wskazują, że względem preparatu Novo-Helisen Depot wnioskowana technologia jest tańsza, zaś droższa względem preparatu Phostal. Natomiast w stosunku do leczenia</p>



Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
	nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.	<p>objawowego wnioskowana technologia okazała się droższa i skuteczniejsza. Niemniej jednak analiza ekonomiczna zawiera wiele ograniczeń. Podstawową wątpliwość budzi przyjęcie założenia o podobnej skuteczności preparatu Acarizax oraz preparatów Novo-Helisen Depot oraz Phostal, przy braku przesłanek klinicznych. Ponadto w ramach analizy minimalizacji kosztów niejasne jest przyjęcie różnych okresów leczenia danymi preparatami. Natomiast w zakresie analizy kosztów-użyteczności podstawowym ograniczeniem jest nieuwzględnienie kosztów leczenia powikłań oraz przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego, który nie pozwala na ocenę utrzymywania się efektu leczniczego w czasie oraz generowanych w związku z tym kosztów.</p> <p>Przedstawiona analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego (...). Brak jest uzasadnienia przyjęcia odmiennego niż w danych źródłowych poziomu kontynuacji terapii oraz niepewności związanych z obliczeniem kosztów transportu pacjenta oraz założeń dotyczących przejęcia rynku. Należy przy tym mieć na uwadze, że w przypadku pacjentów, którzy z powodów klinicznych nie mogą stosować immunoterapii podskórnej lub preferują terapię w formie doustnej brak jest argumentów ekonomicznych do objęcia preparatu Acarizax refundacją. Porównując roczny koszt stosowania terapii doustnej (w formie kropli) nier refundowanym preparatem Staloral do rocznego kosztu terapii preparatem Acarizax otrzymana różnica wskazuje, że roczne wydatki pacjenta mogą być mniejsze o ok. 300 zł (2 210 PLN vs 1 914 PLN, compliance dla Acarizax = 80%). Jednocześnie wzrastają jednak wydatki po stronie płatnika publicznego. Uzyskane wyniki wynikają przede wszystkim z faktu, że wnioskowany lek miałby być refundowany w ramach wspólnej grupy limitowej, dla której nie stanowiłyby podstawy limitu, zatem pacjent zobowiązany będzie do pokrycia kosztów różnicy pomiędzy ceną leku a limitem finansowania ze środków publicznych.</p> <p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax (...)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> (...) Podsumowując, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla leku Acarizax stwierdzono, iż siła rekomendacji klinicznych dotyczących jego stosowania jest niska lub umiarkowana. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z predefiniowanymi komparatorami, tj. lekami stosowanymi w ramach immunoterapii podskórnej. W prezentowanych badaniach wykazano istotne statystycznie wyniki, wskazujące na wzrost częstości zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu omawianej technologii medycznej (...) w porównaniu z komparatorem – grupą otrzymującą placebo. Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy cechuje się licznymi ograniczeniami, w tym m. in. brakiem wiarygodnego oszacowania populacji docelowej, jednakże podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji wpłynie na wzrost kosztów, zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i wspólnej. (...) W opinii Rady, brak jest uzasadnienia dla refundacji kosztów stosowania produktu leczniczego Acarizax w podanych wskazaniach.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Acarizax obejmuje leczenie młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. Wskazanie to jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku.

Należy zauważyć, iż produkt Acarizax podlegał ocenie Agencji w 2017 r. we wskazaniu zbliżonym do ocenianego, obejmującym również występowanie astmy oskrzelowej w populacji osób dorosłych, uzyskując negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i negatywną rekomendację Prezesa Agencji.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt Acarizax, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym [redacted]. Kwalifikacja leku do tego poziomu odpłatności przy zakwalifikowaniu go do nowej grupy limitowej znajduje uzasadnienie w ustawie o refundacji.

#### Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie dla wnioskowanej technologii nowej grupy limitowej.

W 2017 r., zgodnie z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, wnioskowano o zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 214.2, Alergeny kurzu domowego – produkty do leczenia podtrzymującego. W uzasadnieniu dla włączenia leku do istniejącej grupy limitowej wnioskodawca wskazał wówczas, iż na podstawie przeglądu jakościowego badań w AKL, z pewnymi ograniczeniami, można wnioskować o podobnej skuteczności ocenianego leku i immunoterapii podskórnej, tym samym spełnione są kryteria, o których mowa w art. 15 ust. 2 i ust. 3 pkt. 2. W chwili obecnej grupa limitowa 214.2, Alergeny kurzu domowego nie istnieje. Niemniej produkt lekowy Novo-Helisen Depot (wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego w postaci zawiesiny do wstrzykiwań), stosowany w leczeniu podtrzymującym o zbliżonym wskazaniu do wnioskowanego pozostaje objęty refundacją jednak w ramach grupy limitowej 241.1 Alergeny kurzu domowego.

Preparat Novo-Helisen Depot stosowany jest w immunoterapii podskórnej (SCIT) i podawany za pomocą iniekcji podskórnych. Natomiast produkt leczniczy Acarizax, stosowany jest w immunoterapii podjęzykowej i podawany jest doustnie. Biorąc jednak pod uwagę podobne działanie terapeutyczne i mechanizm działania, oraz podobną skuteczność, na którą wskazują wytyczne zasadnym wydaje się rozważenie zakwalifikowania produktu Acarizax do istniejącej grupy limitowej 214.1.

#### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla produktu Acarizax wynosi [redacted] od ceny proponowanej w 2017 r. – [redacted].

Wg portalu gdziepolek.pl produkt Acarizax jest obecnie dostępny dla polskich pacjentów w 23 aptekach w cenie od 299,88 zł do 329,90 zł.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

Źródło: Szczeklik 2014

### Epidemiologia

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

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

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

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

### Klasyfikacja

Podział AR ze względu na czas trwania objawów:

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

Podział AR ze względu na nasilenie objawów:

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

Podział AR ze względu na alergeny wywołujące objawy:

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

Źródło: Szczeklik 2014

### Etiologia i patogenez

a) Alergeny wziewne:

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

b) Alergeny pokarmowe.

c) Alergeny zawodowe.

d) Inne (ozon, dwutlenek siarki, pyły, spaliny, dym tytoniowy, silne zapachy).

Źródło: Szczeklik 2014

### Obraz kliniczny

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

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

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

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

Źródło: Szczeklik 2014

### Przebieg naturalny i rokowanie

U 60–95% chorych na AR współistnieje alergiczne zapalenie spojówek. Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym AR, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok. Chorzy na sezonowy/okresowy AR w okresie pylenia często mają objawy nadreaktywności oskrzeli, a u chorych na astmę występowanie AR pogarsza jej przebieg. Do powikłań AR należy również rozwój polipów nosa (0,5–4,5% chorych na AR).

Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych. U części chorych po wielu latach trwania AR objawy zmniejszają się lub przemijają samoistnie (częściej w alergii na pyłki roślin).

Źródło: Szczeklik 2014

### Leczenie i cele leczenia

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

Źródło: Rutkowski 2008, Samoliński 2009, Szczeklik 2014

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

- Glikokortykosteroidy (GKS):
  - donosowe – beklometazon, budezonid, furoinian flutykazonu, furoinian mometazonu, propionian flutykazonu – najskuteczniejsze leki w AR, wpływają korzystnie na wszystkie objawy choroby (także ze strony oczu); początek działania po 7–12 godz. od podania, maks. efekt do 2 tyg. Długotrwałe stosowanie GKS donosowych wydaje się bezpieczne, a głównymi objawami ubocznymi są suchość i niewielkie krwawienie z błony śluzowej nosa,
  - doustnie – można stosować przez kilka dni w bardzo ciężkim AR, jeśli leczenie GKS donosowym i lekami przeciwhistaminowymi łącznie było nieskuteczne.
- Leki przeciwhistaminowe – H<sub>1</sub>-blokery, które można podawać:
  - doustnie – szczególnie korzystne u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony spojówek; preferuje się leki lepiej tolerowane, tj. powodujące mniejszą senność i upośledzenie koncentracji, niekardiotoksyczne, w mniejszym stopniu wchodzące w interakcje z innymi lekami i pokarmami,
  - donosowego –azelastyna, lewokabastyna (nieдоступna w Polsce); działają tylko w obrębie nosa, zalecane w łagodnym AR, początek działania po 15–20 min.,
  - do worka spojówkowego –azelastyna, emedastyna, epinastyna, ketotifen, olopatadyna.
- Leki przeciwleukotrienowe: montelukast doustnie – można stosować w okresowym AR, ale preferuje się GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe.
- Kromony: kromoglikan disodowy donosowo (i do worka spojówkowego w razie objawów ocznych); mniej skuteczne niż GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe.
- Leki obkurczające naczynia błony śluzowej: w celu doraźnego szybkiego zmniejszenia niedrożności nosa można zastosować:
  - donosowo (efedryna, fenylefryna, nafazolina, ksylometazolina, oksymetazolina, tetryzolina, tymazolina),



- doustnie (efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna).
- Leki przeciwcholinergiczne donosowo (w Polsce dostępny bromek ipratropium w połączeniu z ksylometazoliną) zmniejszają ilość wydzieliny, korzystne w leczeniu idiopatycznego nieżytu nosa.
- **Swoista immunoterapia alergeniowa** (odczulanie): jest metodą leczenia, która ma na celu wytworzenie tolerancji immunologicznej na podawany alergen. Wywołanie tolerancji polega na przestrojeniu odpowiedzi immunologicznej: osłabieniu proalergicznego reakcji na czynnik odpowiedzialny za uczulenie i przywróceniu właściwej odpowiedzi osobom reagującym nieprawidłowo na alergen. Uzyskanie tolerancji wyraża się złagodzeniem lub ustąpieniem objawów klinicznych podczas naturalnej ekspozycji i podczas prowokacji alergenem. Stan tolerancji uzyskuje się za pomocą wielokrotnych iniekcji, początkowo małych, stopniowo rosnących, a następnie dużych podtrzymujących dawek alergenu aplikowanego podskórnym lub podjęzykowo.

Decyzja o właściwym wyborze składników szczepionki alergeniowej ma podstawowe znaczenie dla skuteczności szczepień. Zarówno w przypadku szczepionki zawierającej jeden alergen, jak i składającej się z wielu alergenów, każdy składnik musi wywoływać równocześnie odpowiedź kliniczną (objawy) i immunologiczną (test skórny). W praktyce znajdują zastosowanie zarówno szczepionki zawierające jeden alergen, jak i zbudowane z kilku alergenów, w których dawki wszystkich składników są pomniejszone proporcjonalnie do ich ilości. Dla uzyskania optymalnego efektu korzystniejsze jest operowanie szczepionką jednoskładnikową (duża dawka pojedynczego alergenu) lub podjęcie równoległych szczepień dwiema jednoskładnikowymi szczepionkami (duża dawka dwóch alergenów) niż zastosowanie szczepionki wieloskładnikowej.

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

Źródło: AWA nr OT.4350.9.2017

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad niniejszą analizą pozyskano dane NFZ za lata 2016 – 2017 dotyczące pacjentów otrzymujących refundowane produkty Novo-Helisen Depot, Phostal.

Według danych NFZ produkty lecznicze do leczenia początkowego zostały zrefundowane dla 5 551 pacjentów w wieku 12-17 lat w 2016 r. i 2 959 pacjentów w 2017 r. Natomiast terapia podtrzymująca została zrefundowana odpowiednio dla 6 246 i 9 213 pacjentów w wieku 12-17 lat.

W ramach prac nad analizą zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o przedstawienie danych dotyczących liczebności populacji w wieku 12-17 lat z analizowanym wskazaniem.

Ekspert – prof. dr hab. Sylwia Kołtan poinformowała, iż *na AR choruje od 14 do 20% populacji dziecięcej (szacunkowe dane), co w przeliczeniu na populację dzieci w wieku 12-17 lat podaną przez GUS na grudzień 2019 r. daje liczbę od 310 146 do 443 066 osób*. Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk przedstawiła zbliżone oszacowania, dodając oszacowania dotyczące alergii na roztocza kurzu domowego: *populacja młodzieży w wieku 12-17 lat w 2019 roku wyniosła 2 215 331, przyjmując że ok.20% choruje na nieżyt nosa to liczba ta wynosi 443 000 osób, a zważywszy że ok.20% ma uczulenie na roztocza kurzu domowego, to liczba ta wynosi ok.88 600 (oszacowanie własne na podstawie dostępnych danych)*. Również prof. Dąbrowski oszacował, iż na alergiczny nieżyt nosa choruje 20-25% populacji dzieci.

*Prof. dr hab. Marek Jutel wskazał, iż obecna liczba chorych w Polsce z analizowanym wskazaniem obejmuje 75 000 osób, w ciągu roku rozpoznaje się 10 000 nowych zachorowań*. Ekspert określił również odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby refundowana w I roku refundacji na 5%, w II roku na 7% i w III roku na 10%. Oszacowania prof. Dąbrowskiego w tym zakresie były nieco niższe i wskazywały na 2% w I roku, 4% w II roku i 5-7% w III roku.

Zarówno prof. Sylwia Kołtan, jak i prof. Jahnz-Różyk nie określiły odsetka osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją.

#### Komentarz analityków Agencji:

Według danych NFZ produkty lecznicze Novo-Helisen Depot i Phostal do leczenia początkowego zostały zrefundowane dla 5 551 pacjentów w wieku 12-17 lat w 2016 r. i 2 959 pacjentów w 2017 r. Natomiast terapia podtrzymująca została zrefundowana odpowiednio dla 6 246 i 9 213 pacjentów w wieku 12-17 lat.

Biorąc pod uwagę opinie ekspertów można przyjąć, iż populacja młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z alergią na roztocza kurzu domowego obejmuje od 75 000 do 88 600 osób. Analitycy Agencji na podstawie powyższych danych oraz przedstawionych przez ekspertów (prof. Jutel, prof. Dąbrowski) uśrednionych odsetków pacjentów

stosujących analizowaną technologię w kolejnych 3 latach przeprowadzili oszacowania liczebności populacji kwalifikującej się do terapii produktem Acarizax. Uzyskane wyniki dla III roku wskazujące, iż od 6 tys. do 7 tys. osób może stosować wnioskowaną technologię są zbliżone do danych NFZ odnoszących się do liczebności wszystkich chorych w wieku od 12 do 17 lat leczonych w 2016 i 2017 r. terapią podtrzymującą produktami do stosowania podskórnego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów**

Lata		Rok I	Rok II	Rok III
Średni odsetek pacjentów stosujących technologię wnioskowaną na podstawie opinii ekspertów		3,5%	5,5%	8%
Liczebność populacji w wieku 12-17 lat z alergią na roztocza kurzu domowego	Wariant minimalny – 75 000	2 625	4 125	6 000
	Wariant maksymalny – 88 600	3 101	4 873	7 088

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4 września 2020 r. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych z ostatnich 5 lat. Wytyczne dla dłuższego okresu zostały przedstawione w Analizie Problemu Decyzyjnego wnioskodawcy, w rozdziale 2.1.10.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono rekomendacje dotyczące alergicznego nieżyty nosa 5 organizacji (PTA 2019/2018 (3 dokumenty), ARIA 2019, EACCI 2017, BSACI 2017, AAO 2015).

We wszystkich wytycznych rekomenduje się stosowanie immunoterapii alergenowej w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne ARIA 2019, AAO 2015 i BSACI 2017 wskazują, iż stosowanie immunoterapii alergenowej powinno być proponowane pacjentom, u których dotychczasowa farmakoterapia nie była skuteczna, a uniknięcie alergenów w środowisku nie jest możliwe. Wytyczne ARIA 2019 dodatkowo warunkują zastosowanie terapii od stanu pacjenta ocenianego wg skali VAS.

Większość wytycznych nie wskazuje preferowanej formy odczulania: terapia doustna vs podskórna. W wytycznych EACCI 2017 wskazuje się na krótkotrwałe korzyści ze stosowania terapii podskórnej i w postaci tabletek. W wytycznych AAO 2015 przedstawiono porównanie niektórych aspektów związanych z prowadzeniem terapii doustnej i podskórnej. Zwrócono między innymi uwagę na podobną skuteczność i brak zgonów w przypadku terapii podjęzykowej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne polskie</b>	
<p><b>PTA 2019/2018 (Polska)</b>  Konflikt interesów:  Brak konfliktu interesów  Źródło finansowania:  Brak informacji</p>	<p><b>ARIA 2019 – Opieka zintegrowana w immunoterapii alergenowej</b>  <i>Immunoterapia alergenowa (AIT) to sprawdzona metoda leczenia AR i astmy. Może być podawana drogą podjęzykową (SLIT) lub podskórną (SCIT). W polskich warunkach AIT rekomenduje się jako metodę równoważną i równoległą do farmakoterapii.</i></p> <p><u>Wytyczne i opinie ekspertów dotyczące farmakoterapii AR – medycyna spersonalizowana w kwalifikacji do immunoterapii alergenowej (AIT)</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dokładna diagnoza oparta na wywiadzie, punktowych testach skórnych lub obecności swoistych przeciwciał w klasie IgE w surowicy oraz w razie potrzeby na komponentach diagnozie in vitro [100]. W rzadkich przypadkach mogą być potrzebne próby prowokacyjne</li> <li>2. Potwierdzone wskazania – alergiczny nieżyt nosa i spojówek i/lub astma</li> <li>3. Objawy alergiczne wywołane przede wszystkim kontaktem z alergenem</li> <li>4. Stratyfikacja pacjentów – słaba kontrola objawów pomimo odpowiedniej farmakoterapii zgodnej z wytycznymi, przy przestrzeganiu planu leczenia w sezonie alergicznym i/lub zmiana naturalnej historii choroby alergicznej (...)</li> <li>5. Potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu AIT za pomocą odpowiednich badań</li> <li>6. Wspólne podejmowanie decyzji – punkt widzenia pacjenta (i opiekuna) stanowi istotny element</li> </ol> <p>Poniżej zaprezentowano schemat medycyny spersonalizowanej w immunoterapii alergenowej:</p> <pre> graph TD     A["Pacjent z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami nieżytu nosa z objawami spojówkowymi lub bez tych objawów z astmą lub bez astmy"] --&gt; B["objawy po kontakcie z alergenami wziewnymi"]     B --&gt; C["potwierdzenie uczulenia IgE-zależnego na odpowiedni alergen (punktowe testy skórne i/lub sIgE)"]     C --&gt; D["farmakoterapia zgodna z wytycznymi, unikanie kontaktu z alergenem, jeżeli jest to możliwe"]     D --&gt; E["ocena kontroli choroby i stosowania środków eliminujących kontakt z alergenem"]     E --&gt; F["stwierdzenie niewystarczającej kontroli i niepełnego przestrzegania zaleceń"]     F --&gt; G["rozważyć AIT"]     E --&gt; H["punkt widzenia pacjenta lub opiekuna"]     G --&gt; H   </pre> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przy nieżycie nosa należy skorzystać z zaproponowanego algorytmu</li> <li>• przy astmie należy rozważyć brak kontroli u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi</li> <li>• ze względów bezpieczeństwa nie należy rozpoczynać AIT przy niestabilnej astmie oskrzelowej</li> </ul> <p>Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparatu w formie tabletek stosowanego w SLIT w uczuleniu na roztocze kurzu domowego jest on przeciwwskazany w następujących grupach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. pacjenci, u których w czasie ostatnich 3 miesięcy wystąpiło ciężkie zaostrzenie astmy</li> <li>2. pacjenci z astmą i ostrym zapaleniem dróg oddechowych – w takiej sytuacji rozpoczęcie leczenia należy odłożyć do czasu ustąpienia infekcji</li> <li>3. pacjenci, u których na początku leczenia natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (FEV1) wynosi poniżej 70% oczekiwanej wartości (po właściwym leczeniu farmakologicznym).</li> <li>4. Immunoterapia alergenowa nie jest przeznaczona do leczenia zaostrzeń, a pacjenci muszą być informowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie nagłego pogorszenia się kontroli astmy.</li> </ol> <p><b>Wskazania do immunoterapii alergenowej – algorytm kwalifikacji</b>  <i>Immunoterapia alergenowa (allergen immunotherapy – AIT) powinna być rozważana u pacjentów, u których stwierdza się występowanie objawów choroby w kontakcie z konkretnymi alergenami oraz obecność swoistych przeciwciał IgE przeciwko tym alergenom. Należy pamiętać, że immunoterapia nie jest postępowaniem pierwszego rzutu w chorobach alergicznych. Powinna być poprzedzona edukacją chorego i redukcją narażenia na alergeny, a także powinna uwzględniać skuteczność dotychczasowego leczenia farmakologicznego. Choć skuteczność immunoterapii w leczeniu chorób alergicznych może być wysoka, to</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zależy ona od wielu czynników. Część z nich jest możliwa do przewidzenia, dlatego powinny być one uwzględnione w procesie kwalifikacji.</p> <p><u>Schemat leczenia początkowego</u></p> <p>(...) W przypadku leczenia preparatami <b>SLIT</b> zalecana jest obserwacja w gabinecie lekarskim po podaniu pierwszej dawki, a odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami są skrócone do 1 dnia.(...)</p> <p><u>Czas leczenia</u></p> <p>Zarówno w przypadku immunoterapii SCIT, jak i <b>SLIT</b> zaleca się, by immunoterapia była prowadzona co najmniej 3 lata. 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 alergenu. Gdy efekt jest niezadowalający, powinno się zweryfikować istotność kliniczną uczuleń na alergeny i ewentualnie zmienić rodzaj preparatu i/lub drogę podania. (...)</p> <p>Immunoterapia na alergeny całoroczne zarówno przy zastosowaniu SCIT, jak i <b>SLIT</b> powinna być prowadzona całorocznie przez podawanie kolejnych maksymalnych lub maksymalnych dobrze tolerowanych dawek preparatu w równych odstępach czasowych – w przypadku preparatów SCIT w odstępach co 4–6 tygodni, a w przypadku preparatów SLIT codziennie lub co 2 dni w zależności od zastosowanego preparatu i protokołu zalecanego przez producenta.</p> <p><u>Postępowanie w sytuacjach szczególnych</u></p> <p>(...)Immunoterapia SLIT jest zasadniczo lepiej tolerowana przez pacjenta i rzadziej obserwuje się poważne działania niepożądane. Do najczęściej obserwowanych objawów ubocznych podczas prowadzenia SLIT zalicza się: świąd i obrzęk ust, języka, śluzówek jamy ustnej, podrażnienie gardła, nudności, bóle brzucha, wymioty, biegunki i ból w klatce piersiowej.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u> brak informacji</p>
<b>Wytyczne zagraniczne</b>	
<p><b>ARIA, 2019</b> (Ogólnosiwiatowe) Konflikt interesów: Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa oraz jego wpływu na występowanie astmy na podstawie oceny GRADE i real-world evidence</b></p> <p>W najnowszych wytycznych ARIA utworzono algorytm MASK oparty na wizualnej skali analogowej (VAS). Algorytm ten stanowi propozycję postępowania według strategii intensyfikacji (step-up) lub redukcji (step-down) leczenia chorych na AR, ale wymaga dostosowania z uwzględnieniem dostępności leków i możliwości finansowania w poszczególnych krajach.</p> <p>Poniższe algorytmy przedstawiono na podstawie polskich wytycznych PTA 2019, opartych na wytycznych ARIA 2019.</p> <p><b>A</b></p> <p>*Rozważenie donosowego glikokortykosteroidu z azelastyną, gdy wcześniejsze leczenie było nieskuteczne.</p> <p><b>RYCINA 3. A</b> – Algorytm typu step-up u pacjentów nieleczonych, z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe) [27]. Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli po rozpoczęciu leczenia utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie dośpożawkowe</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p style="text-align: center;"><b>B</b></p> <p><b>RYCINA 3.</b> Cd. B – Algorytm typu step-up u pacjentów leczonych, z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe) [27]. Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie dośpojęwkowe</p> <p><b>Sila zaleceń:</b> brak informacji</p>
<p><b>EACCI 2017 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> EACCI i BM4SIT project</p>	<p><b>Wytyczne dotyczą stosowania immunoterapii w prewencji alergii</b></p> <p>Rekomenduje się rozważenie AIT w populacji pediatrycznej z alergicznym nieżytem nosa z potwierdzoną alergią IgE-zależną (I, A) (silna rekomendacja na podstawie badań o niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego)).</p> <p>U dzieci i młodzieży z AR i alergią na roztocza kurzu domowego, nie ma obecnie możliwości wskazania preferowanej lub mniej preferowanej opcji AIT (SCIT LUB SLIT) dla krótkotrwałej (&lt;2 lata od zakończenia) lub długotrwałej (≥2 lata od zakończenia) prewencji astmy (I, B).</p> <p><b>SCIT</b></p> <p>Długotrwała SCIT jest rekomendowana w przewlekłym nieżycie nosa i spojówek spowodowanym alergią na roztocza kurzu domowego ze względu na krótkotrwałe korzyści (I, C) (brak danych wyłącznie dla populacji pediatrycznej; umiarkowana rekomendacja dla dzieci, oparta na ekstrapolacji wyników z badań dotyczących osób dorosłych).</p> <p><b>SLIT</b></p> <p>Tabletki SLIT z alergenami kurzu domowego są rekomendowane w AR ze względu na krótkotrwałe korzyści (I, A) (silna rekomendacja oparta na badaniach z niskim ryzykiem popełnienia błędu przeprowadzonych w populacji osób dorosłych i populacji mieszanej (dorośli/dzieci)). W badaniach nie stwierdzono istotnej heterogeniczności; stwierdzono niskie ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Tabletki SLIT podawane przewlekle mogą być rekomendowane u pacjentów z AR dla długotrwałych korzyści (brak poziomu dowodów, stopień rekomendacji C – brak danych w populacji pediatrycznej)</p> <p>Pacjenci stosujący SLIT powinni być monitorowani co 3 miesiące, w celu poprawy stosowania się do zaleceń (II, B) (umiarkowana rekomendacja oparta na quasi-randomizowanych badaniach).</p> <p><b>Poziom dowodów:</b></p> <p><i>I – przeglądy systematyczne meta analizy, RCT</i></p> <p><i>II – nierandomizowane badania kliniczne (np.: kohortowe, kliniczno-kontrolne)</i></p> <p><b>Poziom rekomendacji:</b></p> <p><i>A – spójne badania z poziomu I</i></p> <p><i>B – spójne badania z poziomu II i III lub ekstrapolacja z badań z poziomu I</i></p> <p><i>C – badania z poziomu IV lub ekstrapolacja z badań z poziomu II i III</i></p> <p><b>Sila rekomendacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- silna rekomendacja – dowody z badań o niskim ryzyku popełnienia błędu</li> <li>- umiarkowana – dowody z badań o umiarkowanym ryzyku popełnienia błędu</li> <li>- słaba – dowody z badań o wysokim ryzyku popełnienia błędu</li> </ul>
<p><b>BSACI, 2017 Wielka Brytania</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczące leczenia alergicznego oraz niealergicznego nieżytu nosa (przegląd literatury oraz opinie ekspertów; wytyczne dotyczące zarówno populacji dzieci, jak i dorosłych)</b></p> <p>Immunoterapia alergenowa może wpływać na poprawę objawów, redukować dawkę wymaganych leków i poprawiać jakość życia.</p> <p><b>SCIT</b></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>SCIT jest skuteczna w nieżycie nosa spowodowanym roztoczymi kurzu domowego (poziom dowodów 1+). Wymaga ona cotygodniowego zwiększania dawki, a następnie wstrzyknięć dokonywanych co 4-6 tyg. przez 3-5 lat. SCIT może być podawana jedynie przez wykwalifikowany personel w miejscu z dostępem do adrenaliny i zestawu resuscytacyjnego.</li> </ul> <p><u>SLIT</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SLIT stanowi skuteczną i bezpieczną alternatywę dla AR z lub bez towarzyszącej astmy alergicznej spowodowanej roztoczymi kurzu domowego (poziom dowodów 1)</li> <li>Terapia podjęzykowa jest dobrze tolerowana i charakteryzuje ją niewielka liczba zdarzeń niepożądanych.</li> <li>Po podaniu pierwszej dawki przez lekarza (z 1 h obserwacją) pacjent może stosować lek samodzielnie w domu.</li> <li>Podawanie leków przeciwhistaminowych przed rozpoczęciem SLIT i przez pierwsze 2 tyg. jej stosowania pomaga zredukować podrażnienie jamy ustnej.</li> </ul> <p>W Wielkiej Brytanii w przypadku całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek u pacjentów z alergią na roztocza kurzu domowego immunoterapia jest rekomendowana w przypadku występowania objawów alergii i istnienia potwierdzenia alergii IgE-zależnej, gdy pacjenci nie reagują w wystarczający sposób na leki przeciwalergiczne oraz w przypadku braku możliwości uniknięcia alergenów w środowisku.</p> <p>Zalecenia dla dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku niepowodzenia maksymalnej farmakoterapii, zalecana jest <b>immunoterapia alergenowa</b>. Należy wziąć pod uwagę potencjalną korzyść w postaci prewencji choroby.</li> </ul> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>1++ <i>wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne, przeglądy RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego</i></p> <p>1+ <i>prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem popełnienia błędu</i></p> <p>1- <i>metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego</i></p>
<p><b>AAO 2015</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczące leczenia alergicznego nieżyty nosa (przeгляд systematyczny literatury oraz panel ekspertów; rekomendacje dotyczą populacji dzieci oraz osób dorosłych)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>immunoterapia (podjęzykowa lub podskórna)</b> powinna być zaproponowana osobom, u których wcześniejsza farmakoterapia/kontrola czynników środowiskowych nie przyniosła wystarczającej redukcji objawów alergicznego nieżyty nosa (jakość dowodów A, poziom dowodów: wysoki). Immunoterapia powinna być stosowana u osób, u których według wytycznych jest to jedyna forma leczenia AR, która może wpływać na modyfikację naturalnego przebiegu choroby alergicznej. Wytyczne nie faworyzują żadnej z form immunoterapii (podskórna vs podjęzykowa), dokonują jedynie porównania różnych ich aspektów: <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność: w obu przypadkach potwierdzona w przeglądach systematycznych literatury wskazujących randomizowane badania kontrolne</li> <li>bezpieczeństwo: w przypadku terapii podjęzykowej nie wykazano żadnego zgonu, natomiast umieralność w przypadku immunoterapii podskórnej określono na poziomie: 1 przypadek na 2,5 mln iniekcji</li> <li>odsetek reakcji systemowych: 0,06-0,9% w przypadku immunoterapii podskórnej oraz 0,056% w przypadku terapii podjęzykowej</li> <li>podawanie leku: w przypadku immunoterapii podskórnej, każda iniekcja podawana jest pod kontrolą lekarza, w przypadku podjęzykowej drogi podania, tylko pierwsza dawka podawana jest w gabinecie lekarskim, natomiast każda kolejna przyjmowana jest przez pacjenta w warunkach domowych</li> </ul> </li> <li>jako dodatkowe opcje terapii rekomendacje wymieniają zabieg operacyjny oraz akupunkturę. Nie rekomendują natomiast ziołolecznictwa.</li> </ul>

Skróty: PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinię ekspertów klinicznych Agencji na temat stosowania produktów leczniczych Acarizax w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Karina Jahnz-Róży Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab.. Marek Jutel Kierownik Katedry i Zakładu Immunologii Klinicznej	Prof. dr. Hab. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Dr n. med. Andrzej Dąbrowski Przewodniczący Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)</b>	<i>Novo Helisen Depot oraz leczenie objawowe</i>	<i>Immunoterapia alergenowa w formie iniekcji podskórnej (15%)</i>	<i>Immunoterapia jest jedyną formą leczenia przyczynowego alergicznego nieżyty nosa.</i>	<i>Leczenie objawowe (80-90%), SCIT (4-5%), SLIT (rzadko)</i>
<b>Istotne klinicznie punkty końcowe</b>	<i>Zmniejszenie objawów choroby (średnia dziennych ocen objawów nieżyty nosa), zmniejszenie użycia leków objawowych, zapobieganie rozwojowi astmy, zapobieganie uczuleniom na inne alergeny.</i>	<i>Całkowity scoring objawów i zastosowanie leków SMS (symptom medication score)</i>	<i>Droga podania (podjęzykowa vs podskórna) Zachowana skuteczność i dobra tolerancja</i>	<i>Złagodzenie objawów alergicznego nieżyty nosa. Zmniejszenie intensywności leczenia objawowego alergicznego nieżyty nosa. Obniżenie kosztów leczenia i opieki medycznej. Długoterminowo zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowych alergii i astmy.</i>
<b>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</b>	<i>↓Objawy: wodnisty katar, kichanie, blokada nosa, zaburzenia węchu, zapalenie spojówek, uczucie duszności) ↓Leki : H1 blokery- przeciwhistaminowe, homony, przeciwleukotrienowe, glikokortykosteroidy miejscowe i glikokortykosteroidy systemowe ↑Jakość życia</i>	<i>Redukcja o jeden punkt lub 20%. W badaniach klinicznych w kategorii wiekowej 12-18 lat obserwowano zmniejszenie objawów alergicznego nieżyty nosa o 25%.</i>	<i>Możliwość terapii domowej, redukcja kosztów bezpośrednich i pośrednich. Poprawa jakości życia związana z leczeniem.</i>	<i>Istotna klinicznie i ekonomicznie</i>
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	<i>Braki w dostępności do alergenów diagnostycznych do testów punktowych i prowokacyjnych od wszystkich producentów oraz alergenów do leczenia odczulającego. (...) W 2019 roku pojawiły się problemy z dostępnością do Novo-Helisen Depot roztocza I/II – jedynej zarejestrowanej i refundowanej szczepionki z wyciągiem roztoczy. Problem ten został rozwiązany w listopadzie 2019 roku, gdy objęto refundacją zestaw podtrzymujący obejmujący dwie fiołki (na ok. 10 miesięcy terapii). Szczepionki podjęzykowe są dostępne za 100%</i>	<i>Obecnie refundowana jest terapia iniekcyjna, która wymaga regularnych wizyt w poradni alergologicznej przygotowanej do leczenia reakcji systemowych – wstrząs anafilaktyczny.</i>	<i>Obecnie refundacji podlega wyłącznie klasyczna immunoterapia podskórna, (...) Musi być realizowana w wyskospecjalistycznych placówkach, w przeciwieństwie do podjęzykowej, w której tylko pierwsze podanie odbywa się w poradniach alergologicznej, kolejne podawane są w warunkach domowych.</i>	<i>W Polsce immunoterapia podjęzykowa SLIT jest nie refundowana, tj. b. droga dla chorego. Dlatego pomimo wskazań wielu instytucji naukowych w Polsce jest stosowana rzadko. SLIT jest podobnie skuteczny jak SCIT.(...) SLIT jest bezpieczny i dobrze akceptowany przez chorych, unikają konieczności wizyt. Problemem ostatnich kilku lat są okresowe braki dostępności preparatów alergenów do testów i leczenia (szczepionki).</i>

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Karina Jahnz-Róży Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab.. Marek Jutel Kierownik Katedry i Zakładu Immunologii Klinicznej	Prof. dr. Hab. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Dr n. med. Andrzej Dąbrowski Przewodniczący Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
	<i>odpłatnością przez pacjenta i jest to jeden z powodów, dla których jedynie 23% odczulanych korzysta z tej opcji terapii.</i>			
<b>Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b>	<i>Zmiana zapisów ustawy refundacyjnej, która zmodyfikuje zasady dostępności do szczepionek alergenowych, Wyodrębnienie stosownie wycenionego świadczenia, obejmującego iniekcję szczepionki odczulającej w ramach AOS.</i>	<i>Refundacja szczepionek podjęzykowych zmniejsza ryzyko wystąpienia reakcji systemowych, pozwala na stosowanie szczepionki przez pacjenta w domu. Dzięki temu, leczeniem będzie objęta większa grupa pacjentów przy zmniejszeniu kosztów związanych z wizytami w wysokospecjalistycznych ośrodkach.</i>	<i>Refundacja immunoterapii podjęzykowej, realizowana w warunkach domowych, bez konieczności udawania się do poradni, zwłaszcza w dobie pandemii Covid19 może przyczynić się do szerszego jej stosowania u dzieci w wieku 12-17 lat. To poprawiłoby ich kondycję zdrowotną, zmniejszyło ryzyko astmy oskrzelowej i niostoby za sobą zmniejszenie obciążenia dla systemu opieki.</i>	<i>Zwiększanie świadomości chorych o możliwości leczenia przyczynowego alergii a nie tylko jej objawów. Zwiększenie dostępności do konsultacji alergologa. Zwiększenie wyceny procedur immunoterapii i diagnostyki alergii.</i>
<b>Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	<i>W zasadzie nie ma problemów. Należy wyodrębnić populację, która może odnieść największe korzyści z terapii oraz zwrócić uwagę na bezpieczeństwo leczenia (objawy miejscowe, eozynofilowe zapalenie przełyku itp.).</i>	<i>Szczepionka powinna być zalecana do stosowania wyłącznie przez specjalistów alergologów. (...) Przepisywanie leku przez osoby nieposiadające tych kompetencji w większości przypadków będzie się wiązało z brakiem skuteczności lub będzie niebezpieczne dla pacjenta.</i>	<i>(...) warunkiem skuteczności immunoterapii podskórnej jest prawidłowe przyjęcie leku – zgodnie z ChPL. U małych dzieci utrzymanie tabletki podjęzykowej do czasu jej rozpuszczenia i unikanie połknięcia przez 1 minutę może być trudne, ale starsze dzieci &gt;12 lat powinny sobie z tym poradzić.</i>	<i>Utrzymanie ciągłej dostępności do leku o refundacji – ryczałt.</i>
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	<i>Nie widzę</i>	<i>-</i>	<i>Przy prawidłowej kwalifikacji pacjentów przez specjalistów alergologów do terapii, odpowiednim nadzorem nad leczeniem, ryzyko nadużyć wydaje się niewielkie. (...)</i>	<i>Brak</i>
<b>Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>najbardziej</u> skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii</b>	<i>Pacjenci, którzy nie życzą sobie częstego kontaktu z placówkami ochrony zdrowia, ale jednocześnie współpracujący w zakresie stosowanej terapii (compliance).</i>	<i>Pacjenci z lękiem przed iniekcją lub u których wystąpiły powikłania po iniekcjach szczepionki alergenowej oraz mieszkających daleko od ośrodków specjalistycznych stosujących terapię iniekcyjną.</i>	<i>W populacji dziecięcej jest znacznie większy odsetek osób panicznie bojących się wkłuć (...) Jest to nierzadko powodem rezygnacji z immunoterapii drogą podskórną.</i>	<i>Tak, dzieci z alergią monowalentną na roztocza kurzu i objawami alergicznego nieżyty nosa.</i>
<b>Subpopulacja pacjentów, która <u>nie</u> skorzysta ze stosowania ocenianej technologii</b>	<i>Pacjenci nieprawidłowo zakwalifikowani do leczenia (na przykład z alergią wielowalną), a także nie współpracujący (pominięte dawki, odstawięto leczenie).</i>	<i>Pacjenci z problemami laryngologicznymi lub pacjenci, u których wystąpią działania niepożądane – najczęściej miejscowe – obrzęk, drapanie w gardle itp. Z tego względu konieczne jest utrzymanie refundacji preparatów iniekcyjnych.</i>	<i>Dzieci z przeciwwskazaniami medycznymi do wszelkiej immunoterapii. Dzieci, które nie będą sobie radziły z przyjęciem podjęzykowym leku i 1 minutowej przerwie w połknięciu oraz 5 minutowym odstępem do przyjęcia jakiegokolwiek płynu i posiłku.</i>	<i>Mniejsze efekty u dzieci z polialergią wziewną.</i>



### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu alergiczny katar refundowany jest obecnie jeden produkt leczniczy (dwie prezentacje) zawierający wyciąg alergenowy kurzu domowego o różnych stężeniach przeznaczony do odczulania tj. immunoterapii swoistej: Novo-Helisen Depot w dwóch prezentacjach do leczenia początkowego i podtrzymującego. Natomiast leki refundowane stosowane w leczeniu objawowym alergicznego nieżytu nosa obejmują leki z grupy kortykosteroidów do stosowania do nosa oraz do stosowania ogólnego podawane pozajelitowo lub doustnie (trimacynolonum, methylprednisolonum, prednisolonum, fluticasonum, fluticasoni propionas, mometasonum, mometasoni furoas), leki przeciwhistaminowe w postaci płynnej i stałej (cetirizinum, cetirizini dihydrochloridum, desloratadinum, levocetirizini dihydrochloridum, loratadinum).

Do nier refundowanych produktów leczniczych dostępnych w Polsce należy lek stosowany podjęzykowo: Staloral 300, wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego (cena detaliczna wg gdziepolek.pl za opakowanie 2 fiołki po 10 ml wynosi od 299,00 do 349,90 PLN).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu obrał produkt leczniczy preparat Novo-Helisen Depot (wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowe Dermatophagoides pteromyssinus i Dermatophagoides farina pojedynczo lub jako mieszanka alergenów obu gatunków, w postaci zawiesiny do wszczykiwań do odczulania – immunoterapii swoistej), natomiast jako komparator dodatkowy leczenie objawowe (glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe).

Dyskusję dotyczącą wyboru technologii alternatywnej zaprezentowano w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy (rozdział 3.3 APD wnioskodawcy). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi się posłużono, uzasadniając wybór komparatorów oraz komentarz analityków Agencji.

**Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Novo-Helisen Depot –</b> komparator główny</p> <p><b>Leczenie objawowe</b> (glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe) – komparator dodatkowy</p>	<p><u>Komparator główny:</u> stanowi aktualną praktykę kliniczną, refundowany we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce, rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne.</p> <p><u>Komparator dodatkowy:</u> refundowany we wnioskowanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce, rekomendowany do stosowania w przedmiotowym wskazaniu przez polskie i zagraniczne wytyczne, wybór leków stosowanych w ramach farmakoterapii zależy od nasilenia objawów oraz chorób współistniejących, a więc stosowane leczenie objawowe u chorych z alergicznym nieżytem nosa może się różnić między chorymi jak również może się różnić w czasie u tego samego chorego.</p>	<p>Komparator zgodny z rekomendacjami klinicznymi i opiniami ekspertów klinicznych.</p> <p>Jednocześnie biorąc pod uwagę fakt, iż jako kryteria kwalifikacji do podjęzykowej terapii wymienia się wystąpienie reakcji systemowej podczas immunoterapii podskórnej, słabą współpracę pacjenta podczas immunoterapii podskórnej oraz brak chęci jej stosowania, należy wskazać, iż leczenie objawowe powinno również stanowić komparator główny.</p>

#### Komentarz Agencji:

Preparat Novo-Helisen Depot jest jedyną dostępną aktualnie w Polsce, refundowaną immunoterapią alergenową w alergicznym nieżycie nosa spowodowanym kurzem domowym u pacjentów od 5 roku życia.

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni potwierdzili, iż alternatywną technologię, refundowaną w ocenianym wskazaniu w Polsce, stanowi produkt leczniczy Novo-Helisen Depot lub stosowanie leczenia objawowego. Ekspertki wskazali również preparat Staloral 300, dostępny na rynku polskim do immunoterapii alergenowej podjęzykowej, u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, jednak produkt ten nie jest refundowany ze środków publicznych.

Wszystkie odnalezione w ramach niniejszego raportu wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie immunoterapii alergenowej w alergicznym nieżycie nosa, spowodowanym kurzem domowym w formie immunoterapii podjęzykowej (SLIT) lub podskórnej (SCIT), u pacjentów, u których wcześniejsza farmakoterapia/kontrola czynników środowiskowych nie przyniosła wystarczającej redukcji objawów alergicznego nieżyty nosa, rekomendacje te odnoszą się również do populacji pediatrycznej.

Argumentację wnioskodawcy w powyższym zakresie uznano za wystarczającą.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy było przeprowadzenie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) z alergicznym nieżytem nosa, o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, wywołanym przez roztocza kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

**Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia, liczebność populacji przyjmującej oceniany produkt leczniczy mniejsza niż 20 osób w badaniu	-
Interwencja	Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego w dawce 12 SQ-HDM	Inna niż sprecyzowana w kryteriach włączenia np. różne dawki lub różne schematy leczenia	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>Komparator główny: Novo-Helisen Depot (wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego)</li> <li>Komparator dodatkowy: leczenie objawowe alergicznego nieżytu nosa (placebo)</li> </ul>	-	W APD wnioskodawca przedstawił możliwe do zastosowania refundowane leki w leczeniu objawowym AR, natomiast nie wskazał żadnych substancji ani grup substancji w przypadku definiowania komparatora.
Punkty końcowe	<p>Skuteczność: (oceniane razem lub oddzielnie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa;</li> <li>zużycie leków przeciwalergicznych.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane;</li> <li>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>poważne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. parametry laboratoryjne	Wnioskodawca nie uwzględnił w kryteriach włączenia punktów końcowych dot. jakości życia
Typ badań	<p><u>Badania pierwotne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne;</li> <li>z randomizacją;</li> <li>z grupą kontrolną</li> </ul>	Inne niż sprecyzowane w kryteriach włączenia np. publikacje poglądowe, badania opisowe (w tym opisy/serie przypadków)	-
	<p><u>Opracowania wtórne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne (ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej), metaanalizy i raporty HTA</li> </ul>		-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	dotyczące oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM (Acarizax) w analizowanej populacji chorych w porównaniu do preparatu Novo-Helisen Depot)		
Inne	Publikacje w językach: angielskim i polskim, doniesienia dostępne w postaci pełnych tekstów (dodatkowo abstrakty konferencyjne do opublikowanych pełnotekstowych badań)	-	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd opracowań wtórnych w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library w dniu 11.03.2020 r. oraz w bazach danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych: National Institute for Health and Clinical Excellence, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Medicines Consortium, All Wales Medicines Strategy Group w dniu 16.03.2020 r.

Przegląd badań pierwotnych wnioskodawca przeprowadził w bazach Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library w dniu 11.03.2020 r.

Wnioskodawca sprawdził również rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu) oraz piśmiennictwo zawarte w publikacjach zidentyfikowanych badań pierwotnych.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji w dniu 4.08.2020 r. nie zidentyfikowano dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy. Odnaleziono badanie Bernstein 2018, w którym przedstawiono łączne wyniki dot. bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii w populacji szerszej (dane z czterech randomizowanych badań klinicznych). Do wyników niniejszego badania odniesiono się w komentarzu Agencji (rozdz. 4.3 niniejszej AWA).

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania technologii lekowej Acarizax z komparatorem Novo-Helisen Depot we wnioskowanym wskazaniu. Wnioskodawca nie zidentyfikował również pierwotnych badań RCT oraz badań wtórnych oceniających stosowanie technologii lekowej Novo-Helisen Depot (komparator główny) w analizowanej populacji chorych.

Do przeglądu wnioskodawcy włączono 3 badania RCT dotyczące stosowania technologii lekowej Acarizax, w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczym kurzu domowego, w wieku powyżej 12 lat:

- P001 (publikacja Nolte 2016) – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w porównaniu do leczenia objawowego (placebo);
- JapicCTI nr 121848 (publikacja Okubo 2016) – badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania immunoterapii podjęzykowej SQ-HDM SLIT w porównaniu do leczenia objawowego (placebo);
- P008 (publikacja Maloney 2016) – badanie I fazy oceniające bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax w porównaniu do placebo w analizowanej populacji pacjentów (12-17 lat).

Ze względu na brak wyszczególnienia wyników dot. subpopulacji pacjentów w wieku 12-17 lat w wyżej wymienionych publikacjach, wnioskodawca włączył badanie Matsuoka 2017, będące analizą post-hoc, w której przedstawiono połączone wyniki uzyskiwane przez pacjentów w wieku od 12 do 17 lat w badaniach P001 i Okubo 2016. Dodatkowo wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego (TCRS – średnia dzienna, łączna ocena objawów alergicznego nieżytku nosa oraz zużycia leków antyalergicznymi) z ww. badań dotyczące analizowanej subpopulacji chorych wnioskodawca przedstawił na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Acarizax.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa komparatora głównego - Novo-Helisen Depot wnioskodawca przedstawił wyniki prospektywnego, obserwacyjnego badania kohortowego Ullrich 2007, przeprowadzonego

w populacji pacjentów w wieku 5-71 lat (mediana wieku: 24 lata; dzieci do 14 r.ż. w chwili rozpoczęcia AIT stanowiły 27%) z alergicznym nieżytem nosa z lub bez współtowarzyszącej astmy alergicznej/zapalenia spojówek. Populacja pacjentów obejmowała chorych z alergią na pyłki traw, drzew oraz roztocza kurzu domowego (50% populacji). W badaniu nie wyodrębniono jednak wyników dla pacjentów w wieku 12-17 lat, ani wyników dla pacjentów z alergią na roztocza kurzu domowego. Wnioskodawca przedstawił również wyniki badania Chyrek - Borowska 1995, jednak w badaniu nie uczestniczyli pacjenci w wieku 12-17 lat. Oceniono w nim skuteczność kliniczną i tolerancję produktu leczniczego Novo-Helisen Depot w populacji pacjentów dorosłych (od 18 do 40 r.ż.).

Wnioskodawca w AKL na potrzeby analizy ekonomicznej przedstawił również wyniki badania MERIT (publikacja Demoly 2016) przeprowadzonego w populacji pacjentów dorosłych oraz zestawiał jego wyniki z wynikami uzyskanymi w populacji młodzieży (12-17 lat) z publikacji Matsuoka 2017 (analiza post-hoc badań: P001 i JapicCTI nr 121848/Okubo 2016).

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dodatkowo wyniki badań, które nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu tj. badanie P003, publikacja Nolte 2015 (populację włączoną stanowili pacjenci dorośli, badanie prowadzone w warunkach sztucznej komory alergenowej) oraz przegląd Blanco 2018 (przegląd przeprowadzony tylko w jednej bazie).

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

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do analizy wnioskodawcy, których wyniki przedstawiono w niniejszej AWA. Odstąpiono od przedstawiania charakterystyki badania dla komparatora głównego Novo-Helisen Depot, gdyż nie spełniało ono kryteriów włączenia do przeglądu. Jego charakterystyka została przedstawiona w rozdziale 4.2.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
<p><b>P001</b></p> <p><b>NCT01700192</b></p> <p><b>(Nolte 2016)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Merck&amp;Co Inc.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie (pacjenci, personel, badacze, sponsor), badanie III fazy, międzynarodowe, wieloośrodkowe (182 ośrodki w USA i Kanadzie)</p> <p><u>Randomizacja:</u> centralna ze stratyfikacją względem współwystępowania astmy i grupy wiekowej (&lt;18 lat)</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie sprecyzowano (domyślnie superiority – ze względu na dobór komparatora)</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <p>Acarizax (dawka 12 SQ - HDM) - 1 tabl. dziennie, podjęzykowo. Pierwsza dawka przyjmowana pod nadzorem lekarza z <math>\geq 30</math> min. obserwacją, kolejne dawki przyjmowane w domu pacjenta.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>PLC – 1 tabl. dziennie, podjęzykowo. Pierwsza dawka przyjmowana pod nadzorem lekarza z <math>\geq 30</math> min obserwacją, kolejne dawki przyjmowane w domu pacjenta.</p> <p><u>Dodatkowe terapie:</u> dozwolono stosowanie farmakoterapii przed 8 - tygodniowym okresem oceny skuteczności leczenia w przypadku występowania nasilonych objawów ze strony oczu lub pacjentom z wynikiem <math>\geq 4</math> punktów w skali nasilenia objawów. Pacjenci zostali również poinstruowani w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej (zastosowanie epinefryny)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 12</math> lat;</li> <li>- alergiczny nieżyt nosa z lub bez współtowarzyszącego zapalenia spojówek trwającego <math>\geq 1</math> rok, który wymagał leczenia przez ostatni rok przed włączeniem do badania;</li> <li>- nie wykluczono chorych z prawidłowo kontrolowaną astmą (FEV1 <math>\geq 80\%</math> wartości należnej), stosujących ICS, dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy D. pteronyssinus i/lub D. farinae (średnica bąbla <math>\geq 5</math> mm);</li> <li>- dodatni wynik testu dla swoistych przeciwciał IgE przeciwko D. pteronyssinus i/lub D. farinae (IgE <math>\geq 0,7</math> kUA/L);</li> <li>- uzyskanie wyniku <math>\geq 6</math> punktów/dziennie w skali objawowej (DSS dla AR) lub <math>\geq 5</math> punktów dziennie z występowaniem jednego z ciężkich objawów AR przez co najmniej 5 kolejnych dni w okresie 7 dni poprzedzających randomizację (wymagany okres wash-out przed ustaleniem nasilenia objawów).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niestabilna lub ciężka astma oskrzelowa;</li> <li>- chorzy z nadwrażliwością na inne alergeny całoroczne, z ekspozycją na ww. alergeny w fazie run-in oraz okresie oceny skuteczności leczenia;</li> <li>- okresowy alergiczny nieżyt nosa z/bez zapalenia spojówek z narażeniem na alergen mogący zachodzić na okres run-in lub okres oceny skuteczności leczenia;</li> <li>- inne schorzenia jamy nosowej mogące potencjalnie wpływać na ocenę skuteczności/bezpieczeństwa;</li> <li>- pacjenci z astmą otrzymujący wysokie dawki wziewnych kortykosteroidów (ICS, ang. inhaled corticosteroid) w okresie 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>- pacjenci z astmą, u których występowało pogorszenie wymagające natychmiastowej pomocy, hospitalizacji lub leczenia doustnymi glikokortykosteroidami w okresie 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania i okres run-in;</li> <li>- historia anafilaksji z objawami krążeniowo-oddechowymi o nieznanym przyczynie, przy</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TCRS (ang. Total Combined Rhinitis Score) łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznyc</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DSS, (ang. daily symptom score) nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa</li> <li>- DMS (ang. daily medication score) zużycie leków przeciwalergicznyc w alergicznym nieżycie nosa</li> <li>- TCS (ang. Total Combined Score) łączna ocena objawów oraz zużycia leków antyalergicznyc w alergicznym nieżycie nosa z zapaleniem spojówek (ang. rhinoconjunctivitis)</li> <li>- nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek ocenione w skali VAS</li> <li>- nasilenie objawów astmy (DSS dla astmy)</li> <li>- jakość życia zależna od zdrowia zgodnie z kwestionariuszem Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities for Subjects <math>\geq 12</math> years of age (RQLQ[S]12+)</li> <li>- parametry immunologiczne</li> <li>- Ocena bezpieczeństwa terapii.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
		<p>odczulaniu za pomocą AIT (immunoterapii alergenowej).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u>  <u>Liczebność grup (populacja ITT): 1 482*</u>            grupa Acarizax: N=741;            grupa PLC: N=741;  <u>Liczebność populacji bez występującej astmy:</u>            grupa Acarizax: n=513 (69%);            grupa PLC: n=509 (69%);  <u>Wiek, zakres w latach (średnia ± SD):</u>            grupa Acarizax: 35 ± 4;            grupa PLC: 35 ± 14;  <u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u>            grupa Acarizax: n=179;            grupa PLC: n=128;            W badaniu wzięło udział 189 chorych w wieku od 12 do 17 lat.</p>	
<p><b>JapicCTI nr 121848 (Okubo 2016)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u>            Torii Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan</p> <p><u>Konflikt interesów:</u>            Zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie II/III fazy, wieloośrodkowe (90 ośrodków w Japonii)</p> <p><u>Randomizacja:</u> w stosunku 1:1:1 do leczenia za pomocą SLIT w dawce 10 000 JAU lub w dawce 20 000 JAU lub placebo</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie sprecyzowano (domyślnie superiority)</p> <p><u>Interwencje:</u>            SLIT – Acarizax 1 tabletką dziennie podjęzykowo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w dawce 20 000 JAU (Japanese allergy units); lub</li> <li>– w dawce 10 000 JAU (Japanese allergy units)</li> </ul> <p>Pierwsza dawka przyjmowana pod nadzorem lekarza z ≥30 min. obserwacją.</p> <p><u>Komparator:</u>            PLC – 1 tabletką dziennie podjęzykowo. Pierwsza dawka przyjmowana pod nadzorem lekarza z ≥30 min. obserwacją.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wiek od 12 do 64 lat;</li> <li>– umiarkowany do ciężki alergiczny nieżyt nosa wywołany przez roztocza kurzu domowego trwający minimum rok przed badaniem oraz z utrzymującymi się objawami AR pomimo stosowania leczenia objawowego;</li> <li>– objawy umiarkowanego do ciężkiego AR wywołanego przez roztocza kurzu domowego definiowany poprzez uzyskanie wyniku <math>\geq 7</math> punktów/dziennie przez minimum 7 dni w 14 dniowym okresie run-in bez stosowania leczenia objawowego;</li> <li>– pozytywny wynik testu próby donosowej zdefiniowany jako pozytywny wynik dla minimum 2 z 3 objawów po 5 minutach od podania alergenu (kichanie/świąd nosa, wodnisty wydzielin, obrzęk błony śluzowej nosa);</li> <li>– obecność przynajmniej jednej z domen JRQLQ*** wywołanych przez AR-HDM pierwszego dnia fazy run-in;</li> <li>– dodatni wynik testu dla swoistych przeciwciał IgE przeciwko D. pteronyssinus i/lub D. farinae (<math>\text{IgE} \geq 3,5 \text{ kU/L}</math>);</li> <li>– brak stałego narażenia na kontakt z psem i/lub kotem (np. zwierzę domowe lub praca w sklepie zoologicznym), nawet jeśli chory nie ma objawów, poziom swoistych przeciwciał IgE w zakresie 0,7-50 kU/L w stosunku do sierści psa lub kota.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pacjenci, u których wykryto uczulenie na inny alergen w oparciu o poziom IgE powyżej 50 kU/L lub większy przeciwko jednemu z następujących alergenów: cedr, cyprys, olcha, kupkówka, ambrozja, bylica, japoński chmiel, karaluchy, gatunki Candida,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– TCRS (ang. Total Combined Rhinitis Score) łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznyc</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– jakość życia według kwestionariusza JRQLQ</li> <li>– nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa</li> <li>– zużycie leków przeciwalergicznyc w AR</li> <li>– nasilenie objawów AR z alergicznym zapaleniem spojówek i zużycie leków przeciwalergicznyc</li> <li>– nasilenie objawów AR z alergicznym zapaleniem spojówek i zużycie leków przeciwalergicznyc</li> <li>– dni wolne od objawów</li> <li>– dni z ciężkimi objawami choroby</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa terapii.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
		<p>gatunki <i>Aspergillus</i>, gatunki <i>Alternaria</i>, sierść kota lub psa;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– chorzy z klinicznie istotnym objawowym AR wywołanym przez alergeny wspomniane wyżej, nawet jeśli poziom IgE wahał się od 0,7 do 50 kU/L, z wyjątkiem sezonowych alergenów wiosennych (cedru, cyprysu i olchy);</li> <li>– chorzy z astmą, włączając stosowanie w ciągu ostatnich 2 lat leków na astmę i/lub wystąpienie zaostrzeń astmy</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (populacja mITT): 946</u>  grupa SLIT w dawce 10 000 JAU: N=313;  grupa SLIT w dawce 20 000 JAU: N=314;  grupa placebo: N=319</p> <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia ± SD)</u>  grupa SLIT w dawce 10 000 JAU: (27,2 ± 12,0);  grupa SLIT w dawce 20 000 JAU: (26,8 ± 12,1);  grupa placebo: (26,8 ± 11,7)</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u>  grupa SLIT w dawce 10 000 JAU: n=27;  grupa SLIT w dawce 20 000 JAU: n=33;  grupa placebo: N=34</p> <p>W badaniu wzięło udział 278 chorych w wieku od 12 do 17 lat w grupie SLIT w dawce 20 000 JAU i w grupie placebo.</p>	
<p><b>P008</b>  <b>NCT01678807</b>  <b>(Maloney 2016)</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  Merck&amp;Co Inc.  <u>Konflikt interesów:</u>  Nie podano</p>	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, badanie I fazy, wielośrodkowe (19 ośrodków w USA)</p> <p><u>Randomizacja:</u> w stosunku 1:1:1 do leczenia za pomocą SLIT w dawce 6 SQ-HDM lub w dawce 12 SQ-HDM lub placebo</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> nie podano</p> <p><u>Interwencje:</u> SLIT Acarizax 1 tabletką dziennie, przez 28 dni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– w dawce 6 SQ-HDM lub</li> <li>– w dawce 12 SQ-HDM</li> </ul> <p>Pierwsza dawka przyjmowana pod nadzorem lekarza z ≥30 min. obserwacją, kolejne dawki były przyjmowane w domu pacjenta,</p> <p><u>Komparator:</u>  PLC: 1 tabletką dziennie przez 28 dni  <u>Okres obserwacji:</u> 42 dni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wiek od 12 do 17 lat</li> <li>– rozpoznany przez lekarza alergiczny nieżyt nosa/zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek wywołany przez roztocza kurzu domowego trwający co najmniej 6 mies. (z astmą lub bez);</li> <li>– dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy <i>D. pteronyssinus</i> i/lub <i>D. farinae</i> (średnica bąbla ≥ 5 mm);</li> <li>– dodatni wynik testu dla swoistych przeciwciał IgE przeciwko <i>D. pteronyssinus</i> i/lub <i>D. farinae</i> (IgE ≥ 0,7 kU/L) oraz natężona objętość wydechu pierwszosekundowa wynosząca co najmniej 70% podczas badania przesiewowego i randomizacji;</li> <li>– kontrolowany atak astmy w ciągu poprzedniego miesiąca, jeśli pacjent ma astmę, z nieprzekraczającymi 2 dni w tygodniu objawami (albuterol/krótko działający beta-agonista (SABA) stosowany nie dłużej niż 2 dni w tygodniu, pacjent nie budzi się w nocy częściej niż dwa razy w miesiącu z powodu objawów astmy);</li> <li>– abstynencja lub stosowanie metody antykoncepcyjnej od momentu włączenia do badania do czasu zakończenia</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (w czasie od podania pierwszej dawki do ostatniej dawki plus 2 tygodnie obserwacji, w sumie w czasie 42 dni od podania pierwszej dawki)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie ze względu na wystąpienie zdarzenia niepożądanego (w czasie od podania pierwszej dawki do czasu ostatniej dawki, w sumie 28 dni)</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- przewlekła pokrzywka i/lub przewlekły obrzęk naczynioruchowy w ciągu ostatnich 2 lat;</li> <li>- reakcja anafilaktyczna z objawami sercowo-oddechowymi po wcześniejszej immunoterapii z nieznanego przyczyny lub alergenu wziewnego;</li> <li>- niestabilna, niekontrolowana lub ciężka astma lub wystąpienie zagrażającego życiu ataku astmy lub wystąpienie jakiegokolwiek klinicznego pogorszenia astmy, które doprowadziło do nagłego leczenia, hospitalizacji z powodu astmy lub leczenia kortykosteroidami (ale pozwalającymi na stosowanie SABA) 12 miesięcy przed randomizacją;</li> <li>- przewlekłe zapalenie zatok w ciągu ostatnich 2 lat;</li> <li>- ciąża, karmienie piersią;</li> <li>- alergia, nadwrażliwości lub nietolerancji na badane produkty lecznicze z wyjątkiem Dermatophagoides pteronyssinus (D. pteronyssinus) i/lub Dermatophagoides farina (D. farina) lub epinefryny do samodzielnego wstrzykiwania</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (populacja ITT): 195</u>  grupa SLIT w dawce 6 SQ-HDM: N=65;  grupa SLIT w dawce 12 SQ-HDM: N=65;  grupa placebo: N=65</p> <p><u>Wiek, zakres w latach (średnia ± SD)</u>  grupa SLIT w dawce 6 SQ-HDM: (14,5 ± 1,8);  grupa SLIT w dawce 12 SQ-HDM: (15,5 ± 1,6);  grupa placebo: (14,3 ± 1,8).</p>	
<b>Analiza post-hoc z badania Okubo 2016 i P001</b>			
<p><b>P001 + JapicCTI nr 121848</b></p> <p><b>(Matsuoka 2017)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u>  Merck &amp; Co. Inc., Torii Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan oraz ALK, Hørsholm, Denmark</p> <p><u>Konflikt interesów:</u>  Zadeklarowano potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Analiza post-hoc dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych, badań III fazy</p> <p><u>Interwencje:</u>  SLIT Acarizax 1 tabletka dziennie:  - w dawce 20 000 JAU / 12 SQ-HDM</p> <p><u>Komparator:</u>  PLC: 1 tabletka dziennie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie</p>	<p>Pacjenci w wieku 12-17 lat z alergiczny nieżyt nosa wywołany przez roztocza kurzu domowego o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu. Leczeni farmakologicznie z powodu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego w roku poprzedzającym włączenie do badań;</p> <p>Pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia tożsame jak w badaniu P001 (publikacja Nolte 2016) oraz badaniu JapicCTI nr 121848 (publikacja Okubo 2016)</p> <p><u>Liczba pacjentów w wieku 12-17 lat (populacja FAS***):</u>  grupa SLIT 12 SQ-HDM/ SLIT 20 000 JAU: N=201;  grupa placebo: N=194;</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u>  grupa SLIT 12 SQ-HDM/ SLIT 20 000 JAU: n=27 (13%);  grupa placebo: n=19 (10%);</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TCRS (ang. Total Combined Rhinitis Score) łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznymi (skala 0-24);</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DSS (ang. daily symptom score) nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (skala 0-12);</li> <li>- DMS (ang. daily medication score) zużycie leków przeciwalergicznymi w alergicznym nieżycie nosa (skala 0-12);</li> <li>- nasilenie objawów zapalenia spojówek (0-6);</li> <li>- zużycie leków przeciwalergicznymi w AR z zapaleniem spojówek (skala 0-8)</li> <li>- nasilenie objawów AR z zapaleniem spojówek i zużycia leków</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
			przeciwalergicznym łącznie (skala 0-14); – prawdopodobieństwo wystąpienie dni z łagodnymi objawami nieżyty nosa (dni, w których żaden z objawów nie został oceniony powyżej 1 (objawy były obecne, ale mało odczuwalne i łatwo tolerowalne) nie zastosowano leków przeciwhistaminowych – zmiany w stosunku do wartości początkowych ilości przeciwciał IgG4 specyficznych w stosunku do alergenów roztoczy kurzu domowego. Pomiary przeprowadzono trzy razy w 4., 20. i 52. Tyg. leczenia Ocena bezpieczeństwa terapii.

\* do analizy bezpieczeństwa i skuteczności włączono wszystkich chorych, z wyjątkiem jednego, który nie otrzymał leczenia;

\*\*domen JRQLQ: 1 - zmniejszona wydajność w pracy/domu; 2 - zaburzenia zdolności czytania książki lub gazety; 3 - ograniczenie zajęć na świeżym powietrzu (np. sport, pknk); 4 - ograniczenie możliwości wyjścia; 5 - zaburzenia snu; 6 - ograniczony kontakt z przyjaciółmi lub innymi osobami przez telefon lub rozmowę; 7 - ograniczone odwiedzanie przez przyjaciół i krewnych;

\*\*\*analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. full analysis set), zdefiniowanej w badaniu P001 jako chorzy, którzy przyjęli jedną lub więcej dawek podczas leczenia, a w badaniu Okubo 2016 jako chorzy, którzy wprowadzili co najmniej 80% informacji dotyczących wyniku objawów oraz stosowanie leków w ciągu ostatnich 8 tygodni leczenia (na podstawie Matsuoka 2017).

SLIT - ang. sublingual immunotherapy – immunoterapia podjęzykowa; JRQLQ – ang. Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – japoński kwestionariusz jakości życia pacjentów z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek; VAS – ang. Visual Analogue Scale – wizualna skala analogowa; JAU japońska jednostka alergologiczna - ang. Japanese allergy units (w wyniku standaryzacji ustalono w publikacji Okubo 2016, że nominalna siła 3 300 JAU ma taką samą moc jak 2 SQ-HDM, 10 000 JAU jak 6 SQ-HDM, a 20 000 JAU jak 12 SQHDM); SQ-HDM SLIT – immunoterapia podjęzykowa standaryzowanym wyciągiem alergenowym roztoczy kurzu domowego; SQ-HDM – jednostka produktu leczniczego Acarizax; PLC – placebo; AR - alergiczny nieżyt nosa - ang. allergic rhinitis; AR-HDM - alergiczny nieżyt nosa wywołany przez roztocza kurzu domowego

**Tabela 12. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru efektu terapii w badaniach włączonych do analizy**

Nazwa skali/kwestionariusza	Krótką charakterystykę skali/kwestionariusza	Kierunek zmiany
<b>Skala oceny nasilenia objawów (ang. symptom score)</b>	Skala punktowa nasilenia objawów: 0 – brak objawów, 1 – łagodne objawy, 2 – umiarkowane objawy, 3 – ciężkie objawy.	Im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów
<b>Skala oceny zużycia leków przeciwalergicznym (ang. medication score)</b>	Skala oceny zużycia leków w alergicznym nieżycie nosa: <ul style="list-style-type: none"> <li>doustne leki przeciwhistaminowe (max 1 tabletkę raz na dobę): 4 pkt za tabletkę;</li> <li>sterydy donosowe (max 2 inhalacje do nozdrza na dobę): 2 pkt za inhalację.</li> </ul> Skala oceny zużycia leków w zapaleniu spojówek: <ul style="list-style-type: none"> <li>doustne leki przeciwhistaminowe (max 1 tabletkę raz na dobę): 4 pkt za tabletkę;</li> <li>leki przeciwhistaminowe do oczu (max 2 krople na oko na dobę): 1,5 pkt na kroplę.</li> </ul>	Im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów

Tabela 13. Skala oceny nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergicznych w badaniach P001 i Okubo 2016

Objawy/Leki przeciwalergiczne	Punkty końcowe w badaniu					
	TCRS - łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznych	Nasilenie objawów AR	Zużycie leków w AR	Nasilenie objawów zapalenia spojówek	Zużycie leków w zapaleniu spojówek	Nasilenie objawów zapalenia spojówek i zużycie leków łącznie
Katar	0-3	0-3	-	-	-	-
Zatkany nos	0-3	0-3	-	-	-	-
Kichanie	0-3	0-3	-	-	-	-
Świąd nosa	0-3	0-3	-	-	-	-
Czerwone oczy, świąd oczu	-	-	-	0-3	-	0-3
Łzawienie oczu	-	-	-	0-3	-	0-3
Doustne leki przeciwhistaminowe	0-4		0-4		0-2	0-2
Leki przeciwhistaminowe do oczu	-	-	-	-	0-6	0-6
Sterydy donosowe	0-8	-	0-8	-	-	-
Łącznie	0-24	0-12	0-12	0-6	0-8	0-14

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do analiz wnioskodawcy. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg analityków Agencji

Oceniany element	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
P001 (Nolte 2016)	Niskie	Niskie	Niskie	niejasne	niskie	Niskie
JapicCTI nr 121848 (Okubo 2016)	Niejasne	Niejasne	Niskie	niejasne	niskie	Niskie

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy):

- brak informacji odnośnie zaślepienia oceny efektów: publikacja Nolte 2016;
- niewystarczający opis metody randomizacji i ukrycia kodu randomizacji: publikacja Okubo 2016;
- brak odpowiednich informacji w badaniu dot. zaślepienia oceny efektów: publikacja Okubo 2016;
- w badaniach nie zamieszczono informacji dotyczących ekspozycji pacjentów na alergeny roztoczy kurzu domowego podczas trwania badania: publikacje Nolte 2016, Okubo 2016;

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń jakości badań.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- nie odnaleziono dedykowanych młodzieży w określonym wieku badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej terapii, co stanowi zidentyfikowane ograniczenie przeprowadzonej analizy;

- *brak badań spełniających kryteria włączenia dla aktywnego komparatora, tj. Novo-Helisen Depot;*
- *brak badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax z preparatem Novo-Helisen Depot w analizowanym wskazaniu;*
- *w badaniach P001 i Okubo 2016, uwzględniających chorych w wieku 12-17 lat, nie przedstawiono oddzielnych wyników dla tej subpopulacji chorych. Wyniki badań (w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych) przedstawiono jednak w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Odnaleziono również publikację, w której przedstawiono łączne wyniki z obu badań (Matsuoka 2017);*
- *w badaniu P001 w czasie trwania badania zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i/lub zużycia leków przeciwalergicznych w grupie chorych otrzymujących placebo. Zmniejszenie nasilenia objawów może wynikać ze stosowania dostępnej, standardowej farmakoterapii, w tym leków łagodzących objawy, lub niższej ekspozycji na roztocza kurzu domowego. Natomiast w badaniu Okubo 2016 chorzy zostali poinstruowali do stosowania leków przeciwalergicznych tylko w przypadku objawów trudnych do zniesienia;*
- *brak pomiaru oraz kontroli ekspozycji na roztocza kurzu domowego w badaniu P001 oraz Okubo 2016. Wpływ ekspozycji na roztocza kurzu domowego u poszczególnych chorych, różniący się w zależności od sezonu, korzystania z klimatyzacji oraz poszewek na materac lub poduszkę lub innych czynników środowiskowych, mógł zakłócać wyniki badania;*
- *ograniczenie analizy przedstawionej w publikacji Matsuoka 2017 stanowi różnica kryteriów włączenia w badaniach P001 i Okubo 2016 w zakresie poziomu specyficznych przeciwciał IgE w surowicy (wyższy w Okubo 2016) oraz pozytywnego wyniku prowokacyjnej próby donosowej (Okubo 2016). Może to prowadzić do uzyskania w badaniu wrażliwszej populacji, biorąc pod uwagę wyniki badań dla immunoterapii podjęzykowej alergenami traw, wskazujące na tendencję do uzyskania większej skuteczności u chorych z wyższym poziomem specyficznych IgE przed leczeniem;*
- *publikacja Matsuoka 2017 stanowiąca analizę post-hoc badań P001 i Okubo 2016 powinna być interpretowana z ostrożnością;*
- *nie odnaleziono badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. badań, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax w analizowanej populacji chorych w porównaniu do preparatu Novo-Helisen Depot. Zidentyfikowano jedno opracowanie wtórne Blanco 2018, nie spełniające kryteriów włączenia do przeglądu oraz nie spełniające cech przeglądu systematycznego (przeгляд systematyczny przeprowadzony tylko w jednej bazie), w którym uwzględniono badania włączone do niniejszego przeglądu (badania P001 i Okubo 2016);*
- *w ramach analizy efektywności praktycznej, nie zidentyfikowano żadnych badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM (produkt leczniczy Acarizax) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.*

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- badanie JapicCTI nr 121848 (publikacja Okubo 2016) zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej;
- badania P001 i Okubo 2016 różniły się między sobą. Do badania P001 włączano pacjentów z astmą kontrolowaną, odsetek chorych z astmą w zależności od ramienia wynosi od 31% do 48%, a w badaniu JapicCTI nr 121848 (publikacja Okubo 2016) pacjenci ci byli wykluczani. W badaniach P001 i JapicCTI nr 121848 (publikacja Okubo 2016) zastosowano również inne kryteria włączenia dotyczące oceny skali nasilenia objawów AR wywołanego przez roztocza kurzu domowego, wymagań co do poziomu swoistych IgE w surowicy oraz uzyskania pozytywnego wyniku testu próby donosowej. Powyższe mogło wpłynąć na włączenie do badania JapicCTI nr 121848 (publikacja Okubo 2016) populacji bardziej wrażliwej na leczenie w porównaniu do populacji badania P001;
- w analizie post-hoc (publikacja Matsuoka 2017) nie przedstawiono wyników dla wszystkich punktów końcowych ocenianych w badaniach pierwotnych P001 i JapicCTI nr 121848 (publikacja Okubo 2016). Między innymi pominięto wyniki oceny jakości życia w trakcie stosowania produktu leczniczego Acarizax przez pacjentów w wieku 12-17 lat. Dane dotyczące tego punktu końcowego dostępne są jedynie dla populacji dorosłych pacjentów z AR;
- ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących SCIT i SLIT nie ma możliwości porównania współczynnika *compliance*, który ma zasadnicze przełożenie na efekty leczenia. Brak jest również danych

- wskazujących na lepszy *compliance* w przypadku stosowania immunoterapii podskórnej w porównaniu z immunoterapią podjęzykową. Niepewność związaną z tym parametrem omówiono w rozdz. 5.3.1.;
- badania P001 i Okubo 2016 obejmowały chorych w wieku 12-17 lat, nie przedstawiono jednak odrębnych wyników dla tej subpopulacji. Odnaleziona przez wnioskodawcę publikacja Matsuoka 2017, w której przedstawiono łączne wyniki z obu badań dla populacji pacjentów w wieku 12-17 lat opiera się na surowych, nieopublikowanych danych z badań P001 i JapicCTI nr 121848/Okubo 2016. Informacje przedstawione w publikacjach nie umożliwiają powtórzenia oszacowań dla parametrów MD oraz OR odnoszących się do skuteczności terapii, a tym samym weryfikacji ich poprawności (podano jedynie wartości średnich bez odchyleń standardowych dla uzyskanych wyników w grupach);
  - w badaniu Ullrich 2007 dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot nie przedstawiono oddzielnych wyników dla analizowanej subpopulacji chorych. Badanie charakteryzuje się niską jakością ze względu na otwarty, obserwacyjny charakter.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax względem placebo w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat w ocenianym wskazaniu. W analizie skuteczności wykorzystano wyniki pochodzące z publikacji Matsuoka 2017 stanowiącej analizę post-hoc dwóch randomizowanych badań klinicznych P001 (publikacja Nolte 2016) oraz JapicCTI nr 121848 (publikacja Okubo 2016) oraz Charakterystyki Produktu Leczniczego Acarizax. Przedstawiono również wyniki dot. bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax pochodzące z badania I fazy P008 (publikacja Maloney 2016).

Dodatkowo wnioskodawca na potrzeby analizy ekonomicznej przedstawił wyniki badania MERIT (publikacja Demoly 2016) przeprowadzonego w populacji pacjentów dorosłych oraz zestawiał jego wyniki z wynikami uzyskanymi w populacji młodzieży (12-17 lat) w badaniu Matsuoka 2017 (analiza post-hoc badań: P001 i JapicCTI nr 121848/Okubo 2016).

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax względem Novo-Helisen Depot w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat w ocenianym wskazaniu, nie odnaleziono żadnych badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie lub zestawienie wyników. Wnioskodawca przedstawił wyniki badania Ullrich 2007. Jest to jedyne badanie dotyczące stosowania Novo-Helisen Depot uwzględniające populację młodzieży z alergicznym nieżytem nosa. Wnioskodawca przedstawił również wyniki badania Chyrek - Borowska 1995, jednak w badaniu nie uczestniczyli pacjenci w wieku 12-17 lat. Oceniono w nim skuteczność kliniczną i tolerancję produktu leczniczego Novo-Helisen Depot w populacji pacjentów dorosłych (od 18 do 40 r.ż.).

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Acarizax vs leczenie objawowe**

Matsuoka 2017 (analiza post-hoc badań: P001 i JapicCTI nr 121848/Okubo 2016) – porównanie bezpośrednie

Wykazano istotne statystycznie różnice w ciągu ostatnich 8 tygodni leczenia na korzyść ocenianej interwencji w zakresie:

- średniego nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycia leków przeciwalergicznymi łącznie (TCRS) MD=-1,04 [95% CI: - 1,69; - 0,39] p<0,01;
- średniego nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa (DASS) MD=-0,87 [95% CI: -1,46; -0,28] p<0,01;
- średniego zużycia leków przeciwalergicznymi w alergicznym nieżycie nosa MD=-0,06 [95% CI: - 0,12; - 0,003] p=0,04;
- średniego nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek MD=- 0,28 [95% CI: -0,53; -0,03] p=0,03.

Nie wykazano IS różnic w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergicznymi w AR z zapaleniem spojówek.



**Tabela 15. Analiza skuteczności na podstawie publikacji Matsuoka 2017 (badanie P001 i Okubo 2016)**

Punkt końcowy	Acarizax M=175	PLC N=176	MD [95% CI]*	Różnica względna**	P***
	Średnia wartość	Średnia wartość			
T CRS	3,65	4,70	<b>-1,04 [-1,69; -0,39]</b>	22%	<b>&lt;0,01</b>
DASS	3,49	4,36	<b>-0,87 [-1,46; -0,28]</b>	20%	<b>&lt;0,01</b>
DMS	0,05	0,10	<b>-0,06 [-0,12; -0,003]</b>	60%	<b>0,04</b>
Średnie nasilenie objawów AR z zapaleniem spojówek	0,82	1,10	<b>-0,28 [-0,53; -0,03]</b>	25%	<b>0,03</b>
Średnie zużycie leków przeciwalergicznyc w AR z zapaleniem spojówek	0,02	0,05	-0,03 [-0,06; 0,001]	60%	0,06

\*wartości przedstawione w analizie wnioskodawcy. W publikacji Matsuoka 2017 podano inne przedziały ufności dla uzyskiwanych wyników odpowiednio: MD=-1,04 [95% CI: -1,69; -0,40], -0,87 (-0,28; -1,46), -0,06 (0,00; -0,12), -0,28 (-0,03; 0,52), -0,03 (0,00; -0,05). Wartości te zostały obliczone przez autorów publikacji na podstawie skorygowanych średnich z wykorzystaniem liniowego modelu efektów mieszanych; \*\* obliczone na podstawie wzoru: (placebo-12 SQ HDM)/placebo×100%. Wartość podana w publikacji

\*\*\*wartości podane w publikacji Matsuoka 2017

T CRS – łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznyc; DASS – średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa; DMS – średnie zużycie leków przeciwalergicznyc w AR

W Charakterystyce Produktu Leczniczego Acarizax przedstawiono również oddzielne wyniki z badań P001 i Okubo 2016 dotyczące skuteczności w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego tj. T CRS – średnia dzienna, łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznyc.

**Tabela 16. Analiza skuteczności na podstawie ChPL Acarizax - łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergicznyc – T CRS**

Populacja <sup>^</sup>	Acarizax		PLC		Bezwzględna różnica MD [95% CI]*	Różnica względna**	P
	N	Średnia wartość	N	Średnia wartość			
<b>Badanie P001</b>							
FAS (średnia dostosowana)	76	3,6	84	4,8	<b>-1,2 [-2,3; -0,1]</b>	25%	<b>&lt;0,05</b>
FAS (mediana)		3,3		4,3	<b>-1,0 [-2,0; -0,1]</b>	22%	<b>0,024</b>
<b>Badanie Okubo 2016</b>							
FAS (średnia dostosowana)	99	4,1	92	5,1	<b>-1,0 [-1,9; -0,1]</b>	20%	<b>0,037</b>
FAS (mediana)		4,2		5,2	-1,0	19%	-

<sup>^</sup>Populacja FAS – ang. *full analysis set*: w badaniu P001 – chorzy, którzy przyjęli jedną lub więcej dawek podczas leczenia; w badaniu Okubo 2016 – chorzy, którzy zgłosili co najmniej 80% informacji dotyczących objawów i stosowania leków w dzienniku elektronicznym w ciągu ostatnich 8 tygodni fazy leczenia.

\*wyniki na podstawie analizy wnioskodawcy. W ChPL Acarizax kierunek działania był odwrotny, z tego względu wyniki MD w ChPL przyjmują wartości dodatnie.

\*\*Różnica względna wobec placebo: placebo minus 12 SQ-HDM, podzielone przez placebo

W publikacji Matsuoka 2017 wykazano istotną statystycznie o 65% niższą szansę wystąpienia dni z zaostrzeniami nieżytu nosa OR=0,35 [95% CI: 0,14; 0,88] p=0,026 oraz wyższą szansę wystąpienia dni z łagodnymi objawami nieżytu nosa OR=2,23 [95% CI: 1,18; 4,24] p=0,014 w grupie pacjentów poddanych terapii technologią ocenianą, niż w grupie PLC.

**Tabela 17. Analiza skuteczności na podstawie publikacji Matsuoka 2017 (badanie P001 i Okubo 2016).**

Punkt końcowy	Acarizax N=175	PLC N=176	OR [95% CI]	P
	Średnia wartość	Średnia wartość		
Wystąpienie dni z zaostrzeniami nieżyty nosa	9,3%	22,6%	<b>0,35 [0,14; 0,88]</b>	<b>0,026</b>
Wystąpienie dni z łagodnymi objawami nieżyty nosa	47,1%	28,5%	<b>2,23 [1,18; 4,24]</b>	<b>0,014</b>

**Skuteczność produktu leczniczego Novo-Helisen Depot**

(publikacja Ullrich 2007, Chyrek-Borowska 1995)

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań porównujących Acarizax z lekiem Novo-Helisen Depot, jak również badań pozwalających na porównanie pośrednie. W głównej mierze ze względu na brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii preparatem Novo-Helisen Depot w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat. W ramach przeglądu niesystematycznego wnioskodawca odnalazł dwa badania Chyrek-Borowska 1995 oraz Ullrich 2007, odnoszące się do skuteczności i bezpieczeństwa terapii preparatem Novo-Helisen Depot.

Jedynie w badaniu Ullrich 2007 (badanie postmarketingowe) populacja obejmowała również chorych w wieku 12-17 lat (populację badania stanowili chorzy w wieku 5-71 lat. W badaniu nie odniesiono się jednak do wyników uzyskiwanych w tej grupie chorych.

Przedstawione wyniki opierają się na tłumaczeniu badania Ullrich 2007 opublikowanym w czasopiśmie „Alergologia Współczesna” 2007.

W badaniu oceniano subiektywne odczucie pacjenta na temat własnego stanu zdrowia, przy pomocy 10-punktowej skali analogowej (VAS), gdzie 1 oznacza bardzo dobrze, a 10 bardzo źle. Oceny dokonywano przed zastosowaniem SCIT oraz po 1, 2 latach leczenia. Stwierdzono, iż po 1. roku leczenia mediana VAS obniżyła się u dzieci (wiek do 14 lat w chwili rozpoczęcia SCIT) z 8 punktów do 3, a u dorosłych z 8 do 4 punktów. Odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami dzieci i dorosłych  $p < 0,01$ .

Wnioskodawca przedstawił również wyniki badania Chyrek-Borowska 1995 dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Novo-Helisen Depot stosowanego w swoistej immunoterapii alergenowej u osób dorosłych. Badanie prowadzono w latach 1992-1994. Objęto nim 19 chorych z astmą oskrzelową i/lub całorocznym nieżytem nosa uczulonych na roztocza kurzu domowego w wieku od 18 do 40 lat. Skuteczność terapii w ocenie lekarza i pacjenta była bardzo dobra lub dobra u 15 (78,9%) pacjentów, wątpliwa u 2 (10,5%) pacjentów, a u 2 (10,5%) pacjentów nie odnotowano poprawy. Ponadto, u chorych odczulanych preparatem Novo-Helisen Depot zaraportowano ograniczenie stosowania agonistów  $\beta_2$ , a u niektórych również kromoglikanu disodowego oraz wykazano stopniowe obniżanie poziomu immunoglobulin E.

**Dodatkowe dane wykorzystane w analizie ekonomicznej – porównanie wyników uzyskiwanych w populacji pacjentów dorosłych oraz populacji pacjentów w wieku 12-17 lat**

Porównania skuteczności terapii w różnych grupach wiekowych dokonano na podstawie badania MERIT (publikacja Demoly 2016) i publikacji Matsuoka 2017 (analiza post-hoc badań: P001 i JapicCTI nr 121848/Okubo 2016)

W badaniu MERIT, jak i w publikacji Matsuoka 2017 uzyskano istotne statystycznie wyniki wskazujące na większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax w porównaniu do placebo w zakresie:

- poprawy łącznej oceny objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zmniejszenia zużycia leków antyalergicznym (TCRS);
- zmniejszenia średniego nasilenia objawów AR (DASS);
- zmniejszenia średniego zużycia leków przeciwalergicznym w AR (DMS).

W badaniu MERIT oceniono jakość życia dorosłych pacjentów wg kwestionariusza RQLQ. Wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność w zakresie poprawy jakości życia produktu Acarizax, w porównaniu do placebo, MD=-0,19 [95% CI: -0,37; -0,02],  $p=0,031$ .

**Tabela 18. Analiza skuteczności Acarizax vs PLC: porównanie wyników zbieżnych punktów końcowych w populacji dorosłych (badanie MERIT) i pacjentów w wieku 12-17 lat (publikacja Matsuoka 2017)**

Punkt końcowy	badanie MERIT (populacja FAS)				Matsuoka 2017			
	Acarizax N=284	PLC N=298	MD [95%CI]	p	Acarizax N=175	PLC N=176	MD [95%CI]	p
	Średnia wartość	Średnia wartość			Średnia wartość	Średnia wartość		
TCRS	5,53	6,76	<b>-1,22</b> [-1,95; -0,49]	<b>0,001</b>	3,65	4,70	<b>-1,04</b> [-1,69; -0,39]	<b>p&lt;0,01</b>
DASS	2,76	3,30	<b>-0,54</b> [-0,89; -0,19]	<b>0,003</b>	3,49	4,36	<b>-0,87</b> [-1,46; -0,28]	<b>p&lt;0,01</b>
DMS	2,22	2,83	<b>-0,60</b> [-1,13; -0,07]	<b>0,024</b>	0,05	0,10	<b>-0,06</b> [-0,12; -0,003]	<b>0,04</b>
Średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek	0,63	0,76	-0,13 [-0,29; 0,02]*	0,087*	0,82	1,10	<b>-0,28</b> [-0,53; -0,03]	<b>0,03</b>
Średnie zużycie leków przeciwalergiczných w zapaleniu spojówek	0,72	0,90	-0,19 [-0,39; 0,02]*	0,077*	0,02	0,05	-0,03 [-0,06; 0,001]	0,06
Jakość życia wg kwestionariusz RQLQ	1,38 N=229	1,58 N=240	<b>-0,19</b> [-0,37; -0,02]	<b>0,031</b>	-	-	-	-

\*w AKL wnioskodawcy dla dwóch punktów końcowych podano wyniki z innymi przedziałami ufności: średnie nasilenie objawów alergicznego zapalenia spojówek: MD=-0,19 [95% CI: -0,53; 0,15] p=ns; średnie zużycie leków przeciwalergiczných w zapaleniu spojówek: MD=-0,13 [95% CI: -0,28; 0,02] p=ns

TCRS – łączna ocena objawów alergicznego nieżyty nosa oraz zużycia leków antyalergiczných; DASS – średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa; DMS – średnie zużycie leków przeciwalergiczných w AR



#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Acarizax vs leczenie objawowe

Matsuoka 2017 (analiza post-hoc badań: P001 i JapicCTI nr 121848/Okubo 2016) – porównanie bezpośrednie

Analiza dokonana przez wnioskodawcę na podstawie danych z publikacji Matsuoka 2017 wykazała, iż stosowanie leku Acarizax vs PLC wiąże się z istotną statystycznie:

- 3,4-krotnie większą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych OR=3,41 [95% CI: 1,75; 6,64] p=0,0003; RD=0,13 [95% CI: 0,06; 0,19] p=0,0001; NNH<sub>12 mies.</sub>=7 [95% CI: 5; 16]; w tym łagodnych zdarzeń niepożądanych OR=3,53 [95% CI: 1,89; 6,60] p<0,0001; RD=0,13 [95% CI: 0,06; 0,19] p<0,0001; NNH<sub>12 mies.</sub>= 6 [4; 12]
- 7,5-krotnie większą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem OR=7,46 [95% CI: 4,76; 11,71] p=<0,0001; RD=0,46 [95% CI: 0,37; 0,54] p<0,0001; NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95% CI: 1; 2] (najczęściej świąd w okolicy jamy ustnej – OR=9,87 [95% CI: 5,44; 17,91] p<0,0001); w tym:
  - 7,6-krotnie większą szansą wystąpienia łagodnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem OR=7,60 [95% CI: 4,84; 11,92] p<0,0001; RD=0,49 [95% CI: 0,37; 0,55] p<0,0001; NNH<sub>12 mies.</sub>=2 [95% CI: 1; 2];
  - 4,9-krotnie większą szansą wystąpienia umiarkowanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem OR=4,88 [95% CI: 1,82; 13,13] p=0,002; RD=0,09 [95% CI: 0,04; 0,14] p=0,0004; NNH<sub>12 mies.</sub>=11 [95% CI: 7; 25]

Wykazano istotną statystycznie większą szansę wystąpienia w grupie Acarizax vs PLC następujących zdarzeń niepożądanych: świądu w okolicy jamy ustnej (45% vs 8%), podrażnienia gardła (40% vs 19%), świądu ucha (27% vs 6%), glossodynii (palący ból języka) (11% vs 2%), obrzęku warg (10% vs <1%), obrzęku jamy ustnej (10% vs 1%), parestezji w okolicy jamy ustnej (9% vs 0%), obrzęku języka (9% vs 2%), owrzodzenia języka (7% vs 2%), dyskomfortu w okolicy jamy ustnej i gardła (6% vs 0%), obrzęku podniebienia (5% vs <1%) i obrzęku gardła (8% vs 3%).

U 3 (1%) pacjentów w grupie Acarizaxu wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, z czego u jednego pacjenta autorzy badania uznali je za związane z leczeniem. W żadnym z badań włączonych do analizy bezpieczeństwa nie odnotowano zgonów.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku przerwania leczenia między grupą chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową, a grupą stosującą placebo (PLC) OR=1,43 [95% CI: 0,77; 2,67] p=0,26, RD=0,04 [95%CI: -0,03; 0,10] p=0,26.

**Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa na podstawie publikacji Matsuoka 2017**

Punkt końcowy		Acarizax N=201 n (%)	PLC N=194 n (%)	OR [95% CI]	Wartość p	RD [95% CI]	Wartość p	NNH 12 mies. [5% CI]
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane	Ogółem	188 (94)	157 (81)	<b>3,41 [1,75; 6,64]</b>	<b>0,0003</b>	<b>0,13 [0,06; 0,19]</b>	<b>0,0001</b>	<b>7 [5; 16]</b>
	Łagodne	186 (93)	151 (78)	<b>3,53 [1,89; 6,60]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,15 [0,08; 0,22]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>6 [4; 12]</b>
	Umiarkowane	39 (19)	39 (20)	0,96 [0,58; 1,57]	0,89	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,89	nd
	Ciężkie	3 (1)	3 (2)	0,96 [0,19; 4,84]	0,97	-0,001 [-0,02; 0,02]	0,97	nd
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ogółem	158 (79)	64 (33)	<b>7,46 [4,76; 11,71]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,46 [0,37; 0,54]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>2 [1; 2]</b>
	Łagodne	157 (78)	62 (32)	<b>7,60 [4,84; 11,92]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,49 [0,37; 0,55]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>2 [1; 2]</b>
	Umiarkowane	23 (11)	5 (3)	<b>4,88 [1,82; 13,13]</b>	<b>0,002</b>	<b>0,09 [0,04; 0,14]</b>	<b>0,0004</b>	<b>11 [7; 25]</b>
	Ciężkie	1 (<1)	0	2,91 [0,12; 71,87]	0,51	0,005 [-0,01; 0,02]	0,48	nd
Poważne zdarzenia		0	2 (1)	0,19 [0,01; 4,01]	0,29	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,24	nd

Punkt końcowy		Acarizax N=201 n (%)	PLC N=194 n (%)	OR [95% CI]	Wartość p	RD [95% CI]	Wartość p	NNH 12 mies. [5% CI]
niepożądane								
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Świąd ucha	54 (27)	11 (6)	<b>6,11 [3,08; 12,11]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,21 [0,14; 0,28]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>4 [3; 7]</b>
	Ból w nadbrzuszu	18 (9)	13 (7)	1,37 [0,65; 2,88]	0,406*	0,02 [-0,03; 0,08]	0,403*	nd
	Glossodynia (pałący ból języka)	22 (11)	4 (2)	<b>5,84 [1,97; 17,27]</b>	<b>0,001</b>	<b>0,09 [0,04; 0,14]</b>	<b>0,0003</b>	<b>11 [7; 25]</b>
	Obrzęk warg	20 (10)	1 (<1)	<b>21,33 [2,83; 160,53]</b>	<b>0,003</b>	<b>0,09 [0,05; 0,14]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>11 [7; 20]</b>
	Obrzęk jamy ustnej	20 (10)	2 (1)	<b>10,61 [2,44; 46,03]</b>	<b>0,002</b>	<b>0,09 [0,05; 0,13]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>11 [7; 20]</b>
	Nudności	17 (8)	8 (4)	2,15 [0,90; 5,10]	0,083*	0,04 [-0,004; 0,09]	0,074*	nd
	Świąd w okolicy jamy ustnej	91 (45)	15 (8)	<b>9,87 [5,44; 17,91]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,38 [0,30; 0,45]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>2 [2; 3]</b>
	Obrzęk podniebienia	10 (5)	1 (<1)	<b>10,10 [1,28; 79,71]</b>	<b>0,03</b>	<b>0,04 [0,01; 0,08]</b>	<b>0,006</b>	<b>25 [12; 100]</b>
	Parestezje w okolicy jamy ustnej	18 (9)	0 (0)	<b>39,22 [2,35; 655,49]</b>	<b>0,01</b>	<b>0,09 [0,05; 0,13]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>11</b>
	Obrzęk języka	19 (9)	3 (2)	<b>6,65 [1,93; 22,84]</b>	<b>0,003</b>	<b>0,08 [0,04; 0,12]</b>	<b>0,0004</b>	<b>12 [8; 25]</b>
	Owrodzenie języka	14 (7)	3 (2)	<b>4,77 [1,35; 16,86]</b>	<b>0,02</b>	<b>0,05 [0,01; 0,09]</b>	<b>0,007</b>	<b>20 [11; 100]</b>
	Dyskomfort w okolicy jamy ustnej i gardła	12 (6)	0	<b>25,66 [1,51; 436,46]</b>	<b>0,02</b>	<b>0,06 [0,03; 0,09]</b>	<b>0,0006</b>	<b>16 [11; 33]</b>
	Obrzęk gardła	17 (8)	6 (3)	<b>2,89 [1,12; 7,51]</b>	<b>0,03</b>	<b>0,05 [0,01; 0,10]</b>	<b>0,02</b>	<b>20 [10; 100]</b>
	Podrażnienie gardła	80 (40)	36 (19)	<b>2,90 [1,83; 4,59]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>0,21 [0,13; 0,30]</b>	<b>&lt;0,0001</b>	<b>4 [3; 7]</b>
Przerwanie leczenia łącznie	27 (13)	19 (10)	1,43 [0,77; 2,67]	0,26	0,04 [-0,03; 0,10]	0,26	nd	

\*obliczone przez Analityków Agencji, wnioskodawca nie przedstawił wartości-p dla wyników nieistotnych statystycznie

#### Badanie P008 (publikacja Maloney 2016) – porównanie bezpośrednie

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił dane z badania I fazy P008 (na podstawie publikacji Maloney 2016) dot. bezpieczeństwa terapii produktem leczniczym Acarizax w porównaniu do PLC w grupie pacjentów, w wieku 12 - 17 lat z alergicznym nieżytem nosa.

Analiza dokonana przez wnioskodawcę na podstawie danych z publikacji Maloney 2016 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą Acarizax, a PLC w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem OR=1,75 [95% CI: 0,87; 3,50] p=0,12, RD=0,14 [95% CI: -0,03; 0,31] p=0,11.

Wykazano istotnie statystycznie, 3,8-krotnie większą szansę występowania zdarzeń niepożądanych w postaci podrażnienia gardła w grupie Acarizax w porównaniu do PLC OR=3,81 [1,17; 12,41], P=0,03.

Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic w zakresie parametru OR. Niemniej w odniesieniu do parametru bezwzględny w grupie Acarizax w porównaniu do grupy stosującej PLC odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania

- obrzęku warg RD=0,11 [95% CI: 0,03; 0,19] p=0,008, NNH<sub>28 dni</sub>=9 [95%CI: 5; 33].
- świądu języka RD=0,09 [95% CI: 0,02; 0,17] p=0,016, NNH<sub>28 dni</sub>=11 [95% CI: 5; 50].

W badaniu P008, oceniano także częstość występowania miejscowych zdarzeń niepożądanych po podaniu pierwszej dawki leku Acarizax, jak również czas ich trwania. Do najczęściej występujących miejscowych zdarzeń niepożądanych w grupie Acarizax należało podrażnienie gardła (n=10) i świąd w okolicy jamy ustnej (n=9). Mediana czasu trwania zdarzeń niepożądanych wahała się od 1 do 43 minut. Większość zdarzeń niepożądanych

w grupie Acarizax występowała w pierwszym dniu w tym: podrażnienie gardła, świąd w okolicy jamy ustnej, świąd języka, obrzęk języka, obrzęk gardła i świąd ucha. Mediana czasu wystąpienia pozostałych miejscowych zdarzeń niepożądanych wahała się od 2 do 10 dnia. Szczegółowe informacje przedstawione zostały w rozdz. 15.1 AKL Wnioskodawcy.

**Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badania I fazy P008 (publikacja Maloney 2016)**

Punkt końcowy		Acarizax N=65 n (%)	PLC N=65 n (%)	OR [95% CI]	Wartość p	RD [95% CI]	Wartość p	NNH <sub>28 dni</sub> [95% CI]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Ogółem	37 (57)	28 (43)	1,75 [0,87; 3,50]	0,12	0,14 [-0,03; 0,31]	0,11	nd
	Podrażnienie gardła	13 (20)	4 (6)	<b>3,81 [1,17; 12,41]</b>	<b>0,03</b>	<b>0,14 [0,03; 0,25]</b>	<b>0,02</b>	<b>7 [4; 33]</b>
Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Świąd w okolicy jamy ustnej	11 (17)	5 (8)	2,44 [0,80; 7,49]	0,118*	0,09 [-0,02; 0,20]	0,106*	nd
	Obrzęk warg	7 (11)	0	16,79 [0,94; 300,49]	0,055*	<b>0,11 [0,03; 0,19]</b>	<b>0,008</b>	<b>9 [5; 33]</b>
	Świąd języka	6 (9)	0	14,31 [0,79; 259,51]	0,072*	<b>0,09 [0,02; 0,17]</b>	<b>0,016</b>	<b>11 [5; 50]</b>
	Parestezje w okolicy jamy ustnej	5 (8)	1 (2)	5,33 [0,61; 46,98]	0,132*	0,06 [-0,01; 0,13]	0,091*	nd
	Dyskomfort w okolicy jamy ustnej i gardła	3 (5)	0	7,34 [0,37; 144,92]	0,19*	0,05 [-0,01; 0,10]	0,119*	nd
	Obrzęk jamy ustnej	3 (5)	0	7,34 [0,37; 144,92]	0,19*	0,05 [-0,01; 0,10]	0,119*	nd
	Głossdynia (pałący ból języka)	3 (5)	0	7,34 [0,37; 144,92]	0,19*	0,05 [-0,01; 0,10]	0,119*	nd
	Dysfagia	3 (5)	0	7,34 [0,37; 144,92]	0,19*	0,05 [-0,01; 0,10]	0,119*	nd

W powyższej tabeli przedstawiono jedynie działania/zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością  $\geq 5\%$

\*obliczone przez analityków Agencji, wnioskodawca nie przedstawił wartości p dla wyników nieistotnych statystycznie

### **Bezpieczeństwo produktu leczniczego Novo-Helisen Depot**

Badania: Ullrich 2007, Chyrek-Borowska 1995

W badaniu Ullrich 2007 zgłaszano łagodne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane w przypadku 45 na 10 610 iniekcji, a także ciężkie zdarzenia niepożądane obejmujące kaszel, duszność, spadek ciśnienia krwi, które wystąpiły w przypadku 4 iniekcji wykonanych u pacjentów. U 95% pacjentów (523 pacjentów) lekarze ocenili szczepionkę jako „bardzo dobrze” (62%) lub „dobrze” (33%) tolerowaną.

W badaniu Chyrek-Borowska 1995 zaraportowano wystąpienie jednego miejscowego zdarzenia niepożądanego.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Novo-Helisen Depot na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Novo-Helisen Depot przy dokładnym przestrzeganiu odstępów pomiędzy iniekcjami i indywidualnym zwiększeniu dawki alergiczne reakcje są rzadkie i mają w większości łagodny przebieg. Po wystąpieniu objawów nietolerancji podczas iniekcji należy natychmiast przerwać podawanie alergenu. W pojedynczych przypadkach mogą występować opóźnione reakcje miejscowe, które należy oceniać jako widoczny przejaw odpowiedzi immunologicznej. Wstrząs anafilaktyczny może występować od kilku sekund do kilku minut po iniekcji alergenu. Do typowych objawów należy swędzenie oraz uczucie gorąca w jamie ustnej, a szczególnie na dłoniach i podeszwach stóp. Niekiedy u pacjentów może pojawić się uczucie zmęczenia. W rzadkich przypadkach reakcje niepożądane mogą wystąpić kilka godzin po iniekcji odczulającej. Istnieją również doniesienia o zmianach skórnych (ziarniaki, atopowe zapalenie skóry) pojawiających się u pacjentów.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

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

#### Informacje na podstawie ChPL

Przeciwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Acarizax jest: wynik FEV<sub>1</sub> poniżej 70% oczekiwanej wartości (po właściwym leczeniu farmakologicznym) u pacjenta na początku leczenia, wystąpienie ciężkiego zaostrzenia astmy w okresie ostatnich 3 miesięcy, w przypadku pacjentów z astmą i ostrym zapaleniem dróg oddechowych (leczenie produktem Acarizax należy odłożyć do czasu ustąpienia infekcji), czynna źle kontrolowana choroba autoimmunologiczna, defekty immunologiczne, niedobory odporności, immunosupresja, nowotwory złośliwe (wpływające na przebieg choroby zasadniczej), ostre ciężkie stany zapalne jamy ustnej lub rany jamy ustnej.

W badaniach RCT z placebo, w których oceniano leczenie produktem leczniczym Acarizax dorosłych pacjentów i młodzieży z alergicznym nieżytem nosa i/lub astmą alergiczną, wywołanymi przez alergeny roztoczy kurzu domowego oraz na podstawie informacji pochodzących ze spontanicznych doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu do najczęściej ( $\geq 1/10$ ) opisywanych działań niepożądanych należały: zapalenie części nosowej gardła, świąd uszu, podrażnienie gardła, obrzęk warg, obrzęk ust, świąd jamy ustnej.

#### Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 1 września 2020 r. odnaleziono dane dotyczące zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia produktem leczniczym Acarizax. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 21. Podejrzewane działania niepożądane produktu leczniczego Acarizax wg WHO Uppsala Monitoring Centre (aktualne na dzień 01.09.2020)**

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	21
Zaburzenia serca	87
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia ucha i błędnika	252
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia oka	202
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 969
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 153
Zaburzenia wątroby	5
Zaburzenia układu immunologicznego	362
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	228
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	395
Nieprawidłowe wyniki badań	113
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	20
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	67
Choroby nowotworowe	3
Zaburzenia układu nerwowego	301
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	8

Działania niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Problemy związane z produktem	21
Zaburzenia psychiczne	108
Zaburzenia nerek i układu moczowego	9
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	10
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	1 491
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	695
Sytuacje społeczne	13
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	19
Zaburzenia naczyniowe	91
Łącznie	7 646

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 01.09.2020 r.)

### EMA, FDA, URPL

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Acarizax, które nie znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

## 4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca nie zidentyfikował badań porównujących produkt leczniczy Acarizax z głównym komparatorem – refundowanym produktem – Novo-Helisen Depot (immunoterapia podskórna, zawierająca wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego), jak również badań pozwalających na porównanie pośrednie. W głównej mierze ze względu na brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii preparatem Novo-Helisen Depot w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat.

Do analizy wnioskodawcy włączono natomiast 2 badania RCT: P001 (publikacja Nolte 2016), JapicCTI nr 121848 (publikacja Okubo 2016) oceniające skuteczność leku Acarizax vs komparatora dodatkowego - PLC w alergicznym nieżyciu nosa w populacji pacjentów powyżej 12 r. ż. Ze względu na brak wyodrębnienia w powyższych publikacjach wyników dla subpopulacji pacjentów w wieku 12-17 lat, wnioskodawca włączył do analizy publikację Matsuoka 2017 stanowiącą analizę post-hoc ww. badań, w której przedstawiono połączone wyniki dla pacjentów w wieku od 12 do 17 lat.

W analizie Matsuoka 2017 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji dla następujących punktów końcowych: średniego nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa i zużycia leków przeciwalergicznym łącznie (TCRS), średniego nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa, średniego zużycia leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżyciu nosa, średniego nasilenia objawów alergicznego nieżyty nosa z zapaleniem spojówek, prawdopodobieństwa wystąpienia dni z zaostrzeniami nieżyty nosa oraz prawdopodobieństwa wystąpienia dni z łagodnymi objawami nieżyty nosa.

Wyciągając wnioski na podstawie badania Matsuoka 2017 należy mieć na uwadze, że jest to analiza post-hoc, z badań, które różniły się od siebie w zakresie populacji włączonej (do badania Okubo 2016 włączono tylko populację azjatycką bez astmy, a do badania P001 włączano pacjentów z astmą kontrolowaną), w badaniach zastosowano również inne kryteria włączenia dotyczące oceny skali nasilenia objawów AR wywołanego przez roztocza kurzu domowego, wymagań co do poziomu swoistych IgE w surowicy oraz uzyskania pozytywnego wyniku testu próby donosowej i w związku z tym jej wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością. Należy podkreślić również, iż badanie Matsuoka 2017 opierało się na surowych, nieopublikowanych danych dla subpopulacji w wieku 12-17 lat. Informacje przedstawione w publikacji nie umożliwiają powtórzenia oszacowań, a tym samym weryfikacji ich poprawności (podano jedynie wartości średnich bez odchyłeń standardowych dla uzyskanych wyników w grupach). Dla subpopulacji w wieku 12-17 lat brak jest również wyników odnoszących się do niektórych punktów końcowych, które oceniane były w badaniach pierwotnych P001 i JapicCTI nr 121848 (publikacja Okubo 2016). Między innymi dostępne dane nie umożliwiły oceny jakości życia – dane dotyczące tego punktu końcowego dostępne są jedynie dla populacji dorosłych pacjentów z AR. Ważnym ograniczeniem badań włączonych do analizy jest brak pomiaru oraz kontroli ekspozycji na roztocza kurzu domowego w badanych populacjach. Wpływ ekspozycji na roztocza kurzu domowego u poszczególnych chorych, różniący się w zależności od sezonu, korzystania z klimatyzacji oraz poszewek na materac lub poduszkę lub innych czynników środowiskowych, mógł zakłócać wyniki badań.

Analiza bezpieczeństwa dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na publikacji Matsuoka 2017 oraz badaniu P008 (badanie przeprowadzone w populacji pacjentów w wieku 12-17 lat). Wykazała ona, iż stosowanie leku Acarizax vs PLC wiąże się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem większości ocenianych zdarzeń niepożądanych: dowolnych zdarzeń niepożądanych (ogółem i łagodne) oraz zdarzeń związanych z leczeniem (ogółem, łagodne i umiarkowane). Szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów stosujących Acarizax była ponad trzykrotnie większa, niż w grupie przyjmującej PLC. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów stosujących lek Acarizax były świąd w okolicy jamy ustnej (45%), podrażnienie gardła (40%) oraz świąd ucha (27%). U 3 (1%) pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane z czego u jednego pacjenta zostały one uznane za związane z leczeniem produktem Acarizax. W żadnym z badań włączonych do analizy bezpieczeństwa nie odnotowano zgonów. Dodatkowe dane z badania I fazy P008 wykazały jedynie istotną statystycznie, ponad trzykrotnie większą szansę występowania zdarzeń niepożądanych w postaci podrażnienia gardła w grupie pacjentów, w wieku 12 - 17 lat z alergicznym nieżytem nosa w grupie Acarizax w porównaniu do PLC.

W toku prac nad analizą odnaleziono również badanie Bernstein 2018 dotyczące bezpieczeństwa terapii produktem Acarizax. W badaniu tym uwzględniono dane z 4 badań RCT porównujących bezpieczeństwo stosowania leku Acarizax vs PLC. Do badania włączono 2 923 pacjentów (w grupie Acarizax n=1 383 oraz n=1 540 w grupie PLC). Wykazano, iż w subpopulacji pacjentów w wieku 12-17 lat (n=95 Acarizax vs n=106 PLC) zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE ang. treatment-emergent adverse event) występowały u 94% pacjentów w grupie stosującej Acarizax oraz u 78% w grupie PLC, w pozostałych subpopulacjach pacjentów w wieku 18-49, 50-64 oraz ≥65 lat zdarzenia niepożądane występowały odpowiednio u 82%, 79% oraz 93% w grupie przyjmującej Acarizax.



## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu Acarizax u młodzieży w wieku od 12 do 17 r.ż. u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego 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.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA), analizę konsekwencji kosztów i analizę kosztów użyteczności (CUA).

##### Porównywane interwencje

Interwencja oceniana:

- Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM

Komparator:

- Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań (CMA, analiza kosztów konsekwencji)
- Leczenie objawowe alergicznego nieżyty nosa (CUA)

##### Perspektywa

- NFZ
- wspólna (NFZ + pacjent)

##### Horizont czasowy

- CMA – 3 lata
- CUA – 5 lat (3 lata stosowania produktu Acarizax)

##### Model analizy minimalizacji kosztów

Model minimalizacji kosztów został dostarczony w postaci arkusza MS Excel. Przeprowadzono porównanie Acarizax vs Novo-Helisen Depot. W modelu uwzględniono jedynie koszty różniące. Wykorzystano podejście przedstawione w analizie z 2017 r., dotyczącej populacji osób dorosłych. Wnioskodawca wskazał, iż uwzględnił uwagi analityków przedstawione w AWA OT.4350.9.2017.

##### Model analizy kosztów-użyteczności

Analizę kosztów użyteczności, porównującą zastosowanie leku Acarizax wraz z leczeniem objawowym oraz jedynie leczenie objawowe stosowane w alergicznym nieżycie nosa, przeprowadzono z wykorzystaniem metody drzew decyzyjnych. Strukturę modelu oparto o wyniki badania MERIT (Demoly 2016), które zostało przeprowadzone w populacji pacjentów dorosłych w wieku 18-65 lat z alergicznym nieżytem nosa. Jako uzasadnienie przyjęcia opisanego modelu w analizowanej populacji wnioskodawca wskazał zbliżoną skuteczność kliniczną produktu Acarizax w porównaniu do leczenia objawowego w analizowanej populacji chorych oraz populacji osób dorosłych. *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 lat pokrywają się.

[redacted], określoną na podstawie wyników badania RCT. W modelu pacjenci stosują Acarizax przez 3 lata, po czym w okresie kolejnych dwóch lat stosują leczenie objawowe.

#### Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy – AE str. 38



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Analiza konsekwencji kosztów i minimalizacji kosztów

##### Skuteczność kliniczna

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

##### Uwzględnione koszty

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

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted] W szacowaniu kosztów uwzględniono współczynnik *compliance* na poziomie 80%. Źródłem tego założenia jest duńska analiza minimalizacji kosztów Rønborg 2016, w której wartość tego współczynnika została wyznaczona na podstawie założeń autorów.

#### Koszt komparatora – Novo-Helisen Depot

Koszty stosowania preparatów Novo-Helisen Depot w fazie początkowej i podtrzymującej wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie MZ z dnia 18 lutego 2020 r., zakładając schemat dawkowania zgodny z charakterystyką produktu leczniczego. W fazie początkowej pacjenci przyjmują wzrastające dawki produktu Novo-Helisen Depot raz w tygodniu, łącznie 14 podań (1 opakowanie). W fazie podtrzymującej przyjęto optymalny poziom dawki wynoszący 1,0 ml produktu Novo-Helisen Depot (5000 TU/ml). Ze względu na informacje zawarte w ChPL SCIT o redukcji dawki do 50% ostatnio podanej w przypadku rozpoczynania nowego opakowania leku i wprowadzania dawki pośredniej przed uzyskaniem dawki optymalnej, w analizie przyjęto, że w momencie rozpoczynania nowego opakowania pierwsza dawka wynosi 50%, kolejna 75%, a trzecia 100% dawki optymalnej i podawane są w tygodniowych odstępach. Pozostałe dawki w fazie podtrzymującej podaje się co 5 tygodnie. W wariantcie podstawowym współczynnik *compliance* dla SCIT przyjęto na poziomie 100%, uzasadniając to stałym nadzorem lekarza prowadzącego.

### Koszty wizyt ambulatoryjnych

Koszty wizyty specjalistycznej zostały wyznaczone zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ). Wycena punktowa świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11, kod świadczenia 5.30.00.0000011) wynosi 34 pkt, co przy przyjęciu kosztu 1 punktu na poziomie 1 PLN daje koszt jednostkowy 34,00 PLN.

Natomiast średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych przypadających w roku na jednego pacjenta przyjmującego SCIT, oszacowano zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, która wskazuje, że każda iniekcja powinna zostać wykonana przez lekarza (23 w 1. roku i 13 w 2. i 3.). W przypadku pacjentów przyjmujących Acarizax, liczbę wizyt ambulatoryjnych odbywanych w roku przyjęto na podstawie analizy duńskiej Rønborg 2016, w wysokości 3 w 1. roku oraz 2 w kolejnych latach.

### Koszty transportu

Podobnie jak w analizie z 2017 r. uwzględniono również koszty transportu do poradni alergologicznej. Średnia odległość pacjentów od miejsca zamieszkania do specjalistycznej poradni alergologicznej została przyjęta w wysokości 42,15 km. Oszacowanie to wnioskodawca uzasadnił wynikami z publikacji Kotarba-Kańczugowska 2014 i Kotarba 2017 dotyczącymi opieki reumatologicznej w Polsce, informacjami Naczelnej Izby Lekarskiej na temat liczby lekarzy specjalistów oraz danymi z Informatora o Umowach NFZ. Ze względu na mniejszą liczbę specjalistów z dziedziny alergologii niż z dziedziny reumatologii oraz fakt, że ponad 32% poradni ambulatoryjnych obejmuje zarówno specjalizację alergologii, jak i reumatologii, a rozlokowanie poradni często pokrywa się w zakresie miejscowości, wnioskodawca uznał, że przyjęcie średniej odległości pacjentów od miejsca zamieszkania do poradni alergologicznej na tym samym poziomie, co w przypadku poradni reumatologicznych jest zasadne.

### **Dyskontowanie**

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową równą 5% rocznie dla kosztów.

### **Analiza kosztów-użyteczności**

#### **Skuteczność kliniczna**

Skuteczność kliniczna preparatu Acarizax względem leczenia objawowego została wyznaczona w oparciu o wyniki badania MERIT (Demoly 2016), gdyż założono porównywalną skuteczność kliniczną w populacji pacjentów dorosłych oraz w populacji młodzieży. *W badaniach klinicznych włączonych do analizy, odsetki pacjentów przerywających leczenie nie różniły się między grupą stosującą produkt leczniczy Acarizax, a grupą otrzymującą placebo. Na podstawie powyższych informacji w modelu CUA nie rozważono ewentualnego obniżenia jakości życia związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych.*

#### **Uwzględnione koszty**

W modelu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne: koszty produktu Acarizax oraz koszty leczenia objawowego, w tym preparatów refundowanych i nier refundowanych. Zużycie zasobów wyznaczono w oparciu o dane z badania RCT MERIT, gdyż zalecane dawkowanie produktu Acarizax jest takie samo u dorosłych i chorych w wieku 12-17 lat, a substancje czynne uwzględnione w badaniu MERIT jako leczenie objawowej stosowane są w identycznych dawkach u dorosłych i młodzieży.

[redacted] z uwzględnieniem współczynnika *compliance* na poziomie 80%.

### Koszty leczenia objawowego

W modelu uwzględniono koszt tych leków, które były stosowane przez uczestników badania MERIT. W związku z tym uwzględniono koszty refundowanych preparatów zawierających desloratadynę, a także nier refundowanych kropli do oczu z azelastyną i budesonidu w dawce 64 µg. Koszty leków refundowanych wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie MZ (najtańszy lek z perspektywy płatnika i pacjenta), natomiast w przypadku produktów

nierefundowanych, wnioskodawca wyznaczył ich koszt w oparciu o dane z serwisu Medycyna Praktyczna. W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte koszty leczenia objawowego.

**Tabela 22. Dane wejściowe do modeli CUA – koszt leczenia objawowego**

Substancja	Nazwa leku	Cena detaliczna [PLN]	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt z perspektywy pacjenta [PLN]
Desloratadine 5mg	Desloratidina Aurovitas, tabl. powł., 5 mg (90 szt.)	31,59	22,11	9,48
Budesonide spray 64µg*	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 0,5 mg/ml, 10 ml	29,38	-	29,38

\*W Polsce produkty zawierające budesonid nie są refundowane w analizowanym wskazaniu i analizowanej dawce, stąd przyjęto, iż pacjenci otrzymują produkt nierefundowany.

W tabeli poniżej przedstawiono zużycie poszczególnych zasobów w modelu CUA.



Założono, że koszt wizyty u lekarza pierwszego kontaktu/POZ jest kosztem nieróżnicującym

### Użyteczności stanów zdrowia

Jako parametry wejściowe, podobnie jak w analizie z 2017 r., zastosowano wartości użyteczności uzyskane przez dorosłych pacjentów na koniec okresu obserwacji w badaniu MERIT. Wartości te nie ulegają zmianie w pierwszym roku terapii (0,919 dla produktu Acarizax i 0,898 dla leczenia objawowego). *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.*

### Dyskontowanie

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

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej dostarczonej przez wnioskodawcę.

#### Analiza konsekwencji kosztów

*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 (łącznie 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 nieżytu nosa i zużycie leków przeciwalergicznych; 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 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.

Na podstawie danych przedstawionych w Analizie klinicznej można uznać, że preparat 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.

Zestawienie kosztów analizowanych terapii przedstawiono poniżej w ramach analizy CMA.

### Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 24. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Parametr				
Koszt leków [PLN]				
Pozostałe koszty [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

### Analiza kosztów użyteczności

Tabela 25. Wyniki analizy kosztów użyteczności

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Koszt leczenia [PLN]				681
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				4,196
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

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

**5.2.2. Wyniki analizy progowej**

**Analiza minimalizacji kosztów**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Analiza kosztów-użyteczności**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości**

**Analiza minimalizacji kosztów**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

<sup>1</sup> 147 024 zł



Scenariusz	[Redacted]		[Redacted]	
	+	-	+	-
[Redacted]				
Analiza podstawowa	■		■	
SA 1 Stopa dyskontowa = 0%	■	■	■	■
SA 2 100% pacjentów kontynuuje terapię SCIT po 3 latach	■	■	■	■
SA 3 100% pacjentów leczonych SCIT i SLIT kontynuuje terapię po 3 latach	■	■	■	■
SA 4 Compliance dla produktu Acarizax 85%	■	■	■	■
SA 5 Compliance dla produktu Acarizax 75%	■	■	■	■
SA 6 Compliance dla produktu Acarizax 100%	■	■	■	■
SA 7 Compliance dla produktu Novo-Helisen Depot 80%	■	■	■	■
SA 8 Minimalny koszt transportu pacjenta	■	■	■	■
SA 9 Maksymalny koszt transportu pacjenta	■	■	■	■
[Redacted]				
Analiza podstawowa	■		■	
SA 1 Stopa dyskontowa = 0%	■	■	■	■
SA 2 100% pacjentów kontynuuje terapię SCIT po 3 latach	■	■	■	■
SA 3 100% pacjentów leczonych SCIT i SLIT kontynuuje terapię po 3 latach	■	■	■	■
SA 4 Compliance dla produktu Acarizax 85%	■	■	■	■
SA 5 Compliance dla produktu Acarizax 75%	■	■	■	■
SA 6 Compliance dla produktu Acarizax 100%	■	■	■	■
SA 7 Compliance dla produktu Novo-Helisen Depot 80%	■	■	■	■
SA 8 Minimalny koszt transportu pacjenta	■	■	■	■
SA 9 Maksymalny koszt transportu pacjenta	■	■	■	■

**Analiza kosztów-użyteczności**

[Redacted]

[Redacted]

Scenariusz				
[Redacted]				
Analiza podstawowa		I		I
SA 1 Maksymalna użyteczność dla Acarizax – 0,951				
SA 2 Minimalna użyteczność dla Acarizax – 0,905				
SA 3 Maksymalna użyteczność leczenia objawowego – 0,919				
SA 4 Minimalna użyteczność leczenia objawowego – 0,843				
SA 5 2,5% wzrost użyteczności produktu Acarizax w 2. i 3. Roku				
SA 6 7,5% wzrost użyteczności produktu Acarizax w 2. i 3. Roku				
SA 7 Brak dyskutowania kosztów i efektów				
SA 8 Poziom <i>compliance</i> dla Acarizax 85%				
SA 9 Poziom <i>compliance</i> dla Acarizax 75%				
SA 10 10-letni horyzont czasowy (spadek użyteczności dla 6-10 lat: Acarizax –10%, leczenie objawowe 5%)				
[Redacted]				
Analiza podstawowa		I		I
SA 1 Maksymalna użyteczność dla Acarizax – 0,951				
SA 2 Minimalna użyteczność dla Acarizax – 0,905				
SA 3 Maksymalna użyteczność leczenia objawowego – 0,919				
SA 4 Minimalna użyteczność leczenia objawowego – 0,843				
SA 5 2,5% wzrost użyteczności produktu Acarizax w 2. i 3. Roku				
SA 6 7,5% wzrost użyteczności produktu Acarizax w 2. i 3. Roku				
SA 7 Brak dyskutowania kosztów i efektów				
SA 8 Poziom <i>compliance</i> dla Acarizax 85%				
SA 9 Poziom <i>compliance</i> dla Acarizax 75%				
SA 10 10-letni horyzont czasowy (spadek użyteczności dla 6-10 lat: Acarizax –10%, leczenie objawowe 5%)				

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca jako główny komparator przyjął terapię z zastosowaniem leku podawanego podskórnie – Novo-Helisen Depot. Zdaniem analityków Agencji, wariant dodatkowy, który stanowi analiza CUA, w której komparatorem jest leczenie objawowe powinna stanowić równorzędny wariant podstawowy. Co zostały wyjaśnione w rozdziale 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/?	Wnioskodawca jako główny wariant analizy ekonomicznej wskazuje analizę minimalizacji kosztów, w której dokonuje porównania preparatu Acarizax z obecnie refundowanym produktem Novo-Helisen Depot. Przyczyną wyboru takiej techniki analitycznej jest przyjęcie założenia o identycznej efektywności tych interwencji. Jako wariant dodatkowy AE, wnioskodawca przedstawił analizę kosztów użyteczności, w której komparatorem jest leczenie objawowe. Analitycy Agencji uważają, że obydwie analizy powinny stanowić wariant podstawowy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytocznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną. Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przedstawiono perspektywę społeczną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	W ramach analizy CUA, wnioskodawca zaimplementował do modelu dane dotyczące pacjentów uczestniczących w badaniu RCT – MERIT, które zostało przeprowadzone w populacji pacjentów w wieku od 18 do 85 lat. Należy podkreślić, iż do powyższego badania włączani byli pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego, całorocznym alergicznym nieżytem nosa z lub bez współtowarzyszącej astmy/zapaleniem spojówek. Analizowana populacja obejmuje natomiast pacjentów w wieku od 12 do 17 r.ż. z alergicznym nieżytem nosa, a we wskazaniu nie odniesiono się do kwestii współwystępowania astmy (w badaniu Okubo 2016 niekontrolowana astma stanowiła kryterium wykluczenia pacjentów z analizy, natomiast w badaniu P001 nie wykluczano pacjentów z prawidłowo kontrolowaną astmą (FEV1 ≥ 80% wartości należnej). Kwestia ta została szerzej omówiona w rozdziale 5.3.2.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	W analizie minimalizacji kosztów przyjęto 3 letni horyzont czasowy. W analizie użyteczności kosztów wnioskodawca przyjął horyzont 5-letni, który nie pozwala na porównanie utrzymywania się efektu leczniczego po zaprzestaniu terapii oraz wynających z tego faktu różnic w ponoszonych kosztach. Niemniej brak jest danych pochodzących z dłuższych okresów obserwacji.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęto stopy dyskontowe zgodne z Wytocznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednak w analizie wykorzystano użyteczności zaczerpnięte z RCT MERIT, dotyczące innej populacji niż analizowana. Wnioskodawca wskazuje na podobną skuteczność terapii bez względu na wiek. Niemniej jakościowe zestawienie wyników badań należy uznać za niewystarczające źródło danych w tym zakresie.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości i przedstawiono wariant uwzględniający perspektywę społeczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 65-67 analizy ekonomicznej):

- *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.*
- *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 leczniczego Acarizax®, koszt preparatu Novo-Helisen 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.*

#### Komentarz analityków Agencji:

- Biorąc pod uwagę dostępne dane wybór techniki analitycznej jako CMA dla porównania produktu Acarizax z dotychczas refundowanym Novo-Helisen Depot należy uznać za dyskusyjny. Ze względu na fakt, iż brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z produktem Novo-Helisen Depot, a dostępne badania nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego, co uniemożliwia ocenę względnej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów w tym wskazaniu, jako podstawową technikę analityczną należałoby uznać analizę kosztów-konsekwencji. Obrana 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. Należy mieć jednak na uwadze, iż w analizie wnioskodawcy zaprezentowano wyniki analizy kosztów konsekwencji.

*Wnioskodawca w uzupełnieniu wymagań minimalnych wskazał, iż 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 finansowania dla terapii bez badań klinicznych jednoznacznie dowodzących efekt terapeutyczny.*

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

##### Analiza minimalizacji kosztów

- Zdaniem analityków Agencji analiza ekonomiczna z perspektywy pacjenta nie powinna uwzględniać kosztów dojazdu z miejsca zamieszkania do poradni. Koszty te są właściwe dla analizy z perspektywy społecznej, co zostało zasygnalizowane wnioskodawcy w piśmie w sprawie niespełnienia przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych. Wątpliwości analityków Agencji budzi również źródło danych, na podstawie, których przyjęto założenie o średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta do poradni alergologicznej wielkości 42,15 km, tj. publikacjach Kotarba-Kańczugowska 2014 i Kotarba 2017, dotyczących poradni reumatologicznych. Wnioskodawca uzasadnia to w sposób opisany w rozdziale 5.1.2 Dane wejściowe do modelu. Mimo to, w ocenie analityków, parametr ten pozostaje obciążony dużą niepewnością.

- Należy 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. Ponadto brak jest danych wskazujących na lepszy *compliance* w przypadku stosowania immunoterapii podskórnej w porównaniu z immunoterapią podjęzykową. W piśmie firmy Alleropharma-Nexter sp. z o.o. z dnia 15 maja 2019 r., skierowanym do Ministra Zdrowia – prof. Łukasza Szumowskiego dotyczącego refundacji produktu Novo-Helisen Depot przytoczono opinię prof. Rafała Pawiczak z Katedry Alergologii, Immunologii i Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, w której wskazał, iż *spodziewany brak współpracy pacjenta powinien być przeciwwskazaniem do immunoterapii bez względu na drogę podania*. Ponadto wskazano, iż *ChPL Novo-Helisen Depot nie wyklucza formalnie z terapii pacjentów niedostatecznie stosujących się do zaleceń lekarskich, chociaż zaleca u nich szczególną ostrożność. Stosowanie się do zaleceń lekarza może być rzeczywiście wyzwaniem przy immunoterapii swoistej niezależnie od produktu i drogi podania. Z analizy praktyki klinicznej dla 3 637 pacjentów, u których w Niemczech w latach 2007-2011 stosowano podskórną immunoterapię alergenami roztoczy kurzu domowego, wynika, że pierwszy rok terapii ukończyło 65% pacjentów, drugi 62%, a trzeci – 45%. Chociaż nie ma podobnego badania dla warunków polskich, to z wypowiedzi i opinii eksperckich wynika, że sytuacja w Polsce jest lepsza niż w Niemczech. Szacuje się, że prawdopodobnie około 20% pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarskich w Polsce.*

Uwzględnienie w analizie wrażliwości wnioskodawcy *compliance* dla produktu Acarizax na tym samym poziomie co dla produktu Novo-Helisen Depot (80%) wpłynęło

Źródło: [https://allergopharmanexter.pl/application/files/5715/5860/5403/Pismo\\_do\\_MZ.pdf](https://allergopharmanexter.pl/application/files/5715/5860/5403/Pismo_do_MZ.pdf)

#### Analiza użyteczności kosztów

- Ograniczeniem analizy jest nieuwzględnienie kosztów związanych z leczeniem powikłań, wynikających ze zdarzeń niepożądanych leków. Należy wskazać, że wg oceny bezpieczeństwa przeprowadzonej w ramach AKL, istotne statystycznie różnice na niekorzyść wnioskowanej interwencji w porównaniu z leczeniem objawowym uzyskano dla większości przedstawionych zdarzeń. Wnioskodawca pominięcie tych kosztów uzasadnia charakterem zdarzeń niepożądanych, które są łagodne i ustępują spontanicznie.

#### Inne

- Zarówno w analizie CMA, jak i CUA przyjęto, iż produkt Acarizax będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Niemniej biorąc pod uwagę uzasadnienia zaprezentowane w rozdziale 3.1.2.3 z oraz 6.2.1 zasadnym jest rozważenie włączenia leku do istniejącej grupy limitowej 214.1, Alergeny kurzu domowego.

W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania przez analizy wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, iż *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®. 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.*

Pomimo powyższych wyjaśnień i biorąc pod uwagę fakt, iż w 2017 r. wnioskowano o włączenie leku Acarizax do istniejącej grupy limitowej, w ramach której refundowany był Novo-Helisen Depot, analitycy Agencji wskazują na konieczność rozpatrzenia możliwości włączenia analizowanej technologii do istniejącej grupy limitowej.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

**Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 65-67 analizy ekonomicznej):**

#### **Analiza użyteczności kosztów**

- *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 roztocami kurzu domowego. (...)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.*

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Wnioskodawca dokonał wyboru terapii stosowanych w leczeniu objawowym pacjentów z populacji w wieku 12-17 lat na podstawie badania MERIT przeprowadzonego w populacji osób dorosłych, u których mogła współwystępować astma. Powyższe założenie może nie odpowiadać terapii stosowanej w populacji młodzieży w warunkach polskich. W związku z powyższym w ramach pisma w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy wskazano konieczność odpowiedniego, popartego danymi sprzedażowymi, dostosowania wyboru technologii alternatywnych w ramach analizy ekonomicznej. W odpowiedzi na pismo wskazano, 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, koszty leczenia objawowego w grupie Acarizax® będą niższe niż w grupie komparatora.*
- Zgodnie z ChPL Acarizax, jeśli w ciągu pierwszego roku leczenia nie następuje poprawa, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia. Wnioskodawca w analizie nie wziął jednak pod uwagę możliwości braku skuteczności terapii u części pacjentów. Przyjmuje jedynie 80% compliance.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości zerowych i wartości skrajnych oraz testowanie powtarzalności wyników.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 publikacje. W publikacji Green 2017 zaprezentowano wyniki analizy kosztów-użyteczności przeprowadzonej dla porównania produktów Acarizax z leczeniem objawowym w populacji dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa. Dane kliniczne do analizy zaczerpnięto z badania MERIT. W analizie przyjęto 9-letni horyzont czasowy. W grupie stosującej SLIT przyjęto, iż pacjenci przez 3 lata stosują Acarizax, a następnie kontynuują leczenie objawowe. Chorzy w ramieniu leczenia objawowego nie



zmieniają terapii. Stosowanie SLIT w skojarzeniu z leczeniem objawowym wiązało się z uzyskaniem wyższego współczynnika długości życia skorygowanej o jakość – 0,31 QALY, przy wyższych kosztach stosowania terapii. Uzyskany ICUR wyniósł 7 519 €/QALY (33 430 PLN, wg kursu z 8.09.2020; źródło: nbp.pl).

Publikacja COX 2020 stanowi przegląd analiz kosztów użyteczności immunoterapii w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, astmy i innych schorzeń alergicznych. W publikacji w odniesieniu do alergii na roztocza kurzu domowego powołano się na publikację Green 2017.

Wnioskodawca nie odnalazł danych dotyczących populacji pediatrycznej i warunków polskich.

Szczegółowy opis przeprowadzonych walidacji znajduje się w rozdz. 6.1.9, 6.2.10 i 6.3 AE wnioskodawcy.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze stanowiskiem Agencji w zakresie istnienia przesłanek do rozważenia kwalifikacji leku Acarizax do istniejącej grupy limitowej, tj. 214.1, Alergeny kurzu domowego, w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przygotowali dodatkowo wariant oszacowań uwzględniający włączenie produktu Acarizax do istniejącej grupy limitowej.

#### Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 29. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Wariant	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
Parametr				
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>				
<b>Koszt leków [PLN]</b>				
<b>Pozostałe koszty [PLN]</b>				
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>				

## Analiza kosztów użyteczności

Tabela 30. Wyniki analizy kosztów użyteczności

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
ICUR [zł/QALY]				
Koszt leczenia [PLN]				681
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				4,196
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

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

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Acarizax, stosowanego w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa u młodzieży w wieku od 12 do 17 r.ż.

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów i kosztów konsekwencji dla porównania z komparatorem głównym – Novo-Helisen Depot i analizę użyteczności kosztów dla porównania z komparatorem dodatkowym – leczeniem objawowym.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości zidentyfikowano parametry w największym stopniu wpływające na wyniki inkrementalne.

Zdaniem analityków Agencji założenie o niższym *compliance* produktów stosowanych doustnie

<sup>2</sup> 147 024 zł

względem produktów podawanych podskórnie jest w dużej mierze niepewne. Z analizy praktyki klinicznej dla 3 637 pacjentów, u których w Niemczech w latach 2007-2011 stosowano podskórną immunoterapię alergenami roztoczy kurzu domowego, wynika, że pierwszy rok terapii ukończyło 65% pacjentów, drugi 62%, a trzeci – 45%.

W ocenie analityków Agencji, założenia związane ze średnią odległością pacjentów od poradni specjalistycznej również obciążone są dużą niepewnością, a wyniki analizy wrażliwości [redacted] Co więcej bardziej zasadnym wydaje się włączenie parametrów takich jak koszt dojazdu do kliniki do oszacowań w perspektywie społecznej.

Zdaniem analityków Agencji leczenie objawowe stanowi równorzędny komparator dla produktu Acarizax z produktem Novo-Helisen Depot, ze względu na fakt, iż nie wszyscy pacjenci decydują się na terapię za pomocą SCIT. Wyniki analizy użyteczności kosztów wykazały, [redacted]

[redacted] Przeprowadzona analiza wiąże się z licznymi ograniczeniami. Między innymi do analizy zaimplementowano dane na podstawie badania MERIT dotyczącego populacji osób dorosłych. Wprawdzie zestawienie wyników przeprowadzone w analizie klinicznej wskazuje na uzyskiwanie podobnych wyników w grupie nastolatków vs osoby dorosłe, niemniej należy mieć na uwadze, iż charakterystyka populacji włączonych do badań może się znacząco różnić (istnienie chorób współistniejących, astmy). Populacje te mogą się również różnić w zakresie użyteczności stanów zdrowia. Ponadto, w modelu przyjęto koszty stosowania jedynie wybranych leków z możliwych do zastosowania w ramach farmakoterapii objawowej, co podyktowane jest protokołem badania RCT prowadzonego w populacji osób dorosłych. [redacted]

[redacted] analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż przyjęcie dawkowania za RCT prowadzonym w różnych krajach i innych populacjach może nie odpowiadać w pełni polskiej praktyce w tym zakresie.

Istotną kwestią jest również proponowane utworzenie dla leku nowej grupy limitowej. Biorąc pod uwagę istnienie grupy limitowej 241.1 Alergeny kurzu domowego, w ramach której refundowany jest produkt Novo-Helisen Depot o podobnym wskazaniu i przypuszczalnie podobnej skuteczności, a także fakt, iż w 2017 r. wnioskowano o włączenie leku Acarizax do istniejącej grupy limitowej, analitycy Agencji przygotowali dodatkowy wariant oszacowań, zakładający włączenie ocenianej interwencji do istniejącej grupy 214.1. Alergeny kurzu domowego. [redacted]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i pacjentów w przypadku refundacji produktu leczniczego Acarizax (*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.

#### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

#### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

#### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

#### Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji produktu leczniczego Acarizax w populacji docelowej analizy. Założono, iż pacjenci z analizowanej populacji stosują obecnie refundowany w Polsce produkt Novo-Helisen Depot (immunoterapia podskórna SCIT) oraz produkt pełnopłatny Staloral 300 (immunoterapia podjęzykowa SLIT) stosowane w immunoterapii alergenami kurzu domowego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego roztoczymi kurzu domowego<sup>3</sup>.

#### Scenariusz „nowy”

Zakłada objęcie refundacją leku Acarizax i zakwalifikowanie go do nowej grupy limitowej. Zgodnie z wnioskiem, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt Acarizax miałby być dostępny w aptecę na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym [REDACTED].

W scenariuszu nowym, wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Acarizax będzie wiązać ze stopniowym przejęciem rynku obecnie refundowanej immunoterapii podskórnej oraz nier refundowanych produktów do immunoterapii podjęzykowej stosowanych w immunoterapii alergenami kurzu domowego.

Przyjęto, iż refundacja produktu leczniczego Acarizax będzie ograniczona wiekowo zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, tj. po ukończeniu 18. roku życia chorzy będą stosować lek przy odpłatności 100%.

#### Warianty analizy

Oprócz analizy podstawowej przedstawiono analizę scenariuszy skrajnych – minimalny i maksymalny. W ramach scenariuszy skrajnych uwzględniono minimalną i maksymalną liczbę pacjentów rozpoczynających AIT (immunoterapia alergenowa).

<sup>3</sup>Jak wskazano AWB wnioskodawcy, obecnie w analizowanej populacji chorych oprócz refundowanego produktu Novo-Helisen Depot, stosowane są również następujące produkty nier refundowane: Staloral, Staloral 300, Acarizax. Niemniej biorąc pod uwagę pomijalną liczbę chorych leczonych obecnie produktem Acarizax oraz brak danych kosztowych dla produktu Staloral, AWB wnioskodawcy przyjęto upraszczające założenie, że rynek terapii nier refundowanej składa się z produktu Staloral 300 do terapii podjęzykowej.

## Instrument podziału ryzyka

### Analiza wrażliwości

Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości parametrów uwzględnionych w analizie. Dodatkowo przedstawiono oszacowania w perspektywie społecznej i 3-letnim horyzoncie czasowym.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populację docelową stanowi młodzież (w wieku od 12 do 17 lat) z alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczą kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, 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).

Szczegóły dotyczące udziału w rynku poszczególnych produktów przedstawia poniższa tabela.


### Compliance

W AWB wnioskodawcy przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie przyjętym w AE tj.: 80% dla produktu Acarizax i 100% dla SCIT, ze względu na to, iż są one podawane w ramach wizyty ambulatoryjnej.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości, odpowiednio 75% i 85% dla produktu leczniczego Acarizax oraz 80% dla preparatu Novo-Helisen Depot.

Schemat dawkowania produktów Acarizax, Novo-Helisen Depot i produktu Staloral 300 przyjęto zgodnie z informacjami zamieszczonymi w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego.

### Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty:

- medyczne: koszt refundowanego preparatu Novo-Helisen Depot (immunoterapia podskórna), koszt nierefundowanego produktu Staloral 300, wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem za pomocą immunoterapii alergenowej.
- niemedyczne: koszty transportu związanego z wizytami ambulatoryjnymi.

Koszty utraconej produktywności opiekunów związanej z czasem poświęconym na wizytę u specjalisty w ramach leczenia AIT uwzględniono w ramach wariantu analizy wrażliwości (perspektywa społeczna). Założono, że każda wizyta w celu podania leku jest związana z utraconą produktywnością.

Zużycie leków oraz koszty szacowano przy założeniu stopniowego (liniowego) rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku (co miesiąc rozpoczyna leczenia 1/12 całkowitej liczby chorych rozpoczynających leczenie w danym roku).

Szczegółowe koszty technologii wnioskowanej oraz dane kosztowe dotyczące pozostałych technologii zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Szczegółowy opis kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania.

### Grupa limitowa

Przyjmując, że droga podania leku i postać farmaceutyczna produktu Acarizax w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny, wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego leku.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy, liczebność populacji rozpoczynającej leczenie lekiem Acarizax w wariantcie podstawowym scenariusza nowego analizy wynosi

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

Populacja	I rok (min - maks.)	II rok (min - maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		



Populacja	I rok (min - maks.)	II rok (min - maks.)
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku – Acarizax <sup>^</sup>				
Koszt produktu Novo-Helisen Depot <sup>^*</sup>				
Koszty produktu Staloral 300 <sup>^</sup>				
Koszty sumaryczne				
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku – Acarizax <sup>^</sup>				
Koszt produktu Novo-Helisen Depot <sup>^*</sup>				
Koszty produktu Staloral 300 <sup>^</sup>				
Koszty sumaryczne				
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku – Acarizax <sup>^</sup>				
Koszt produktu Novo-Helisen Depot <sup>^*</sup>				
Koszty produktu Staloral 300 <sup>^</sup>				
Koszty sumaryczne				

<sup>^</sup>Całkowite koszty związane z leczeniem, w tym koszt zakupu produktu leczniczego; <sup>\*</sup>produkt obecnie refundowany

## 6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Oszacowania liczebności populacji, w której Acarizax będzie stosowany [redacted] W związku z tym, nie była możliwa ich weryfikacja, co wpływa na niepewność przedstawionych oszacowań. Ponadto, w oszacowaniach populacji w AWB wnioskodawcy [redacted] Niemniej, nie przedstawiono żadnej argumentacji pozwalającej uznać powyższe założenie za zasadne. Szczegółowe ograniczenia w zakresie oszacowania populacji przedstawiono w rodz. 6.2.2.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK/?	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Oszacowania dla horyzontu 3-letniego przedstawiono w ramach analizy wrażliwości. Niemniej, ze względu na fakt, iż czas trwania terapii produktem Acarizax szacuje się na co najmniej 3 lata, zasadnym wydaje się być uwzględnienie dłuższego horyzontu czasowego w ramach analizy podstawowej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	W scenariuszu podstawowym wnioskodawca przyjął, że produkt Acarizax będzie stopniowo przejmował rynek obecnie refundowanej immunoterapii podskórnej oraz nierefundowanych produktów do immunoterapii podjęzykowej stosowanych w immunoterapii alergenami kurzu domowego. Analitycy Agencji uznają powyższe podejście za zasadne. Niemniej jednak należy podkreślić, iż [redacted] Powyższy parametr nie był również testowany w ramach analizy wrażliwości.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	W analizie klinicznej i ekonomicznej przyjęto jako komparator dodatkowy leczenie objawowe. Zdaniem analityków Agencji komparator ten powinien stanowić komparator główny obok Novo-Helisen Depot, ze względu na fakt, iż jako kryteria kwalifikacji do podjęzykowej terapii wymienia się wystąpienie reakcji systemowej podczas immunoterapii podskórnej, słabą współpracę pacjenta podczas immunoterapii podskórnej oraz brak chęci jej stosowania. W związku z powyższym, biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych HTA z 2016 r. w zakresie spójności doboru komparatorów w poszczególnych analizach, AWB powinna również uwzględniać wpływ refundacji produktu Acarizax na refundowane produkty stosowane objawowo.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wnioskowany lek nie jest obecnie refundowany <sup>6</sup> . W refundacji nie są również dostępne inne leki stosowane w immunoterapii doustnej. Tym samym, na podstawie danych udostępnionych przez NFZ nie ma możliwości oceny założeń dotyczących przyszłej sprzedaży leku Acarizax.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-

<sup>6</sup> Zgodnie z danymi wnioskodawcy, aktualnie liczbę chorych odczulanych produktem leczniczym Acarizax (niezależnie od wieku) można szacować na ok. 100 chorych.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca proponuje włączenie produktu Acarizax do nowej grupy limitowej, wskazując, że <i>droga podania leku i jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływają na efekt zdrowotny</i> . Jednocześnie wyniki przedłożonej AKL wskazują na podobną efektywność kliniczną wynikającą ze stosowania produktu Acarizax oraz immunoterapii podskórnej. W związku z tym, zdaniem analityków Agencji, zasadnym jest rozważenie kwalifikacji leku Acarizax do istniejącej grupy limitowej, tj. 214.1, Alergeny kurzu domowego. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.2.2.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów wejściowych, w tym liczebności pacjentów. Dodatkowo przedstawiono oszacowania w perspektywie społecznej i 3-letnim horyzoncie czasowym.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

## 6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

### Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- Oprócz [redacted] oraz leków stosowanych obecnie w docelowej populacji chorych, w AWB wnioskodawcy, *uwzględniono również koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem za pomocą immunoterapii alergenowej, koszt transportu do poradni (związany z wizytą ambulatoryjną) oraz koszt utraconej produktywności opiekunów związany z czasem poświęconym na wizytę u specjalisty w ramach leczenia AIT (w ramach wariantu analizy wrażliwości)*. Ograniczeniem 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.

[redacted]

[redacted]

- Zgodnie z założeniem przyjętym w Analizie ekonomicznej (analiza kosztów-użyteczności) oraz w analizie przedstawionej w publikacji Green 2017, chorzy uwzględnieni w niniejszej analizie ze względu na umiarkowaną do ciężkiej postać choroby wymagają stałej farmakoterapii w celu stałej kontroli objawów choroby, a więc nawet w przypadku stosowania immunoterapii alergenowej. Zgodnie z danymi uwzględnionymi w Analizie ekonomicznej zużycie zasobów leków stosowanych w leczeniu objawowym jest mniejsze w przypadku leczenia dodatkowo produktem leczniczym Acarizax (terapia typu add-on), a więc generuje mniejsze koszty leczenia objawowego. Przyjęto, że w przypadku stosowania różnych preparatów do immunoterapii alergenowej zużycie zasobów leków do leczenia objawowego jest zbliżone. W związku z powyższym w niniejszej analizie nie uwzględniono leczenia objawowego, co jest założeniem konserwatywnym analizy.

Szczegóły zostały przedstawione w rozdz. 8. Ograniczenia i dyskusja, AWB wnioskodawcy.

**Dodatkowe ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Wnioskodawca proponuje utworzenie dla wnioskowanej technologii odrębnej, nowej grupy limitowej. W 2017 r., zgodnie z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, wnioskowano o zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 214.2, Alergeny kurzu domowego – produkty do leczenia podtrzymującego. W uzasadnieniu dla włączenia leku do istniejącej grupy limitowej wnioskodawca wskazał, iż „*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 (...)*<sup>7</sup>.

W ramach niniejszych analiz wnioskodawca przyjmując, że droga podania leku i jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny wskazuje na spełnienie kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i ust. 3 pkt. 2.

W chwili obecnej grupa limitowa 214.2, Alergeny kurzu domowego nie istnieje. Niemniej produkt lekowy Novo-Helisen Depot (wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego w postaci zawiesiny do wstrzykiwań), stosowany w leczeniu podtrzymującym o zbliżonym wskazaniu do wnioskowanego pozostaje objęty refundacją w ramach grupy limitowej 241.1 Alergeny kurzu domowego. Preparat Novo-Helisen Depot stosowany jest w immunoterapii podskórnej (SCIT) i podawany za pomocą iniekcji podskórnych. Natomiast produkt leczniczy Acarizax, stosowany jest w immunoterapii podjęzykowej i podawany jest doustnie. Biorąc jednak pod uwagę podobne działanie terapeutyczne i mechanizm działania oraz podobną skuteczność, na którą wskazuje wnioskodawca w analizie klinicznej zasadnym wydaje się być rozważenie kwalifikacji produktu Acarizax do istniejącej grupy limitowej 214.1.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<sup>7</sup> Szczegóły uzasadnienia przedstawiono w rozdz. 2. Analizy Wpływu na Budżet Wnioskodawcy

<sup>8</sup> Jak wskazano w AWB wnioskodawcy: [Redacted text block]

- W modelu analizy wpływu na budżet założenia analizy ekonomicznej (AE), tym samym ograniczenia AE mają również zastosowanie w przypadku niniejszej analizy.

### 6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Skrajne wartości oszacowania wielkości populacji docelowej testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35. Wariant minimalny i maksymalny oszacowań wnioskodawcy**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Wariant podstawowy – koszty inkrementalne</b>				
Koszty sumaryczne				
<b>Wariant minimalny – koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				
<b>Wariant maksymalny – koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne				

<sup>^</sup>Całkowite koszty związane z leczeniem produktem Acarizax, w tym koszt zakupu

#### Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach AWB wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ przyjęcia alternatywnych założeń na uzyskane wyniki. Przedstawiono również wyniki w perspektywie społecznej, w ramach której uwzględniono koszty utraconej produktywności opiekunów.

Szczegółowy opis oraz wyniki w uzyskane w ramach testowanych scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy

Wariant analizy	I rok, mln PLN	% Zmiana vs analiza podst.	II rok, PLN	Zmiana vs analiza podst.
<b>Perspektywa NFZ</b>				
Analiza podstawowa		-		-
SA 1:				
SA 2:				
SA 3:				
SA 4:				
SA 5:				
<b>Perspektywa wspólna</b>				
Analiza podstawowa				
SA 1				
SA 2				
SA 3				
SA 4				
SA 5				

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano również wpływ przyjęcia 3-letniego horyzontu czasowego. Wydatki płatnika publicznego oszacowane dla 3. roku analizy

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 37 Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy – wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w 3-letnim horyzoncie czasowym

Wariant analizy	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Wydatki inkrementalne,			Wydatki inkrementalne,		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok

Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił również wariant obliczeń uwzględniający perspektywę społeczną. Oszacowano, iż przyjęcie perspektywy społecznej wiąże się z uzyskaniem oszczędności. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 4.2.4 i 4.3.4 AWB wnioskodawcy.

#### 6.2.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze stanowiskiem Agencji w zakresie zasadności rozpatrzenia kwalifikacji leku Acarizax do istniejącej grupy limitowej, tj. 214.1, Alergeny kurzu domowego, w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji przygotowali



dotatkowy wariant oszacowań inkrementalnych wydatków z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej

W obliczeniach Agencji korzystano z arkusza kalkulacyjnego dostarczonego przez wnioskodawcę.

**Tabela 38. Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, wariant analityków Agencji (Acarizax w ramach wspólnej grupy limitowej)**

Wariant analizy	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	I rok	II rok	% zmiana I rok	% zmiana II rok	I rok	II rok	% zmiana I rok	% zmiana II rok
Analiza podstawowa wnioskodawcy			-	-			-	-
<b>Obliczenia Agencji</b>								
Wariant Analityków Agencji								

### 6.3. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena wpływu na system zdrowia wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Acarizax (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 wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax nastąpi z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, największy wpływ na całkowite inkrementalne wydatki oszacowane w perspektywie NFZ ma przyjęcie

Produkt Acarizax miałby być dostępny w aptece na receptę i wydawany pacjentom za . Wnioskodawca proponuje utworzenie dla wnioskowanej technologii odrębnej, nowej grupy limitowej. Jednocześnie ze względu na wyniki analizy klinicznej wskazujące na podobną skuteczność produktu leczniczego Acarizax i produktów stosowanych w immunoterapii podskórnej, analitycy Agencji przygotowali dodatkowy wariant oszacowań, zakładający włączenie ocenianej interwencji do istniejącej grupy limitowej, tj. 214.1. Alergeny

kurzu domowego. W tej grupie jest obecnie finansowany produkt Novo-Helisen Depot, stosowany w immunoterapii podskórnej.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać, iż

Należy również podkreślić niepewność oszacowań i założeń przyjętych w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę np. Brak jest możliwości weryfikacji powyższych danych.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego Acarizax.

Propozycja wnioskodawcy opiera się na wynikach analizy wpływu na budżet dla preparatu Alutard SQ (wyciągi alergenowe jadów owadów błonkoskrzydłych: osy i pszczoły) w leczeniu chorób alergicznych, zależnych od swoistych immunoglobulin E, który stanowi inny produkt firmy ALK-Abelló A/S (wnioskodawca) będący w trakcie procesu refundacyjnego (pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa odpowiednio z 10 i 27 sierpnia 2020 r.)

Zgodnie z wynikami powyższej analizy, przewidywane oszczędności budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania produktu Alutard SQ [REDACTED]

**Komentarz analityków Agencji:** Pomimo pozytywnego stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacji Prezesa AOTMiT, należy mieć na uwadze, iż dotychczas brak jest ostatecznej decyzji w sprawie refundacji produktu Alutard. Ponadto, uwzględnić należy ograniczenia zidentyfikowane w procesie oceny AWB dla produktu Alutard, dotyczące m.in. oszacowania liczebności populacji docelowej i niektórych założeń analizy, mogących wpływać na uzyskane wyniki. W związku z powyższym zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie obciążone jest niepewnością.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – *dermatophagoides pteronyssinus*, *dermatophagoides farina*) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.08.2020 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe *Acarizax*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania produktu Acarizax u młodzieży z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym - HAS 2019 (Francja) oraz ZIN 2017 (Niderlandy).

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych przedstawiono pozytywne stanowisko dotyczące finansowania Acarizax u młodzieży z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym. W rekomendacjach wskazano brak dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu z leczeniem standardowym stosowanym w ocenianej populacji (HAS 2019) oraz taką samą wartość terapeutyczną wynikającą ze stosowania produktu Acarizax oraz immunoterapii podskórnej (ZIN 2017). W rekomendacji ZIN 2017 wskazano również, iż proponowana cena produktu Acarizax jest taka sama, jak obecnie dostępnych leków podskórnych stosowanych w ocenianym wskazaniu i ich zastąpienie nie generuje dodatkowych kosztów.

**Tabela 39 Rekomendacje refundacyjne dla produktu Acarizax w leczeniu alergicznego nieżytku nosa u młodzieży**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
<b>HAS 2019 Francja</b>	Umiarkowany do ciężki alergiczny nieżyt nosa u młodzieży (12-17 lat), spowodowany kurzem domowym, niewystarczająco kontrolowany przez leczenie objawowe	<u>Stanowisko:</u> agencja HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy D. pteronyssinus i D. farinae w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznego nieżytku nosa stwierdzonego na podstawie diagnozy (wywiad + testy alergiczne). <u>Uzasadnienie:</u> korzyść kliniczną (ang. actual clinical benefit) wynikającą ze stosowania produktu Acarizax u młodzieży z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa określono jako małą. Zaznaczono, iż nie wykazano dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu z leczeniem standardowym oraz stanowi drugą linię leczenia.	<b>Pozytywna</b>
<b>ZIN 2017 Holandia</b>	Alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym u dorosłych i młodzieży (wiek 12-65 lat)	<u>Stanowisko:</u> ze względu na fakt, iż cena produktu Acarizax jest taka sama, jak obecnie dostępnych leków podskórnych stosowanych w ocenianym wskazaniu i ich zastąpienie nie generuje dodatkowych kosztów, Zorginstituut Nederland zaleca, aby włączyć produkt Acarizax do systemu refundacji leków (GVS, geneesmiddelenvergoedingssysteem). Wskazano, iż produkt Acarizax w ocenianym wskazaniu nie jest zamiennikiem żadnego obecnie finansowanego leku. <u>Uzasadnienie:</u> wskazano na taką samą wartość terapeutyczną wynikającą ze stosowania produktu Acarizax oraz immunoterapii podskórnej. Cena produktu Acarizax jest taka sama, jak obecnie dostępnych leków podskórnych stosowanych w ocenianym wskazaniu i ich zastąpienie nie generuje dodatkowych kosztów.	<b>Pozytywna</b>

HAS - Haute Autorité de Santé, ZIN - Zorginstituut Nederland, National Health Care Institute

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanej interwencji ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			
Belgia			
Bulgaria			
<b>Chorwacja</b>			
Cypr			
Czechy			
Dania			
<b>Estonia</b>			
Finlandia			
Francja			
<b>Grecja</b>			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
<b>Litwa</b>			
Luksemburg			
<b>Łotwa</b>			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
<b>Portugalia</b>			
<b>Rumunia</b>			
<b>Słowacja</b>			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
<b>Węgry</b>			
Wielka Brytania			
Włochy			

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2019 rok; (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 07.09.2020)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Acarizax jest





## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13 maja 2020 r., znak PLR.4500.300.2020 Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

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

Wnioskowana kategoria dostępności to lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Proponowana cena zbytu netto dla leku wynosi [REDAKOWANE].

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej, pomimo iż istnieje grupa limitowa 241.1 Alergeny kurzu domowego, która zawiera produkt Novo-Helisen Depot, posiadający zbliżone wskazanie do wnioskowanego. Produkt Novo-Helisen Depot stosowany jest w immunoterapii podskórnej (SCIT). Dowody dotyczące skuteczności produktu Acarizax pochodzą z randomizowanych badań klinicznych, natomiast produkt Novo-Helisen Depot posiada dowody niższej jakości. Biorąc pod uwagę dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych i brak możliwości oceny skuteczności Novo-Helisen Depot wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej.

Lek Acarizax było oceniany w Agencji w 2017 r. Zaproponowano wówczas, zgodnie z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 214.2, Alergeny kurzu domowego – produkty do leczenia podtrzymującego. W uzasadnieniu dla włączenia leku do istniejącej grupy limitowej wnioskodawca wskazał wówczas, iż na podstawie przeglądu jakościowego badań w analizie klinicznej, z pewnymi ograniczeniami, można wnioskować o podobnej skuteczności ocenianego leku i immunoterapii podskórnej.

### Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa (AR) to zapalenie błony śluzowej nosa w wyniku alergii zależnej od IgE. Wg badania Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP) odnotowano, iż nieżyt nosa ogółem występuje u ok. 37,8% dzieci w wieku 6–7 lat, 34,5% w grupie 13–14-latków. Nie badano grupy pacjentów w wieku od 14 do 18 r.ż. Średnią w całej populacji oceniono na 36%. Zalecenia ogólne dotyczące leczenia AR obejmują unikanie ekspozycji na alergeny odpowiedzialne za objawy, płukanie nosa lub rozpylanie w nosie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej oraz leczenie farmakologiczne. Celem leczenia AR jest zmniejszenie objawów i poprawa jakości życia pacjentów.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator główny dla wnioskowanej technologii obrał produkt leczniczy Novo-Helisen Depot, natomiast jako komparator dodatkowy leczenie objawowe. Preparat Novo-Helisen Depot jest jedyną dostępną aktualnie w Polsce, refundowaną immunoterapią alergenową w alergicznym nieżycie nosa spowodowanym kurczem domowym u pacjentów od 5. roku życia. Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni potwierdzili, iż alternatywną technologię, refundowaną w oceniowanym wskazaniu w Polsce, stanowi produkt leczniczy Novo-Helisen Depot lub stosowanie leczenia objawowego. Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie immunoterapii podjęzykowej (SLIT) lub podskórnej (SCIT) u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa spowodowanym roztocznymi kurzu domowego, u których wcześniejsza farmakoterapia/kontrola czynników środowiskowych nie przyniosła wystarczającej redukcji objawów.

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

### Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca nie zidentyfikował badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie technologii lekowej Acarizax z komparatorem głównym Novo-Helisen

Depot we wnioskowanym wskazaniu. Wyniki analizy w głównej opierają się na porównaniu ocenianej interwencji względem placebo.

### Skuteczność

#### Acarizax vs PLC

Na podstawie publikacji Matsuoka 2017 stanowiącej analizę post-hoc dwóch randomizowanych badań klinicznych P001 (publikacja Nolte 2016) oraz JapicCTI nr 121848 (publikacja Okubo 2016) oraz ChPL Acarizax wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii produktem leczniczym Acarizax vs placebo w zakresie zmniejszenia: średniego nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycia leków przeciwalergicznych łącznie (TCRS), średniego nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa (DASS), średniego zużycia leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa oraz średniego nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa z zapaleniem spojówek. Zaobserwowano również statystycznie niższą szansę wystąpienia dni z zaostrzeniami nieżytu nosa oraz wyższą szansę wystąpienia dni z łagodnymi objawami nieżytu nosa w grupie pacjentów poddanych terapii technologią ocenianą niż w grupie PLC.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa z zapaleniem spojówek między grupą pacjentów leczonych produktem Acarizax vs placebo.

#### Novo-Helisen Depot – komparator główny

Dla komparatora głównego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Wnioskodawca w ramach przeglądu niesystematycznego odnalazł dwa badania niskiej jakości: Ullrich 2007 oraz Chyrek - Borowska 1995. Tylko w badaniu Ullrich 2007 uczestniczyli pacjenci w wieku 12-17 lat jednakże z różnymi typami alergii. Nie wyodrębniono jednak wyników dla tej subpopulacji pacjentów, ani wyników dla pacjentów z alergią na roztocza kurzu domowego. W badaniu oceniano subiektywne odczucie pacjenta na temat własnego stanu zdrowia, przy pomocy 10 - punktowej skali analogowej (VAS), gdzie 1 oznacza bardzo dobrze, a 10 bardzo źle. Oceny dokonywano przed zastosowaniem SCIT oraz po 1, 2 latach leczenia. Stwierdzono, iż po 1. roku leczenia mediana VAS obniżyła się u dzieci (wiek do 14 lat w chwili rozpoczęcia SCIT) z 8 punktów do 3, a u dorosłych z 8 do 4 punktów. Odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami dzieci i dorosłych  $p < 0,01$ .

W badaniu Chyrek - Borowska 1995 oceniono skuteczność kliniczną i tolerancję produktu leczniczego Novo-Helisen Depot w populacji pacjentów dorosłych (od 18 do 40 r.ż.). Skuteczność terapii w ocenie lekarza i pacjenta była bardzo dobra lub dobra u 15 (78,9%) pacjentów, wątpliwa u 2 (10,5%) pacjentów, a u 2 (10,5%) pacjentów nie odnotowano poprawy. Ponadto, u chorych odczulanych preparatem Novo-Helisen Depot zaraportowano ograniczenie stosowania agonistów  $\beta_2$ , a u niektórych również kromoglikanu disodowego oraz wykazano stopniowe obniżanie poziomu immunoglobulin E.

### Bezpieczeństwo

#### Acarizax vs PLC

Analiza dokonana przez wnioskodawcę na podstawie danych z publikacji Matsuoka 2017 wykazała, iż stosowanie leku Acarizax vs PLC wiąże się z istotną statystycznie większą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym łagodnych zdarzeń niepożądanych oraz większą szansą wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, w tym: łagodnych i umiarkowanych.

Najczęściej występującymi w grupie Acarizax zdarzeń niepożądanych były: świąd w okolicy jamy ustnej (45%), podrażnienie gardła (40%) oraz świąd ucha (27%). U 3 (1%) pacjentów w grupie Acarizaxu wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane, z czego u jednego pacjenta autorzy badania uznali je za związane z leczeniem. W żadnym z badań włączonych do analizy bezpieczeństwa nie odnotowano zgonów. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku przerwania leczenia między grupą chorych przyjmujących immunoterapię podjęzykową, a grupą stosującą placebo (PLC).

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił dane z badania I fazy P008 (na podstawie publikacji Maloney 2016). W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą szansę występowania zdarzeń niepożądanych w postaci podrażnienia gardła w grupie Acarizax w porównaniu do PLC. Dla pozostałych punktów końcowych nie odnotowano różnic w zakresie parametru OR. Niemniej w odniesieniu do parametru bezwzględnego w grupie Acarizax w porównaniu do grupy stosującej PLC odnotowano istotnie statystycznie większą częstość występowania obrzęku warg oraz świądu języka. Do najczęściej występujących miejscowych zdarzeń niepożądanych w grupie Acarizax należało podrażnienie gardła (n=10) i świąd w okolicy jamy ustnej (n=9). Mediana czasu trwania zdarzeń niepożądanych wahała się od 1 do 43 minut. Większość zdarzeń niepożądanych w grupie Acarizax występowała w pierwszym dniu, w tym: podrażnienie gardła, świąd w okolicy jamy ustnej, świąd

języka, obrzęk języka, obrzęk gardła i świąd ucha. Mediana czasu wystąpienia pozostałych miejscowych zdarzeń niepożądanych wahała się od 2 do 10 dnia.

Na podstawie ChPL Acarizax do najczęściej ( $\geq 1/10$ ) opisywanych działań niepożądanych występujących u pacjentów leczonych produktem Acarizax należą zapalenie części nosowej gardła, świąd uszu, podrażnienie gardła, obrzęk warg, obrzęk ust, świąd jamy ustnej.

#### Novo-Helisen Depot – komparator główny

W badaniu Ullrich 2007 zgłaszano łagodne lub umiarkowane zdarzenia niepożądane w przypadku 45 na 10 610 iniekcji, a także ciężkie zdarzenia niepożądane obejmujące kaszel, duszność, spadek ciśnienia krwi, które wystąpiły w przypadku 4 iniekcji wykonanych u pacjentów. U 95% pacjentów (523 pacjentów) lekarze ocenili szczepionkę jako „bardzo dobrze” (62%) lub „dobrze” (33%) tolerowaną.

W badaniu Chyrek-Borowska 1995 zaraportowano wystąpienie jednego miejscowego zdarzenia niepożądanego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Novo-Helisen Depot przy dokładnym przestrzeganiu odstępów pomiędzy iniekcjami i indywidualnym zwiększaniu dawki alergiczne reakcje są rzadkie i mają w większości łagodny przebieg. Wstrząs anafilaktyczny może występować od kilku sekund do kilku minut po iniekcji alergenu. Do typowych objawów należy swędzenie oraz uczucie gorąca w jamie ustnej, a szczególnie na dłoniach i podeszwach stóp. Niekiedy u pacjentów może pojawić się uczucie zmęczenia. Istnieją również doniesienia o zmianach skórnych (ziarniaki, atopowe zapalenie skóry) pojawiających się u pacjentów.

#### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów i kosztów konsekwencji względem immunoterapii alergenowej podskórnej – Novo-Helisen Depot i techniką kosztów użyteczności względem leczenia objawowego.

Ograniczeniem analizy jest przyjęcie założenia o porównywalnej skuteczności wnioskowanej technologii i SCIT, pomimo braku badań RCT bezpośrednio porównujących te interwencje. Niepewnością obarczone jest również założenie o średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni alergologicznej.

Wg analityków Agencji do ograniczeń CUA należy nieuwzględnienie kosztów leczenia powikłań oraz uwzględnienie w parametrach dotyczących skuteczności danych z badania RCT dotyczącego populacji osób dorosłych z ANN i towarzyszącą astmą.

Ze względu na wątpliwości dotyczące kwalifikacji produktu Acarizax do nowej grupy limitowej, analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania własne uwzględniające włączenie produktu Acarizax do istniejącej grupy limitowej 214.1 Alergeny kurzu domowego.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W scenariuszu nowym analizy wpływu na budżet wnioskodawcy przyjęto, iż refundacja kosztów produktu leczniczego Acarizax będzie wiązać ze stopniowym przejściem rynku obecnie refundowane immunoterapii podskórnej oraz nier refundowanych produktów do immunoterapii podjęzykowej stosowanych w immunoterapii alergenami kurzu domowego.

Acarizax miałby być dostępny w aptece na receptę i dostępny dla pacjentów [redacted]  
Wnioskodawca zakłada utworzenie dla produktu Acarizax nowej grupy limitowej.

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, największy wpływ [redacted]

Ze względu na wyniki analizy klinicznej wskazujące na podobną skuteczność produktu leczniczego Acarizax i produktów stosowanych w immunoterapii podskórnej, analitycy Agencji przygotowali dodatkowy wariant oszacowań, zakładający włączenie ocenianej interwencji do istniejącej grupy limitowej, tj. 214.1. Alergeny kurzu domowego.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać brak uwzględnienia w scenariuszu podstawowym pacjentów niepodjęmujących dotychczas aktywnego leczenia, którzy zdecydują się na terapię ze względu na fakt pojawienia się na rynku refundowanej szczepionki podawanej doustnie. Należy również podkreślić niepewność oszacowań i założeń [redacted]

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania produktu Acarizax u młodzieży z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym – HAS 2019 (Francja) oraz ZIN 2017 (Niderlandy).

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych przedstawiono pozytywne stanowisko dotyczące finansowania produktu Acarizax. Wskazano na brak dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu z leczeniem standardowym stosowanym w ocenianej populacji (HAS 2019) oraz taką samą wartość terapeutyczną wynikającą ze stosowania produktu Acarizax oraz immunoterapii podskórnej (ZIN 2017). W rekomendacji ZIN 2017 podano też informację, iż proponowana cena produktu Acarizax jest taka sama, jak obecnie dostępnych leków podskórnych stosowanych w ocenianym wskazaniu i ich zastąpienie nie generuje dodatkowych kosztów.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. AKL zawiera opis problemu zdrowotnego, który w niepełny sposób uwzględnił przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W rozdziale 2.1.11.1 Liczebność populacji docelowej Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) nie przedstawiono żadnych danych, stąd przypuszczenie, iż dane przedstawione w analizie odnośnie epidemiologii alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym w populacji młodzieży nie są kompletne.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AKL jako komparator dodatkowy wskazano leczenie objawowe nie definiując, jakie leki i procedury wchodziły w skład takiej terapii. Tymczasem w Aneksie APD przedstawiono sposób i poziom finansowania wszystkich leków refundowanych stosowanych w alergicznym nieżycie nosa: kortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych. Natomiast w Analizie Ekonomicznej (AE) jako produkty stosowane w leczeniu objawowym przyjęto leki stosowane w badaniu MERIT: Desloratadine (produkt refundowany), Budesonide spray i Azelastine (produkty nierefundowane).</p> <p>Należy zauważyć, iż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT z 2016 r. ocena inkrementalnych korzyści powinna być dokonana przez porównanie wyników zdrowotnych i kosztów nowej interwencji z opcjonalnymi sposobami postępowania stosowanymi obecnie w populacji docelowej. W związku z powyższym niezbędne jest przeprowadzenie analizy dotyczącej najczęściej stosowanych technologii w analizowanym wskazaniu i przyjęcie ich jako komparatorów dla wnioskowanej terapii. Należy również podkreślić, iż zgodnie z Wytycznymi oraz dobrą praktyką HTA należy zachować zgodność komparatorów w analizie klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet.</p>	TAK/NIE	Nie przeprowadzono analizy dotyczącej najczęściej stosowanych technologii w analizowanym wskazaniu.
<p>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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> brak zgodności pomiędzy liczbą publikacji przed i po włączeniu w diagramie PRISMA</p>	TAK	Poprawiono
<p>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.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W AKL nie przedstawiono w formie tabelarycznej badań włączonych do analizy w ramieniu komparatora. Wprowadzono badania te zostały włączone do analizy dodatkowo, niemniej do badania Ulrich 2007 włączono również populację pediatryczną. Stąd zasadnym jest przedstawienie szczegółowej charakterystyki powyższego badania.</p> <p>Ponadto, ze względu na oparcie AKL wyłącznie na wynikach publikacji Matsuoka 2017, stanowiącej analizę post-hoc wyników uzyskanych w populacji pediatrycznej w badaniach P001 i Okubo 2016, zasadnym jest</p>	TAK	Uzupełniono



Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
szczegółowe przedstawienie metodologii powyższego badania w formie tabelarycznej.		
<p>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).</p> <p>Wyjaśnienie: W AKL nie przedstawiono w formie tabelarycznej wyników analizy Matsuoka 2017 dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia dni z zaostrzeniami nieżyty nosa lub dni z łagodnymi objawami. W związku z powyższym istnieje konieczność uzupełnienia analizy w tym zakresie.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>6. AE nie zawiera analizy podstawowej (§5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: obrona technika analityczna minimalizacji kosztów w analizie podstawowej, nie jest zgodna z Wytocznymi 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ponadto, wyników analiz nie przedstawiono w tabelach.</p> <p>CUA (analiza użyteczności kosztów) – w AE nie przedstawiono wyników analizy użyteczności kosztów w wersji papierowej. Tym samym w odniesieniu do tej analizy niespełnione są również pozostałe zapisy dotyczące wyników oszacowań przeprowadzonych w ramach analizy podstawowej, jak i analizy wrażliwości: §5 ust. 2 pkt 1-4, ust. 5, ust. 9 pkt 3, ust. 10 pkt 1 i 2, ust. 11 Rozporządzenia.</p> <p>Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął dane dotyczące struktury modelu, zużycia zasobów, dawkowania technologii wnioskowanej na podstawie danych z badania MERIT, podczas gdy wyniki tego badania nie odnoszą się do populacji wnioskowanej w wieku 12-17 lat, a ich zastosowanie opiera się jedynie na założeniu o podobnej skuteczności leku w populacjach w różnym wieku. Tym samym istnieje konieczność dostosowania danych wejściowych analizy do danych dotyczących populacji pediatrycznej.</p> <p>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.</p>	TAK/NIE	Uzupełniono, niemniej nie zmieniono analiz pod względem uwzględnienia kosztów transportu w perspektywie wspólnej, nie przedstawiono wariantów, w których produkt Acarizax włączony jest do istniejącej grupy limitowej 214.1, Alergeny kurzu domowego, a także nie przedstawiono innych założeń dotyczących skuteczności terapii, które oparte byłyby na wynikach populacji zbliżonej do analizowanej..
<p>7. AE zawiera 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, który nie został w pełni zaprezentowany (§5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono 2 badania. W przypadku badania Cox 2020 nie przedstawiono jego wyników ani danych bibliograficznych. W przypadku przeglądu Green 2017 odniesiono się jedynie do wartości użyteczności uwzględnionych w analizie. Nie przedstawiono natomiast wyników i wniosków z niego płynących.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>8. 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).</p>	TAK	Uzupełniono

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p><u>Wyjaśnienie:</u> 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 Wytocznymi 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.</p> <p>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.</p>		
<p>9. 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 ka kulacji, 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie CUA nie przedstawiono wszystkich danych wejściowych do analizy w tabeli m.in.: danych dotyczących użyteczności.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>10. Analiza podstawowa zawiera dokument elektroniczny, który nie umożliwia powtórzenia wszystkich ka kulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie ka kulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> CMA – wyniki w przekazanym modelu są niezgodne z wynikami w wersji papierowej analizy.</p> <p>CUA – brak jest możliwości oceny oszacowań w załączonym modelu w wersji elektronicznej ze względu na brak wyników w wersji papierowej analizy.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>11. 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.</p>	TAK	Uwzględniono
<p>12. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie CUA pominięto ważny parametr odnoszący się do braku różnic w użyteczności analizowanych terapii.</p>	NIE	Przetestowano inne poziomy użyteczności.
<p>13. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla przyjęcia danych epidemiologicznych na podstawie publikacji Samoliński z 2009 r., bez uwzględnienia danych z publikacji bardziej aktualnej Samoliński 2014 r. lub wartości średnich z dostępnych publikacji.</p>	TAK	Wyjaśniono
<p>14. AWB nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§6 ust. 1 pkt 1 lit. b Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Przedstawione przez wnioskodawcę oszacowania dotyczą populacji w wieku powyżej 18 r.ż., która nie jest zgodna z populacją docelową, wskazaną we wniosku.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>15. Niespełnienie §6 ust. 1 pkt 1 lit. c, pkt 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10 oraz ust. 4 Rozporządzenia</p>	TAK	Uzupełniono

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>16. 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.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> 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.</p> <p>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.</p>	NIE	<p>Analizy uwzględniają koszty transportu w perspektywie wspólnej. Nie przedstawiono wariantów, w których produkt Acarizax włączony jest do istniejącej grupy limitowej 214.1, Alergeny kurzu domowego.</p>
<p>17. 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).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy, jednak czas trwania terapii produktem Acarizax szacuje się na co najmniej 3 lata, co przemawia za zasadnością przeprowadzenia analizy w tym horyzoncie czasowym.</p>	TAK	<p>W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki w 3-letnim horyzoncie czasowym.</p>
<p>18. W ramach AR niespełnienie §7 ust. 1 pkt 1, 4 Rozporządzenia</p>	TAK	Uzupełniono
<p>19. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§8 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach wyszukiwania analiz ekonomicznych w AE wskazano, iż oprócz publikacji Green 2017 zidentyfikowano również badanie Cox 2020, nie podano jednak szczegółowych danych bibliograficznych pozwalających na zidentyfikowanie publikacji.</p>	TAK	Uzupełniono

### 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

#### Analiza problemu decyzyjnego:

- nie przeprowadzono analizy dotyczącej najczęściej stosowanych technologii w analizowanym wskazaniu, w celu przyjęcia ich jako komparatorów dla wnioskowanej terapii. Jak również nie zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet.

#### Analiza kliniczna:

- nie zdefiniowano, jakie leki i procedury wchodzi w skład leczenia objawowego (przyjętego za komparator dodatkowy).

#### Analiza ekonomiczna:

- w ramach analizy CUA nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości i nie przedstawiono argumentacji dla jej pominięcia.

#### Analiza wpływu na budżet:

- w AWB nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku;
- oszacowania populacji docelowej uwzględnione w wariancie podstawowym obarczone są dużą niepewnością, ze względu na brak uwzględnienia pacjentów dotychczas nieleczonych, którzy nie akceptują SCIT oraz nie stosują SLIT z uwagi na wysokie koszty;
- zakres przejścia rynku przez Acarizax bazując na prognozie wnioskodawcy. Nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętego poziomu udziałów. Powyższy parametr nie był również testowany w ramach analizy wrażliwości.
- AWB nie uwzględnia wpływu refundacji produktu Acarizax na refundowane produkty stosowane objawowo, które zostały uwzględnione jako komparator dodatkowy w AKL i AE. W związku tym, nie spełniono zaleceń wytycznych HTA w zakresie spójności doboru komparatorów w poszczególnych analizach.

## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Badanie P001 (publikacja Nolte 2016)	Nolte H., Bernstein D. I., Nelson H. S., Kleine Tebbe J., Sussman G. L., Seitzberg D., Rehm D., Kaur A., Li Z., Lu S., Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2016, 138(6), 1631-1638, <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.044">http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.044</a>
Badanie JapicCTI nr 121848 (publikacja Okubo 2016)	Okubo K., Masuyama K., Imai T., Okamiya K., Stage B. S., Seitzberg D., Konno A. K., Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis, <i>American Academy of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> , 2016, <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.043">http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.043</a>
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, <i>Pediatric Allergy and Immunology</i> , 2017, 28, 661-667, DOI: 10.1111/pai.12747
Badanie P008 (publikacja Maloney 2016)	Maloney J., Prenner B. M., Bernstein D. I., Lu S., Gawch k S., Berman G., Kaur A., Li Z., Nolte H., Safety of house dust mite sublingual immunotherapy standardized quality tablet in children allergic to house dust mites, <i>ARals of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> , 2016, 116, 59-65, <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.024">http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2015.10.024</a>
Bernstein 2018	Bernstein D., Kleine-Tebbe J., Nelson H., Bardelas J., Sussman G., Lu S., Rehm D., Fogh B., Nolte H., SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet subgroup efficacy and local application site reaction duration, 2018, <i>American College of Allergy, Asthma &amp; Immunology</i> , <a href="https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.04.007">https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.04.007</a>
Ullrich 2007	Ullrich D., Thum-Oltmer S., Mussler S., Jaeschke B., Efektywna immunoterapia swoista (SCIT) niemodyf kowanymi preparatami semi-depot pyłków i roztoczy: wyniki postmarketingowego badania bezpieczeństwa, <i>Alergologia współczesna</i> , 2007, 2 (20), 18-22, na podstawie Ullrich D., Thum-Oltmer S., Mussler S., Jaeschke B., Succsesfull specific subcutaneous immunotherapy (SCIT) with nonmodified semi-depot pollen and mite preparation, <i>Allergo Journal</i> , 2007, 16, 193-198.
Badanie MERIT (publikacja Demoly 2016)	Demoly P., Emminger W., Rehm D., Bacer V., Tommerup L., Klein-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, 137(2):444-451, DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.036
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
EAACI 2017	Roberts G., Pfaar O., Akdis C. et al., EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis, <i>Allergy</i> , 2018, 73(4), 765-798.
AAO 2015	Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al, Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis, <i>Otolaryngology–Head and Neck Surgery</i> , 2015, Vol. 152(1S) S1–S43
ARIA 2019	Bousquet J, Schüemann HJ, Togias A, et al., Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence, <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2019
BSACI 2017	Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al., BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007), <i>Clin Exp Allergy</i> . 2017;47:856–889
PTA 2018_1	Kowalski ML, Wskazania do immunoterapii alergenowej – algorytm kwalif kacji, <i>Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology</i> 2018; 5, 3: 129–132
PTA 2018_2	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
PTA 2019	Samolinski B, Krzych-Falta E, Piekarska B et al., ARIA 2019 – zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa – Polska, <i>Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology</i> 2019; 6, 4: 111–126
HAS 2019	Haute Autorité de santé, Commission de la Transparence, Acarizax, November, 2018. <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/acarizax_eit_summary_ct16945.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/acarizax_eit_summary_ct16945.pdf</a>
ZIN 2017	Zorginstituut Nederland. Acarizax, 26.06.2017. <a href="https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2017/06/26/acarizax-in-cases-of-allergic-rhinitis-due-to-house-dust-mite">https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2017/06/26/acarizax-in-cases-of-allergic-rhinitis-due-to-house-dust-mite</a>
Pozostałe publikacje	

---

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, Immunol Allergy Clin North Am. 2020 Feb;40(1):69-85.
Green 2017	Green W., Kleine-Tebbe J., Klimek L., Hahn-Pedersen J., Andreassen 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.
ChPL Acarizax	ChPL Acarizax, <a href="https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33016">https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33016</a>



## 15. Załączniki

- Załącznik 1. ██████████, Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza problemu decyzyjnego, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020 (aktualizacja)
- Załącznik 2. ██████████, Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza kliniczna, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020 (aktualizacja)
- Załącznik 3. ██████████, Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza ekonomiczna, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020 (aktualizacja)
- Załącznik 4. ██████████, Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza wpływu na budżet, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020 (aktualizacja)
- Załącznik 5. ██████████, Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, Analiza racjonalizacyjna, HeathQuest Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Warszawa, 2020 (aktualizacja)
- Załącznik 6. ██████████, Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) 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