

**Acarizax<sup>®</sup> w leczeniu dorosłych chorych  
z alergicznym nieżytem nosa lub astmą  
oskrzelową z towarzyszącym alergicznym  
nieżytem nosa wywołanymi przez kurz  
domowy**

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

**Niniejsza analiza ekonomiczna została oparta na analizie ekonomicznej:**

- „Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego”, Kraków 2017;
- „Acarizax® (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u której rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy”, Warszawa 2020.

**Autorzy**



**Dane kontaktowe**

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

**Konflikt interesów**

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

**Zamawiający**

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

# Spis treści

Spis treści .....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	5
Streszczenie .....	6
Słowa kluczowe .....	13
<b>1 Cel raportu.....</b>	<b>14</b>
<b>2 Wprowadzenie .....</b>	<b>18</b>
<b>3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności .....</b>	<b>21</b>
<b>4 Perspektywa i horyzont czasowy .....</b>	<b>23</b>
<b>5 Strategia i technika analityczna.....</b>	<b>25</b>
<b>6 Metody .....</b>	<b>27</b>
6.1 Acarizax® vs Novo-Helisen Depot®: opis modelu CMA.....	27
6.1.1 Założenia CMA.....	27
6.1.2 Analizowane koszty.....	30
6.1.2.1 Koszty produktu leczniczego Acarizax® .....	30
6.1.2.2 Koszty preparatu Novo-Helisen Depot® .....	31
6.1.2.3 Koszty wizyt ambulatoryjnych.....	37
6.1.2.4 Koszty transportu z perspektywy pacjenta .....	38
6.1.2.5 Koszty utraconej produktywności .....	39
6.1.3 Użyteczności.....	41
6.1.4 Współczynnik <i>compliance</i> .....	41
6.1.5 Dyskontowanie .....	42
6.1.6 Zestawienie parametrów wejściowych w modelu w analizie podstawowej .....	42
6.1.7 Analiza wrażliwości.....	43
6.1.8 Analiza progowa .....	44
6.1.9 Walidacja .....	45
6.2 Acarizax® vs leczenie objawowe: opis modelu CUA.....	45
6.2.1 Struktura modelu .....	46
6.2.2 Skuteczność kliniczna .....	48
6.2.3 Analizowane koszty.....	52
6.2.3.1 Koszty leczenia objawowego .....	52
6.2.3.2 Koszty wizyt .....	54
6.2.4 Użyteczności.....	55
6.2.5 Współczynnik <i>compliance</i> .....	58
6.2.6 Dyskontowanie .....	58
6.2.7 Dane wejściowe do modelu CUA w analizie podstawowej .....	59
6.2.8 Analiza wrażliwości.....	59

6.2.9	Analiza progowa .....	62
6.2.10	Walidacja modelu .....	62
6.3	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax®.....	62
6.4	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności.....	68
<b>7</b>	<b>Wyniki CMA .....</b>	<b>71</b>
7.1	Wyniki analizy z RSS .....	71
7.1.1	Analiza podstawowa.....	71
7.1.2	Analiza wrażliwości.....	72
7.1.3	Analiza progowa .....	73
7.1.4	Analiza konsekwencji kosztów.....	74
7.2	Wyniki analizy bez RSS .....	76
7.2.1	Analiza podstawowa.....	76
7.2.2	Analiza wrażliwości.....	76
7.2.3	Analiza progowa .....	78
7.2.4	Analiza konsekwencji kosztów.....	79
<b>8</b>	<b>Wyniki CUA .....</b>	<b>81</b>
8.1	Wyniki analizy z RSS .....	81
8.1.1	Analiza podstawowa.....	81
8.1.1.1	Alergiczny nieżyt nosa .....	81
8.1.1.2	Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa .....	82
8.1.2	Analiza wrażliwości.....	83
8.1.2.1	Alergiczny nieżyt nosa .....	83
8.1.2.2	Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa .....	84
8.1.3	Analiza progowa .....	85
8.1.3.1	Alergiczny nieżyt nosa .....	85
8.1.3.2	Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa .....	87
8.2	Wyniki analizy bez RSS .....	88
8.2.1	Analiza podstawowa.....	88
8.2.1.1	Alergiczny nieżyt nosa .....	88
8.2.1.2	Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa .....	89
8.2.2	Analiza wrażliwości.....	90
8.2.2.1	Alergiczny nieżyt nosa .....	90
8.2.2.2	Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa .....	91
8.2.3	Analiza progowa .....	92
8.2.3.1	Alergiczny nieżyt nosa .....	92
8.2.3.2	Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa .....	94
<b>9</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>96</b>
<b>10</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>101</b>
<b>11</b>	<b>Wyniki końcowe .....</b>	<b>106</b>

<b>12</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>111</b>
<b>13</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>115</b>
13.1	Przeгляд systematyczny analiz ekonomicznych .....	115
13.2	Przeгляд systematyczny użyteczności.....	121
13.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	125
	<b>Spis rysunków .....</b>	<b>129</b>
	<b>Spis tabel.....</b>	<b>130</b>
	<b>Bibliografia.....</b>	<b>133</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>95%CI</b>	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>AA</b>	astma alergiczna
<b>AIT</b>	immunoterapia alergenowa (ang. <i>allergen immunotherapy</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ANN/ AR</b>	alergiczny nieżyt nosa (ang. <i>allergic rhinitis</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence intervals</i> )
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost-minimization analysis</i> )
<b>CUA</b>	analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost-utility analysis</i> )
<b>HDM</b>	roztocze kurzu domowego (ang. <i>house dust mite</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICS</b>	wziewne kortykosteroidy (ang. <i>inhaled corticosteroids</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>incremental costs-utility ratio</i> )
<b>MZ</b>	Minister Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PICO</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> )
<b>POZ</b>	Podstawowa Opieka Lekarska
<b>PLN</b>	polski złoty
<b>QALY</b>	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i> )
<b>SA</b>	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i> )
<b>SABA</b>	krótko działające B2-mimetyki (ang. <i>short acting beta agonists</i> )
<b>SCIT</b>	immunoterapia podskórna (ang. <i>subcutaneous immunotherapy</i> )
<b>SLIT</b>	immunoterapia podjęzykowa (ang. <i>sublingual immunotherapy</i> )
<b>SQ</b>	metoda standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów oraz złożoności wyciągu alergenowego
<b>SQ-HDM</b>	jednostka produktu Acarizax®
<b>TCRS</b>	nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa łącznie (ang. <i>total combined rhinitis score</i> )
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane

## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) u dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa (ANN) spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
- astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® w populacji osób dorosłych jest zgodne z ChPL i jest zbieżne z wnioskowanym wskazaniem z 2017 roku (Zlecenie nr 57/2017). Zaktualizowany raport HTA przeprowadzono, w związku ze zmianą okoliczności dotyczących zarówno kwestii klinicznych (patrz Analiza problemu decyzyjnego i Analiza kliniczna), jak i ekonomicznych (nowe dane sprzedażowe w odniesieniu do immunoterapii alergenowej skutkujące zmianą wielkości prognozowanej populacji patrz Analiza wpływu na budżet). Do kwestii ekonomicznych należą:

- Objęcie refundacją produktu Acarizax® u młodzieży w alergicznym nieżycie nosa (ANN).

Od 1 lipca 2023 r. produkt leczniczy Acarizax® refundowany jest w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E). **Rozszerzenie refundacji produktu leczniczego Acarizax® pozwoliłoby zatem na kontynuację kilkuletniej terapii chorym z ANN, którzy rozpoczęli ją w wieku 16-17 lat. Wzrost sprzedaży w kolejnych miesiącach od wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Acarizax® w ANN w populacji młodzieży** (zgodnie z Komunikatami DGL w lipcu sprzedanych zostało 374 opakowań leku a w grudniu już 1752; łącznie w okresie lipiec-grudzień 2023 sprzedanych zostało 6382 opakowań) **wskazuje na wzrost doświadczenia lekarzy i pacjentów z tym produktem leczniczym i bezpieczeństwo jego stosowania.**

- Zmiana otoczenia refundacyjnego w populacji dorosłych z ANN ± astmą, tj. dostępu do leków odczulających.

Obecnie nie jest już refundowany preparat Phostal®. Ponadto od września 2023 r. refundacją został objęty kolejny preparat Novo-Helisen Depot® (EAN 05909991047061).

- Zmieniona oferta Wnioskodawcy dotycząca proponowanej ceny produktu leczniczego Acarizax®, a tym samym zmiana skutków ekonomicznych w prowadzenia finansowania produktu Acarizax®.

Ze względu na nowe warunki cenowe przedstawione nową analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet, z uwzględnieniem zmiany części założeń (na konserwatywne) w porównaniu z poprzednimi analizami (Zlecenie nr 57/2017).

Komparatorami dla produktu leczniczego Acarizax® jest:

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

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

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

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

Obecnie Acarizax® finansowany jest jedynie w leczeniu młodzieży (osoby w wieku 12-17 lat) z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E) (Obwieszczenie MZ). Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania produktu Acarizax® w ramach istniejącej grupy limitowej 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego w ramach katalogu A1.

### **Strategia analityczna**

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

Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany i refundowany w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości. Wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą na podstawie



dostępnych danych nie jest możliwe, w związku z czym mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną **przyjęto zbliżoną skuteczność SLIT (immunoterapia podjęzykowa) oraz SCIT (immunoterapia podskórna) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa oraz astmy oskrzelowej z towarzyszącym ANN.** W związku z tym konserwatywnie zastosowano analizę minimalizacji kosztów dla tego porównania. Ponadto dodatkowo przedstawiono analizę kosztów konsekwencji.

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

### Struktura i parametry analizy



W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, perspektywę wspólną NFZ i pacjenta (w ramach analizy podstawowej) oraz perspektywę społeczną mając na uwadze, że podanie preparatu Novo-Helisen Depot® w trybie ambulatoryjnym powoduje konieczność opuszczenia części dnia pracy (w ramach analizy wrażliwości).

W ramach analizy podstawowej przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

W analizie uwzględniono koszty leczenia (produktem leczniczym Acarizax® i preparatem Novo-Helisen Depot®, koszty wizyt ambulatoryjnych oraz koszty transportu pacjenta do poradni (perspektywa wspólna NFZ i pacjenta). W ramach wariantu analizy wrażliwości - perspektywa społeczna - uwzględniono dodatkowo koszty utraconej produktywności. Podczas szacowania kosztów korzystano z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ (koszty wizyt ambulatoryjnych), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszty preparatu Novo-Helisen Depot®; przyjęto ceny Novo-Helisen Depot® z uwzględnieniem podstawy limitu jak w obecnym Obwieszczeniu MZ, ale w ramach scenariusza analizy wrażliwości przyjęto ceny z uwzględnieniem podstawy limitu jak w poprzednim Obwieszczeniu MZ w związku z tym, że limit ten znowu może się zmienić w kolejnym Obwieszczeniu), danych Głównego Urzędu Statystycznego (średni koszt pracy za 1 godzinę) oraz danych literaturowych (koszt za 1 km przebiegu) - dane wykorzystane w ramach analizy z perspektywy wspólnej.

W analizie kosztów-użyteczności (analiza uzupełniająca), wykorzystano 2 modele ekonomiczne udostępnione przez Wnioskodawcę – osobny dla astmy i osobny dla ANN. Modele te są skoroszytami kalkulacyjnymi wykonanymi w oprogramowaniu Microsoft Excel. W modelach uwzględniono koszty leczenia produktem Acarizax® oraz koszty leczenia objawowego.

W modelu ekonomicznym dla ANN wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania MERIT (MT-06, Demoly 2016). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztocznymi kurzu domowego (HDM), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w porównaniu z leczeniem objawowym (placebo). W przypadku populacji chorych z astmą (i ANN) wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania MITRA (MT-04, Virchow 2016). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z astmą alergiczną wywołaną HDM, słabo kontrolowaną przez wziewne kortykosteroidy lub leczenie skojarzone i z alergicznym nieżytem nosa wywołanym HDM.

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

W analizie uwzględniono koszty leczenia produktem leczniczym Acarizax® oraz koszty leczenia objawowego i koszty wizyt ambulatoryjnych. Podczas szacowania kosztów korzystano z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ (koszty wizyt ambulatoryjnych), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (koszt refundowanych preparatów stosowanych w leczeniu objawowym) oraz Indeksu leków Medycyny Praktycznej (koszt preparatów nierefundowanych stosowanych w leczeniu objawowym).

Wszystkie analizy przeprowadzono w 4 wariantach, w których oprócz perspektywy (NFZ albo wspólnej NFZ i pacjenta) uwzględniono proponowany przez Wnioskodawcę RSS.

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

## **Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania doustnego preparatu Acarizax®, z preparatem Novo-Helisen Depot® po dawanym w iniekcjach.**

### **Analiza z RSS**

#### Analiza z perspektywa NFZ

- Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe o ██████████ wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot®.
- Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od ██████████ (zmiana podstawy limitu dla Novo-Helisen Depot®) do ██████████ (wydłużenie czasu leczenia AIT do 5 lat).

██████████ W przypadku zmiany podstawy limitu dla Novo-Helisen Depot® stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® ██████████

#### Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe o ██████████ wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot®.
- Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od ██████████ (wygenerowano oszczędności przy

przyjęciu maksymalnej odległości miejsca zamieszkania od poradni) do [REDACTED]  
(pominięcie kosztów transportu do poradni).

[REDACTED] W przypadku zmiany podstawy limitu dla Novo-Helisen Depot® stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® o [REDACTED]

#### Analiza z perspektywy społecznej

[REDACTED] **Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności) wygenerowało oszczędności.** Spowodowało zmniejszenie kosztu inkrementalnego w stosunku do perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz wzrost opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® (**wynik na poziomie [REDACTED]**

**Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania dla porównania doustnego preparatu Acarizax® z leczeniem objawowym alergicznego nieżytku nosa.**

#### Analiza z RSS

##### Analiza z perspektywa NFZ

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,36 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [REDACTED] – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED] (minimalna wartość użyteczności dla leczenia objawowego) do [REDACTED] (3-letni horyzont czasowy). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 308 PLN/QALY, wskazując na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

##### Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,36 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [REDACTED] – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED] (minimalna wartość użyteczności dla leczenia objawowego) do [REDACTED] (3-letni horyzont czasowy). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 308 PLN/QALY, wskazując na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

## Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania dla porównania doustnego preparatu Acarizax® z leczeniem objawowym astmy.

### Analiza z RSS

#### Analiza z perspektywa NFZ

- Dodatkowe koszty na poziomie ██████████ dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,36 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie ██████████ – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od ██████████ (7,5% wzrost użyteczności w ramieniu Acarizax® zamiast 5% jak w BC) do ██████████ (3-letni horyzont czasowy). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 308 PLN/QALY, wskazując na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

#### Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Dodatkowe koszty na poziomie ██████████ dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,36 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie ██████████ – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od ██████████ (7,5% wzrost użyteczności w ramieniu Acarizax® zamiast 5% jak w BC) do ██████████ (3-letni horyzont czasowy). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 308 PLN/QALY, wskazując na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

### Wnioski

Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® wiąże się z dodatkowymi bezpośrednimi wydatkami dla płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym związanymi z zakupem leku. Jednocześnie, stosowanie analizowanej interwencji związane jest z mniejszymi kosztami wizyt ambulatoryjnych (perspektywa płatnika publicznego), mniejszymi kosztami transportu do poradni (perspektywa wspólna), a także mniejszymi kosztami utraconej produktywności związanymi z łącznym czasem związanym z wizytą u specjalisty (perspektywa społeczna). **Tym samym wyniki z perspektywy społecznej wskazują na przewagę ekonomiczną, tj. oszczędności w związku ze stosowaniem Acarizax®.**

**Perspektywa społeczna jest najszersza, uwzględnia bowiem nie tylko koszty bezpośrednie związane z zakupem leków i wizytami u specjalisty, ale również koszty istotne z perspektywy chorego (transport do poradni) oraz koszty pośrednie, tj. koszty**

utraconej produktywności pacjentów. Perspektywa społeczna pozwala więc na rzeczywistą i wielowymiarową ekonomiczną ocenę wartości preparatu Acarizax®.

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

SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych. Ponadto korzyść formy podania SLIT zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020).

Produkt leczniczy Acarizax® (+ leczenie objawowe), stosowany u chorych z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa lub z astmą oskrzelową z towarzyszącym AR wywołanymi przez roztocza kurzu domowego, przynosi choremu korzyść w postaci wydłużenia życia o ponad 0,36 roku w pełnym zdrowiu (dla obu populacji). Wyniki analiz wskazują na kosztową-efektywność produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym (placebo) w analizowanej populacji chorych, przy znacznie niższym wskaźniku ICUR niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce – wyniki analizy ekonomicznej znajdują się poniżej 1-krotności PKB *per capita*.

## Słowa kluczowe

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

# 1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego (produkt leczniczy Acarizax®) u dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa (ANN/ AR, ang. *allergic rhinitis*) spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
- astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® w populacji osób dorosłych jest zgodne z ChPL i jest zbieżne z wnioskowanym wskazaniem z 2017 roku (Zlecenie nr 57/2017). Zaktualizowany raport HTA przeprowadzono, w związku ze zmianą okoliczności dotyczących zarówno kwestii klinicznych (patrz Analiza problemu decyzyjnego i Analiza kliniczna), jak i ekonomicznych (nowe dane sprzedażowe w odniesieniu do immunoterapii alergenowej skutkujące zmianą wielkości prognozowanej populacji patrz Analiza wpływu na budżet). Do kwestii ekonomicznych należą:

- Objęcie refundacją produktu Acarizax® u młodzieży w alergicznym nieżycie nosa (ANN).

Od 1 lipca 2023 r. produkt leczniczy Acarizax® refundowany jest w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E). **Rozszerzenie refundacji produktu leczniczego Acarizax® pozwoliłoby zatem na kontynuację kilkuletniej terapii chorym z ANN, którzy rozpoczęli ją w wieku 16-17 lat. Wzrost sprzedaży w kolejnych miesiącach od wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Acarizax® w ANN w populacji młodzieży (zgodnie z Komunikatami DGL w lipcu sprzedanych zostało 374 opakowań leku a w grudniu już 1752; łącznie w okresie lipiec-grudzień 2023 sprzedanych zostało 6382 opakowań) wskazuje na wzrost doświadczenia lekarzy i pacjentów z tym produktem leczniczym i bezpieczeństwo jego stosowania.**

- Zmiana otoczenia refundacyjnego w populacji dorosłych z ANN ± astmą, tj. dostępu do leków odczulających.

Obecnie nie jest już refundowany preparat Phostal®. Ponadto od września 2023 r. refundacją został objęty kolejny preparat Novo-Helisen Depot® (EAN 05909991047061).

- Zmieniona oferta Wnioskodawcy dotycząca proponowanej ceny produktu leczniczego Acarizax®, a tym samym zmiana skutków ekonomicznych w prowadzenia finansowania produktu Acarizax®.

Ze względu na nowe warunki cenowe przedstawione nową analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet, z uwzględnieniem zmiany części założeń (na konserwatywne) w porównaniu z poprzednimi analizami (Zlecenie nr 57/2017).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna.

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

W Polsce, zarówno w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, jak i alergicznej astmy oskrzelowej, wywołanych roztocznymi kurzu domowego refundowany jest preparat Novo-Helisen Depot®, zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides farinae* i *Dermatophagoides pteronyssinus* (pojedynczo lub jako mieszanka alergenów), stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT).<sup>1</sup>

Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa lub astmy oskrzelowej z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy oraz obecną praktykę kliniczną i terapię refundowane w Polsce, uznano, że odpowiednimi komparatorami dla standaryzowanego wyciągu alergenowego 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) w niniejszej analizie będą: preparat Novo-Helisen Depot®, zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego, stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy), analogicznie jak we wcześniejszych zleceniach dla produktu leczniczego Acarizax® (patrz Zlecenie nr 57/2017 i 108/2020).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: Analiza problemu decyzyjnego).

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

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*) w związku z tym, iż w analizie klinicznej (patrz Analiza kliniczna) założono co najmniej porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Acarizax® w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot® (szczegółowy opis; patrz rozdz. 2).

---

<sup>1</sup> W astmie stosowane jest również leczenie biologiczne, jednakże leki biologiczne w ciężkiej astmie i AIT w chorobach alergicznych są ukierunkowane na dwie różne populacje (ARIA 2019b), a leczenie biologiczne refundowane w Polsce nie dotyczy wnioskowanej populacji (Obwieszczenie MZ).



Zgodnie z Analizą Weryfikacyjną (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017, AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2020) dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z leczeniem objawowym AR / astmy+AR zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) w związku z tym, iż wyniki analizy klinicznej (patrz: Analiza kliniczna) wskazują na przewagę skuteczności stosowania produktu Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z placebo (+ leczenie objawowe).

**Tab. 1. Schemat PCO przyjęty w analizie.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: <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>
Interwencja (I)	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> , zawierający 12 SQ-HDM w liofilizacie podjęzykowym.
Komparator główny (C1)	w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA): Novo-Helisen Depot®, preparat zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides farinae</i> i <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> (pojedynczo lub jako mieszanka alergenów)
Komparator dodatkowy (C2)	w ramach analizy kosztów-użyteczności (CUA) - analiza dodatkowa: leczenie objawowe alergicznego nieżytu nosa/ astmy
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ),</li> <li>• perspektywa wspólna NFZ i pacjenta,</li> <li>• perspektywa społeczna (tylko CMA; analiza wrażliwości)</li> </ul>
Horyzont czasowy	Analiza minimalizacji kosztów: 3 lata Analiza kosztów użyteczności: 5 lat
Parametry	Analiza minimalizacji kosztów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• koszty nabycia produktu leczniczego Acarizax® (dane Whioskodawcy) i preparatu Novo-Helisen Depot® (Obwieszczenie MZ), koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty transportu, koszty utraconej produktywności (analiza wrażliwości),</li> <li>• liczba wizyt ambulatoryjnych w leczeniu SLIT (założenie),</li> <li>• liczba wizyt ambulatoryjnych w leczeniu SCIT (założenie na podstawie ChPL),</li> <li>• <i>compliance</i> dla SLIT i SCIT (założenie),</li> <li>• średni czas dojazdu do i z poradni (założenie),</li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia odległość poradni od miejsca zamieszkania (założenie)</li> </ul> <p>Analiza kosztów-żyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• koszty nabycia produktu leczniczego Acarizax® (dane Wnioskodawcy), koszty leczenia objawowego AR, astmy,</li> <li>• użyteczności stanów zdrowia w leczeniu alergicznego nieżytu nosa / astmy z towarzyszącym ANN wywołanych przez roztozca kurzu domowego produktem leczniczym Acarizax® (z leczeniem objawowym) oraz w leczeniu objawowym (badanie MERIT/ badanie MITRA),</li> <li>• roczny wskaźnik wzrostu użyteczności (2 i 3 rok AIT oraz leczenie objawowe, roczny wskaźnik użyteczności po zakończeniu terapii, w 2 pierwszych latach; Green 2017, Green 2019)</li> </ul>
Wyniki (0)	<p>Analiza minimalizacji kosztów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• różnica kosztów stosowania produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot®,</li> <li>• progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Acarizax®</li> </ul> <p>Analiza kosztów-żyteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności dla produktu leczniczego Acarizax® vs leczenie objawowe,</li> <li>• progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Acarizax®</li> </ul>

## 2 Wprowadzenie

Alergiczny nieżyt nosa (ANN/ AR, ang. *allergic rhinitis*, ICD-10 J30.3) to zespół objawów klinicznych, wywołanych przez reakcję zapalną błony śluzowej nosa, najczęściej zależną od immunoglobuliny E (IgE). Przyczyną reakcji zapalnej jest głównie działanie alergenów środowiskowych. Proces zapalny charakteryzuje się obecnością wielu komórek zapalnych w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej (Brzoźnowski 2009, Emeryk 2012). Alergiczny nieżyt nosa można podzielić wg kryterium częstości występowania na okresowy lub przewlekły AR oraz ze względu na nasilenie objawów na łagodny oraz umiarkowany lub ciężki AR (Formal 2015, Szczeklik 2022).

Główne objawy alergicznego nieżytu nosa zgłaszane w wywiadzie przez pacjenta to wyciek wodnistej wydzieliny z nosa (częściej w sezonowym/okresowym alergicznym nieżycie nosa); kichanie, często napadowe; zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina (częściej w całorocznym/przewlekłym AR); sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, co może być przyczyną przewlekłego kaszlu; świąd nosa, często także spojówek, uszu, podniebienia lub gardła; niekiedy upośledzenie lub utrata węchu; niekiedy objawy ogólnoustrojowe takie jak niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, światłowstręt, zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, obniżenie nastroju, suchość błony śluzowej jamy ustnej. Przewaga wodnistej wydzieliny z nosa i kichanie sugeruje sezonowy/okresowy AR, natomiast zatkanie nosa przewlekły AR (Szczeklik 2022).

Astma jest heterogenną chorobą zwykle charakteryzującą się przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Cechuje się występowaniem takich objawów jak świszczący oddech, duszność, uczucie ściskania w klatce piersiowej i kaszel, o zmiennej częstości i nasileniu, związanych z różnego stopnia utrudnieniem wydechowego przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Objawy astmy mają charakter napadowy i zmienne nasilenie, często ustępują samoistnie lub pod wpływem leczenia, a poza epizodami napadów i zaostrzeń mogą nie występować, niekiedy przez dłuższy czas (Szczeklik 2022).

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

Astma jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób układu oddechowego (Szczeklik 2022) i w ogóle jedną z najczęstszych chorób niezakaźnych na świecie (García-Marcos 2023). Szacuje się, że choruje na nią ok. 340 mln osób na świecie. Chorobowość w dorosłej populacji wynosi 1-18% (w Polsce 5,4%), aczkolwiek istnieją znaczne różnice między poszczególnymi krajami. Częściej chorują kobiety, w szczególności dotyczy to osób dorosłych (Szczeklik 2022). Liczba przypadków astmy znacznie wzrosła w ostatnich 25 latach (Mattiuzzi 2019). W 2017 r. raportowano 495 tys. zgonów z powodu astmy (Viegi 2020).

W badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) objawy alergicznego nieżytu nosa w badaniu ankietowym zgłaszało 22,5% ankietowanych. Częstość występowania objawów AR u dorosłych była równa 21,0%. W badaniu ambulatoryjnym AR zdiagnozowano u 28,9% pacjentów (30,6% w populacji dorosłych), w tym przewlekły AR u 52,3% pacjentów (Samoliński 2009). Z kolei astmę rozpoznawano z częstością 11% u dzieci (zarówno w wieku 6-7 lat, jak i 13-14 lat) i 9% u dorosłych (Samoliński 2014).

Zgodnie z badaniem ECAP około 30% pacjentów dorosłych z alergicznym nieżytem nosa podejmuje aktywne leczenie (Rapiejko 2014).

Zgodnie z badaniem ankietowym przeprowadzonym wśród 1482 pacjentów (w wieku powyżej 12 lat) oraz 415 lekarzy odsetek chorych z postacią przewlekłą całorocznego alergicznego nieżyty nosa wynosi 46,3% (postać przewlekła zdefiniowana jako występowanie objawów/symptomów choroby przez więcej niż 4 dni w tygodniu lub dłużej niż 4 kolejne tygodnie), a odsetek chorych z umiarkowanym lub ciężkim całorocznym AR – 73,9% (Canonica 2007).

Zgodnie z badaniem ECAP ok. 6,5% chorych dorosłych podejmuje się immunoterapii (Emeryk 2016).

Opcje leczenia w przypadku alergicznych chorób oddechowych obejmują: leczenie niefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2022).

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

Astmy nie można wyleczyć, ale prawidłowe leczenie na ogół pozwala uzyskać kontrolę choroby. Do celów leczenia należą: osiągnięcie i utrzymanie kontroli objawów i normalnej aktywności życiowej (w tym zdolności podejmowania wysiłku) oraz zminimalizowanie ryzyka zaostrzeń, utrwalonej obturacji oskrzeli i skutków niepożądanych leczenia (Intema astma, Szczeklik 2022).

**Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżyt nosa jest immunoterapia swoista** (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). Obecnie immunoterapia alergenowa (AIT) alergenem swoistym jest jedyną metodą leczenia chorób o podłożu alergicznym (IgE-zależnych) (Jutel 2018).

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

Produkt leczniczy **Acarizax®** to standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae* (mieszanina 1:1), zawierający 12 SQ-HDM (jednostka produktu **Acarizax®**) w liofilizacie doustnym. Należy oczekiwać, iż początek działania klinicznego wystąpi po 8-14 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej (ChPL **Acarizax**). Produkt **Acarizax®** jest pierwszym produktem leczniczym w formie tabletek zarejestrowanym w doustnym leczeniu chorób oddechowych związanych z HDM.

Produkt leczniczy **Acarizax®** był oceniany wcześniej przez AOTMiT i obecnie refundowany jest w leczeniu młodzieży (w wieku 12-17 lat) z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków

łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E; Obwieszczenie MZ), pomimo iż we wniosku dla młodzieży część dowodów pochodziła z populacji osób dorosłych w związku z mniejszą dostępnością danych dla młodszych chorych.

Efekt kliniczny produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości badaniach, tj. podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (patrz Analiza kliniczna). Warto zaznaczyć, że w badaniach włączonych do analizy klinicznej immunoterapia stosowana była jako *add-on* do swobodnie dostępnego leczenia objawowego. Wyniki opracowane na podstawie tych badań wskazują więc nie tylko na większą skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do placebo, ale również **na brak możliwości uzyskania podczas leczenia objawowego (komparator dodatkowy) takich efektów zdrowotnych, jak przy immunoterapii podjęzykowej.**

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (patrz Analiza kliniczna), produkt Acarizax® w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa oraz astmy oskrzelowej z towarzyszącym ANN **może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności w bezpośrednim porównaniu z leczeniem objawowym.**

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

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

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

Analizowany problem zdrowotny został szczegółowo opisany w analizie problemu decyzyjnego (patrz Analiza problemu decyzyjnego), a w analizie klinicznej (patrz Analiza kliniczna) przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® w analizowanym wskazaniu.

### 3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności

Produkt leczniczy Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* w postaci liofilizatu doustnego jest aktualnie refundowany w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 17. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E) (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania produktu Acarizax® w ramach istniejącej grupy limitowej 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30% oraz przy jednoczesnym zachowaniu obowiązującego w grupie 214.7 limitu finansowania.

Zgodnie z Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności (Ustawa refundacyjna):

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

- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3 (Ustawa refundacyjna 2011).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2023 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2024 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2023 roku ustalono na 3 490 PLN (Rozporządzenie RM).

Produkt leczniczy Acarizax®, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu **finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2024 r. (212,10 PLN) i wynosi 121,35 PLN (121,38 PLN przy zmianie marży detalicznych od stycznia 2025 r.)**. W związku z powyższym koszt miesięcznej terapii produktem leczniczym Acarizax® spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy).

Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Acarizax® przedstawiono w rozdz. 6.1.2.1.

## 4 Perspektywa i horyzont czasowy

### Perspektywa

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

### Horyzont czasowy w analizie minimalizacji kosztów

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

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

Na podstawie powyższych informacji, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Acarizax<sup>®2</sup> (ChPL Acarizax), charakterystyką produktu leczniczego Novo-Helisen Depot<sup>®3</sup> (ChPL Novo-Helisen Depot<sup>®</sup>) rekomendowany czas trwania immunoterapii wynosi minimum 3 lata zarówno dla immunoterapii podskórnej, jak i podjęzykowej.

**Biorąc pod uwagę ocenę analityków AOTMiT (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017, AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2020) w ramach analizy CMA przyjęto 3-letni horyzont czasowy analizy (z 3-letnią długością leczenia). Uznano, że powyższy horyzont jest wystarczająco długi, aby możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora, co jest zgodne z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016). W ramach analizy wrażliwości testowano 5-letni horyzont czasowy (z 5-letnią długością leczenia).**

### Horyzont czasowy w analizie kosztów-użyteczności

---

<sup>2</sup> Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej.

<sup>3</sup> Całkowity okres leczenia wynosi na ogół 3 lata, w miarę możliwości rok po wyraźnym złagodzeniu objawów lub ich ustąpieniu.



**W ramach analizy CUA analogicznie jak autorzy wcześniejszych wersji modelu (Mazalova 2016, Green 2019) przyjęto 5-letni horyzont czasowy analizy.**

W analizie wrażliwości testowano wyniki przyjmując skrócenie horyzontu czasowego o 2 lata, tj. do 3 lat zgodnie ze spodziewanym czasem stosowania AIT oraz przyjęcie 9-letniego horyzontu czasowego jak w analizach Green 2017 i Hahn-Pedersen 2016.

## 5 Strategia i technika analityczna

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

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (patrz Analiza kliniczna), produkt Acarizax® w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa oraz astmy oskrzelowej z towarzyszącym ANN **może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności w bezpośrednim porównaniu z leczeniem objawowym.**

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

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

**Mając na uwadze 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 nieżytku nosa i astmy oskrzelowej z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanych przez roztocza kurzu domowego.**

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® zastosowaną techniką analityczną jest konserwatywnie technika minimalizacji kosztów.

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

**W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model oceniony przez AOTMiT w ramach zlecenia z 2020 r. (i wcześniej w 2017 r.), ze zaktualizowanymi danymi kosztowymi.**

Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów 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 refundowaną terapię z terapią wnioskowaną, i pokazując ceny progowe zrównujące koszt obu terapii.

Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji.

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

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

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

Analizę oparto na modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę (Babela 2016, Mazalova 2016). **Model ten weryfikowano już we wcześniejszych zleceniach dla produktu leczniczego Acarizax® do AOTMiT** (patrz Zlecenie nr 57/2017 i Zlecenie nr 108/2020) – model dla astmy został wykorzystany w poprzedniej analizie ekonomicznej (Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego) złożonej i ocenionej przez AOTMiT w 2017 r., a model dla AR – zarówno w analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Acarizax® z 2017, jak i z 2020 r. Modele zaktualizowano o najnowsze dane kosztowe.

## 6 Metody

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

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

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

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano zaktualizowany model oceniony przez AOTMiT w ramach zlecenia z 2020 r. (i wcześniej w 2017 r.).

#### 6.1.1 Założenia CMA

W analizie przyjęto podstawowe założenia:

- Technologię opcjonalną dla produktu leczniczego Acarizax® (immunoterapia podjęzykowa, SLIT) stanowi preparat Novo-Helisen Depot® (immunoterapia podskórna, SCIT).
- Na podstawie ChPL Acarizax pacjenci z astmą oskrzelową i współwystępującym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztozcza kurzu domowego stanowią subpopulację pacjentów z AR o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim wywołanym przez HDM. Dawkowanie AIT jest takie same w obu wskazaniach. Analizę wykonano zatem bez podziału na te 2 wskazania.
- Ze względu na brak możliwości zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego porównania rozpatrywanych opcji terapeutycznych (patrz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii przedstawione poniżej; szczegółowe uzasadnienie patrz: Analiza kliniczna) założono brak różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie rozważanych opcji terapeutycznych. Zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika porównując dotychczasową terapię z terapią wnoskową. 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.
- Czas trwania immunoterapii zamyka się w granicach 3-5 lat (Gocki 2018). Średni czas terapii rozpatrywanych szczepionek przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax, ChPL Novo-Helisen Depot) oraz Analizą Weryfikacyjną (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017): 3 lata dla produktu Acarizax® oraz preparatu Novo-Helisen Depot®. W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono

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

- Zalecane dawkowanie (patrz rozdział 6.1.2.1-6.1.2.2) przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax, ChPL Novo-Helisen Depot). Przyjęto konieczność zakupu pełnego opakowania produktu leczniczego Acarizax® oraz pełnego opakowania lub 1 fiolki<sup>4</sup> z opakowania (0,5 opakowania) preparatu Novo-Helisen Depot® (do terapii podtrzymującej) na końcu leczenia (3 lub 5 rok w zależności od wariantu analizy; patrz wyżej).
- W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (100% *compliance*) dla SLIT i SCIT, zgodnie z uwagami do wcześniejszych analiz dla produktu leczniczego Acarizax® (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017 oraz AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2020). W ramach analizy wrażliwości w celu oszacowania wpływu zmiany powyższego parametru na wyniki analizy CMA uwzględniono 2 inne warianty – 80% *compliance* dla SLIT i SCIT („prawdopodobnie około 20% pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarskich w Polsce”; AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2020) oraz 80% dla produktu leczniczego Acarizax® zgodnie z analizą Rønberg 2016 i 100% dla Novo-Helisen Depot® – z uwagi na każdorazowe podanie preparatu Novo-Helisen Depot® w ramach wizyty ambulatoryjnej nie analizowano zmniejszonego zużycia produktu (lekarz dostosowuje i ustala optymalną dawkę, stąd brak możliwości niewłaściwego i/lub ograniczonego podania szczepionki) (jak w zleceniach nr 57/2017 i 108/2020).
- W oszacowaniach uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie (tj. koszty leków oraz koszty wizyt ambulatoryjnych), dodatkowo również uwzględniono koszty transportu ze względu na konieczność częstych wizyt pacjenta w związku z podaniem SCIT oraz w ramach analizy wrażliwości (perspektywa społeczna) uwzględniono koszty utraconej produktywności pacjentów.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% w skali roku (Rozporządzenie MZ 2012, AOTMiT 2016), natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% (rozdz. 6.1.3).

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

#### Skuteczność

Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Acarizax w odniesieniu do AR (na podstawie badania MERIT/ MT-06) wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Acarizax® w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego badania, tj. średniej dziennych objawów nieżyty nosa ocenianej przez 8 ostatnich tygodni leczenia (w skali TCRS – całkowita połączona punktacja alergicznego nieżyty nosa [suma ocen objawów AR oraz przyjmowanego z tego powodu leczenia], ang. *total Combined Rhinitis Score*). Istotną statystycznie korzyść dla produktu Acarizax® vs

---

<sup>4</sup> Zgodnie z komunikatem w sprawie wydawania z apteki produktów leczniczych Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie (Komunikat OIA Warszawa) dzieleniu podlegają następujące grupy produktów leczniczych: [...] 2. Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego [...].

placebo wykazano również w zakresie następujących drugorzędowych punktów końcowych: średnia dzienna ocena objawów AR i średnia dzienna ocena leczenia AR oraz kwestionariusz oceny jakości życia w przypadku nieżyty nosa i zapalenia spojówek (RQLQ, ang. *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*), a także punktów końcowych analizy post-hoc: prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z zaostrzeniem AR (w tym pomimo stosowania farmakoterapii).

Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Acarizax w odniesieniu do astmy (na podstawie badania MITRA/ MT-04) wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Acarizax® w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego badania, tj. prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy podczas zmniejszania lub odstawiania wziewnych kortykosteroidów.

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 nieżyty nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego oraz astmy oskrzelowej z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy.

#### Bezpieczeństwo

Na podstawie danych przedstawionych w Analizie klinicznej można uznać, że produkt Acarizax® do immunoterapii podjęzykowej cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną (większe ryzyko systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem w grupie SCIT; wysoki profil bezpieczeństwa podjęzykowej immunoterapii alergenowej w porównaniu ze SCIT). Ogólnie, zgodnie z wytycznymi światowymi, krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu (ARIA 2019).

Zgodnie z ChPL Acarizax w przypadku zastosowania tego produktu należy się przede wszystkim spodziewać łagodnych do umiarkowanych miejscowych reakcji alergicznych. W przypadku większości reakcji, należy się spodziewać ich początku w ciągu 5 minut po każdym zażyciu produktu Acarizax® oraz ich ustąpienia w ciągu minut do godzin.

W związku z powyższym nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem powikłań, wynikających ze zdarzeń niepożądanych leków (założenie upraszczające).

## 6.1.2 Analizowane koszty

W modelu uwzględniono:

bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt produktu leczniczego Acarizax®,
- koszt preparatu Novo-Helisen Depot®,
- koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z prowadzoną terapią,

bezpośrednie koszty niemedyczne:

- koszt transportu (związane z wizytą ambulatoryjną; z perspektywy pacjenta),

oraz koszty pośrednie:

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

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365 dni.

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

### 6.1.2.1 Koszty produktu leczniczego Acarizax®

Produkt leczniczy Acarizax® przyjmuje się doustnie, jedną tabletkę (jeden liofilizat doustny 12 SQ-HDM) dziennie.

Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowe 12 SQ-HDM (30 liofilizatów doustnych) przedstawiono w poniższej tabeli. Odpowiada ona cenie produktu Acarizax na liście refundacyjnej obowiązującej od 1 stycznia 2024 r. Zgodnie z nowelizacją Ustawy refundacyjnej od stycznia 2025 r. zmienia się marże detaliczne (Ustawa refundacyjna), co zaznaczono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Wnioskowana cena produktu leczniczego Acarizax® - wariant bez RSS.

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN***	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDS, PLN
Acarizax, 12 SQ-HDM, 30 liofilizatów doustnych	332,88	359,51	381,08	404,51/ 404,61 od stycznia 2025^	404,51/ 404,61 od stycznia 2025^	30%	121,35/ 121,38 od stycznia 2025^

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 6%; \*\*\* marża detaliczna; CZN - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; ^ w związku z nowymi marżami detalicznymi.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy refundacyjnej (Ustawa refundacyjna).

**Tab. 3. Wnioskowana cena produktu leczniczego Acarizax® - wariant z RSS.**

Zawartość opakowania				
Acarizax, 12 SQ-HDM, 30 liofilizatów doustnych				

Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania produktu leczniczego Acarizax®) przyjęto rok 2025, w związku z czym ceny produktu leczniczego Acarizax® przyjęte w analizie są jak w roku 2025 – patrz tabela poniżej.

**Tab. 4. Ceny produktu leczniczego Acarizax® wykorzystane w analizie.**

Zawartość opakowania	Perspektywa NFZ, PLN/opak.	Perspektywa NFZ +pacjenta (oraz społeczna), PLN/opak.
Bez RSS	283,23	404,61
Z RSS		

1 opakowanie produktu leczniczego Acarizax® wystarcza na 30 dni terapii, czyli na rok zużywanych jest 12,2 opak.

### 6.1.2.2 Koszty preparatu Novo-Helisen Depot®

W Tab. 5 przedstawiono koszt preparatów Novo-Helisen Depot® zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (oraz po zmianie marż detalicznych zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej; Obwieszczenie MZ, Ustawa refundacyjna).

Za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania produktu leczniczego Acarizax®) przyjęto rok 2025, w związku z czym w analizie uwzględniono ceny preparatów Novo-Helisen Depot® jak w roku 2025.

W Tab. 6 przedstawiono ceny preparatów Novo-Helisen Depot® w przypadku zmiany podstawy limitu (na taką jak w poprzednim Obwieszczeniu MZ, tj. ze 05909990001118 [preparat stosowany w leczeniu początkowym] na 05909990766871 [preparat stosowany w leczeniu podtrzymującym]; preparat 05909991047061 w związku z wysoką ceną nie jest praktycznie stosowany zgodnie z danymi DGL za 2023 r.) – ceny te wykorzystano w analizie wrażliwości.



**Tab. 5. Koszt refundowanych preparatów Novo-Helisen Depot® zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia i nowelizacją ustawy refundacyjnej (Obwieszczenie MZ, Ustawa refundacyjna).**

Nazwa, postać, opakowanie	Stosowany w terapii	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Dopłata NFZ, PLN /opakowanie	Odpłatność pacjenta, PLN /opakowanie
Grupa limitowa: 214.1 Alergeny kurzu domowego - przy marżach detalicznych obowiązujących obecnie (tj. w 2024 r.)							
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml ; 3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3) (EAN: 5909990001118)	początkowej	357,39	378,84	402,21	402,21	382,80	19,41
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 1 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN: 05909991047061)	podtrzymującej - pominięto*	529,20	560,95	582,92	348,07	331,27	251,65
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN 05909990766871)	podtrzymującej	1058,40	1121,90	1152,76	696,13	662,53	490,23
Grupa limitowa: 214.1 Alergeny kurzu domowego - przy marżach detalicznych obowiązujących od stycznia 2025 r. - <b>tj. dotyczące dwóch pierwszych lat analizy</b>							
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml ; 3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3) (EAN: 5909990001118)	początkowej	357,39	378,84	402,31	402,31	382,90	19,41
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 1 fiol. po	podtrzymującej - pominięto*	529,20	560,95	583,02	348,16	331,36	251,66

**Acarizax®** w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa  
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

Nazwa, postać, opakowanie	Stosowany w terapii	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Dopłata NFZ, PLN /opakowanie	Odpłatność pacjenta, PLN /opakowanie
4,5 ml (stężenie 3) (EAN: 05909991047061)							
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN 05909990766871)	podtrzymującej	1 058,40	1 121,90	1 152,86	696,30	662,70	490,16

\* praktycznie niestosowana (pomijalny udział w rynku zgodnie z danymi DGL za 2023 r.) w związku z wyższym kosztem za dawkę dla pacjenta.

**Tab. 6. Koszt refundowanych preparatów Novo-Helisen Depot® w przypadku zmiany podstawy limitu\*.**

Nazwa, postać, opakowanie	Podstawa limitu	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Dopłata NFZ, PLN /o pakowanie	Odpłatność pacjenta, PLN /o pakowanie
Grupa limitowa: 214.1 Alergeny kurzu domowego - przy marżach detalicznych obowiązujących obecnie (tj. w 2024 r.) i zmianie podstawy limitu						
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml ; 3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3) (EAN: 5909990001118)	obecna podstawa limitu	357,39	409,55	409,55	390,14	19,41
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 1 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN: 05909991047061)	pomijalne zużycie	529,20	589,33	581,04	564,24	25,08
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN 05909990766871	-	1058,40	1 162,09	1 162,09	1 128,49	33,60
Grupa limitowa: 214.1 Alergeny kurzu domowego - przy marżach detalicznych obowiązujących od stycznia 2025 r. i zmianie podstawy limitu						
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml ; 3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3) (EAN: 5909990001118)	-	357,39	409,65	409,65	390,24	19,41
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 1 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN: 05909991047061)	pomijalne zużycie	529,20	589,43	581,09	564,29	25,13
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN 05909990766871)	podstawa limitu po zmianie	1058,40	1 162,19	1 162,19	1 128,59	33,60

\* na taką jak w poprzednim Obwieszczeniu MZ, tj. ze 05909990001118 (preparat stosowany w leczeniu początkowym) na 05909990766871 (preparat stosowany w leczeniu podtrzymującym); preparat 05909991047061 w związku z wysoką ceną nie jest praktycznie stosowany (zgodnie z danymi DGL za 2023 r.).

**Acarizax<sup>®</sup>** w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa  
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy

---

W poniższej tabeli podsumowano ceny preparatów Novo-Helisen Depot® wykorzystane w analizie.

**Tab. 7. Ceny produktów leczniczego Novo-Helisen Depot® wykorzystane w analizie.**

Terapia	Perspektywa NFZ, PLN/o pak.	Perspektywa NFZ + pacjenta (oraz społeczna), PLN/o pak.
Analiza podstawowa (przy obecnej podstawie limitu)		
Początkowa (3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3))	382,90	402,31
Podtrzymująca (2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3)*)	662,70	1 152,86
Analiza wrażliwości (przy zmienionej podstawie limitu)		
Początkowa (3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3))	390,24	409,65
Podtrzymująca (2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3)*)	1 128,59	1 162,19

\* sprzedaż opak. zawierającego 1 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) jest pomijalna (0,2%; zgodnie z danymi DGL za 2023 r.) w związku z wyższym kosztem za dawkę - jest to założenie konserwatywne upraszczające (preparat mniejszy miałby również dużo większe zużycie na rok leczenia - starczałby jedynie na 4 a nie 9 podań jak w przypadku większego opak. a jego przyjmowanie byłoby nieoptymalne, związane z bardzo częstą potrzebą zmniejszania dawki; patrz opis poniżej i Rys. 1).

W analizie przyjęto następujące założenia dotyczące schematu dawkowania preparatu Novo-Helisen Depot® zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Novo-Helisen Depot) i wcześniejszymi analizami zweryfikowanymi przez AOTMiT (patrz zlecenia nr 57/2017 i 108/2020):

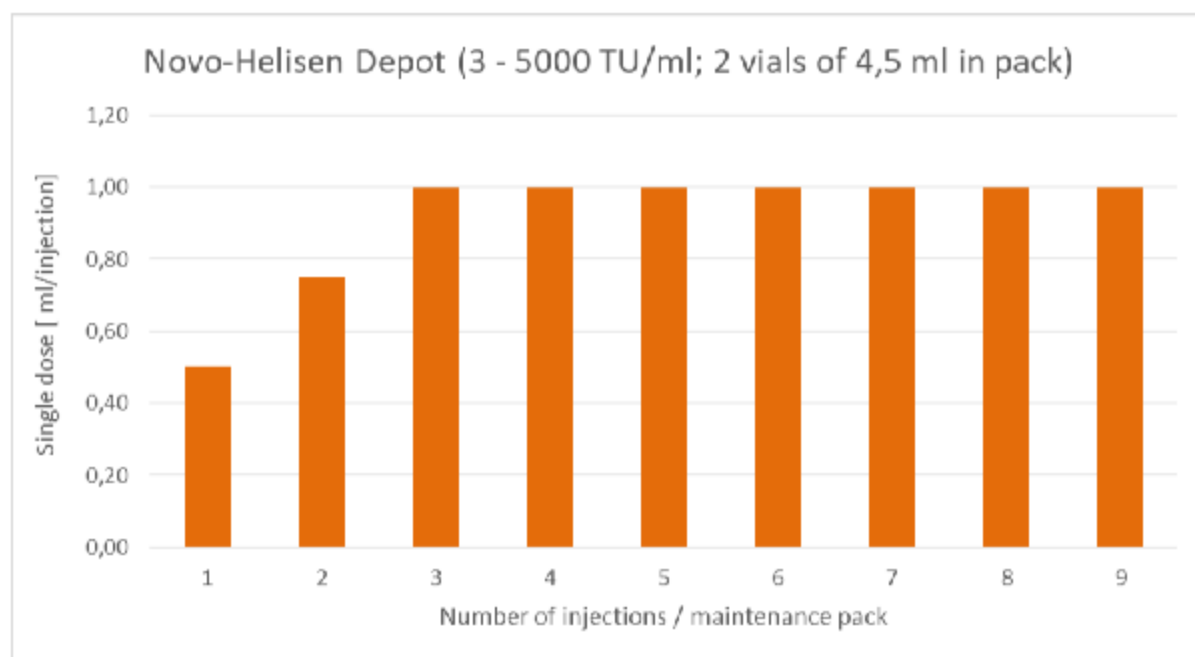
- w trakcie leczenia podstawowego wzrastające dawki preparatu Novo-Helisen Depot® są wstrzykiwane w siedmiodniowych odstępach, które w żadnym wypadku nie mogą być skracane, ale mogą być wydłużone do 14 dni, stąd w ramach niniejszej analizy założono 7-dniowe (tygodniowe) odstępy w podawaniu dawek początkowych,
- przedstawione schematy dawkowania dla preparatu Novo-Helisen Depot® zgodnie z ChPL wskazują na 14 (standardowo u dorosłych) do 23 dawek (dzieci i „wysocze wrażliwi” pacjenci) w leczeniu początkowym (dawki od stężenia najniższego „1” lub „0” do najwyższego „3”); w ramach niniejszej analizy przyjęto 14 dawek początkowych (stężenia od „1” do „3”, refundowane w Polsce) - założenie konserwatywne analizy,
- w leczeniu początkowym założono cotygodniowe (tj. co 7 dni) wzrastające dawki immunoterapii podskómej: odpowiednio 14 podań preparatu Novo-Helisen Depot®,
- w ramach leczenia podtrzymującego optymalny poziom dawki wynoszący 1,0 ml preparatu Novo-Helisen Depot® (5 000 TU/ml),
- zgodnie z ChPL, po osiągnięciu indywidualnej dawki maksymalnej przerwa pomiędzy iniekcjami powinna wynosić od 4 do 6 tygodni; w ramach niniejszej przyjęto średni okres czasu pomiędzy kolejnymi dawkami (1,0 ml) w leczeniu podtrzymującym na poziomie 5 tygodni, uznając jako optymalny do prowadzenia leczenia,
- podczas kontynuacji leczenia z nowego opakowania pierwsza dawka powinna wynosić co najwyżej 50% ostatnio podanej dawki, następnie można ponownie zwiększyć dawkę (z siedmio-cztemastodniową przerwą) do indywidualnej dawki maksymalnej,

wprowadzając dawkę pośrednią przy dobrej tolerancji, stąd w ramach niniejszej analizy w przypadku nowego opakowania w ramach leczenia podtrzymującego założono następujący schemat: 50% dawki optymalnej (po 5 tygodniach od optymalnej dawki z poprzedniego opakowania), 75% dawki optymalnej i 100% dawki optymalnej, w 7-dniowych odstępach pomiędzy dawkami.

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

Zużycie preparatu Novo-Helisen Depot® wyniosło zatem 1 opak. początkowe i 1 opak. podtrzymujące w I roku oraz 1,4 opak. podtrzymujące rocznie od 2-go roku (uwzględniono konserwatywnie opakowanie preparatu Novo-Helisen Depot® zawierające 2 fiołki po 4,5 ml a nie 1 fiołkę 4,5 ml w związku z wyższym kosztem za dawkę preparatu mniejszego oraz dużo większym jego zużyciem na rok leczenia - starczałby jedynie na 4 a nie 9 podań jak w przypadku większego opak. a jego przyjmowanie byłoby nieoptymalne, związane z bardzo częstą potrzebą zmniejszania dawki).

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



### 6.1.2.3 Koszty wizyt ambulatoryjnych

Koszt wizyty specjalistycznej wyznaczono zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ). W celu obliczenia kosztu wizyty specjalistycznej przyjęto wycenę punktową Świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11, kod świadczenia: 5.30.00.0000011) w zakresie alergologii równą 44 oraz koszt jednego punktu na poziomie 1 PLN. Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej z perspektywy płatnika/wspólnej wynosi 44 PLN.

Tab. 8. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ).

Zakres świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń	Wycena punktowa	Koszt jednego punktu, PLN	Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej*, PLN
Alergologia	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,00	44,00

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

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

- Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Novo-Helisen Depot® (ChPL Novo-Helisen Depot) iniekcje muszą być wykonywane przez lekarza, a po każdej iniekcji pacjent musi pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 30 minut, po czym jego stan powinien być oceniony przez lekarza. W ramach niniejszej analizy przyjęto, że podanie każdej dawki szczepionki oznacza 1 wizytę ambulatoryjną związaną z prowadzeniem leczenia.
- Liczbę wizyt ambulatoryjnych dla produktu leczniczego Acarizax® wyznaczono na poziomie dwóch w skali roku (Rønborg 2016); dodatkowo jedna wizyta związana z rozpoczęciem leczenia w pierwszym roku terapii (pierwsza dawka powinna być przyjęta w obecności lekarza, zaś po przyjęciu dawki pacjent powinien pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 30 minut).

#### 6.1.2.4 Koszty transportu z perspektywy pacjenta

Analogicznie jak w poprzednim wniosku dla produktu leczniczego Acarizax® złożonym i ocenionym w AOTMiT w 2017 r., a także w zleceniu z 2020 r., uwzględniono również koszty transportu do poradni alergologicznej.

Koszt transportu jest bezpośrednio związany z wizytą ambulatoryjną. Biorąc pod uwagę różnice w liczbie wymaganych wizyt ambulatoryjnych (każde podanie preparatu Novo-Helisen Depot® musi być wykonywane przez lekarza; natomiast produkt leczniczy Acarizax® jest podawany doustnie i nie wymaga podania w obecności lekarza [poza 1 dawką]; patrz rozdz. 6.1.2.3), koszt transportu z miejsca zamieszkania do poradni (oraz z poradni do miejsca zamieszkania) jest istotnym kosztem różnicującym analizowane terapie z perspektywy pacjenta i stanowi obciążenie jego budżetu (patrz Wytyczne AOTMiT rozdz. 4.1.7).

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty z perspektywy pacjenta związane z dojazdem do poradni alergologicznej, analogicznie jak w publikacji Rønborg 2016, bazując na raporcie organizacji pacjenckich (Kotarba-Kańczugowska 2014, Kotarba 2017).

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

Według danych Naczelnej Izby Lekarskiej liczba specjalistów (wykonujących zawód) w zakresie alergologii (1 486) jest znacznie niższa niż liczba lekarzy reumatologów (1 829) (Centralny Rejestr Lekarzy; dane na dzień 31.12.2023 r.), stąd również liczba mieszkańców przypadających na alergologa w poszczególnych województwach (Choroby alergiczne 2014) jest z reguły wyższa niż analogiczny współczynnik dla reumatologii (Kotarba-Karńczugowska 2014). Według Informatora o Umowach NFZ (Informator NFZ) duża część poradni ambulatoryjnych obejmuje specjalizację alergologii oraz reumatologii (dla przykładu ok. 40% w województwie mazowieckim i dolnośląskim), dodatkowo rozlokowanie poradni często pokrywa się w zakresie miejscowości.

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

Koszt za 1 km wyznaczono o stawkę za 1 km przebiegu pojazdu (obowiązującą od 17.01.2023 roku) na poziomie 1,15 PLN (Stawka km).<sup>5</sup>

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do niniejszej analizy.

**Tab. 9. Koszt transportu - z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).**

Średnia odległość miejsca zamieszkania od poradni*	Średni koszt przejazdu za 1 km	Średni koszt transportu**
42,15 km	1,15 PLN	96,95 PLN

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

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

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z Analizą Weryfikacyjną (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017), uwzględniono wartości skrajne średniej odległości miejsca zamieszkania od poradni z publikacji Kotarba 2017. Minimalny oraz maksymalny koszt transportu obliczono przyjmując odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni na poziomie odpowiednio 5 km oraz 100 km, co w przeliczeniu na koszt transportu daje odpowiednio: 11,50 PLN oraz 230,00 PLN.

Ponadto konserwatywnie rozpatrywano zmianę wyników w przypadku pominięcia tych kosztów.

### 6.1.2.5 Koszty utraconej produktywności

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

W niniejszej analizie populację chorych stanowi populacja osób dorosłych w wieku 18-65 lat, tj. osób w wieku produkcyjnym. W związku z tym uwzględnienie kosztów utraconej produktywności wydaje się zasadne. Koszty utraconej produktywności uwzględniono w perspektywie społecznej, stanowiącej jeden z wariantów analizy wrażliwości. Założono, że każda wizyta w celu podania leku jest wiązana z utraconą produktywnością.

<sup>5</sup> jak dla samochodu osobowego o pojemności skokowej silnika powyżej 900 cm<sup>3</sup> w związku z tym, że samochodów o mniejszej pojemności silnika obecnie prawie nie ma (<1%; patrz otomoto.pl).



Wysokości kosztów pośrednich oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego zgodnie z metodyką przedstawioną w raporcie INFAMRA 2014. Jako jednostkę wyceny produktywności przyjęto Produkt Krajowy Brutto (PKB) na osobę pracującą. Zgodnie z danymi GUS dotyczącymi skorygowanego szacunku PKB, w 2022 roku wyniósł on 3 067 495 mln PLN (skorygowany szacunek PKB za rok 2022 r.; GUS). Według GUS w 2022 roku w Polsce było 15 209,68 tys. osób pracujących (pracujący w gospodarce narodowej w 2022 roku, GUS). W wycenie utraty produktywności uwzględniono współczynnik korygujący, który odzwierciedla relację krańcowej do przeciętnej wydajności pracy. Wartość współczynnika przyjęto na poziomie 0,65 zgodnie z raportem INFARMA 2014. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.

**Tab. 10. Oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.**

Parametr	Wartość	Źródło
PKB - skorygowany szacunek PKB w 2022 r., w mln PLN	3 067 495	GUS, informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie skorygowanego szacunku PKB za 2022 rok
Liczba osób pracujących - 2022 r., n w tys.	15 209,68	GUS, pracujący w gospodarce narodowej w 2022 roku
PKB na osobę pracującą, PLN	201 680,47	Iloraz PKB i liczby osób pracujących
Skorygowana wartość PKB, PLN	131 092,31	wg metodyki i współczynnika korekcji (0,65) z raportu INFARMA 2014
<b>Godzinna produktywność, PLN</b>	<b>72,83</b>	<b>wg metodyki i liczby godzin pracy w roku (1800) z raportu INFARMA 2014</b>

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

Średni koszt utraconej produktywności na podstawie powyższych danych oszacowano na poziomie 221,40 PLN/wizytę - patrz tabela poniżej.

**Tab. 11. Koszt utraconej produktywności - z perspektywy pacjenta (czas wizyty + dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).**

Średni koszt pracy za 1 godzinę, PLN	Średni czas podróży*, h	Średni czas związany z wizytą, h	Średni koszt utraconej produktywności, PLN / wizytę
72,83	0,76	2,0	221,40

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

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

### 6.1.3 Użyteczności

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

- 1) oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;
- 2) oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;
- 3) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.

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

Ponadto Acarizax porównywany jest w ramach analizy minimalizacji kosztów tylko z 1 terapią, zatem ma ona automatycznie najkorzystniejszy współczynnik i nie ma potrzeby jego liczenia w celu tego stwierdzenia.

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

### 6.1.4 Współczynnik *compliance*

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (100% *compliance*) dla SLIT i SCIT, zgodnie z uwagami do wcześniejszych analiz dla produktu leczniczego Acarizax® (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017 oraz AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2020).

W ramach analizy wrażliwości w celu oszacowania wpływu zmiany powyższego parametru na wyniki analizy CMA uwzględniono 2 inne warianty.

W związku z tym, że „szacuje się, że prawdopodobnie około 20% pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarskich w Polsce” (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2020), w analizie wrażliwości przyjęto 80% *compliance* dla AIT (SLIT i SCIT).

Ponadto, tak jak we wcześniejszych wnioskach dla produktu Acarizax® ocenionych przez AOTMiT (patrz Zlecenie nr 57/2017 i Zlecenie nr 108/2020), w oparciu o pracę Rønborg 2016,

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

**Tab. 12. Compliance w zależności od wariantu analizy.**

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

### 6.1.5 Dyskontowanie

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

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

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

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

**Tab. 13. Roczna stopa dyskontowa w zależności od wariantu analizy.**

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

### 6.1.6 Zestawienie parametrów wejściowych w modelu w analizie podstawowej

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

**Tab. 14. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CMA w analizie podstawowej.**

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
	NFZ	NFZ + pacjent
<b>Parametry kosztowe</b>		
Koszt produktu leczniczego Acarizax® (SLIT), PLN/opak.	283,23 ██████████	404,61 ██████████
Koszt preparatu Novo-Helisen Depot® (SCIT), PLN/opak.	leczenie podstawowe: 382,90 (SA 390,24) leczenie podtrzymujące: 662,70 (SA 1 128,59)	leczenie podstawowe: 402,31 (SA 409,65) leczenie podtrzymujące: 1 152,86 (SA 1 162,19)
Koszt wizyty ambulatoryjnej	44,00 PLN	0,00 PLN
Koszt transportu / wizyta	0,00 PLN	96,95 PLN (SA 11,50 PLN, SA 230,00 PLN, SA 0 PLN)
Koszt utraconej produktywności / wizyta	0,00 PLN	0,00 PLN (perspektywa społeczna = 221,40 PLN)
<b>Pozostałe parametry</b>		
Zużycie produktu leczniczego Acarizax®	12,2 opak./rok	
Zużycie preparatu Novo-Helisen Depot®	I rok: 1 opak. początkowe + 1 opak. podtrzym., od 2-go roku 1,4 opak. podtrzym. rocznie	
Liczba wizyt w I roku leczenia AIT	3 SLIT / 23 SCIT	
Liczba wizyt w II i kolejnych latach leczenia AIT	2 SLIT / 13 SCIT	
Czas trwania AIT/ horyzont czasowy analizy	3 lata (SA 5 lat)	
<i>Compliance</i>	100% dla produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® (SA 80% SCIT i SLIT, SA 80% SLIT, 100% SCIT)	
Stopa dyskontowa	Koszty 5% (SA 0%)	

### 6.1.7 Analiza wrażliwości

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

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

**Tab. 15. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów.**

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	Dyskontowanie kosztów	5% (AOTMiT 2016)	0% (AOTMiT 2016)	6.1.5
SA 2	Długość leczenia SLIT i SCIT	3 lata	5 lat	4, 0
SA 3	Compliance	Pełne przestrzeganie zaleceń	Poziom compliance dla Acarizax® i Novo-Helisen Depot® 80%	6.1.3
SA 4	Compliance	Pełne przestrzeganie zaleceń	Poziom compliance dla produktu Acarizax® wg publikacji Rønborg 2016 a dla Novo-Helisen Depot® pełne przestrzeganie zaleceń	6.1.3
SA 5	Koszt Novo-Helisen Depot®	Przy założeniu braku zmiany podstawy limitu	Przy zmianie podstawy limitu	6.1.3
SA 6	Koszt transportu (perspektywa pacjenta)	Koszt transportu oszacowany na podstawie średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni	Minimalny koszt transportu pacjenta (minimalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)	6.1.2.4
SA 7	Koszt transportu (perspektywa pacjenta)	Koszt transportu oszacowany na podstawie średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni	Maksymalny koszt transportu pacjenta (maksymalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)	6.1.2.4
SA 8	Koszt transportu (perspektywa pacjenta)	Uwzględniony (zgodnie z wpływem na koszt pacjenta)	Brak (założenie skrajnie konserwatywne)	6.1.2.4
SA 9	Perspektywa	Perspektywa NFZ lub wspólna NFZ i pacjenta	Perspektywa społeczna (koszty utraconej produktywności)	6.1.2.5

## 6.1.8 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów (dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej:

- przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, tj. ceny zbytu netto

produktu Acarizax®, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania produktu Acarizax® a produktu Novo-Helisen Depot® jest równa 0;

a w przypadku, gdy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej należy przedstawić cenę zbytu netto wnioskowanej technologii,

- przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną do kosztów ich uzyskania, tj. urzędowej ceny zbytu produktu Acarizax®, przy której koszt stosowania produktu Acarizax® nie jest wyższy niż koszt Novo-Helisen Depot®;

czyli w obu przypadkach tych samych cen „progowych” zbytu netto dla analizowanych porównania.

W niniejszej analizie oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną produktu leczniczego Acarizax® oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej, a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy, tj. analizy podstawowej i wariantów analizy wrażliwości.

Analizę progową przeprowadzono zakładając utrzymanie stałej kategorii odpłatności dla świadczeniobiorcy - 30%.

### **6.1.9 Walidacja**

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

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

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

W analizie kosztów-użyteczności (analiza uzupełniająca), wykorzystano 2 modele ekonomiczne udostępnione przez Wnioskodawcę – osobny dla astmy i osobny dla ANN.

Wykorzystano modele dostarczone przez Wnioskodawcę (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®: CUA\_ACARIZAX\_AR.xlsm, CUA\_ACARIZAX\_AA.xlsm) pozwalające oszacować koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku stosowania produktu leczniczego Acarizax® (immunoterapia podjęzykowa, SLIT) zamiast komparatora, tj. odpowiednio leczenia objawowego alergicznego nieżytu nosa oraz leczenia astmy. Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR).

Wykorzystane modele zostały wcześniej zweryfikowane przez AOTMiT przy ocenie analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Acarizax® złożonej w 2017 r. a model dla ANN również

przy ocenie analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Acarizax® złożonej w 2020 r. Ponadto modele dla ANN/ astmy opisywano w wielu publikacjach – Hahn-Pendersen 2016 (Niemcy), Mazalova 2016 (Czechy), Babela 2016 (Słowacja), Green 2019 (kraje wschodnioeuropejskie: **Polska**, Czechy i Słowacja).

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

## 6.2.1 Struktura modelu

W oparciu o korzystne wyniki kliniczne dla analizowanej interwencji w porównaniu do rozpatrywanego komparatora (leczenie objawowe; patrz Analiza kliniczna) przyjęto zasadność zastosowania w niniejszej analizie modelu ekonomicznego opartego na wynikach badania MERIT i badania MITRA (w związku z tym, że są to 2 najważniejsze badania z Analizy klinicznej oraz z dostępnością danych potrzebnych do parametryzacji modelu).

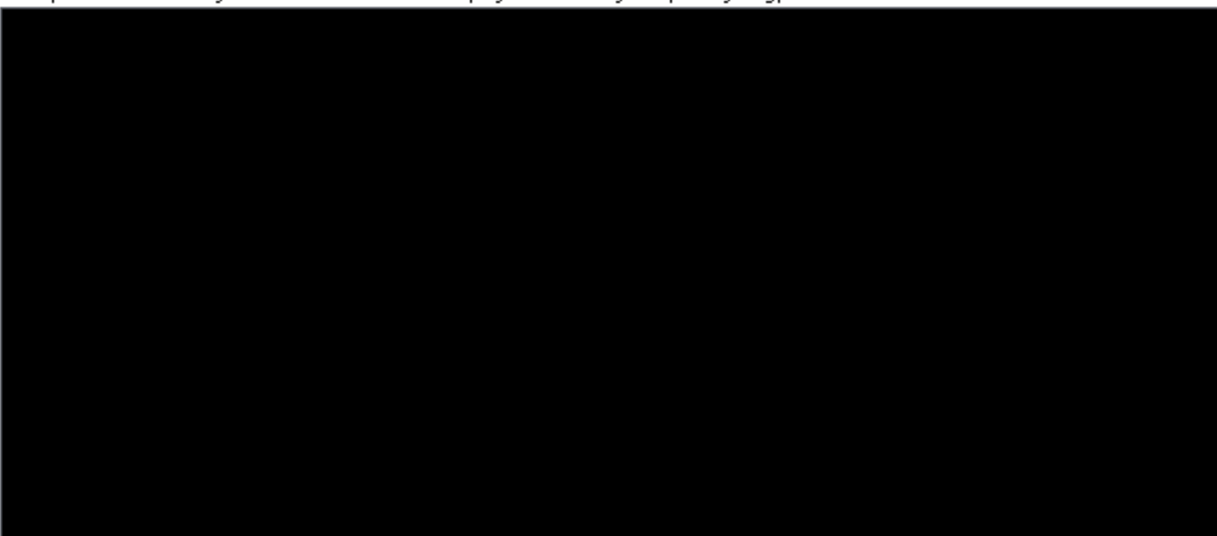
W modelu ekonomicznym dla ANN wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania MERIT (MT-06, Demoly 2016). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych (wiek 18-65 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztocząmi kurzu domowego (HDM), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w porównaniu z placebo (w obu ramionach możliwość stosowania farmakoterapii stosowanej w leczeniu ANN lub zapalenia spojówek, jak np. leków antyhistaminowych, kropli doocznych czy sterydów donosowych).

W przypadku populacji chorych z astmą (i ANN) wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania MITRA (MT-04, Virchow 2016). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z placebo (obie terapie jako leczenie dodane [ang. *add-on*] do leczenia objawowego w postaci kortykosteroidów wziewnych [ang. *inhaled corticosteroid(s)*, ICS] i krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków [ang. *short-acting  $\beta_2$ -agonists*, SABA]) w leczeniu dorosłych chorych (wiek 18-83 lata, ale średnia wieku  $\pm$  odchylenie standardowe wyniosły ok.  $33 \pm 12$  lat) z astmą alergiczną wywołaną HDM, słabo kontrolowaną przez wziewne kortykosteroidy lub leczenie skojarzone i z alergicznym nieżytem nosa wywołanym HDM.

Dostępne szczegółowe dane z badań MERIT i MITRA, w tym o zużyciu zasobów medycznych i dane dotyczące jakości życia posłużyły do sparametryzowania modeli ekonomicznych. Modele ekonomiczne oparte na tych badaniach zostały już wielokrotnie zweryfikowane, m.in. wykorzystywano je również we wcześniejszych wnioskach dla produktu Acarizax® ocenionych przez AOTMiT (patrz Zlecenie nr 57/2017 i Zlecenie nr 108/2020).

Analizę kosztów-użyteczności, porównującą zastosowanie leku Acarizax® wraz z leczeniem objawowym oraz jedynie leczenie objawowe stosowane w alergicznym nieżycie nosa i astmie oskrzelowej, przeprowadzono z wykorzystaniem drzew decyzyjnych – patrz rys. poniżej. Pacjenci poddawani immunoterapii stosują produkt leczniczy Acarizax® przez 3 lata po czym w okresie kolejnych dwóch lat otrzymują jedynie leczenie objawowe. W grupie komparatora pacjenci przez cały okres leczenia otrzymują tylko leczenie objawowe. Model przewiduje

zmianę użyteczności związaną z postępowaniem choroby lub poprawą stanu pacjenta, określoną na podstawie wyników badań RCT (wymienionych powyżej).



W modelu ekonomicznym CUA przyjęto następujące założenia podstawowe:

- Jako technologię opcjonalną względem produktu leczniczego Acarizax® wybrano leczenie objawowe.
- Założono porównywalną skuteczność kliniczną w populacji pacjentów w wieku 18-83 lat (badanie MITRA) i w wieku 18-65 lat (populacja wnioskowana). Przyjęto, że liczba osób leczona w tak zaawansowanym wieku (tj. powyżej 65 lat) jest pomijalna.
- W oparciu o dane z randomizowanych badań klinicznych (badanie MERIT i badanie MITRA) wyznaczono średni wskaźnik użyteczności wśród pacjentów leczonych produktem Acarizax® oraz otrzymujących tylko leczenie objawowe - dane dostarczone przez wnioskodawcę w modelach CUA (patrz rozdz. 6.2.4).
- Średni wskaźnik użyteczności wśród pacjentów leczonych jest daną skumulowaną, która w sposób kompletny adresuje skuteczność zastosowanego leczenia - odpowiada parametrowi skuteczności. Niemniej, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości, przyjęto przerywanie leczenia produktem leczniczym Acarizax® po roku u 20%.
- Zalecane dawkowanie rozpatrywane w modelu produktów (Acarizax® oraz leki wykorzystywane w leczeniu objawowym) przyjęto zgodnie z badaniem MERIT (Demoly 2016) w modelu AR i zgodnie z badaniem MITRA w modelu dla astmy.
- Model w zakresie bezpośrednich kosztów medycznych (m. in. koszty leków) został dostosowany do warunków polskich (w oparciu o m.in. dane MZ, NFZ).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów na poziomie odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ). W analizie wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.
- Produkt leczniczy Acarizax® charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, poddany wnikliwej analizie w wielu badaniach klinicznych. Raportowane w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane (ZN) występują głównie w początkowej fazie leczenia, mają charakter łagodny i ustępują spontanicznie. Najczęstsze



zdarzenia niepożądane to reakcje lokalne, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła (patrz ChPL Acarizax i Analiza kliniczna). W randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu, uwzględniane w analizach ekonomicznych, występowały ze zbliżoną częstością u chorych leczonych produktem leczniczym Acarizax® + leczenie objawowe vs placebo + leczenie objawowe (patrz Analiza kliniczna). W badaniach przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pacjentów z utrzymującym się umiarkowanym lub ciężkim AR lub astmą alergiczną niekontrolowaną dobrze za pomocą doustnych kortykosteroidów z towarzyszącym łagodnym do ciężkiego AR, wywołanymi przez kurz domowy częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ZN) w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej była zbliżona do wyników uzyskiwanych w ramach kontrolowanych badań klinicznych (Reiber 2021), większość stanowiły ZN o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu a ciężkie ZN występowały bardzo rzadko, tj. u <1-2% pacjentów (Demoly 2022, Reiber 2021). Na podstawie powyższych informacji w modelu CUA nie rozważono ewentualnego obniżenia jakości życia związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Przyjęto również, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem objawowym lub z leczeniem produktem leczniczym Acarizax® nie wymagają dodatkowego leczenia, ze względu na głównie łagodny charakter reakcji oraz ustępowanie reakcji po krótkim czasie, dlatego też w niniejszej analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych.

- W analizie CMA liczbę wizyt ambulatoryjnych dla produktu leczniczego Acarizax® wyznaczono na poziomie dwóch w skali roku oraz dodatkowo jedna wizyta związana z rozpoczęciem leczenia w pierwszym roku terapii. W analizie CUA przyjęto, że leczenie objawowe również powinno być kontrolowane przez lekarza specjalistę z częstością wizyt zbliżoną do leczenia SLIT. Jedyne koszty różnicujące stanowi zatem jedna wizyta związana z rozpoczęciem leczenia w pierwszym roku terapii – takie podejście przyjęto w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości przyjęto warianty skrajne

## 6.2.2 Skuteczność kliniczna

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 i MITRA (dane Wnioskodawcy), wykorzystano te badania. Są to największe badania dotyczące osób dorosłych w analizowanych wskazaniach (badanie P001 dotyczy chorych w wieku 12+ lat). To podejście analityczne wydaje się zatem być najbardziej odpowiednie i obciążone najmniejszymi błędami.

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono w ramach analizy klinicznej (Analiza kliniczna), do której poza badaniem MERIT włączono badanie P001 (z którego brak jest danych do parametryzacji modelu + dotyczy ono również młodzieży – kryterium włączenia do tego badania to wiek 12+ lat). Skuteczność z tych badań opisano w sposób skrótowy poniżej.

Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżyty nosa i zużycie leków przeciwalergicznych (TCRS)

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w obu włączonych badaniach dla AR stanowiło łączne zużycie leków antyalergicznymi i nasilenie objawów AR w skali TCRS, oceniane w populacji FAS i FAS-MI (MERIT) oraz FAS (P001). W meta-analizie dla ww. punktu końcowego uwzględniono wyniki dla populacji FAS. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

W obu analizowanych badaniach odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich w skali TCRS na korzyść Acarizax.

W badaniu MERIT przeprowadzona analiza *post-hoc* dla subpopulacji pacjentów w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego nie wykazała istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia u pacjentów z astmą vs bez astmy (Demoly 2016).

**Tab. 16. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycie leków przeciwalergicznymi (TCRS) dla Acarizax vs placebo w badaniach MERIT (Demoly 2016) i P001 (Nolte 2016).**

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p-value	Wynik metaanalizy, MD [95% CI]
FAS						
MERIT	Acarizax	284	5,53	-1,22 [-1,96; -0,49]	<0,05	0,96 [-1,25; -0,55], p<0,00001
	placebo	298	6,76			
P001	Acarizax	740	4,17 (3,27)	-0,90 [-1,25; -0,55]	<0,05	
	placebo	741	5,07 (3,60)			
FAS-MI						
MERIT	Acarizax	318	5,71	-1,09 [-0,83; -0,35]	0,004	nie dotyczy
	placebo	338	6,81			

#### Średnie nasilenie objawów AR (DSS)

Nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa oceniano w populacji FAS-MI, FAS (MERIT) i FAS (P001). W meta-analizie dla ww. punktu końcowego uwzględniono wyniki dla populacji FAS. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

W obu analizowanych badaniach odnotowano istotną statystycznie różnicę średnich dla nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa, mierzonego w skali DSS, na korzyść Acarizax. W badaniu MERIT istotnie statystycznie mniejsze nasilenie objawów w grupie ocenianej interwencji zaobserwowano także analizując populację FAS-MI (p=0,001).

**Tab. 17. Średnie nasilenie objawów AR (DSS) dla Acarizax vs placebo w badaniach MERIT (Demoly 2016) i P001 (Nolte 2016).**

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p-value	Wynik metaanalizy, MD [95% CI]
FAS						
MERIT	Acarizax	284	2,76	-0,54 [-0,89; -0,18]	<0,05	-0,63 [-0,85; -0,41], p<0,00001
	placebo	298	3,30			
P001	Acarizax	740	3,58 (2,55)	-0,68 [-0,96; -0,40]	<0,05	
	placebo	741	4,26 (2,97)			
FAS-M						
FAS						
MERIT	Acarizax	318	2,84	-0,47 [-0,82; -0,11]	0,001	nie dotyczy
	placebo	338	3,31			

#### Ogólna jakość życia wg kwestionariusza RQLQ [S]

W obu badaniach włączonych do analizy oceniano jakość życia pacjentów zgodnie z kwestionariuszem *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities*. Analizowany punkt końcowy oceniano w populacji FAS. Różnicę średnich w badaniu P001 obliczono uwzględniając raportowane średnie oraz p-value dla porównania Acarizax vs placebo. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli.

W obu badaniach włączonych do analizy odnotowano istotną statystycznie poprawę jakości życia, ocenianej za pomocą kwestionariusza RQLQ[S] w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do placebo (MD=-0,19 [95%CI: -0,37; -0,02] oraz -0,28 [95%CI: -0,45; -0,11], odpowiednio w badaniu MERIT i P001).

**Tab. 18. Średnie nasilenie objawów AR (DSS) dla Acarizax vs placebo w badaniach MERIT (Demoly 2016) i P001 (Noite 2016).**

Badanie	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	p-value	Wynik metaanalizy, MD [95% CI]
FAS						
MERIT**	Acarizax	229	1,38	-0,19 [-0,37; -0,02]	0,031	-0,24(-0,35;-0,12), p=0,0001
	placebo	240	1,58			
P001	Acarizax	740	1,56	-0,28 [-0,45; -0,11]	<0,001	
	placebo	741	1,84			

Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy

Pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu MITRA stanowił czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy. Dane analizowano w populacji FAS-MI oraz FAS. Analizując ww. punkt końcowy w populacji FAS-MI, autorzy badania dokonali imputacji danych 34 pacjentów w grupie Acarizax (12%) oraz 20 pacjentów (7%) w grupie placebo. Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Obliczony przez autorów badania hazard względny dla ww. punktu końcowego w populacji FAS-MI wynosił 0,69 [95%CI: 0,52; 0,99], co oznacza, iż wśród pacjentów leczonych produktem Acarizax ryzyko wystąpienia umiarkowanego/ ciężkiego zaostrzenia astmy jest o 31% niższe od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych placebo. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść produktu Acarizax (p=0,03).

W populacji FAS, hazard względny wynosił 0,66 [95%CI: 0,47;0,93]. Uzyskany wynik również był istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (p=0,02).

Zarówno wyniki uzyskane w populacji FAS-MI jak i FAS, spełniały predefiniowane kryteria różnicy istotnej klinicznie (HR<0,7).

**Tab. 19. Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy dla Acarizax vs placebo w badaniu MITRA (Virchow 2016).**

Badanie	Interwencja	N	Liczba pacjentów ze zdarzeniem (%)	HR [95% CI], p-value
FAS-MI				
MITRA	Acarizax	282	NA*	0,69 [0,52; 0,99], p=0,03
	placebo	277	NA*	
FAS				
MITRA	Acarizax	248	59 (24)	0,66 [0,47;0,93], p=0,02
	placebo	257	83 (32)	

\* nie dotyczy ze względu na dokonaną imputację danych.

### Podsumowanie

W przypadku chorych z AR wyniki dla pierwszorzędnego punktu końcowego były istotne klinicznie, tj. różnica pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA była większa niż 1. **Ponadto, dla niektórych punktów końcowych, gdzie podano wartość różnicy względnej, różnica ta była wyższa niż 20% na korzyść SLIT (TCRS w badaniu MERIT, nasilenie objawów zapalenia spojówek w badaniu P001), a więc była istotna klinicznie** biorąc pod uwagę minimalną istotną klinicznie różnicę względną immunoterapii alergenowej w porównaniu do placebo zaproponowaną przez *the World Allergy Organization* (WAO) równą 20% (WAO 2009). Podobnie, w przypadku chorych z AA+AR **redukcja ryzyka wystąpienia zaostrzenia astmy w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA** u chorych z AA+AR była >30%, a więc **istotna klinicznie**.

## 6.2.3 Analizowane koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie:

- koszt produktu leczniczego Acarizax® (patrz rozdz. 6.1.2.1),
- koszt leczenia objawowego (w szczególności refundowanych produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu objawowym),
- koszty wizyt.

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

### 6.2.3.1 Koszty leczenia objawowego

W obliczeniach kosztów leczenia objawowego uwzględniono produkty stosowane w leczeniu objawowym alergicznego nieżyty nosa, których zużycie uwzględniono w badaniu MERIT oraz w leczeniu objawowym astmy, których zużycie uwzględniono w badaniu MITRA.

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

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

Przyjęto koszty leków na stan obecny, tj. na 2024 r. W związku z tym, że za pierwszy rok analizy (tj. moment rozpoczęcia finansowania produktu leczniczego Acarizax®) przyjęto rok 2025, ceny te poddano analizie wrażliwości. Spodziewane są niewielkie zmiany w związku ze zmianami marż detalicznych zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej i ewentualnymi zmianami limitu (trudnymi do przewidzenia w tak dużych grupach limitowych) oraz prawdopodobnymi zmianami cen preparatów nierefundowanych (w związku chociażby z inflacją cen). Odchylenie cen jednostkowych preparatów wchodzących w skład leczenia objawowego przyjęto zatem na +/-5%.

Założono, że koszt wizyty u lekarza pierwszego kontaktu/ POZ jest kosztem nieróżnicującym, gdyż lekarz otrzymuje ryczałt roczny bez względu na liczbę wizyt chorego

(analogicznie koszty wizyt w szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR) nie stanowią kosztu różnicującego).

**Tab. 20. Koszty leczenia objawowego.**

Substancja	Nazwa leku	Koszt z perspektywy NFZ + pacjenta, PLN	Koszt z perspektywy NFZ, PLN	Źródło kosztu
Stosowane leczenie - badanie MERIT (Demoly 2016)	Najtańsze (z perspektywy łącznej) preparaty	BC (w SA ± 5%)	BC (w SA ± 5%)	
Desloratadine 5 mg	Desloratidine Aurovitas, tabl. powł., 5 mg (90 szt.)	32,63	22,84	Obwieszczenie MZ
Budesonide spray 64 µg	Tafen Nasal, aerozol do nosa, zawiesina; 64 µg/dawkę odmierzoną, 120 dawek*	33,95	-	Indeks Leków MP
Azelastine, krople do oczu	Azelastin COMOD, krople do oczu, roztwór 0,5mg/ml, 10 ml	38,50	-	Indeks Leków MP
Stosowane leczenie - badanie MITRA (Virchow 2016)	Najtańsze (z perspektywy łącznej) preparaty	BC (w SA ± 5%)	BC (w SA ± 5%)	
ICS - budesonid	Budesonide Easyhaler, proszek do inhalacji, 400 µg/dawkę, 1 inh.po 100 daw. + opak. ochronne (zestaw startowy)/ Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200, 1 poj.po 200 daw. odmierzonych + inh./ Budair, aerozol inhalacyjny, roztwór, 200 µg/dawkę odmierzoną, 1 poj. po 200 daw. odmierzonych + inh. z komorą inhalacyjną Jet** => 4000 µg/opak.	65,74	55,67	Obwieszczenie MZ (odpłatność ryczałtowa)
SABA - salbutamol	Ventolin, aerozol wziewny, zawiesina, 100 µg/dawkę inhalacyjną, 1 poj.po 200 daw. => 2000 µg/opak.	10,61	7,41	Obwieszczenie MZ

\* w Polsce produkty zawierające substancję czynną budesonid refundowane są w innym wskazaniu oraz nierefundowane są produkty w dawce 64 µg, dlatego w obliczeniach przyjęto koszt produktu nierefundowanego w Polsce ze wskazaniem rejestracyjnym do leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa); \*\* taka sama cena za jednostkę; ICS - wziewne kortykosteroidy (ang. *inhaled corticosteroids*); SABA - krótko działające B2-mimetyki (ang. *short acting beta agonists*).

Zużycie zasobów (m. in. liczba wizyt specjalistycznych, dawki leków) przyjęto zgodnie z badaniami MERIT i MITRA.



Tab. 22. Liczba wizyt specjalistycznych różnicujących produkt Acarizax od leczenia objawowego przyjęta w analizie CUA.\*

Analiza	Produkt leczniczy Acarizax® - liczba wizyt różnicujących
Podstawowa	1 w pierwszym roku
Wrażliwość max	2 w skali roku i dodatkowo 1 w pierwszym roku
Wrażliwość min	0

\* opis w tekście nad tabelą.

## 6.2.4 Użyteczności

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

Źródłem użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu CUA są, analogicznie jak we wcześniejszych wnioskach zweryfikowanych przez AOTMiT (Zlecenie nr 57/2017 oraz Zlecenie nr 108/2020)

- dla AR (bez AA) badanie MERIT (Demoly 2016) przeprowadzone w populacji dorosłych (wiek 18-65 lat) z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego, w którym wykorzystano skalę EQ-5D (kwestionariusz do oceny jakości życia),
- a dla AA badanie MITRA (Virchow 2016) przeprowadzone w populacji dorosłych (wiek 18-83 lata) z astmą alergiczną wywołaną HDM, słabo kontrolowaną przez wziewne kortykosteroidy lub leczenie skojarzone i z alergicznym nieżytem nosa wywołanym HDM, w którym wykorzystano skalę SF-36 (kwestionariusz do oceny jakości życia).

W badaniu MERIT wyjściowe wartości użyteczności pacjentów z alergicznym nieżytem nosa w obu badanych grupach nie różniły się w sposób istotnych od siebie. W związku z tym, w modelu wykorzystano wartości użyteczności bezpośrednio z modelu, na koniec okresu obserwacji: odpowiednio 0,919 dla produktu leczniczego Acarizax® oraz 0,898 dla leczenia objawowego. W analizie wrażliwości dla AR testowano wpływ wartości użyteczności na wynik analizy kosztów-użyteczności. W przypadku produktu leczniczego Acarizax® testowano maksymalną wartość użyteczności (badanie MERIT) równą 0,951 oraz wartość mniejszą niż wartość przyjęta w analizie podstawowej (0,905). W przypadku leczenia objawowego testowano minimalną wartość użyteczności (badanie MERIT) równą 0,8432 oraz wartość większą niż przyjęta w BC, równą wartości użyteczności dla produktu Acarizax® w BC (0,919). Testowane warianty analizy wrażliwości (0,905 dla produktu Acarizax® oraz 0,919 dla leczenia objawowego) wynikają z przyjętego założenia, że użyteczność dla produktu leczniczego Acarizax® jest nie mniejsza niż wartość użyteczności dla leczenia objawowego.

W badaniu MITRA wartości użyteczności zostały wyznaczone zgodnie z wynikami badania (koniec obserwacji) wskazującymi na istotną statystycznie różnicę w zakresie zmiany jakości życia pacjentów: 0,768 dla produktu leczniczego Acarizax® oraz 0,742 dla leczenia objawowego. Wartości te, uzyskane w wyniku dodania zmiany użyteczności odpowiednio dla produktu leczniczego Acarizax® (0,0059) oraz dla leczenia objawowego (0,0315) do wartości początkowej (0,736). W analizie wrażliwości dla AA testowano użyteczności uzyskane z analizy regresji - 0,764 dla produktu leczniczego Acarizax® oraz 0,752 dla leczenia objawowego.



Przyjęte wartości użyteczności stanów zdrowia są zgodne z wartościami przyjętymi w opublikowanych analizach farmakoeconomicznych – Green 2017 i Green 2019 oraz Hahn-Pedersen 2016 (patrz rozdz. 6.4).

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności poszczególnych stanów, w jakich może znaleźć się pacjent z alergicznym nieżytem nosa/ astmą z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie MEDLINE (PubMed). Do przeglądu nie włączono publikacji przedstawiających jedynie dane dotyczące jakości życia niewyrażone jako użyteczności (uwzględniono również skale użyteczności, w których jako wartość minimalne ujęto wartości ujemne, określające stany „gorsze niż zgon”). Szczegółowy opis przeglądu systematycznego użyteczności przedstawiono w rozdz. 13.2. Ze względu na konstrukcję modelu CUA opartą na badaniach RCT nie wykorzystano alternatywnych wartości użyteczności zidentyfikowanych w ramach przeglądu.

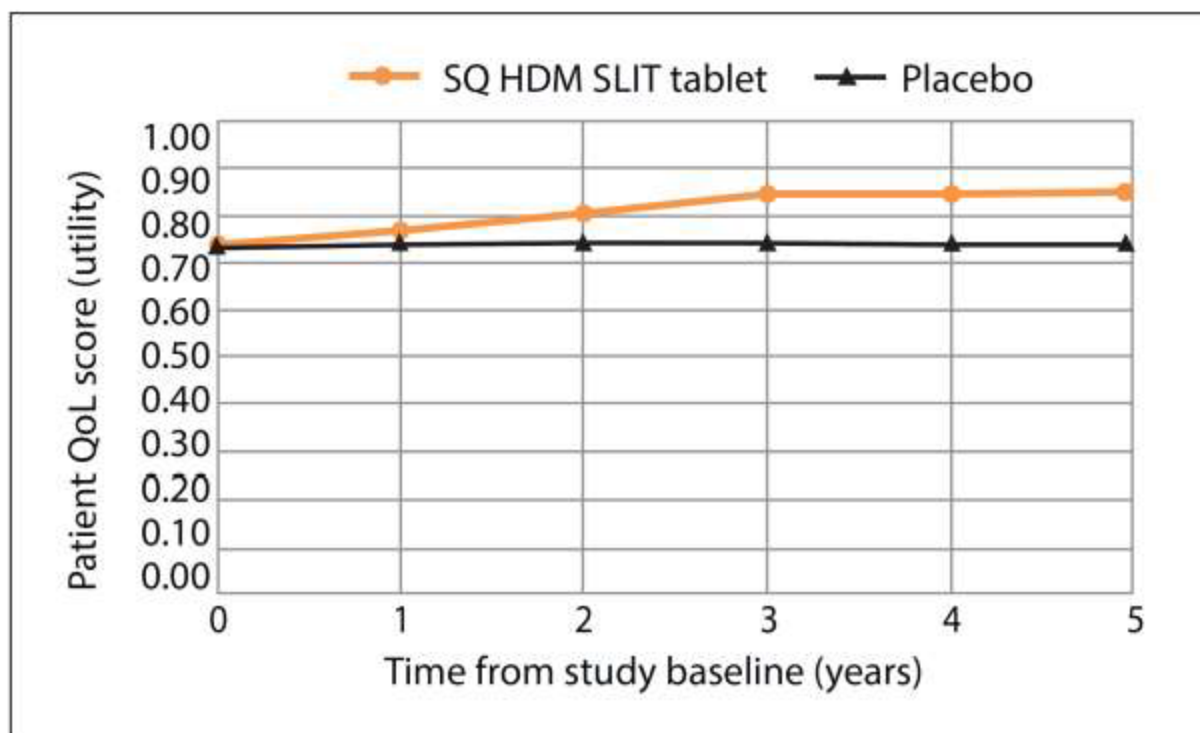
W modelu uwzględniono długotrwały pozytywny wpływ stosowania immunoterapii podjęzykowej na jakość życia chorych i przyjęto 5% wzrost użyteczności w trakcie trwania leczenia (2 i 3 rok), brak zmian użyteczności po zakończeniu leczenia (4 i 5 rok) oraz brak zmian użyteczności w grupie pacjentów stosujących tylko leczenie objawowe zgodnie ze wspomnianymi powyżej analizami opisanymi w publikacji Green 2017 i publikacji Green 2019 (dotyczącej m.in. Polski), a także Hahn-Pedersens 2016. Założenia te opierają się na wcześniej udowodnionym dla AIT działaniu modyfikującym przebieg choroby (Burks 2013, Bousquet 2011, Marogna 2010, Jacobsen 2007).

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

Dla pacjentów leczonych farmakoterapią konserwatywnie założono, że osiągnięty został zysk użyteczności w procesie pozostawał w całym horyzoncie czasowym, tj. użyteczność nie uległa zmianie w okresie od pierwszego do piątego roku życia.

Dla przykładu na poniższym wykresie przedstawiono zmianę użyteczności przewidywanej w horyzoncie czasowym modelu dla obu interwencji w AA.

Rys. 3. Podsumowanie zmian użyteczności w czasie w modelu CUA na przykładzie AA (Green 2019).



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

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

W wariacie analizie wrażliwości uwzględniającym dłuższy horyzont czasowy założono 10% oraz 5% spadek użyteczności odpowiednio dla produktu leczniczego Acarizax® i dla leczenia objawowego po 5 latach leczenia zgodnie z publikacją Green 2017.

Podsumowanie przyjętych założeń przedstawia poniższa tabela.

Tab. 23. Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w modelach ekonomicznych.

Parametr	Model dla AR	Model dla AA	Źródło
Leczenie produktem Acarizax®	0,919 (SA 0,951, 0,905)	0,768 (SA 0,764)	Badanie MERIT (AR)/ badanie MTRA (AA) - opis SA w tekście nad tabelą**
Leczenie objawowe	0,898 (SA 0,843, 0,919)	0,742 (SA 0,752)	
Roczny wskaźnik spadku użyteczności (2 i 3 rok)	-5% dla Acarizax (SA -7,5% i -2,5%**) i 0% dla l. objawowego		Hahn-Pedersens 2016, Green 2017, Green 2019
Roczny wskaźnik spadku użyteczności po zakończeniu terapii (w 2 pierwszych latach)*	0% dla Acarizax i 0% dla l. objawowego		

\* w kolejnych latach (tj. od 5-go roku analizy, dotyczy dłuższego horyzontu czasowego niż przyjęty w analizie podstawowej) 10% dla Acarizax i 5% dla l. objawowego jak w Green 2017; \*\* założenia arbitralne w SA, tj. 2-krotne zmniejszenie z BC a następnie o tę samą wartość zwiększenie wzrostu użyteczności dla produktu leczniczego Acarizax®; \*\* wartości w BC są takie same jak przyjęte w Hahn-Pedersens 2016, Green 2017, Green 2019.

Średni wskaźnik użyteczności wśród pacjentów leczonych jest daną skumulowaną, która w sposób kompletny adresuje skuteczność zastosowanego leczenia - odpowiada parametrowi skuteczności. Wartości przyjęte z badań klinicznych uwzględniają już ewentualne przerywanie leczenia czy zmiany dawkowania. Niemniej, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości, pokazano wyniki dla wariantu adresującego kwestię uwagi w Analizie Weryfikacyjnej z 2020 r. dotyczącej analizy kosztów-użyteczności, wg której część chorych powinna przerwać leczenie produktem leczniczym Acarizax® po pierwszym roku. Przyjęto arbitralnie, że wartość ta wynosić będzie 20%, tj. tyle co odsetek osób nie wykazujących *compliance* (patrz rozdz. 6.1.4). Przyjęto zatem, że po roku 20% chorych zmieni leczenie na leczenie komparatorem wraz z zastosowaniem kosztów i użyteczności komparatora od 2-go roku analizy. W analizie podstawowej brak jest przerywania leczenia (przyjęto 100% *compliance*) analogicznie jak w opublikowanych analizach ekonomicznych Green 2017 i Green 2019 oraz wcześniejszych wnioskach dla produktu Acarizax®.

### 6.2.5 Współczynnik *compliance*

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (100% *compliance*), analogicznie jak w analizach ekonomicznych Green 2017 i Green 2019.

W ramach analizy wrażliwości w celu oszacowania wpływu zmiany powyższego parametru na wyniki analizy CMA uwzględniono 80% *compliance*, tak jak we wcześniejszych wnioskach dla produktu Acarizax® ocenionych przez AOTMiT (patrz Zlecenie nr 57/2017 i Zlecenie nr 108/2020), w oparciu o pracę Rønborg 2016 i uwagi analityków AOTMiT (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017 oraz AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2020: „Szacuje się, że prawdopodobnie około 20% pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarskich w Polsce”).

**Tab. 24. *Compliance* w zależności od wariantu analizy.**

Wariant analizy	Produkt Acarizax®
Analiza podstawowa (BC)	100%
Analiza wrażliwości (mniejszy <i>compliance</i> dla SLIT)	80%

### 6.2.6 Dyskontowanie

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

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

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

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

**Tab. 25. Roczna stopa dyskontowa w zależności od wariantu analizy.**

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

## 6.2.7 Dane wejściowe do modelu CUA w analizie podstawowej

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

**Tab. 26. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CUA**

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
	NFZ	NFZ + pacjent
<b>Parametry kosztowe</b>		
Koszt produktu leczniczego Acarizax® (SLIT)	283,23 ██████████	404,61 ██████████
Koszty leczenia objawowego	patrz rozdz. 6.2.3.1	
Koszty wizyt	44 PLN/wizytę	
<b>Użyteczności stanów zdrowia</b>		
Produkt leczniczy Acarizax®	0,919 (AR bez AA) / 0,768 (AA z AR)	
Leczenie objawowe	0,898 (AR bez AA) / 0,742 (AA z AR)	
Roczny wskaźnik wzrostu użyteczności (2 i 3 rok AIT/lecz. obj.)	5% dla Acarizax® / 0% dla leczenia objawowego	
Roczny wskaźnik wzrostu użyteczności po zakończeniu terapii (pierwsze 2 lata)	0% dla Acarizax® / 0% dla leczenia objawowego	
<b>Pozostałe parametry</b>		
Czas trwania AIT	3 lata (później tylko leczenie objawowe)	
Stopa dyskontowa	Koszty 5% / Efekty zdrowotne 3,5%	
Horyzont czasowy	5 lat	
Próg opłacalności	190 380 PLN/QALY (patrz rozdz. 6.2.9)	

## 6.2.8 Analiza wrażliwości

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

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

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

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

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

**Tab. 27. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza kosztów-użyteczności.**

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA uwzględnione w obu modelach, tj. dla AR i dla AA				
SA 1	Horyzont czasowy analizy	5-letni	3-letni	4
SA 2	Horyzont czasowy analizy	5-letni	9-letni	4
SA 3	Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych	5% i 3,5% (AOTMiT 2016)	0% i 0% (AOTMiT 2016)	6.2.5
SA 4	Przerywanie leczenia w związku z brakiem skuteczności	brak (założenie jak w opublikowanych modelach ekonomicznych)	20% przerywa leczenie produktem Acarizax® po roku (założenie arbitralne)	6.2.4
SA 5	<i>Compliance</i>	Poziom <i>compliance</i> 100% dla produktu Acarizax® (założenie konserwatywne)	Poziom <i>compliance</i> 80% dla produktu Acarizax® wg publikacji Rønborg 2016	6.2.5
SA 6	Koszt leczenia objawowego	Zgodnie z obecnymi cenami	Zmniejszone o 5% (założenie arbitralne)	6.2.3.1
SA 7	Koszt leczenia objawowego	Zgodnie z obecnymi cenami	Zwiększone o 5% (założenie arbitralne)	6.2.3.1
SA 8	Liczba wizyt ambulatoryjnych dla produktu Acarizax®	1 w I roku, 0 w kolejnych latach	3 w I roku i 2 w II i III	6.2.3.2
SA 9	Liczba wizyt ambulatoryjnych dla produktu Acarizax®	1 w I roku, 0 w kolejnych latach	0	6.2.3.2
SA 10	Wzrost użyteczności produktu Acarizax®	5% wzrost użyteczności	Mniejszy wzrost użyteczności (2,5%)	6.2.4
SA 11	Wzrost użyteczności produktu Acarizax®	5% wzrost użyteczności	Większy wzrost użyteczności (7,5%)	6.2.4
SA uwzględnione w modelu dla AA				
SA 12	Użyteczność produktu Acarizax® i leczenia objawowego	Różnica użyteczności na terapii odjęta od średniej użyteczności początkowej	Analiza regresji	6.2.4
SA uwzględnione w modelu dla AR				
SA 12	Użyteczność produktu Acarizax®	Średnia wartość użyteczności	Maksymalna wartość użyteczności	6.2.4
SA 13	Użyteczność produktu Acarizax®	Średnia wartość użyteczności	Minimalna wartość użyteczności	6.2.4
SA 14	Użyteczność leczenia objawowego	Średnia wartość użyteczności	Maksymalna wartość użyteczności	6.2.4
SA 15	Użyteczność leczenia objawowego	Średnia wartość użyteczności	Minimalna wartość użyteczności	6.2.4

## 6.2.9 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną produktu leczniczego Acarizax® oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **190 380 PLN/QALY** (Obwieszczenie GUS). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy, tj. analizy podstawowej i wariantów analizy wrażliwości.

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

### 6.2.10 Walidacja modelu

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

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

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań pozwalających na porównanie ich wyników z wynikami modelu. Należy równocześnie zauważyć, iż model został skonstruowany w oparciu o badania MTRA i MERIT uwzględnione w ramach analizy klinicznej dotyczące populacji osób dorosłych (pozostałe badania opisane w analizie klinicznej albo dotyczyły populacji heterogenicznej, tj. z uwzględnieniem osób poniżej 18 r.ż., albo były tak małe, że ich wiarygodność jest niewielka; duże włączone dla analizy klinicznej badania RWE dotyczą głównie bezpieczeństwa).

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

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

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

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/ kosztów-użyteczności/ kosztów-konsekwencji dla produktu

leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa lub astmy oskrzelowej z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez roztozcza kurzu domowego w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem tj. preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) lub leczeniem objawowym (komparator dodatkowy),

- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności, analizy kosztów-użyteczności lub analizy kosztów-konsekwencji dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa lub astmy oskrzelowej z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 04 marca 2024 r. zidentyfikowano 10 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami włączenia do przeglądu i wykluczenia z niego. Finalnie do przeglądu włączono 4 opracowania (patrz. 13.1). Dodatkowo opisano także 2 abstrakty konferencyjne (wykluczone z przeglądu z uwagi na brak publikacji pełnotekstowej) dotyczące analiz ekonomicznych przeprowadzonych w warunkach polskich.

W poniższej tabeli zestawiono założenia, wyniki i wnioski uwzględnionych analiz ekonomicznych.

Zgodnie z wynikami włączonych prac Acarizax dodany do leczenia objawowego jest terapią **kosztowo-efektywną** w porównaniu z leczeniem objawowym w leczeniu utrzymującego się umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa (utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy) spowodowanego kurzem domowym (w Niemczech) oraz w leczeniu chorych z astmą alergiczną spowodowaną kurzem domowym (w Niemczech, w Czechach, **Polsce** i Słowacji) oraz z **oszczędnościami** względem stosowania SCIT w ANN (z wszystkich analizowanych perspektyw; w Danii i w **Polsce**).



**Tab. 28. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.**

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Green 2017	Analiza kosztów- użyteczności*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porównanie SQ HDM SLIT z placebo (dodanymi do leczenia objawowego) w populacji chorych z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Niemczech;</li> <li>• struktura modelu: model drzewa decyzyjnego;</li> <li>• charakterystyka pacjentów na podstawie badania MT-06;</li> <li>• wartości użyteczności na podstawie skorygowanych wyników badania MT-06;</li> <li>• uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika publicznego (koszty pośrednie [absenteizm] w analizie scenariuszowej);</li> <li>• zużycie zasobów na podstawie badania MT-06;</li> <li>• okres stosowania SQ HDM SLIT: 3 lata;</li> <li>• <i>compliance</i>: bd (czyli najprawdopodobniej 100%);</li> <li>• horyzont czasowy 9 lat;</li> <li>• dyskontowanie na poziomie 3% dla kosztów i wyników zdrowotnych.</li> </ul>	<p><u>Koszty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SQ HDM SLIT: 3 598 €;</li> <li>• PLA: 1 301 €;</li> <li>• SQ HDM SLIT vs PLA: 2 276 €;</li> </ul> <p><u>QALY:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SQ HDM SLIT: 6,96;</li> <li>• PLA: 6,65;</li> <li>• SQ HDM SLIT vs PLA: 0,31;</li> </ul> <p><u>ICUR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SQ HDM SLIT vs PLA 7 519 €/QALY.</li> </ul> <p>SQ HDM SLIT dodane do leczenia objawowego <b>jest terapią kosztowo efektywną</b> w porównaniu z placebo dodanym do leczenia objawowego w leczeniu utrzymującego się umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Niemczech.</p> <p>W wariantcie <b>uwzględniającym koszty pośrednie</b> SQ HDM SLIT <b>jest terapią dominującą</b> względem PLA.</p>
Green 2019	Analiza kosztów- użyteczności*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porównanie SQ HDM SLIT z placebo (dodanymi do leczenia objawowego) w populacji chorych z astmą alergiczną spowodowaną kurzem domowym, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów w Czechach, Polsce i Słowacji;</li> <li>• struktura modelu: model drzewa decyzyjnego;</li> </ul>	<p><u>Koszty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polska: SQ HDM SLIT vs PLA: 2 675 €;</li> <li>• Czechy: SQ HDM SLIT vs PLA: 2 722 €;</li> </ul>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyka pacjentów na podstawie badania MT-04;</li> <li>• wartości użyteczności na podstawie wyników badania MT-04;</li> <li>• uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika publicznego;</li> <li>• zużycie zasobów na podstawie badania MT-04;</li> <li>• okres stosowania SQ HDM SLIT: 3 lata;</li> <li>• <i>compliance</i>: bd (czyli najprawdopodobniej 100%);</li> <li>• horyzont czasowy 5 lat;</li> <li>• dyskontowanie: Polska: 5% koszty, 3,5% wyniki zdrowotne, Czechy: 3% koszty i wyniki zdrowotne, Słowacja: 5% koszty i wyniki zdrowotne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Słowacja: SQ HDM SLIT vs PLA: 3 013 €;</li> </ul> <p><u>QALY:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polska: SQ HDM SLIT vs PLA: 0,36;</li> <li>• Czechy: SQ HDM SLIT vs PLA: 0,37;</li> <li>• Słowacja: SQ HDM SLIT vs PLA: 0,34;</li> </ul> <p><u>ICUR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polska: SQ HDM SLIT vs PLA 7 492 €/QALY;</li> <li>• Czechy: SQ HDM SLIT vs PLA 7 544 €/QALY;</li> <li>• Słowacja: SQ HDM SLIT vs PLA 8 814 €/QALY.</li> </ul> <p>SQ HDM SLIT dodane do leczenia objawowego <b>jest terapią kosztowo efektywną</b> w porównaniu z placebo dodanym do leczenia objawowego w leczeniu chorych z astmą alergiczną spowodowaną kurzem domowym, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów w Czechach, Polsce i Słowacji.</p>
Hahn-Pedersen 2016	Analiza kosztów-użyteczności*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porównanie SQ HDM SLIT z placebo (dodanymi do leczenia objawowego) w populacji chorych z astmą alergiczną spowodowaną kurzem domowym, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów w Niemczech;</li> <li>• struktura modelu: model drzewa decyzyjnego;</li> <li>• wartości użyteczności na podstawie wyników badania MT-04;</li> <li>• uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika publicznego (koszty pośrednie [absenteizm] w analizie scenariuszowej);</li> </ul>	<p><u>Koszty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SQ HDM SLIT vs PLA: 2 673 €;</li> </ul> <p><u>QALY:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SQ HDM SLIT vs PLA: 0,66;</li> </ul> <p><u>ICUR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SQ HDM SLIT vs PLA 4 041 €/QALY.</li> </ul>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zużycie zasobów na podstawie badania MT-04;</li> <li>• okres stosowania SQ HDM SLIT: 3 lata;</li> <li>• <i>compliance</i>: bd (czyli najprawdopodobniej 100%);</li> <li>• horyzont czasowy 9 lat;</li> <li>• dyskontowanie na poziomie 3% dla kosztów i wyników zdrowotnych.</li> </ul>	<p>SQ HDM SLIT dodane do leczenia objawowego <b>jest terapią kosztowo efektywną</b> w porównaniu z placebo dodanym do leczenia objawowego w leczeniu chorych z astmą alergiczną spowodowaną kurzem domowym, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów w Niemczech.</p>
Ronborg 2016	Analiza minimalizacji kosztów*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porównanie SQ HDM SLIT z SQ HDM SCIT (Alutard SQ) w populacji chorych z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Danii;</li> <li>• czas stosowania leczenia: 3 lata SLIT, 3-5 lat SCIT (80% chorych 3 lata, 20% chorych 5 lat);</li> <li>• <i>compliance</i>: 80% dla SQ HDM SLIT a dla SQ HDM SCIT 100% w fazie zwiększania dawki i 90% w fazie podtrzymywania dawki;</li> <li>• uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, koszty utraty produktywności i koszty dojazdów, z perspektywy płatnika publicznego i chorego;</li> <li>• dyskontowanie: 3% dla kosztów.</li> </ul>	<p><u>Koszty bezpośrednie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SQ HDM SLIT: 3 094 €;</li> <li>• SQ HDM SCIT: 3 799 €;</li> <li>• SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: - 705 €;</li> </ul> <p><u>Koszty bezpośrednie i pośrednie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SQ HDM SLIT: 3 697 €;</li> <li>• SQ HDM SCIT: 6 717 €;</li> <li>• SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: - 3 020 €;</li> </ul> <p>Stosowanie SQ HDM SLIT <b>jest związane z oszczędnościami</b> względem stosowania SQ HDM SCIT w Danii.</p>
Obrzut 2018 (abstrakt konf.)	Analiza minimalizacji kosztów*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porównanie SQ HDM SLIT z SQ HDM SCIT w populacji chorych z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Polsce;</li> <li>• horyzont czasowy: 5 lat;</li> <li>• czas stosowania leczenia: bd;</li> <li>• <i>compliance</i>: bd (czyli najprawdopodobniej 100%);</li> </ul>	<p><u>Koszty z perspektywy NFZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: - 848 PLN;</li> </ul> <p><u>Koszty z perspektywy społecznej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: - 1 240 €;</li> </ul>

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne i koszty dojazdów, z perspektywy płatnika publicznego i chorego (koszt utraty produktywności z perspektywy społecznej w analizie wrażliwości);</li> <li>• dyskontowanie: bd.</li> </ul>	<p>Stosowanie SQ HDM SLIT <b>jest związane z oszczędnościami</b> względem stosowania SQ HDM SCIT w Polsce.</p>
Obrzut 2018b (abstrakt konf.)	Analiza kosztów- użyteczności*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porównanie SQ HDM SLIT z placebo (dodanymi do leczenia objawowego) w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym z lub bez astmą alergiczną, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów w Polsce;</li> <li>• struktura modelu: model drzewa decyzyjnego;</li> <li>• wartości użyteczności na podstawie wyników badań MT-04 i MT-06 (odpowiednio dla populacji z astmą alergiczną i bez) - brak podanych wartości liczbowych;</li> <li>• uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego i chorego);</li> <li>• zużycie zasobów na podstawie badań MT-04 i MT-06 (odpowiednio dla populacji z astmą alergiczną i bez);</li> <li>• okres stosowania SQ HDM SLIT: brak danych;</li> <li>• <i>compliance</i>: bd (czyli najprawdopodobniej 100%);</li> <li>• horyzont czasowy 5 lat;</li> <li>• dyskontowanie: brak danych.</li> </ul>	<p><u>ICUR - NFZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z astmą alergiczną: SQ HDM SLIT vs PLA 21 050 PLN/QALY;</li> <li>• Bez astmy alergiczej; SQ HDM SLIT vs PLA 20 960 PLN/QALY;</li> </ul> <p><u>ICUR - wspólna (NFZ i chorego):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z astmą alergiczną: SQ HDM SLIT vs PLA 39 394 PLN/QALY;</li> <li>• Bez astmy alergiczej; SQ HDM SLIT vs PLA 39 833 PLN/QALY.</li> </ul> <p>SQ HDM SLIT dodane do leczenia objawowego <b>jest terapią wysoce kosztowo efektywną</b> w porównaniu z placebo dodanym do leczenia objawowego w leczeniu analizowanej populacji chorych w Polsce.</p>

\* brak informacji dotyczącej przerywania leczenia w okresie stosowania leczenia.

## 6.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego przedstawiono w aneksie 13.2.

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

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

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułów i abstraktów z celem pracy. Do 04 marca 2024 r. zidentyfikowano 8 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. **Do datkowo** do analizy włączono 3 publikacje, zidentyfikowaną w wyniku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

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

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

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

do skorygowania wyników. Uzyskano wartości użyteczności 0,919 dla SQ-HDM SLIT oraz 0,898 dla farmakoterapii.

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

**Tab. 29. Wartości użyteczności i zmiany użyteczności w kolejnych latach wg badania Green 2017 zidentyfikowanym w ramach przeglądu systematycznego.**

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

Badanie **Green 2019** to analiza farmakoekonomiczna oparta na wynikach randomizowanego badania klinicznego MT-04, oceniającego stosowanie SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo.

Wartości użyteczności uzyskano poprzez obliczenie zmiany od wartości początkowej do końca okresu leczenia podtrzymującego w badaniu dla każdego ramienia leczenia. Pomimo znaczącej zmiany od wartości początkowej do końca badania, wartości z końca okresu podtrzymującego w większym stopniu odzwierciedlają warunki rzeczywistej praktyki klinicznej niż z kolejnego okresu. Dzieje się tak dlatego, że po okresie podtrzymującym w badaniu stosowanie wziewnych kortykosteroidów zostało zmniejszone o 50% na 3 miesiące i całkowicie wycofane na ostatnie 3 miesiące. Pomiędzy dwoma ramionami leczenia różnica w zmianie użyteczności od wartości początkowej do końca okresu leczenia podtrzymującego wyniosła 0,026 ( $p = 0,0318$ ). Ponadto, aby uwzględnić wyjściowe różnice w użyteczności między ramionami leczenia, obliczono średnią użyteczność wyjściową dla pełnej próby badawczej i zastosowano zmianę od wartości początkowej do końca okresu leczenia podtrzymującego dla obu ramion leczenia w celu uzyskania wykorzystanych wartości użyteczności w analizie kosztów-użyteczności.

Dla pierwszego roku analizy wykorzystano wartości użyteczności z badania MT-04. Dla pozostałych czterech lat horyzontu czasowego ekstrapolowano użyteczności w oparciu o następujące założenia:

- w roku 2-3 nastąpi zwiększenie efektu leczenia i co za tym idzie dalszy wzrost użyteczności o 5% w ramieniu leczenia;
- w roku 4-5 efekt ten będzie się utrzymywał ze względu na działanie modyfikujące przebieg choroby.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności zastosowane w analizie ekonomicznej Green 2019.

**Tab. 30. Wartości użyteczności i zmiany użyteczności w kolejnych latach wg badania Green 2019 zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego.**

Parametr	Interwencja	Wartość
Użyteczność	SQ-HDM SLIT	0,768
	Leczenie objawowe	0,742
Zmiana użyteczności w czasie leczenia (lata 2-3)	SQ-HDM SLIT	+5%
	Leczenie objawowe	0%
Zmiana użyteczności w latach 4-5	SQ-HDM SLIT	0%
	Leczenie objawowe	0%

Badanie **Hahn-Pedersen 2016** to analiza farmakoekonomiczna oparta na wynikach randomizowanego badania klinicznego MT-04, oceniającego stosowanie SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo.

Wartości użyteczności użyte w modelu przyjęto z końca okresu podtrzymania leczenia w badaniu MT-04 (tj. przed redukcją i wycofaniem stosowania wziewnych kortykosteroidów). W ramach badania do pomiaru użyteczności pacjenta wykorzystano kwestionariusz SF-36. W przypadku wartości wykorzystanych w analizie dane skorygowano w stosunku do wartości wyjściowych, aby określić różnice między grupami na koniec okresu leczenia podtrzymującego.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności zastosowane w analizie ekonomicznej Hahn-Pedersen 2016.

**Tab. 31. Wartości użyteczności i zmiany użyteczności w kolejnych latach wg badania Hahn-Pedersen 2016 zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego.**

Parametr	Interwencja	Wartość
Użyteczność	SQ-HDM SLIT	0,768
	Leczenie objawowe	0,742

## 7 Wyniki CMA

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy.

### 7.1 Wyniki analizy z RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka - szczegółowy opis RSS znajduje się w rozdziale 3.

Prezentowano wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.1.7) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.1.8).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu inkrementalnego wyrażającego różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznych o takiej samej skuteczności klinicznej (koszt inkrementalny = koszt stosowania produktu leczniczego Acarizax® - koszt stosowania preparatu Novo-Helisen Depot®).

#### 7.1.1 Analiza podstawowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® zarówno w perspektywie NFZ (wydatki wyższe ██████████) jak i w perspektywie wspólnej (wydatki wyższe ██████████).

**Tab. 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza z uwzględnieniem RSS.**

	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Acarizax®	Novo-Helisen Depot®	Acarizax®	Novo-Helisen Depot®
Koszt leczenia, PLN	██████	2 803	██████	4 612
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	296	2 062	296	2 062
Koszt transportu, PLN	0	0	651	4 543
Koszt całkowity, PLN	██████	4 865	██████	11 217
<b>Koszt inkrementalny, PLN</b>	██████		██████	



## 7.1.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.1.7.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od [REDACTED] (wariant 5) do [REDACTED] (wariant 2) w przypadku przyjęcia perspektywy NFZ oraz w zakresie od [REDACTED] (wariant 7) do [REDACTED] (wariant 8) w przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Wyniki analizy wskazują, że w przypadku analizy z perspektywy NFZ największy wpływ na uzyskany koszt inkrementalny ma zmiana kosztu Novo-Helisen Depot® (tj. w wyniku ewentualnej zmiany podstawy limitu; wariant 5) oraz wydłużenie leczenia AIT do 5 lat (wariant 2) – odpowiednio spadek kosztu inkrementalnego o ok. 70% i wzrost kosztu inkrementalnego o ok. 70%.

W przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) największy wpływ na uzyskany koszt inkrementalny ma przyjęcie maksymalnej odległości miejsca zamieszkania od poradni (wariant 7) lub w ogóle pominięcie kosztów transportu (wariant 8) – odpowiednio spadek kosztu inkrementalnego o ok. 575% i wzrost kosztu inkrementalnego o ok. 420%. W przypadku perspektywy wspólnej NFZ + pacjenta wyniki wariantu 7 (przyjęcie maksymalnej odległości miejsca zamieszkania od poradni wpływające na koszt transportu) oraz wariantu 4 (zmniejszenie do 80% współczynnika *compliance* dla produktu leczniczego Acarizax® jako preparatu doustnego podawanego w domu, w przeciwieństwie do Novo-Helisen Depot® podawanego w warunkach ambulatoryjnych - pełne przestrzeganie zaleceń) wskazują na **mniejsze koszty stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z Novo-Helisen Depot®**.

**Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności) wygenerowało oszczędności.** Spowodowało zmniejszenie kosztu inkrementalnego w stosunku do perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz wzrost opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® (wynik na poziomie [REDACTED]).

W przypadku zmiany podstawy limitu dla Novo-Helisen Depot® stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® [REDACTED] z perspektywy NFZ oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 33. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza z uwzględnieniem RSS.**

Wariant	Acarizax®, PLN	Novo-Helisen Depot®, PLN	Koszt inkrementalny, PLN	Zmiana, %
<b>Perspektywa NFZ</b>				
BC	██████████	4 865	██████████	-
SA 1	██████████	5 074	██████████	6%
SA 2	██████████	7 381	██████████	73%
SA 3	██████████	3 968	██████████	-21%
SA 4	██████████	4 865	██████████	-58%
SA 5	██████████	6 573	██████████	-71%
<b>Perspektywa wspólna</b>				
BC	██████████	11 217	██████████	-
SA 1	██████████	11 696	██████████	12%
SA 2	██████████	16 972	██████████	143%
SA 3	██████████	9 054	██████████	-8%
SA 4	██████████	11 217	██████████	-241%
SA 5	██████████	11 258	██████████	-4%
SA 6	██████████	7 213	██████████	369%
SA 7	██████████	17 452	██████████	-575%
SA 8	██████████	6 674	██████████	419%
<b>Perspektywa społeczna</b>				
SA9	██████████	23 230	██████████	-

### 7.1.3 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto i urzędowe ceny zbytu za opakowanie produktu leczniczego Acarizax®, przy których koszt inkrementalny, wyrażający różnicę kosztów analizowanej interwencji i przyjętego komparatora, jest równy 0,00 PLN.

W wariantcie podstawowym analizy zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN należałoby obniżyć cenę produktu leczniczego Acarizax® odpowiednio ██████████  
██████████

**Tab. 34. Wyniki analizy progowej - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza z uwzględnieniem RSS.**

Wariant	Progowa cena zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana względem pierwotnej CZN*, %
<b>Perspektywa NFZ</b>		
BC	██████████	██████████
SA 1	██████████	██████████
SA 2	██████████	██████████
SA 3	██████████	██████████
SA 4	██████████	██████████
SA 5	██████████	██████████
<b>Perspektywa wspólna</b>		
BC	██████████	██████████
SA 1	██████████	██████████
SA 2	██████████	██████████
SA 3	██████████	██████████
SA 4	██████████	██████████
SA 5	██████████	██████████
SA 6	██████████	██████████
SA 7	██████████	██████████
SA 8	██████████	██████████
<b>Perspektywa społeczna</b>		
SA 9	██████████	██████████

### 7.1.4 Analiza konsekwencji kosztów

Poniżej przedstawiono porównanie kosztów (z perspektywy NFZ i wspólnej) i konsekwencji zdrowotnych produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®.

Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® wykazało wyższe koszty stosowania produktu leczniczego Acarizax® przy braku różnic klinicznych (założenie o porównywalnej skuteczności na podstawie dostępnych dowodów naukowych).

**Tab. 35. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza z uwzględnieniem RSS.**

Punkt końcowy	Acarizax®	Novo-Helisen Depot®
<b>Konsekwencje zdrowotne, Acarizax® vs Novo-Helisen Depot®</b>		
<u>Skuteczność</u>		
<p>Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Acarizax w odniesieniu do AR (na podstawie badania MERIT/ MT-06) wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Acarizax® w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego badania, tj. średniej dziennych objawów nieżyty nosa ocenianej przez 8 ostatnich tygodni leczenia (w skali TCRS – całkowita połączona punktacja alergicznego nieżyty nosa [suma ocen objawów AR oraz przyjmowanego z tego powodu leczenia], ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>). Istotną statystycznie korzyść dla produktu Acarizax® vs placebo wykazano również w zakresie następujących drugorzędowych punktów końcowych: średnia dzienna ocena objawów AR i średnia dzienna ocena leczenia AR oraz kwestionariusz oceny jakości życia w przypadku nieżyty nosa i zapalenia spojówek (RQLQ, ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>), a także punktów końcowych analizy post-hoc: prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z zaostrzeniem AR (w tym pomimo stosowania farmakoterapii).</p> <p>Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Acarizax w odniesieniu do astmy (na podstawie badania MITRA/ MT-04) wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Acarizax® w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego badania, tj. prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy podczas zmniejszania lub odstawiania wziewnych kortykosteroidów.</p> <p>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 nieżyty nosa wywołanego przez roztozcza kurzu domowego oraz astmy oskrzelowej z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy.</p>		
<u>Bezpieczeństwo</u>		
<p>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; patrz Analiza kliniczna). Ogólnie, zgodnie z wytycznymi światowymi, krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu (ARIA 2019).</p>		
<b>Koszty terapii, PLN (perspektywa NFZ/perspektywa wspólna)</b>		
Koszt leczenia, PLN	██████████	2 803/ 4 612
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	296/ 296	2 062/ 2 062
Koszt transportu, PLN	0/ 651	0/ 4 543
<b>Koszt całkowity, PLN</b>	██████████	<b>4 865/ 11 217</b>

## 7.2 Wyniki analizy bez RSS

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.1.7) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.1.8).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu inkrementalnego wyrażającego różnicę w kosztach porównywanych technologii medycznych o takiej samej skuteczności klinicznej (koszt inkrementalny = koszt stosowania produktu leczniczego Acarizax® - koszt stosowania preparatu Novo-Helisen Depot®).

### 7.2.1 Analiza podstawowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® zarówno w perspektywie NFZ (wydatki wyższe o 5 284 PLN), jak i w perspektywie wspólnej (wydatki wyższe o 3 807 PLN).

**Tab. 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza bez uwzględnienia RSS.**

	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Acarizax®	Novo-Helisen Depot®	Acarizax®	Novo-Helisen Depot®
Koszt leczenia, PLN	9 853	2 803	14 076	4 612
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	296	2 062	296	2 062
Koszt transportu, PLN	0	0	651	4 543
Koszt całkowity, PLN	10 149	4 865	15 023	11 217
<b>Koszt inkrementalny, PLN</b>	<b>5 284</b>		<b>3 807</b>	

### 7.2.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.1.7.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od 3 314 PLN (wariant 4) do 8 728 PLN (wariant 2) w przypadku przyjęcia perspektywy NFZ oraz w zakresie od -1 535 PLN (wariant 7) do 7 698 PLN (wariant 8) w przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Wyniki analizy wskazują, że w przypadku analizy z perspektywy NFZ największy wpływ na uzyskany koszt inkrementalny ma wydłużenie długości leczenia do 5 lat (wariant 2) oraz zmniejszenie do 80% współczynnika *compliance* dla produktu leczniczego Acarizax® (wariant 4) jako preparatu doustnego podawanego w domu, w przeciwieństwie do Novo-Helisen Depot® podawanego w warunkach ambulatoryjnych (pełne przestrzeganie zaleceń) – odpowiednio wzrost kosztu inkrementalnego o 65% i spadek kosztu inkrementalnego o ok. 40%.

W przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) największy wpływ na uzyskany koszt inkrementalny ma przyjęcie maksymalnej odległości miejsca zamieszkania od poradni (wariant 7) lub w ogóle pominięcie kosztów transportu (wariant 8) – odpowiednio spadek kosztu inkrementalnego o ok. 140% i wzrost kosztu inkrementalnego o ok. 100%. W przypadku perspektywy wspólnej NFZ + pacjenta wyniki wariantu 7 (przyjęcie maksymalnej odległości miejsca zamieszkania od poradni wpływające na koszt transportu) wskazują na **mniejsze koszty stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z Novo-Helisen Depot®**.

**Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności) wygenerowało oszczędności.** Spowodowało zmniejszenie kosztu inkrementalnego w stosunku do perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz wzrost opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® (wynik na poziomie -6 484 PLN).

W przypadku zmiany podstawy limitu dla Novo-Helisen Depot® stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® o 3 576 PLN z perspektywy NFZ oraz o 3 765 PLN z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 37. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza bez uwzględnienia RSS.**

Wariant	Acarizax®, PLN	Novo-Helisen Depot®, PLN	Koszt inkrementalny, PLN	Zmiana, %
<b>Perspektywa NFZ</b>				
BC	10 149	4 865	5 284	-
SA 1	10 646	5 074	5 572	5%
SA 2	16 109	7 381	8 728	65%
SA 3	8 178	3 968	4 210	-20%
SA 4	8 178	4 865	3 314	-37%
SA 5	10 149	6 573	3 576	-32%
<b>Perspektywa wspólna</b>				
BC	15 023	11 217	3 807	-
SA 1	15 755	11 696	4 059	7%
SA 2	23 801	16 972	6 829	79%
SA 3	12 208	9 054	3 154	-17%
SA 4	12 208	11 217	991	-74%
SA 5	15 023	11 258	3 765	-1%

Wariant	Acarizax®, PLN	Novo-Helisen Depot®, PLN	Koszt inkrementalny, PLN	Zmiana, %
SA 6	14 449	7 213	7 237	90%
SA 7	15 917	17 452	-1 535	-140%
SA 8	14 372	6 674	7 698	102%
<b>Perspektywa społeczna</b>				
SA 9	16 746	23 230	-6 484	-

### 7.2.3 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Acarizax®, przy których koszt inkrementalny, wyrażający różnicę kosztów analizowanej interwencji i przyjętego komparatora, jest równy 0,00 PLN.

W wariantcie podstawowym analizy zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN należałoby obniżyć cenę produktu leczniczego Acarizax® odpowiednio o 55% i 28% względem ceny wyjściowej (do odpowiednio ceny zbytu netto 148,40 PLN i 239,86 PLN za opakowanie).

**Tab. 38. Wyniki analizy progowej - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza bez uwzględnienia RSS.**

Wariant	Progowa cena zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana względem pierwotnej CZN*, %
<b>Perspektywa NFZ</b>		
BC	<b>148,40</b>	<b>-55%</b>
SA 1	147,50	-56%
SA 2	141,22	-58%
SA 3	149,17	-55%
SA 4	188,28	-43%
SA 5	208,04	-38%
<b>Perspektywa wspólna</b>		
BC	<b>239,86</b>	<b>-28%</b>
SA 1	238,35	-28%
SA 2	227,91	-32%
SA 3	236,53	-29%
SA 4	302,60	-9%
SA 5	240,87	-28%
SA 6	156,04	-53%
SA 7	370,38	11%
SA 8	144,76	-57%
<b>Perspektywa społeczna</b>		
SA 9	<b>491,34</b>	<b>48%</b>

\* CZN 332,88 PLN/opak.

## **7.2.4 Analiza konsekwencji kosztów**

Poniżej przedstawiono porównanie kosztów (z perspektywy NFZ i wspólnej) i konsekwencji zdrowotnych produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot®.

Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® wykazało wyższe koszty stosowania produktu leczniczego Acarizax® przy braku różnic klinicznych (założenie o porównywalnej skuteczności na podstawie dostępnych dowodów naukowych).



**Tab. 39. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza bez uwzględnienia RSS**

Punkt końcowy	Acarizax®	Novo-Helisen Depot®
<b>Konsekwencje zdrowotne, Acarizax® vs Novo-Helisen Depot®</b>		
<u>Skuteczność</u>		
<p>Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Acarizax w odniesieniu do AR (na podstawie badania MERIT/ MT-06) wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Acarizax® w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego badania, tj. średniej dziennych objawów nieżyty nosa ocenianej przez 8 ostatnich tygodni leczenia (w skali TCRS – całkowita połączona punktacja alergicznego nieżyty nosa [suma ocen objawów AR oraz przyjmowanego z tego powodu leczenia], ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>). Istotną statystycznie korzyść dla produktu Acarizax® vs placebo wykazano również w zakresie następujących drugorzędowych punktów końcowych: średnia dzienna ocena objawów AR i średnia dzienna ocena leczenia AR oraz kwestionariusz oceny jakości życia w przypadku nieżyty nosa i zapalenia spojówek (RQLQ, ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>), a także punktów końcowych analizy post-hoc: prawdopodobieństwo wystąpienia dnia z zaostrzeniem AR (w tym pomimo stosowania farmakoterapii).</p> <p>Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Acarizax w odniesieniu do astmy (na podstawie badania MITRA/ MT-04) wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Acarizax® w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego badania, tj. prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy podczas zmniejszania lub odstawiania wziewnych kortykosteroidów.</p> <p>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 nieżyty nosa wywołanego przez roztozca kurzu domowego oraz astmy oskrzelowej z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy.</p>		
<u>Bezpieczeństwo</u>		
<p>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; patrz Analiza kliniczna). Ogólnie, zgodnie z wytycznymi światowymi, Krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu (ARIA 2019).</p>		
<b>Koszty terapii, PLN (perspektywa NFZ/perspektywa wspólna)</b>		
Koszt leczenia, PLN	9 853/ 14 076	2 803/ 4 612
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	296/ 296	2 062/ 2 062
Koszt transportu, PLN	0/ 651	0/ 4 543
<b>Koszt całkowity, PLN</b>	<b>10 149/ 15 023</b>	<b>4 865/ 11 217</b>

## 8 Wyniki CUA

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z leczeniem objawowym alergicznego nieżytu nosa / astmy.

### 8.1 Wyniki analizy z RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka - szczegółowy opis RSS znajduje się w rozdziale 3.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz.6.2.8) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy analizy progowej (opis patrz rozdz.6.2.9).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci współczynnika ICUR (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności) wyrażającego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania w leczeniu produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) zamiast komparatora, tj. leczenia objawowego AR lub astmy.

#### 8.1.1 Analiza podstawowa

##### 8.1.1.1 Alergiczny nieżyt nosa

W populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztocami kurzu domowego zastosowanie produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) pozwala na wydłużenie życia o 0,36 lata życia skorygowane o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do leczenia objawowego (placebo). Jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) generuje w horyzoncie 5-letnim większe wydatki w porównaniu do leczenia objawowego (perspektywa NFZ - wyższe [REDACTED]; perspektywa wspólna - wyższe [REDACTED]).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia objawowego przez produkt leczniczy Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) wynosi [REDACTED] w przypadku perspektywy NFZ oraz [REDACTED] w przypadku perspektywy wspólnej. Niezależnie od perspektywy analizy wyniki wskazują na **opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.

**Tab. 40. Wyniki analizy kosztów użyteczności (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.**

	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Acarizax®	Leczenie objawowe	Acarizax®	Leczenie objawowe
Koszt leczenia, PLN	■	191	■	820
Koszt inkrementalny, PLN	■		■	
Efekt leczenia, QALY	4,56	4,20	4,56	4,20
Efekt inkrementalny, QALY	0,36		0,36	
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR	■		■	

### 8.1.1.2 Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa

W populacji chorych z astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy zastosowanie produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) pozwala na wydłużenie życia o 0,36 lata życia skorygowane o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do leczenia objawowego (placebo). Jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) generuje w horyzoncie 5-letnim większe wydatki w porównaniu do leczenia objawowego (perspektywa NFZ - wyższe ■ perspektywa wspólna - wyższe ■)

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia objawowego przez produkt leczniczy Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) wynosi ■ w przypadku perspektywy NFZ oraz ■ w przypadku perspektywy wspólnej. Niezależnie od perspektywy analizy wyniki wskazują na **opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.

**Tab. 41. Wyniki analizy kosztów użyteczności (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AA - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.**

	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Acarizax®	Leczenie objawowe	Acarizax®	Leczenie objawowe
Koszt leczenia, PLN	■	12 349	■	14 557
Koszt inkrementalny, PLN	■		■	
Efekt leczenia, QALY	3,71	3,35	3,71	3,35
Efekt inkrementalny, QALY	0,36		0,36	
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR	■		■	

## 8.1.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.2.8.

### 8.1.2.1 Alergiczny nieżyt nosa

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [ ] (wariant 15) do [ ] (wariant 1) w przypadku przyjęcia perspektywy NFZ oraz od [ ] (wariant 15) do [ ] (wariant 1) w przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma przyjęcie 3-letniego horyzontu czasowego (wzrost współczynnika ICUR o 100% z perspektywy NFZ i o 161% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta), przyjęcie mniejszego wzrostu użyteczności w ramieniu Acarizax® (wzrost współczynnika ICUR o 47% z perspektywy NFZ i o 76% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta) oraz przyjęcie minimalnej wartości użyteczności w ramieniu leczenia objawowego (spadek współczynnika ICUR o 41% z perspektywy NFZ i o 67% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta).

Niezależnie od wariantu analizy wszystkie wyniki wskazują na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

**Tab. 42. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza z uwzględnieniem RSS.**

Wariant	Acarizax®		Komparator		Wyniki inkrementalne			
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	Δ QALY	Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
<b>Perspektywa NFZ</b>								
BC	4,56	[ ]	4,20	191	0,36	[ ]	[ ]	-
SA 1	2,78	[ ]	2,60	120	0,18	[ ]	[ ]	100%
SA 2	7,05	[ ]	6,73	314	0,31	[ ]	[ ]	16%
SA 3	4,88	[ ]	4,49	210	0,39	[ ]	[ ]	-4%
SA 4	4,45	[ ]	4,20	191	0,25	[ ]	[ ]	25%
SA 5	4,56	[ ]	4,20	191	0,36	[ ]	[ ]	-20%
SA 6	4,56	[ ]	4,20	182	0,36	[ ]	[ ]	0,02%
SA 7	4,56	[ ]	4,20	201	0,36	[ ]	[ ]	-0,02%
SA 8	4,56	[ ]	4,20	191	0,36	[ ]	[ ]	4%
SA 9	4,56	[ ]	4,20	191	0,36	[ ]	[ ]	-0,6%
SA 10	4,44	[ ]	4,20	191	0,25	[ ]	[ ]	47%
SA 11	4,58	[ ]	4,20	191	0,38	[ ]	[ ]	-6%
SA 12	4,62	[ ]	4,20	191	0,43	[ ]	[ ]	-15%
SA 13	4,52	[ ]	4,20	191	0,33	[ ]	[ ]	10%
SA 14	4,56	[ ]	4,29	191	0,26	[ ]	[ ]	37%
SA 15	4,56	[ ]	3,94	191	0,62	[ ]	[ ]	-41%
<b>Perspektywa wspólna</b>								

Wariant	Acarizax®		Komparator		Wyniki inkrementalne			
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	Δ QALY	Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
<b>BC</b>	<b>4,56</b>	██████	<b>4,20</b>	<b>820</b>	<b>0,36</b>	██████	██████	-
SA 1	2,78	██████	2,60	516	0,18	██████	██████	161%
SA 2	7,05	██████	6,73	1 346	0,31	██████	██████	26%
SA 3	4,88	██████	4,49	902	0,39	██████	██████	-6%
SA 4	4,45	██████	4,20	820	0,25	██████	██████	40%
SA 5	4,56	██████	4,20	820	0,36	██████	██████	-32%
SA 6	4,56	██████	4,20	779	0,36	██████	██████	-0,02%
SA 7	4,56	██████	4,20	861	0,36	██████	██████	0,02%
SA 8	4,56	██████	4,20	820	0,36	██████	██████	4%
SA 9	4,56	██████	4,20	820	0,36	██████	██████	-0,6%
SA 10	4,44	██████	4,20	820	0,25	██████	██████	76%
SA 11	4,58	██████	4,20	820	0,38	██████	██████	-9%
SA 12	4,62	██████	4,20	820	0,43	██████	██████	-24%
SA 13	4,52	██████	4,20	820	0,33	██████	██████	17%
SA 14	4,56	██████	4,29	820	0,26	██████	██████	60%
SA 15	4,56	██████	3,94	820	0,62	██████	██████	-67%

### 8.1.2.2 Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od ████████ (wariant 11) do ████████ QALY (wariant 1) w przypadku przyjęcia perspektywy NFZ oraz od ████████ (wariant 11) do ████████ (wariant 1) w przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej.

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma przyjęcie 3-letniego horyzontu czasowego (wariant 1; wzrost współczynnika ICUR o 98% z perspektywy NFZ oraz o 157% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta). Najniższy wynik raportowano w przypadku przyjęcia większego wzrostu użyteczności w ramieniu Acarizax® (wariant 11; spadek współczynnika ICUR o 26% z perspektywy NFZ oraz o 41% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta)

Niezależnie od wariantu analizy wszystkie wyniki wskazują na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

**Tab. 43. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AA - analiza z uwzględnieniem RSS.**

Wariant	Acarizax®		Komparator		Wyniki inkrementalne			
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	Δ QALY	Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
<b>Perspektywa NFZ</b>								
BC	3,71	█	3,35	12 349	0,36	█	█	-
SA1	2,26	█	2,08	7 767	0,18	█	█	98%
SA 2	5,74	█	5,38	20 273	0,37	█	█	-1%
SA 3	4,11	█	3,71	14 261	0,40	█	█	-2%
SA 4	3,58	█	3,35	12 349	0,23	█	█	36%
SA 5	3,71	█	3,35	12 349	0,36	█	█	-19%
SA 6	3,71	█	3,35	11 738	0,36	█	█	0%
SA 7	3,71	█	3,35	12 959	0,36	█	█	0%
SA 8	3,71	█	3,35	12 349	0,36	█	█	4%
SA 9	3,71	█	3,35	12 349	0,36	█	█	-1%
SA 10	3,59	█	3,35	12 349	0,24	█	█	52%
SA 11	3,83	█	3,35	12 349	0,48	█	█	-26%
SA 12	3,69	█	3,40	12 349	0,29	█	█	22%
<b>Perspektywa wspólna</b>								
BC	3,71	█	3,35	14 557	0,36	█	█	-
SA1	2,26	█	2,08	9 156	0,18	█	█	157%
SA 2	5,74	█	5,38	23 898	0,37	█	█	-2%
SA 3	4,11	█	3,71	16 811	0,40	█	█	-3%
SA 4	3,58	█	3,35	14 557	0,23	█	█	58%
SA 5	3,71	█	3,35	14 557	0,36	█	█	-31%
SA 6	3,71	█	3,35	13 836	0,36	█	█	0%
SA 7	3,71	█	3,35	15 277	0,36	█	█	0%
SA 8	3,71	█	3,35	14 557	0,36	█	█	4%
SA 9	3,71	█	3,35	14 557	0,36	█	█	-1%
SA 10	3,59	█	3,35	14 557	0,24	█	█	82%
SA 11	3,83	█	3,35	14 557	0,48	█	█	-41%
SA 12	3,69	█	3,40	14 557	0,29	█	█	35%

### 8.1.3 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Acarizax®, przy których współczynniki kosztów-użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 190 380 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

#### 8.1.3.1 Alergiczny nieżyt nosa

Dla produktu leczniczego Acarizax® (+leczenie objawowe), w porównaniu z leczeniem objawowym wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest niższy od

prugu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 190 380 PLN/QALY.

W wariacie podstawowym analizy z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® podnieść [REDACTED] natomiast w przypadku analizy z perspektywy wspólnej - [REDACTED]

**Tab. 44. Wyniki analizy progowej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza z uwzględnieniem RSS.**

Wariant	Cena progowa zbytu netto, PLN/o pak.	Zmiana względem pierwotnej CZN*, %
<b>Perspektywa NFZ</b>		
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 11	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 12	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 13	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 14	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 15	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Perspektywa wspólna</b>		
BC	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 1	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 2	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 3	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 4	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 5	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 6	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 7	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 8	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 9	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 10	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 11	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 12	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 13	[REDACTED]	[REDACTED]
SA 14	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant	Cena progowa zbytu netto, PLN/o pak.	Zmiana względem pierwotnej CZN*, %
SA 15		

### 8.1.3.2 Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa

Dla produktu leczniczego Acarizax® (+leczenie objawowe), w porównaniu z leczeniem objawowym wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 190 380 PLN/QALY.

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® podnieść [redacted] natomiast w przypadku analizy z perspektywy wspólnej - [redacted]

**Tab. 45. Wyniki analizy progowej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AA - analiza z uwzględnieniem RSS.**

Wariant	Cena progowa zbytu netto, PLN/o pak.	Zmiana względem pierwotnej CZN*, %
<b>Perspektywa NFZ</b>		
BC		
SA 1		
SA 2		
SA 3		
SA 4		
SA 5		
SA 6		
SA 7		
SA 8		
SA 9		
SA 10		
SA 11		
SA 12		
<b>Perspektywa wspólna</b>		
BC		
SA 1		
SA 2		
SA 3		
SA 4		
SA 5		
SA 6		
SA 7		
SA 8		
SA 9		



Wariant	Cena progowa zbytu netto, PLN/o pak.	Zmiana względem pierwotnej CZN*, %
SA 10		
SA 11		
SA 12		

## 8.2 Wyniki analizy bez RSS

Poniżej zestawiono wyniki analiz przeprowadzonych bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz.6.2.8) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy analizy progowej (opis patrz rozdz.6.2.9).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci współczynnika ICUR (inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności) wyrażającego koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania w leczeniu produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) zamiast komparatora, tj. leczenia objawowego AR lub astmy.

### 8.2.1 Analiza podstawowa

#### 8.2.1.1 Alergiczny nieżyt nosa

W populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczą kurzu domowego zastosowanie produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) pozwala na wydłużenie życia o 0,36 lata życia skorygowane o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do leczenia objawowego (placebo). Jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) generuje w horyzoncie 5-letnim większe wydatki w porównaniu do leczenia objawowego (perspektywa NFZ - wyższe o 9 871 PLN; perspektywa wspólna - wyższe o 14 154 PLN).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia objawowego przez produkt leczniczy Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) wynosi **27 290** PLN/QALY w przypadku perspektywy NFZ oraz **39 131** PLN/QALY w przypadku perspektywy wspólnej. Niezależnie od perspektywy analizy wyniki wskazują na **opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.

**Tab. 46. Wyniki analizy kosztów użyteczności (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe - analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.**

	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Acarizax®	Leczenie objawowe	Acarizax®	Leczenie objawowe
Koszt leczenia, PLN	10 062	191	14 974	820
Koszt inkrementalny, PLN	9 871		14 154	
Efekt leczenia, QALY	4,56	4,20	4,56	4,20
Efekt inkrementalny, QALY	0,36		0,36	
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR	<b>27 290</b>		<b>39 131</b>	

### 8.2.1.2 Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa

W populacji chorych z astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy zastosowanie produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) pozwala na wydłużenie życia o 0,36 lata życia skorygowane o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do leczenia objawowego (placebo). Jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) generuje w horyzoncie 5-letnim większe wydatki w porównaniu do leczenia objawowego (perspektywa NFZ - wyższe o 9 587 PLN; perspektywa wspólna - wyższe o 13 641 PLN).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia objawowego przez produkt leczniczy Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) wynosi **26 697** PLN/QALY w przypadku perspektywy NFZ oraz **37 984** PLN/QALY w przypadku perspektywy wspólnej. Niezależnie od perspektywy analizy wyniki wskazują na **opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.

**Tab. 47. Wyniki analizy kosztów użyteczności (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AA - analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.**

	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Acarizax®	Leczenie objawowe	Acarizax®	Leczenie objawowe
Koszt leczenia, PLN	21 936	12 349	28 197	14 557
Koszt inkrementalny, PLN	9 587		13 641	
Efekt leczenia, QALY	3,71	3,35	3,71	3,35
Efekt inkrementalny, QALY	0,36		0,36	
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR	<b>26 697</b>		<b>37 984</b>	

## 8.2.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.2.8.

### 8.2.2.1 Alergiczny nieżyt nosa

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od 15 978 PLN/QALY (wariant 15) do 54 641 PLN/QALY (wariant 1) w przypadku przyjęcia perspektywy NFZ oraz od 22 911 PLN/QALY (wariant 15) do 78 203 PLN/QALY (wariant 1) w przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma przyjęcie 3-letniego horyzontu czasowego (wzrost współczynnika ICUR o 141% z perspektywy NFZ i o 202% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta), przyjęcie mniejszego wzrostu użyteczności w ramieniu Acarizax® (wzrost współczynnika ICUR o 57% z perspektywy NFZ i o 82% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta) oraz przyjęcie minimalnej wartości użyteczności w ramieniu leczenia objawowego (spadek współczynnika ICUR o 66% z perspektywy NFZ i o 95% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta).

Niezależnie od wariantu analizy wszystkie wyniki wskazują na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

**Tab. 48. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza bez uwzględnienia RSS.**

Wariant	Acarizax®		Komparator		Wyniki inkrementalne			
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	Δ QALY	Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
<b>Perspektywa NFZ</b>								
BC	4,56	10 062	4,20	191	0,36	9 871	27 290	-
SA1	2,78	10 001	2,60	120	0,18	9 881	54 641	141%
SA 2	7,05	10 168	6,73	314	0,31	9 854	31 638	22%
SA 3	4,88	10 563	4,49	210	0,39	10 353	26 285	-5%
SA 4	4,45	8 785	4,20	191	0,25	8 594	34 147	35%
SA 5	4,56	8 092	4,20	191	0,36	7 901	21 842	-28%
SA 6	4,56	10 054	4,20	182	0,36	9 873	27 293	0,02%
SA 7	4,56	10 071	4,20	201	0,36	9 870	27 286	-0,02%
SA 8	4,56	10 314	4,20	191	0,36	10 123	27 985	4%
SA 9	4,56	10 018	4,20	191	0,36	9 827	27 168	-0,6%
SA 10	4,44	10 062	4,20	191	0,25	9 871	40 111	66%
SA 11	4,58	10 062	4,20	191	0,38	9 871	25 712	-8%
SA 12	4,62	10 062	4,20	191	0,43	9 871	23 158	-21%
SA 13	4,52	10 062	4,20	191	0,33	9 871	30 138	15%
SA 14	4,56	10 062	4,29	191	0,26	9 871	37 427	52%
SA 15	4,56	10 062	3,94	191	0,62	9 871	15 978	-59%
<b>Perspektywa wspólna</b>								

Wariant	Acarizax®		Komparator		Wyniki inkrementalne			
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	Δ QALY	Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
<b>BC</b>	<b>4,56</b>	<b>14 974</b>	<b>4,20</b>	<b>820</b>	<b>0,36</b>	<b>14 154</b>	<b>39 131</b>	-
SA1	2,78	14 657	2,60	516	0,18	14 142	78 203	202%
SA 2	7,05	15 522	6,73	1 346	0,31	14 176	45 513	33%
SA 3	4,88	15 752	4,49	902	0,39	14 850	37 702	-7%
SA 4	4,45	13 138	4,20	820	0,25	12 318	48 947	51%
SA 5	4,56	12 159	4,20	820	0,36	11 339	31 348	-40%
SA 6	4,56	14 932	4,20	779	0,36	14 153	39 126	-0,02%
SA 7	4,56	15 017	4,20	861	0,36	14 156	39 135	0,02%
SA 8	4,56	15 226	4,20	820	0,36	14 406	39 826	4%
SA 9	4,56	14 930	4,20	820	0,36	14 110	39 009	-0,6%
SA 10	4,44	14 974	4,20	820	0,25	14 154	57 514	95%
SA 11	4,58	14 974	4,20	820	0,38	14 154	36 868	-12%
SA 12	4,62	14 974	4,20	820	0,43	14 154	33 206	-31%
SA 13	4,52	14 974	4,20	820	0,33	14 154	43 215	21%
SA 14	4,56	14 974	4,29	820	0,26	14 154	53 666	75%
SA 15	4,56	14 974	3,94	820	0,62	14 154	22 911	-84%

### 8.2.2.2 Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od 19 819 PLN/QALY (wariant 11) do 53 021 PLN/QALY (wariant 1) w przypadku przyjęcia perspektywy NFZ oraz od 28 198 PLN/QALY (wariant 11) do 75 515 PLN/QALY (wariant 1) w przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej.

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma przyjęcie 3-letniego horyzontu czasowego (wariant 1; wzrost współczynnika ICUR o 138% z perspektywy NFZ oraz o 197% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta). Najniższy wynik raportowano w przypadku przyjęcia większego wzrostu użyteczności w ramieniu Acarizax® (wariant 11; spadek współczynnika ICUR o 36% z perspektywy NFZ oraz o 51% z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta)

Niezależnie od wariantu analizy wszystkie wyniki wskazują na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

**Tab. 49. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AA - analiza bez uwzględnienia RSS.**

Wariant	Acarizax®		Komparator		Wyniki inkrementalne			
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	Δ QALY	Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
<b>Perspektywa NFZ</b>								
BC	<b>3,71</b>	<b>21 936</b>	<b>3,35</b>	<b>12 349</b>	<b>0,36</b>	<b>9 587</b>	<b>26 697</b>	-
SA1	2,26	17 295	2,08	7 767	0,18	9 527	53 021	138%
SA 2	5,74	29 964	5,38	20 273	0,37	9 691	26 323	-2%
SA 3	4,11	24 829	3,71	14 261	0,40	10 568	26 122	-3%
SA 4	3,58	20 690	3,35	12 349	0,23	8 342	36 396	51%
SA 5	3,71	20 059	3,35	12 349	0,36	7 710	21 470	-27%
SA 6	3,71	21 317	3,35	11 738	0,36	9 578	26 672	0%
SA 7	3,71	22 555	3,35	12 959	0,36	9 596	26 721	0%
SA 8	3,71	22 175	3,35	12 349	0,36	9 827	27 364	4%
SA 9	3,71	21 894	3,35	12 349	0,36	9 545	26 580	-1%
SA 10	3,59	21 936	3,35	12 349	0,24	9 587	40 452	72%
SA 11	3,83	21 936	3,35	12 349	0,48	9 587	19 819	-36%
SA 12	3,69	21 936	3,40	12 349	0,29	9 587	32 538	31%
<b>Perspektywa wspólna</b>								
BC	<b>3,71</b>	<b>28 197</b>	<b>3,35</b>	<b>14 557</b>	<b>0,36</b>	<b>13 641</b>	<b>37 984</b>	-
SA1	2,26	22 725	2,08	9 156	0,18	13 569	75 515	197%
SA 2	5,74	37 663	5,38	23 898	0,37	13 765	37 390	-3%
SA 3	4,11	31 846	3,71	16 811	0,40	15 035	37 164	-4%
SA 4	3,58	26 424	3,35	14 557	0,23	11 867	51 778	72%
SA 5	3,71	25 516	3,35	14 557	0,36	10 960	30 518	-39%
SA 6	3,71	27 466	3,35	13 836	0,36	13 630	37 955	0%
SA 7	3,71	28 928	3,35	15 277	0,36	13 651	38 013	0%
SA 8	3,71	28 437	3,35	14 557	0,36	13 880	38 651	4%
SA 9	3,71	28 155	3,35	14 557	0,36	13 599	37 867	-1%
SA 10	3,59	28 197	3,35	14 557	0,24	13 641	57 556	103%
SA 11	3,83	28 197	3,35	14 557	0,48	13 641	28 198	-51%
SA 12	3,69	28 197	3,40	14 557	0,29	13 641	46 295	44%

## 8.2.3 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Acarizax®, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 190 380 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

### 8.2.3.1 Alergiczny nieżyt nosa

Dla produktu leczniczego Acarizax® (+leczenie objawowe), w porównaniu z leczeniem objawowym wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest niższy od

progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 190 380 PLN/QALY.

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® podnieść o 623% względem ceny wyjściowej (do 2 405,76 PLN za opakowanie), natomiast w przypadku analizy z perspektywy wspólnej - o 404% (do 1 677,97 PLN za opakowanie).

**Tab. 50. Wyniki analizy progowej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe - analiza bez uwzględnienia RSS.**

Wariant	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana względem pierwotnej CZN*, %
<b>Perspektywa NFZ</b>		
BC	<b>2 405,76</b>	<b>623%</b>
SA 1	1 194,41	259%
SA 2	2 069,98	522%
SA 3	2 497,61	650%
SA 4	1 920,61	477%
SA 5	3 011,02	805%
SA 6	2 405,72	623%
SA 7	2 405,81	623%
SA 8	2 396,91	620%
SA 9	2 407,31	623%
SA 10	1 631,70	390%
SA 11	2 554,37	667%
SA 12	2 837,81	753%
SA 13	2 176,87	554%
SA 14	1 749,85	426%
SA 15	4 120,23	1138%
<b>Perspektywa wspólna</b>		
BC	<b>1 677,97</b>	<b>404%</b>
SA 1	830,57	150%
SA 2	1 441,97	333%
SA 3	1 742,18	423%
SA 4	1 338,41	302%
SA 5	2 101,28	531%
SA 6	1 678,01	404%
SA 7	1 677,92	404%
SA 8	1 671,77	402%
SA 9	1 679,05	404%
SA 10	1 136,12	241%
SA 11	1 781,99	435%
SA 12	1 980,40	495%
SA 13	1 517,74	356%
SA 14	1 218,83	266%

Wariant	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana względem pierwotnej CZN*, %
SA 15	2 878,09	765%

\* CZN 332,88 PLN/opak.

### 8.2.3.2 Astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa

Dla produktu leczniczego Acarizax® (+leczenie objawowe), w porównaniu z leczeniem objawowym wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 190 380 PLN/QALY.

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® podnieść o 652% względem ceny wyjściowej (do 2 501,70 PLN za opakowanie), natomiast w przypadku analizy z perspektywy wspólnej - o 424% (do 1 745,78 PLN za opakowanie).

**Tab. 51. Wyniki analizy progowej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AA - analiza bez uwzględnienia RSS.**

Wariant	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana względem pierwotnej CZN*, %
<b>Perspektywa NFZ</b>		
<b>BC</b>	<b>2 501,70</b>	<b>652%</b>
SA 1	1 242,59	273%
SA 2	2 561,30	669%
SA 3	2 558,57	669%
SA 4	1 829,18	450%
SA 5	3 130,95	841%
SA 6	2 502,03	652%
SA 7	2 501,38	651%
SA 8	2 492,85	649%
SA 9	2 503,25	652%
SA 10	1 643,24	394%
SA 11	3 377,81	915%
SA 12	2 048,50	515%
<b>Perspektywa wspólna</b>		
<b>BC</b>	<b>1 745,78</b>	<b>424%</b>
SA 1	864,71	160%
SA 2	1 786,98	437%
SA 3	1 785,55	436%
SA 4	1 275,04	283%
SA 5	2 186,05	557%
SA 6	1 746,05	425%
SA 7	1 745,51	424%
SA 8	1 739,59	423%
SA 9	1 746,87	425%

**Acarizax\*** w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa  
lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanym i przez kurz domowy

<b>Wariant</b>	<b>Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.</b>	<b>Zmiana względem pierwotnej CZN*, %</b>
SA 10	1 144,86	244%
SA 11	2 359,06	609%
SA 12	1 428,54	329%

\* CZN 332,88 PLN/opak.



## 9 Ograniczenia

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego (produkt leczniczy Acarizax®) u dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa (ANN/ AR, ang. *allergic rhinitis*) spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
- astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

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

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

Ze względu na wybór w niniejszej analizie dwóch komparatorów dla produktu leczniczego Acarizax® zastosowano dwie oddzielnie strategie i techniki analityczne oparte o **wcześniej zweryfikowane przez AOTMiT** modele ekonomiczne (patrz Zlecenie nr 57/2017 i 108/2020) ze zaktualizowanymi danymi kosztowymi.

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

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy dla porównania analizowanej interwencji z komparatorem głównym jest brak badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji chorych. Wnioskowanie o przewadze immunoterapii podjęzykowej nad obecnie stosowaną immunoterapią podskórną jest ograniczone. 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 pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot® (szczegółowy opis patrz osobny dokument: Analiza kliniczna). Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i astmy oskrzelowej z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanych przez roztocza kurzu domowego.

W związku z powyższym dla porównania opłacalności stosowania jako produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot®, konserwatywnie jako technikę analityczną, przyjęto analizę minimalizacji kosztów. Przedstawiono analiza minimalizacji kosztów 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 refundowaną terapię z terapią wnioskowana, i pokazując ceny progowe zrównujące koszt obu terapii. Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji.

Na podstawie ChPL Acarizax pacjenci z astmą oskrzelową i współwystępującym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego stanowią subpopulację pacjentów z AR o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim wywołanym przez HDM. Dawkowanie AIT jest takie same w obu wskazaniach. Analizę wykonano zatem bez podziału na te 2 wskazania.

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

W analizie przyjęto horyzont czasowy równy 3 lata, zgodnie z rekomendowanym w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax, ChPL Novo-Helisen Depot) czasem trwania terapii zarówno produktem leczniczym Acarizax®, jak i preparatem Novo-Helisen Depot®. W analizie wrażliwości uwzględniono dłuższy horyzont czasowy równy 5 lat (terapię można kontynuować do 5 lat, gdy efekty leczenia są dobre, ale nie osiągnięto zadowalającej tolerancji na alergen; Gocki 2018).

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, ale również koszty istotne dla pacjenta, związane ze stosowaniem immunoterapii alergenowej. Uwzględnione w CMA koszty obejmowały: koszt produktu 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 pacjentów. Upraszczająco założono, że każda wizyta w celu podania leku jest wiązana z utraconą produktywnością.

Podczas szacowania kosztów korzystano z Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ (koszty wizyt ambulatoryjnych), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszty preparatu Novo-Helisen Depot®; przyjęto ceny Novo-Helisen Depot® z uwzględnieniem podstawy limitu jak w obecnym Obwieszczeniu MZ, ale w ramach scenariusza analizy wrażliwości przyjęto ceny z uwzględnieniem podstawy limitu jak w poprzednim Obwieszczeniu MZ w związku z tym, że limit ten znowu może się zmienić w kolejnym Obwieszczeniu), danych Głównego Urzędu Statystycznego (średni koszt pracy za 1 godzinę) oraz danych literaturowych (koszt za 1 km przebiegu). Ze względu na publikację możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia wyceny procedur mogą ulegać niewielkim zmianom.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono:

horyzont czasowy analizy (czas trwania SCIT/SLIT), przestrzeganie zaleceń lekarskich, tj. *compliance* (SCIT i SLIT), koszt Novo-Helisen Depot® (podstawa ta zmienia się co Obwieszczenie między preparatem Novo-Helisen Depot® o kodzie EAN: 5909990001118 stosowanym w leczeniu początkowym<sup>6</sup> a preparatem Novo-Helisen Depot® o kodzie EAN 05909990766871, stosowanym w leczeniu podtrzymującym<sup>7</sup>), koszt transportu oraz wartość stopy dyskontowej.

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

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z leczeniem objawowym alergicznego nieżyty nosa/ astmą oskrzelową (z towarzyszącym AR) zastosowaną techniką analityczną jest technika kosztów-użyteczności.

W modelu ekonomicznym dla ANN wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania MERIT (MT-06, Demoly 2016). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych (wiek 18-65 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztocząmi kurzu domowego (HDM), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w porównaniu z placebo (w obu ramionach możliwość stosowania farmakoterapii stosowanej w leczeniu ANN lub zapalenia spojówek, jak np. leków antyhistaminowych, kropli do ocznych czy sterydów donosowych).

W przypadku populacji chorych z astmą (i ANN) wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania MITRA (MT-04, Virchow 2016). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z placebo (obie terapie jako leczenie dodane [ang. *add-on*] do leczenia objawowego w postaci kortykosteroidów wziewnych [ang. *inhaled corticosteroid(s)*, ICS] i krótko działających B<sub>2</sub>-mimetyków [ang. *short-acting β<sub>2</sub>-agonists*, SABA]) w leczeniu dorosłych chorych (wiek 18-83 lata, ale średnia wieku ± odchylenie standardowe wyniosły ok. 33±12 lat) z astmą alergiczną wywołaną HDM, słabo kontrolowaną przez wziewne kortykosteroidy lub leczenie skojarzone i z alergicznym nieżytem nosa wywołanym HDM.

W oparciu o korzystne wyniki kliniczne dla analizowanej interwencji w porównaniu do rozpatrywanego komparatora (leczenie objawowe; patrz Analiza kliniczna) przyjęto zasadność zastosowania w niniejszej analizie modelu ekonomicznego opartego na wynikach badania MERIT i badania MITRA (w związku z tym, że są to 2 najważniejsze badania z Analizy klinicznej dotyczące osób dorosłych oraz z dostępnością danych potrzebnych do parametryzacji modelu; w badaniu P001 brak jest danych do parametryzacji modelu + dotyczy ono również młodzieży – kryterium włączenia do tego badania to wiek 12+ lat).

Dostępne szczegółowe dane z badań MERIT i MITRA, w tym o zużyciu zasobów medycznych i dane dotyczące jakości życia posłużyły do sparometryzowania modeli ekonomicznych. Modele ekonomiczne oparte na tych badaniach zostały już wielokrotnie zweryfikowane,

---

<sup>6</sup> Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml ; 3 fiole. po 4,5 ml (stężenia 1-3) (EAN: 5909990001118)

<sup>7</sup> Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 2 fiole. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN 05909990766871)

m.in. wykorzystywano je również we wcześniejszych wnioskach dla produktu Acarizax® ocenionych przez AOTMiT (patrz Zlecenie nr 57/2017 i Zlecenie nr 108/2020).

Należy zauważyć, 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 w badaniu MERIT, koszty leczenia objawowego w ANN w grupie Acarizax® będą niższe niż w grupie komparatora. O zmniejszeniu nasilenia leczenia objawowego w astmie w grupie produktu Acarizax® świadczyć mogą wyniki istotne statystycznie na korzyść produktu Acarizax® w odniesieniu do czasu do pierwszego zaostrzenia astmy ze wzrostem zużycia SABA, a także czasu do pierwszego zaostrzenia astmy od momentu redukcji kortykosteroidów wziewnych czy czasu do pierwszego zaostrzenia astmy z jednoczesnym pogorszeniem objawów astmy lub przebudzeniami nocnymi. Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości dla kosztów leczenia objawowego.

W ramach analizy CUA analogicznie jak autorzy wcześniejszych wersji modelu (Mazalova 2016, Green 2019) przyjęto 5-letni horyzont czasowy analizy. Zgodnie z założeniami w CMA, przyjęto, że leczenie produktem leczniczym Acarizax® trwa 3 lata. Następnie chorzy stosują leczenie objawowe, zgodnie z założeniami w analizie przedstawionej w publikacjach Green 2017 i Green 2019 oraz Hahn-Pedersens 2016.

Okres obserwacji w badaniach MERIT wynosił ok. 12 miesięcy, natomiast w badaniu MITRA - 13-18 mies., co pozwala na ocenę działania klinicznego ocenianego leku, mając na uwadze treść ChPL Acarizax, zgodnie z którą początku działania klinicznego należy oczekiwać po 8-14 tygodniach leczenia. Okres obserwacji w badaniach włączonych do analizy był krótszy w porównaniu z badaniami, w których ocenia się standardową immunoterapię (3 lata). Jednak na podstawie efektów immunologicznych leczenia osiąganych za pomocą produktu Acarizax® oraz tabletek SQ SLIT zawierających alergeny pyłków traw w pierwszym roku leczenia, można wnioskować o skuteczności leczenia długoterminowego ocenianą interwencją (Durham 2012).

Analizowanym w CUA terapiom przypisano użyteczności stanów zdrowia zgodnie z wynikami badania MERIT (dla AR) lub MITRA (dla astmy). Uwzględniono również odpowiednie zmiany wartości użyteczności w zależności od ramienia analizy podczas leczenia (lata 2-3) oraz po zakończeniu leczenia (lata 4-5) zgodnie z publikacjami Green 2017 (analiza ekonomiczna na podstawie badania MERIT) i Green 2019 (analiza ekonomiczna na podstawie badania MITRA), a także Hahn-Pedersens 2016, zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego.

Produkt leczniczy Acarizax® charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, poddany wnikliwej analizie w wielu badaniach klinicznych. Raportowane w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane (ZN) występują głównie w początkowej fazie leczenia, mają charakter łagodny i ustępują spontanicznie. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to reakcje lokalne, głównie w postaci podrażnień i swiądu w obrębie jamy ustnej i gardła (patrz ChPL Acarizax i Analiza kliniczna). W randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu, uwzględniane w analizach ekonomicznych, występowały ze zbliżoną częstością u chorych leczonych produktem leczniczym Acarizax® (+ leczenie objawowe) vs placebo (+ leczenie objawowe; patrz Analiza kliniczna). W badaniach przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pacjentów z utrzymującym się umiarkowanym lub ciężkim AR lub astmą alergiczną niekontrolowaną dobrze za pomocą doustnych kortykosteroidów z towarzyszącym łagodnym

do ciężkiego AR, wywołanymi przez kurz domowy częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ZN) w warunkach rzeczywistej praktyki medycznej była zbliżona do wyników uzyskiwanych w ramach kontrolowanych badań klinicznych (Reiber 2021), większość stanowiły ZN o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu a ciężkie ZN występowały bardzo rzadko, tj. u <1-2% pacjentów (Demoly 2022, Reiber 2021). Na podstawie powyższych informacji w modelu CUA nie rozważono ewentualnego obniżenia jakości życia związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Przyjęto również, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem objawowym lub z leczeniem produktem leczniczym Acarizax® nie wymagają dodatkowego leczenia, ze względu na głównie łagodny charakter reakcji oraz ustępowanie reakcji po krótkim czasie, dlatego też w niniejszej analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych.

Koszty uwzględnione w modelu obejmowały koszt leczenia produktem leczniczym Acarizax® oraz koszty leczenia objawowego i koszty wizyt ambulatoryjnych. Podczas szacowania kosztów korzystano z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ (koszty wizyt ambulatoryjnych), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (koszt refundowanych preparatów stosowanych w leczeniu objawowym) oraz Indeksu leków Medycyny Praktycznej (koszt preparatów nierefundowanych stosowanych w leczeniu objawowym).

Przyjęto założenie, że zarówno stosowanie SLIT jak i leczenie objawowe wymaga nadzoru lekarza nad pacjentem z porównywalną częstością wizyt – różnicę stanowi jedynie jedna wizyta związana z rozpoczęciem leczenia AIT w pierwszym roku terapii.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano w ramach analizy wrażliwości, w której uwzględniono zmianę następujących parametrów przyjętych w analizie: użyteczność dla analizowanej interwencji i/lub leczenia objawowego, wzrost użyteczności dla analizowanej interwencji (podczas leczenia, lata 2-3), *compliance* (SLIT), przerywanie leczenia SLIT w związku z brakiem skuteczności, liczba wizyt ambulatoryjnych dla produktu Acarizax®, horyzont czasowy analizy oraz wartość stopy dyskontowej.

## 10 Dyskusja

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego (produkt leczniczy Acarizax®) u dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa (ANN/ AR, ang. *allergic rhinitis*) spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
- astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

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

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

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

W ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto 3-letni horyzont czasowy, zgodny z minimalnym czasem leczenia analizowanej SLIT i SCIT (Gocki 2018, ChPL Acarizax, ChPL Novo-Helisen Depot).

Analizę przeprowadzono w 4 wariantach, w których oprócz perspektywy (NFZ albo wspólnej) uwzględniono proponowany przez Wnioskodawcę RSS. Dodatkowo w ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę społeczną (w tym dodatkowo koszty utraconej produktywności).

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano zaktualizowany model oceniony przez AOTMiT w ramach zlecenia z 2020 r. (i wcześniej w 2017 r.).

Wyniki analizy minimalizacji kosztów, wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® wiąże się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym oraz wydatków z perspektywy wspólnej płatnika publicznego NFZ i pacjenta, zarówno w wariantcie uwzględniającym RSS, jak i w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Należy zauważyć, że koszt z perspektywy NFZ preparatów Novo-Helisen Depot® znacznie zmienia się wraz ze zmianą podstawy limitu, a podstawa ta zmienia się co Obwieszczenie między preparatem Novo-Helisen Depot® o kodzie EAN: 5909990001118 stosowanym w leczeniu początkowym<sup>8</sup> a preparatem Novo-Helisen Depot® o kodzie EAN 05909990766871, stosowanym w leczeniu podtrzymującym<sup>9</sup> – patrz tabela poniżej. Wyniki porównania Acarizax® z Novo-Helisen Depot® przy obecnej podstawie limitu są zatem zawyżone z perspektywy NFZ, rzeczywisty wynik stanowiłby średnią analizy podstawowej policzonej przy obecnym limicie dla preparatów Novo-Helisen Depot® i scenariusza analizy wrażliwości uwzględniającego zmianę podstawy limitu dla preparatów Novo-Helisen Depot®.

**Tab. 52. Novo-Helisen Depot® – zmiany podstawy limitu.**

Wariant	Podstawa limitu	Wpływ na koszty średnie
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml ; 3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3) (EAN: 5909990001118)	obecna oraz w 2023 r. na wrzesień-październik, maj-czerwiec i styczeń-luty	niższy koszt NFZ, większe dopłaty pacjenta
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN 05909990766871)	w 2023 r. na listopad-grudzień, lipiec-sierpień, marzec-kwiecień	wyższy koszt NFZ, mniejsze dopłaty pacjenta
<b>Novo-Helisen Depot</b> , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 1 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN: 05909991047061)	praktycznie niestosowana (pomijalny udział w rynku zgodnie z danymi DGL za 2023 r.)	nie dotyczy

Zgodnie z danymi literaturowymi, stosowanie immunoterapii podskórnej związane jest większą częstością występowania reakcji systemowych. Dodatkowo częstość występowania

---

<sup>8</sup> Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml ; 3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3) (EAN: 5909990001118)

<sup>9</sup> Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN 05909990766871)

śmiertelnych reakcji oszacowano na 1 na 2,5 milionów iniekcji, z średnią zgonów 3,4/rok. Dlatego też immunoterapia podskórna powinna być podawana w gabinetach lekarskich z zachowaniem odpowiednich procedur celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego (Morris 2012). Natomiast produkt leczniczy Acarizax®, przyjmowany jest doustnie i nie wymaga przyjmowania leku pod nadzorem lekarza. W rezultacie, przekłada się to na zwiększenie kosztów wizyt ambulatoryjnych po stronie komparatora (perspektywa płatnika publicznego), a także kosztów transportu do poradni (perspektywa wspólna) oraz kosztów utraconej produktywności związanymi z łącznym czasem przeznaczonym na wizytę u specjalisty (perspektywa społeczna w ramach analizy wrażliwości).

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z leczeniem objawowym alergicznego nieżytu nosa zastosowaną techniką analityczną jest technika kosztów-użyteczności. W tym celu wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę, oparty na wynikach badania MERIT przeprowadzonego w populacji pacjentów dorosłych z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczą kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy – dotyczy analizy w populacji chorych z AR, oraz na wynikach badania MITRA przeprowadzonego w populacji dorosłych chorych z astmą alergiczną wywołaną HDM, słabo kontrolowaną przez wziewne kortykosterydy lub leczenie skojarzone i z alergicznym nieżytem nosa wywołanym HDM – dotyczy analizy w populacji chorych z astmą. Na podstawie wyników badań MERIT i MITRA przedstawionych w Analizie klinicznej przyjęto zasadność zastosowania modelu w niniejszej analizie. Modele ekonomiczne oparte na tych badaniach zostały już wielokrotnie zweryfikowane, m.in. wykorzystywano je również we wcześniejszych wnioskach dla produktu Acarizax® ocenionych przez AOTMiT (patrz Zlecenie nr 57/2017 i Zlecenie nr 108/2020).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej. Przedstawiono wyniki z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka.

Wyniki analizy kosztów użyteczności wykazały, że zastosowanie produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) u chorych z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa lub z astmą oskrzelową z towarzyszącym AR wywołanymi przez roztocza kurzu domowego, pozwala na wydłużenie życia o 0,36 roku skorygowanego o jakość (wartość zdyskontowana; dotyczy obu rozpatrywanych populacji) w porównaniu do leczenia objawowego. Jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenia objawowego) generuje w 5-letnim horyzoncie czasowym większe wydatki w porównaniu do leczenia objawowego AR/ astmy (w przypadku analizy z RSS wyższe [redacted]). W przypadku analizy z RSS koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu leczenia objawowego przez produkt leczniczy Acarizax® (+ leczenie objawowe) oszacowano dla AR oraz astmy na poziomie odpowiednio [redacted] a więc znacznie niższym niż oficjalnie przyjęty próg opłacalności w Polsce (190 308 PLN/QALY), wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.

Należy podkreślić, że pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, **wszystkie spośród uzyskanych wyników były istotnie poniżej progu opłacalności.**



Zgodnie z wynikami włączonych prac do przeglądu analiz ekonomicznych Acarizax® dodany do leczenia objawowego jest terapią **kosztowo-efektywną** w porównaniu z leczeniem objawowym w leczeniu utrzymującego się umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa (utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy) spowodowanego kurzem domowym (w Niemczech) oraz w leczeniu chorych z astmą alergiczną spowodowaną kurzem domowym (w Niemczech, w Czechach, **Polsce** i Słowacji) oraz **z oszczędnościami** względem stosowania SCIT w ANN (z wszystkich analizowanych perspektyw; w Danii i w **Polsce**).

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

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

**Niniejszą analizę ekonomiczną, zarówno analizę minimalizacji kosztów, jak i analizę kosztów-użyteczności, oparto na tych samym modelach, które wykorzystano w analizie ekonomicznej dla produktu leczniczego Acarizax® z 2017 r. i 2020 r., przy uwzględnieniu aktualnych danych i uwag analityków AOTMiT (Zlecenia nr 57/2017 i 108/2020).**

Wprowadzenie finansowania analizowanej interwencji zwiększy dostęp do immunoterapii podjęzykowej w Polsce, co jest szczególnie istotne, ponieważ immunoterapia alergenowa stanowi obecnie jedyne dostępne leczenie, które jest ukierunkowane na podłoże patofizjologiczne choroby i może modyfikować przebieg choroby (Roberts 2018).

SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze

występowanie reakcji systemowych. Ponadto korzyść formy podania SLIT zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020).

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

## 11 Wyniki końcowe

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

### Analiza z RSS

#### Analiza z perspektywa NFZ

- Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe [REDACTED] wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot®. Aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN należałoby obniżyć cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® [REDACTED]
- Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie [REDACTED] (zmiana podstawy limitu dla Novo-Helisen Depot®) do [REDACTED] (wydłużenie czasu leczenia AIT do 5 lat).
- W przypadku zmiany podstawy limitu dla Novo-Helisen Depot® stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® [REDACTED]

#### Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe [REDACTED] wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot®. Aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN należałoby obniżyć cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® [REDACTED]
- Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od [REDACTED] (wygenerowano oszczędności przy przyjęciu maksymalnej odległości miejsca zamieszkania od poradni) do [REDACTED] [pominięcie kosztów transportu do poradni].
- W przypadku zmiany podstawy limitu dla Novo-Helisen Depot® stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® o [REDACTED]

#### Analiza z perspektywy społecznej

- **Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności) wygenerowano oszczędności.** Spowodowało zmniejszenie kosztu inkrementalnego w stosunku do perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz wzrost opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® (**wynik na poziomie [REDACTED]**)

### Analiza bez RSS

#### Analiza z perspektywa NFZ

- Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe o **5 284 PLN** wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot®. Aby koszt

inkrementalny był równy 0,00 PLN należałoby obniżyć cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® o 55% względem ceny wyjściowej (do 148,40 PLN).

- Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od 3 314 PLN (zmniejszenie do 80% współczynnika *compliance* dla produktu leczniczego Acarizax®) do 8 728 PLN (wydłużenie czasu leczenia SCIT i SLIT do 5 lat).
- W przypadku zmiany podstawy limitu dla Novo-Helisen Depot® stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® o 1 837 PLN.

#### Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe o **3 807 PLN** wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot®. Aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN należałoby obniżyć cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® o 28% względem ceny wyjściowej (do 239,86 PLN).
- Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od -1 535 PLN (wygenerowano oszczędności przy przyjęciu maksymalnej odległości miejsca zamieszkania od poradni) do 7 698 PLN (pominięcie kosztów transportu do poradni).
- W przypadku zmiany podstawy limitu dla Novo-Helisen Depot® stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Novo-Helisen Depot® o 1 837 PLN.

#### Analiza z perspektywy społecznej

- **Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności) wygenerowano oszczędności.** Spowodowało zmniejszenie kosztu inkrementalnego w stosunku do perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz wzrost opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® (**wynik na poziomie -6 484 PLN**).

Poniżej przedstawiono **analizy kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania dla porównania doustnego preparatu Acarizax® (+leczenie objawowe) z leczeniem objawowym alergicznego nieżyty nosa** otrzymane w analizowanych wariantach analizy:

#### Analiza z RSS

##### Analiza z perspektywa NFZ

■ Dodatkowe koszty na poziomie ■ dla produktu leczniczego Acarizax® (+leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,36 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie ■ – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® zwiększyć ■

- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDAKTOWANO] (minimalna wartość użyteczności dla leczenia objawowego) do [REDAKTOWANO] (3-letni horyzont czasowy). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 308 PLN/QALY, wskazując na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

#### Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDAKTOWANO] dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,36 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [REDAKTOWANO] – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® zwiększyć [REDAKTOWANO]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDAKTOWANO] (minimalna wartość użyteczności dla leczenia objawowego) do [REDAKTOWANO] (3-letni horyzont czasowy). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 308 PLN/QALY, wskazując na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

#### Analiza bez RSS

##### Analiza z perspektywą NFZ

- Dodatkowe koszty na poziomie 9 871 PLN dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,36 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie **27 290 PLN/QALY** – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® zwiększyć ponad 7-krotnie.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 15 978 PLN/QALY (minimalna wartość użyteczności dla leczenia objawowego) do 54 641 PLN/QALY (3-letni horyzont czasowy). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 308 PLN/QALY, wskazując na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

##### Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Dodatkowe koszty na poziomie 14 154 dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,36 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie **39 131 PLN/QALY** – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy

progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® zwiększyć ponad 5-krotnie.

- Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 22 911 PLN/QALY (minimalna wartość użyteczności dla leczenia objawowego) do 78 203 PLN/QALY (3-letni horyzont czasowy). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 308 PLN/QALY, wskazując na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

Poniżej przedstawiono **analizy kosztów-żyteczności (CUA) dla porównania dla porównania doustnego preparatu Acarizax® (+leczenie objawowe) z leczeniem objawowym astmy** otrzymane w analizowanych wariantach analizy:

### Analiza z RSS

#### Analiza z perspektywą NFZ

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDAKTOWANO] dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,36 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [REDAKTOWANO] – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®. Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® zwiększyć [REDAKTOWANO]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDAKTOWANO] 7,5% wzrost użyteczności w ramieniu Acarizax® zamiast 5% jak w BC) do [REDAKTOWANO] (3-letni horyzont czasowy). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 308 PLN/QALY, wskazując na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

#### Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDAKTOWANO] dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,36 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [REDAKTOWANO] – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®. Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® zwiększyć [REDAKTOWANO]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDAKTOWANO] (7,5% wzrost użyteczności w ramieniu Acarizax® zamiast 5% jak w BC) do [REDAKTOWANO] (3-letni horyzont czasowy). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 308 PLN/QALY, wskazując na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

### Analiza bez RSS

### Analiza z perspektywa NFZ

- Dodatkowe koszty na poziomie 9 587 PLN dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,36 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie **26 697 PLN/QALY** – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® zwiększyć prawie 8-krotnie.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 19 819 PLN/QALY (7,5% wzrost użyteczności w ramieniu Acarizax® zamiast 5% jak w BC) do 53 021 PLN/QALY (3-letni horyzont czasowy). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 308 PLN/QALY, wskazując na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

### Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Dodatkowe koszty na poziomie 13 641 dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego 0,36 QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie **37 984 PLN/QALY** – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® zwiększyć ponad 5-krotnie.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od 28 198 PLN/QALY (7,5% wzrost użyteczności w ramieniu Acarizax® zamiast 5% jak w BC) do 75 515 PLN/QALY (3-letni horyzont czasowy). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 190 308 PLN/QALY, wskazując na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

## 12 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego (produkt leczniczy Acarizax®) u dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:

- umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa (ANN/ AR, ang. *allergic rhinitis*) spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
- astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® w populacji osób dorosłych jest zgodne z ChPL i jest zbieżne z wnioskowanym wskazaniem z 2017 roku (Zlecenie nr 57/2017). Zaktualizowany raport HTA przeprowadzono, w związku ze zmianą okoliczności dotyczących zarówno kwestii klinicznych (patrz Analiza problemu decyzyjnego i Analiza kliniczna), jak i ekonomicznych (nowe dane sprzedażowe w odniesieniu do immunoterapii alergenowej skutkujące zmianą wielkości prognozowanej populacji patrz Analiza wpływu na budżet). Do kwestii ekonomicznych należą:

- Objęcie refundacją produktu Acarizax® u młodzieży w alergicznym nieżycie nosa (ANN).

Od 1 lipca 2023 r. produkt leczniczy Acarizax® refundowany jest w leczeniu młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E). **Rozszerzenie refundacji produktu leczniczego Acarizax® pozwoliłoby zatem na kontynuację kilkuletniej terapii chorym z ANN, którzy rozpoczęli ją w wieku 16-17 lat. Wzrost sprzedaży w kolejnych miesiącach od wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Acarizax® w ANN w populacji młodzieży (zgodnie z Komunikatami DGL w lipcu sprzedanych zostało 374 opakowań leku a w grudniu już 1752; łącznie w okresie lipiec-grudzień 2023 sprzedanych zostało 6382 opakowań) wskazuje na wzrost doświadczenia lekarzy i pacjentów z tym produktem leczniczym i bezpieczeństwo jego stosowania.**

- Zmiana otoczenia refundacyjnego w populacji dorosłych z ANN ± astmą, tj. dostępu do leków odczulających.

Obecnie nie jest już refundowany preparat Phostal®. Ponadto od września 2023 r. refundacją został objęty kolejny preparat Novo-Helisen Depot® (EAN 05909991047061).

- Zmieniona oferta Wnioskodawcy dotycząca proponowanej ceny produktu leczniczego Acarizax®, a tym samym zmiana skutków ekonomicznych wprowadzenia finansowania produktu Acarizax®.



Ze względu na nowe warunki cenowe przedstawione nową analizę ekonomiczną i analizę wpływu na budżet, z uwzględnieniem zmiany części założeń (na konserwatywne) w porównaniu z poprzednimi analizami (Zlecenie nr 57/2017).

Komparatorami dla produktu leczniczego Acarizax® jest:

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

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

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

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

W modelu ekonomicznym dla ANN wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania MERIT (MT-06, Demoly 2016). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztocznymi kurzu domowego (HDM), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w porównaniu z leczeniem objawowym (placebo). W przypadku populacji chorych z astmą (i ANN) wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania MIRA (MT-04, Virchow 2016). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z astmą

alergiczną wywołaną HDM, słabo kontrolowaną przez wziewne kortykosteroidy lub leczenie skojarzone i z alergicznym nieżytem nosa wywołanym HDM.

Dostępne szczegółowe dane z badań MERIT i MITRA, w tym o zużyciu zasobów medycznych i dane dotyczące jakości życia posłużyły do sparametryzowania modeli ekonomicznych. Modele ekonomiczne oparte na tych badaniach zostały już wielokrotnie zweryfikowane, m.in. wykorzystywano je również we wcześniejszych wnioskach dla produktu Acarizax® ocenionych przez AOTMiT (patrz Zlecenie nr 57/2017 i Zlecenie nr 108/2020).

Obie analizy (minimalizacji kosztów i kosztów-użyteczności) objęły cztery warianty, tj.: z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. W przypadku analizy minimalizacji kosztów jako jeden z wariantów analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę społeczną - z uwzględnieniem kosztów utraconej produktywności.

W analizach przyjęto 3-letni okres stosowania immunoterapii w analizie podstawowej<sup>10</sup>. Uwzględniono koszty leczenia, koszty wizyt ambulatoryjnych, a w analizie minimalizacji kosztów również transportu pacjenta do poradni (perspektywa wspólna NFZ i pacjenta) i dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, koszty utraconej produktywności (perspektywa społeczna).

Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® wiąże się z dodatkowymi bezpośrednimi wydatkami dla płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym związanymi z zakupem leku. Jednocześnie, stosowanie analizowanej interwencji związane z mniejszymi kosztami wizyt ambulatoryjnych (perspektywa płatnika publicznego), kosztami transportu do poradni (perspektywa wspólna), a także mniejszymi (rzędu kilku tys. PLN) kosztami utraconej produktywności związanymi z łącznym czasem związanym z wizytą u specjalisty (perspektywa społeczna). **Tym samym wyniki z perspektywy społecznej, wskazują na przewagę ekonomiczną, tj. oszczędności w związku ze stosowaniem Acarizax®.**

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

Należy zaznaczyć, że **dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot® podawanego w iniekcjach są niepewne, nie zostały bowiem potwierdzone w badaniach klinicznych.** Z kolei, **doustny produkt leczniczy Acarizax® w porównaniu do preparatu Novo-Helisen Depot®, jest lekiem do stosowania w alergicznym nieżycie nosa lub astmie oskrzelowej z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi roztocznymi kurzu domowego o skuteczności potwierdzonej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, tj. randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych (Analiza kliniczna), co wyróżnia go względem aktualnie refundowanego preparatu Novo-Helisen Depot®. Produkt leczniczy Acarizax® charakteryzuje się również**

---

<sup>10</sup> w analizie kosztów-użyteczności przez następne 2 lata stosowane same leczenie objawowe w ramieniu interwencji

**korzystnym profilem bezpieczeństwa, dzięki czemu możliwe jest leczenie w domu oraz ograniczenie liczby wizyt u specjalisty istotnych w immunoterapii podskórnej.** Na tej podstawie można więc przypuszczać, że przyjęte założenie o porównywalnej skuteczności produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® jest założeniem konserwatywnym analizy.

SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych. Ponadto korzyść formy podania SLIT zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020).

Produkt leczniczy Acarizax® (+ leczenie objawowe), stosowany u chorych z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa lub z astmą oskrzelową z towarzyszącym AR wywołanymi przez roztocza kurzu domowego, przynosi choremu korzyść w postaci wydłużenia życia o ponad 0,36 roku w pełnym zdrowiu (dla obu populacji). Wyniki analiz wskazują na kosztową-efektywność produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym (placebo) w analizowanych populacjach chorych, **przy znacznie niższym wskaźniku ICUR niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce – wyniki analizy ekonomicznej poniżej 1-krotności PKB per capita.**

Tab. 53. Wyniki analizy - podsumowanie.

Wariant	Analiza z RSS	Analiza bez RSS
<b>Analiza minimalizacji kosztów (różnica kosztów, PLN)</b>		
Perspektywa NFZ	██████████	5 284 (3 576*)
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	██████████	3 807 (3 765*)
Perspektywa społeczna	██████████	-6 526
<b>Analiza kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY) - AR</b>		
Perspektywa NFZ	██████████	27 290
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	██████████	39 131
<b>Analiza kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY) - astma</b>		
Perspektywa NFZ	██████████	26 697
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	██████████	37 984

\* w nawiasie podano wyniki przy zmianie podstawy limitu dla preparatów Novo-Helisen Depot®.

## 13 Aneks

### 13.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

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

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

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 04.03.2024 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED].

**Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 04.03.2024 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	rhinitis, allergic [MH]	24 113
#2	rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	36 253
#3	allergic asthma OR atopic asthma	53 061
#4	allergy asthma OR asthma, allergic OR allergic, asthma OR asthma, atopic OR asthma, allergy	185 716
#5	Asthma [mh]	144 691
#6	Asthma OR Asthmas OR Bronchial Asthma OR Asthma, Bronchial	222 354
#7	hypersensitivity [TW] OR allergy [TW] OR atopy [TW] OR atopic [TW] OR allergic [TW]	346 049
#8	#1 OR #2	36 253
#9	#3 OR #4	185 716
#10	#5 OR #6	222 354
#11	#7 AND #10	68 942
#12	#8 OR #9 OR #11	204 907
#13	Immunotherapy [MH] OR Desensitization, Immunologic [MH] OR Allergens [MH]	381 809
#14	immunotherapy OR desensiti* OR hyposensiti* OR immune therapy OR immunological therapy OR extract OR allergen OR allergen immunotherapy	2 096 069
#15	#13 OR #14	2 096 069
#16	(Pyroglyphidae [MH] OR Dermatophagoides pteronyssinus [MH] OR Dermatophagoides farinae [MH] OR antigens, dermatophagoides [MH]) OR (Pyroglyphidae OR	13 922

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	Dermatophagoides pteronyssinus OR Dermatophagoides farinae OR antigens, dermatophagoides OR antigens dermatophagoides) OR ((mite[TW] OR dust[TW]) AND (allergy[TW] OR hypersensitivity[TW] OR atopy [TW]))	
#17	#15 AND #16	10 833
#18	#12 AND #17	6 555
#19	ACARIZAX OR ALK OR sqhdm OR sq-hdm	15 330
#20	Sublingual Immunotherapy [MH]	759
#21	sublingual OR SLIT	35 932
#22	#19 OR #20 OR #21	51 025
#23	#18 AND #22	581
#24	Costs and cost analysis [mh]	269 015
#25	Cost allocation [mh]	2 019
#26	Cost-benefit analysis [mh]	94 117
#27	Cost control [mh]	34 236
#28	Cost savings [mh]	12 783
#29	Cost of illness [mh]	34 014
#30	Cost sharing [mh]	4 834
#31	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	269 015
#32	#23 AND #31	13

**Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 04.03.2024 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'allergic rhinitis'/exp	59 791
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	47 873
#3	'allergic asthma'/exp OR 'allergic asthma' OR 'atopic asthma'	37 050
#4	'allergy asthma' OR 'asthma, allergic' OR 'allergic, asthma' OR 'asthma, atopic' OR 'asthma, allergy'	77 233
#5	'asthma'/exp	322 763
#6	'asthma' OR 'asthmas' OR 'bronchial asthma' OR 'asthma, bronchial'	391 973
#7	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	748 439
#8	#1 OR #2	64 587
#9	#3 OR #4	78 104
#10	#5 OR #6	393 036
#11	#7 AND #10	185 999
#12	#8 OR #9 OR #11	215 513
#13	'immunotherapy'/exp OR 'desensitization'/exp OR 'allergen'/exp	421 651
#14	'immunotherapy' OR desensiti* OR hyposensiti* OR 'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'extract' OR 'allergen' OR 'allergen immunotherapy'	1 014 955

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#15	#13 OR #14	1 081 055
#16	('pyroglyphidae'/exp OR 'dermatophagoides pteronyssinus'/exp OR 'dermatophagoides farinae'/exp) OR ('Pyroglyphidae' OR 'Dermatophagoides pteronyssinus' OR 'Dermatophagoides farinae' OR 'antigens, dermatophagoides' OR 'antigens dermatophagoides') OR (('mite' OR 'dust') AND ('allergy' OR 'hypersensitivity' OR 'atopy'))	29 024
#17	#15 AND #16	20 068
#18	<u>#12 AND #17</u>	14 124
#19	'ACARIZAX' OR 'ALK' OR 'sqhdm' OR 'sq-hdm'	29 435
#20	'sublingual immunotherapy'/exp	3 100
#21	sublingual OR SLIT	75 141
#22	#19 OR #20 OR #21	103 870
#23	#18 AND #22	1 823
#24	'Cost benefit analysis'/exp	95 928
#25	'Cost effectiveness analysis'/exp	187 705
#26	'Cost of illness'/exp	21 392
#27	'Cost control'/exp	77 533
#28	'Cost minimization analysis'/exp	4 077
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	350 859
#30	<b>#23 AND #29</b>	<b>66</b>

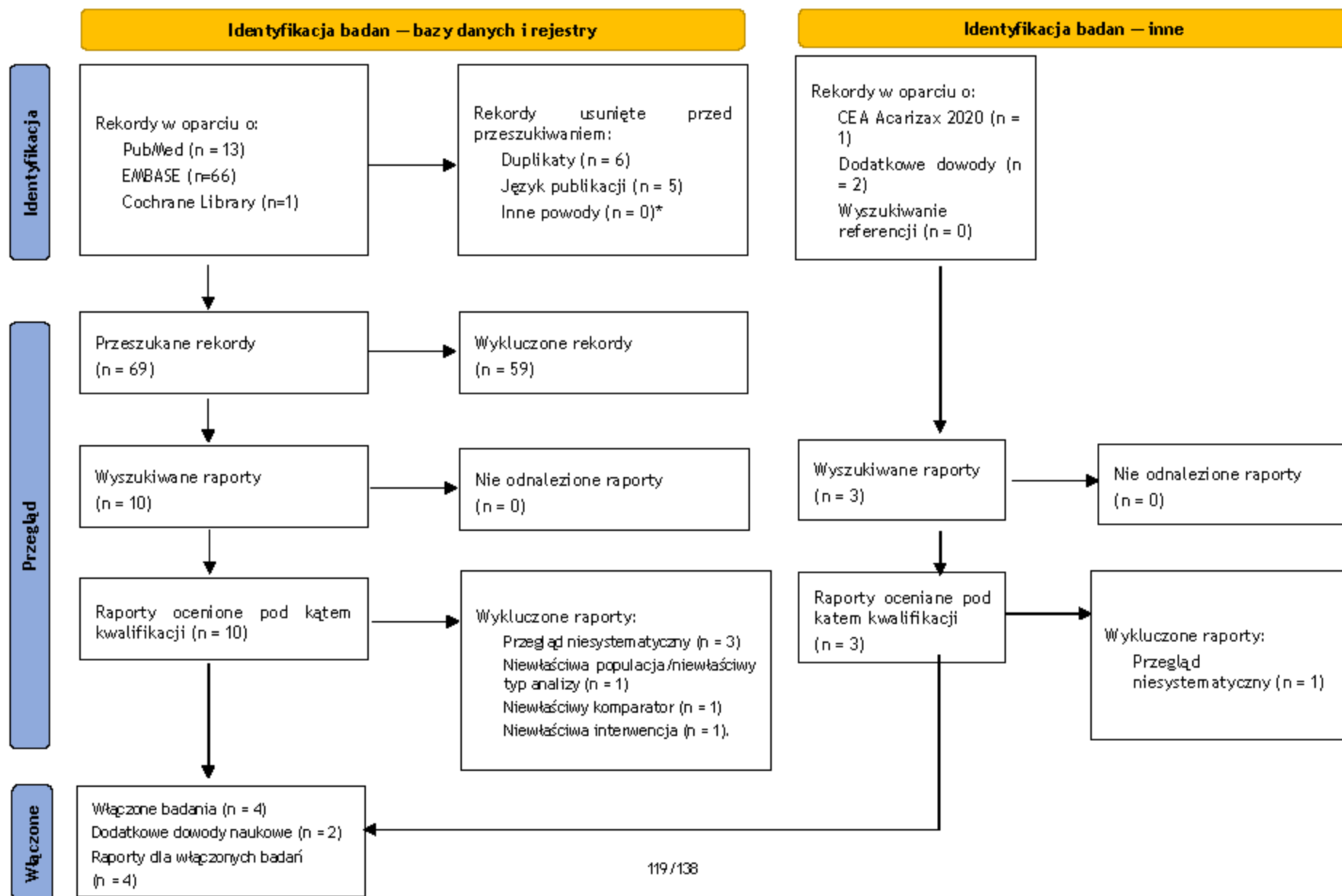
**Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 04.03.2023 r.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 859
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	9 205
#3	'allergic asthma' OR 'atopic asthma'	7 738
#4	'allergy asthma' OR 'asthma, allergic' OR 'allergic, asthma' OR 'asthma, atopic' OR 'asthma, allergy'	13 336
#5	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	15 016
#6	'asthma' OR 'asthmas' OR 'bronchial asthma' OR 'asthma, bronchial'	38 555
#7	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	51 838
#8	#1 OR #2	9 205
#9	#3 OR #4	13 336
#10	#5 OR #6	38 564
#11	#7 AND #10	13 733
#12	<u>#8 OR #9 OR #11</u>	<u>19 659</u>
#13	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	12 047
#14	MeSH descriptor: [Desensitization, Immunologic] explode all trees	1 369
#15	MeSH descriptor: [Allergens] explode all trees	2 476

<b>Identyfikator zapytania</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Wyniki</b>
#16	#13 OR #14 OR #15	13 543
#17	'immunotherapy' OR desensiti* OR hyposensiti* OR 'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'extract' OR 'allergen' OR 'allergen immunotherapy'	65 741
#18	#16 OR #17	73 408
#19	MeSH descriptor: [Pyroglyphidae] explode all trees	356
#20	MeSH descriptor: [Dermatophagoides pteronyssinus] explode all trees	91
#21	MeSH descriptor: [Dermatophagoides farinae] explode all trees	50
#22	MeSH descriptor: [Antigens, Dermatophagoides] explode all trees	371
#23	#19 OR #20 OR #21 OR #22	564
#24	('Pyroglyphidae' OR 'Dermatophagoides pteronyssinus' OR 'Dermatophagoides farinae' OR 'antigens, dermatophagoides' OR 'antigens dermatophagoides') OR (('mite' OR 'dust') AND ('allergy' OR 'hypersensitivity' OR 'atopy'))	2 072
#25	#23 OR #24	2 072
#26	#18 AND #25	1 621
<u>#27</u>	<u>#12 AND #26</u>	<u>1 346</u>
#28	'ACARIZAX' OR 'ALK' OR 'sqhdm' OR 'sq-hdm'	2 032
#29	MeSH descriptor: [Sublingual Immunotherapy] explode all trees	220
#30	sublingual OR SLIT	7 675
<u>#31</u>	<u>#28 OR #29 OR #30</u>	<u>9 496</u>
<u>#32</u>	<u>#27 AND #31</u>	<u>456</u>
#33	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	16 439
#34	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	8
#35	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	11 368
#36	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	815
#37	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	615
#38	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 185
#39	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	65
#40	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39	16 439
<b>#41</b>	<b>#32 AND #40</b>	<b>1*</b>

\* in Clinical Trials.

Rys. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® (diagram QUOROM/PRISMA).





\* w tym 0 niespełniających kryteriów przez automatyczne narzędzia. Źródło: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71, <http://www.prisma-statement.org/>

**Tab. 57. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Green 2017	Green W., Kleine-Tebbe J., Klimek L., Hahn-Pedersen J., Andreasen J. N., Taylor M., Cost-effectiveness of SQ® HDM SLIT-tablet in addition to pharmacotherapy for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Germany, <i>ClinicoEconomics and outcomes research</i> , 2017, 16, 9, 77-84.
2	Green 2019	Green W, McMaster J, Babela R, Buchs S. Cost-effectiveness of the SQ HDM SLIT-tablet for the treatment of allergic asthma in three Eastern European Countries. <i>Eur Ann Allergy Clin Immunol.</i> 2019 Mar;51(2):68-74.
3	Hahn-Pedersen 2016	Hahn-Pedersen J, Worm M, Green W, Andreasen JN, Taylor M. Cost utility analysis of the SQ(®) HDM SLIT-tablet in house dust mite allergic asthma patients in a German setting. <i>Clin Transl Allergy.</i> 2016 Sep 7;6(1):35.
4	Rønborg 2016	Rønborg S, Johnsen CR, Theilgaard S, Winther A, Hahn-Pedersen J, Andreasen JN, Olsen J. Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark. <i>J Med Econ.</i> 2016 Aug;19(8):735-41.
Dodatkowe dowody naukowe		
1	Obrzut 2018	Obrzut G., Augustynska J., Walczak J., Buchs S. Cost-minimization analysis of SQ® HDM SLIT-tablet in patients with house dust mite allergic rhinitis with or without allergic asthma in Poland. <i>Value in Health</i> 2018, 21: S413. PRS52. Abstrakt konferencyjny.
2	Obrzut 2018b	Obrzut G., Augustynska J., Walczak J., Buchs S. Cost-utility analysis of SQ® HDM SLIT-tablet in patients with house dust mite allergic rhinitis with or without allergic asthma in Poland. <i>Value in Health</i> 2018, 21: S413. PRS53. Abstrakt konferencyjny.

**Tab. 58. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.**

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Ariano R, Berto P, Incorvaia C, Di Cara G, Boccardo R, La Grutta S, Puccinelli P, Frati F. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs. symptomatic treatment in allergic asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2009 Sep;103(3):254-9.	Niewłaściwa populacja/niewłaściwy typ analizy; Brak informacji o ciężkości astmy, dorośli i dzieci łącznie; Porównanie kosztów rocznych vs leczenie objawowe
2	Berto P, Frati F, Incorvaia C. Economic studies of immunotherapy: a review. <i>Curr Opin Allergy Clin Immunol.</i> 2008 Dec;8(6):585-9.	Przegląd niesystematyczny
3	Björstad Å, Cardell LO, Hahn-Pedersen J, Svärd M. A Cost-Minimisation Analysis Comparing Sublingual Immunotherapy to Subcutaneous Immunotherapy for the Treatment of	Niewłaściwy komparator (Alutard SQ - preparat do immunoterapii podskórnej)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	House Dust Mite Allergy in a Swedish Setting. Clin Drug Investig. 2017 Jun;37(6):541-549.	
4	Cox L, Calderón M, Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. Immunotherapy. 2012 Jun;4(6):601-16.	Przeгляд niesystematyczny
5	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.	Przeгляд niesystematyczny
6	Ellis AK, Gagnon R, Hammerby E, Lau A. Sublingual immunotherapy tablet for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Canada: an alternative to minimize treatment costs? Allergy Asthma Clin Immunol. 2019 Apr 27;15:27.	Brak informacji odnośnie rozpatrywanego preparatu do SCIT
7	Hankin CS, Cox L. Allergy immunotherapy: what is the evidence for cost saving? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014 Aug;14(4):363-70.	Przeгляд niesystematyczny

## 13.2 Przeгляд systematyczny użyteczności

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

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

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

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 04.03.2024 r. . Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]

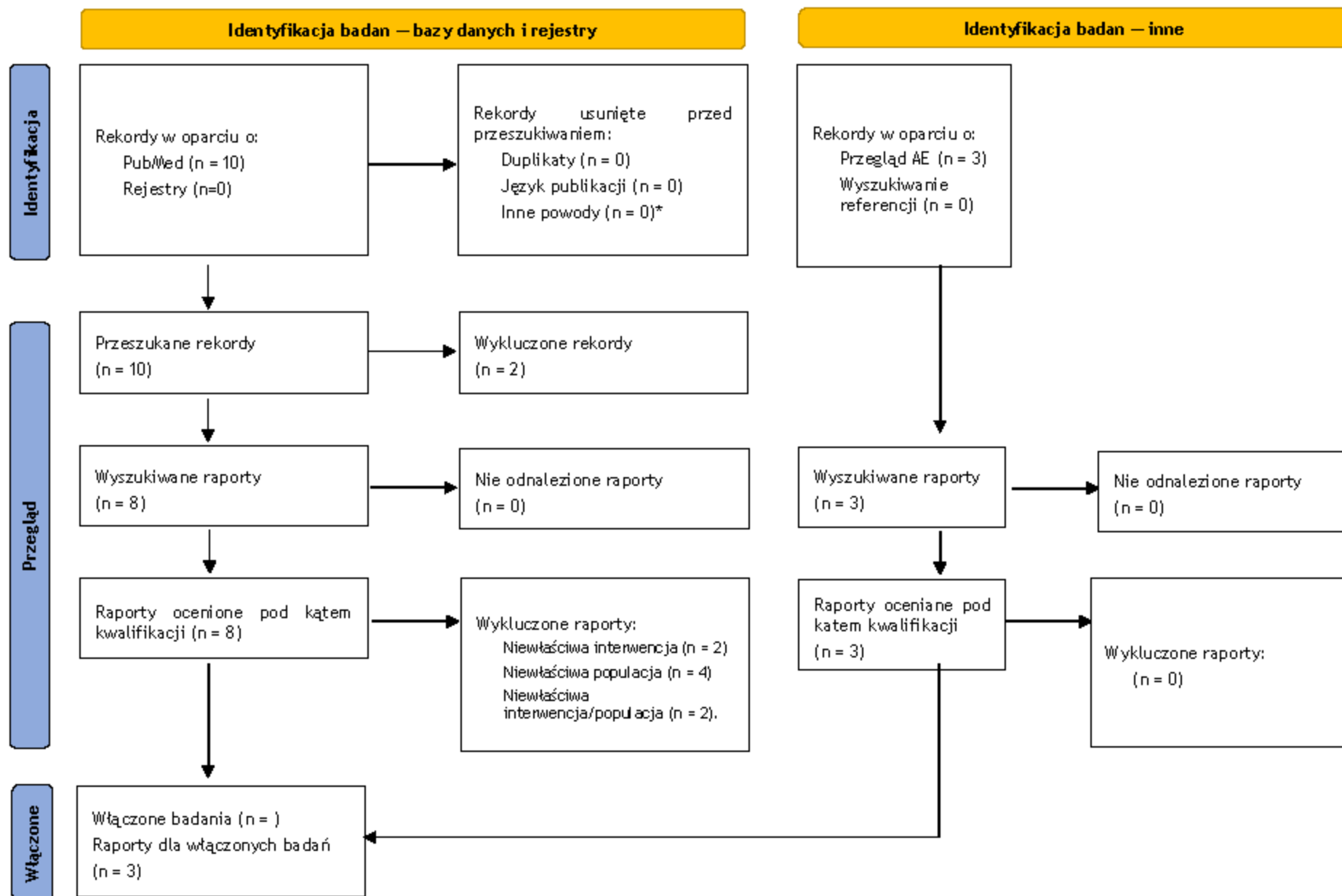
**Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 04.03.2024 r.\***

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	rhinitis, allergic [MH]	24 113
#2	rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	36 253
#3	allergic asthma OR atopic asthma	53 061
#4	allergy asthma OR asthma, allergic OR allergic, asthma OR asthma, atopic OR asthma, allergy	185 716
#5	Asthma [mh]	144 691

<b>Identyfikator</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Liczba rezultatów</b>
#6	Asthma OR Asthmas OR Bronchial Asthma OR Asthma, Bronchial	222 354
#7	hypersensitivity [TW] OR allergy [TW] OR atopy [TW] OR atopic [TW] OR allergic [TW]	346 049
#8	#1 OR #2	36 253
#9	#3 OR #4	185 716
#10	#5 OR #6	222 354
#11	#7 AND #10	68 942
#12	#8 OR #9 OR #11	204 907
#13	(Pyroglyphidae [MH] OR Dermatophagoides pteronyssinus [MH] OR Dermatophagoides farinae [MH] OR antigens, dermatophagoides [MH]) OR (Pyroglyphidae OR Dermatophagoides pteronyssinus OR Dermatophagoides farinae OR antigens, dermatophagoides OR antigens dermatophagoides) OR ((mite[TW] OR dust[TW]) AND (allergy[TW] OR hypersensitivity[TW] OR atopy [TW]))	13 922
#14	#12 AND #13	8 145
#15	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	733 530
#16	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	143 364
<b>#17</b>	<b>#14 AND #15 AND #16</b>	<b>10</b>

\* w związku z małą ilością trafień search został poszerzony w stosunku do ekonomicznego (mniej haseł zawężających w odniesieniu do choroby).

**Rys. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (diagram QUOROM/PRISMA).**



\* w tym 0 niespełniających kryteriów przez automatyczne narzędzia. Źródło: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71, <http://www.prisma-statement.org/>

**Tab. 60. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Green 2017	Green W., Kleine-Tebbe J., Klimek L., Hahn-Pedersen J., Andreasen J. N., Taylor M., Cost-effectiveness of SQ® HDM SLIT-tablet in addition to pharmacotherapy for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Germany, <i>ClinicoEconomics and outcomes research</i> , 2017, 16, 9, 77-84.
2	Green 2019	Green W, McMaster J, Babela R, Buchs S. Cost-effectiveness of the SQ HDM SLIT-tablet for the treatment of allergic asthma in three Eastern European Countries. <i>Eur Ann Allergy Clin Immunol</i> . 2019 Mar;51(2):68-74.
3	Hahn-Pedersen 2016	Hahn-Pedersen J, Worm M, Green W, Andreasen JN, Taylor M. Cost utility analysis of the SQ(®) HDM SLIT-tablet in house dust mite allergic asthma patients in a German setting. <i>Clin Transl Allergy</i> . 2016 Sep 7;6(1):35.

**Tab. 61. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.**

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Linneberg A, Dam Petersen K, Hahn-Pedersen J, Hammerby E, Serup-Hansen N, Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. <i>Clin Mol Allergy</i> . 2016 Sep 28;14:12.	Niewłaściwa interwencja: Ocena jakości życia (SF-36, RQLQ), brak informacji odnośnie stosowanego leczenia
2	Passalacqua G, Pasquali M, Ariano R, Lombardi C, Giardini A, Baiardini I, Majani G, Falagiani P, Bruno M, Canonica GW. Randomized double-blind controlled study with sublingual carbamylated allergoid immunotherapy in mild rhinitis due to mites. <i>Allergy</i> . 2006 Jul;61(7):849-54.	Niewłaściwa populacja: Ocena jakości życia (SF-36 poszczególne domeny) u chorych z łagodnym nieżytem nosa
3	Petersen KD, Kronborg C, Gyrd-Hansen D, Dahl R, Larsen JN, Lawenstien H. Quality of life in rhinoconjunctivitis assessed with generic and disease-specific questionnaires. <i>Allergy</i> . 2008 Mar;63(3):284-91.	Niewłaściwa populacja: Ocena jakości życia (SF-36 poszczególne domeny) u chorych z alergią na pyłki traw i/lub roztocza kurzu domowego z alergią w stopniu łagodnym do ciężkiego lub bez alergii, brak oddzielnych wyników w analizowanej populacji
4	Petersen KD, Kronborg C, Gyrd-Hansen D, Dahl R, Larsen JN, Linneberg A. Characteristics of patients receiving allergy vaccination: to which extent do socio-economic factors play a role? <i>Eur J Public Health</i> . 2011 Jun;21(3):323-8.	Niewłaściwa populacja: Ocena jakości życia (EQ-5D VAS) u chorych z alergią na pyłki traw i/lub roztocza kurzu domowego, brak oddzielnych wyników w analizowanej populacji
5	Petersen KD, Kronborg C, Larsen JN, Dahl R, Gyrd-Hansen D. Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: Allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days. <i>World Allergy Organ J</i> . 2013 Sep 9;6(1):15.	Niewłaściwa interwencja: Ocena jakości życia (EQ-5D score) u chorych w podziale na dni z/bez

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		ekspozycji na alergen oraz przed i po 1 roku od zastosowania SCIT Brak informacji dotyczący wcześniejszego leczenia chorych włączonych do badania (dane na początku badania)
6	Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlica Z, Oosting AJ, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, Post MW, Gerth van Wijk R. The unfavorable effects of concomitant asthma and sleeplessness due to the atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS) on quality of life in subjects allergic to house-dust mites. <i>Allergy</i> . 2002 Oct;57(10):919-25.	Niewłaściwa populacja: Ocena jakości życia (SF-36 poszczególne domeny), leczenie objawowe, brak informacji o stopniu ciężkości AR/ astmy
7	Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlica Z, Oosting AJ, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, Gerth van Wijk R. Comparison of a generic and a rhinitis-specific quality-of-life (QOL) instrument in patients with house dust mite allergy: relationship between the SF-36 and Rhinitis QOL Questionnaire. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2004 Nov;34(11):1673-7.	Niewłaściwa interwencja/populacja: Ocena jakości życia (SF-36, RQLQ), brak informacji odnośnie stosowanego leczenia i brak informacji o stopniu ciężkości AR/ astmy
8	Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlica Z, Oosting AJ, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, van Wijk RG. The effect of encasings on quality of life in adult house dust mite allergic patients with rhinitis, asthma and/or atopic dermatitis. <i>Allergy</i> . 2005 Jul;60(7):888-93.	Niewłaściwa interwencja/populacja: Ocena jakości życia (SF-36 poszczególne domeny), brak informacji odnośnie stosowanego leczenia i brak informacji o stopniu ciężkości AR/ astmy

### 13.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

**Tab. 62. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).**

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7.1.1, 7.2.1, 8.1.1, 8.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	6.1.7, 6.2.8, 7.1.2, 7.2.2, 8.1.2, 8.2.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	6.3, 13.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		

	<b>Analiza ekonomiczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	nie dotyczy
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.1.3, 8.2.3	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.1.6, 6.2.7	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4, 5, 6.1, 6.1.6, 6.2.1, 6.2.7	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	7	tak (konserwatywnie)
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	7.1.3, 7.2.3	tak (konserwatywnie)
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		

	<b>Analiza ekonomiczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
6	Czy jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	7	tak
	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie	nie ma potrzeby - 1 komparator
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku z wiersza powyżej?	7.1.3, 7.2.3	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	4, 7, 8	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.4, 13.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.1.7, 6.2.8	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	6.1.7, 6.2.8	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1.2, 7.2.2, 8.1.2, 8.2.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 7, 8	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 7, 8	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz	13.1, 13.2	tak



	<b>Analiza ekonomiczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	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?		
	Ogólne adnotacje		
13	Czy oszacowania w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniają włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej albo oszacowania uwzględniające utworzenie nowej grupy limitowej, jeżeli nie ma grupy limitowej, do której wnioskowana technologia może być zakwalifikowana?	3	tak (włączenie do istniejącej grupy limitowej)
14	Czy, w przypadku gdy istnieją przesłanki do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej i wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analizy kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet, zawierają dodatkowo dowody uzasadniające utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami uwzględniającymi jej utworzenie w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet?	-	nie dotyczy
15	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

## Spis rysunków

Rys. 1. Schemat dawkowania w przypadku kontynuacji leczenia z nowego opakowania preparatu Novo -Helisen Depot®.....	37
Rys. 2. Schemat modelu CUA.....	47
Rys. 3. Podsumowanie zmian użyteczności w czasie w modelu CUA na przykładzie AA (Green 2019). ....	57
Rys. 4. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® (diagram QUOROM/PRISMA).....	119
Rys. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztozca kurzu domowego (diagram QUOROM/PRISMA). ....	122

## Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.....	16
Tab. 2. Wnioskowana cena produktu leczniczego Acarizax® - wariant bez RSS. ....	30
Tab. 3. Wnioskowana cena produktu leczniczego Acarizax® - wariant z RSS. ....	31
Tab. 4. Ceny produktu leczniczego Acarizax® wykorzystane w analizie. ....	31
Tab. 5. Koszt refundowanych preparatów Novo-Helisen Depot® zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia i nowelizacją ustawy refundacyjnej (Obwieszczenie MZ, Ustawa refundacyjna). ....	32
Tab. 6. Koszt refundowanych preparatów Novo-Helisen Depot® w przypadku zmiany podstawy limitu*.....	34
Tab. 7. Ceny produktów leczniczego Novo-Helisen Depot® wykorzystane w analizie. ....	36
Tab. 8. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ). ....	38
Tab. 9. Koszt transportu - z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).....	39
Tab. 10. Oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę. ....	40
Tab. 11. Koszt utraconej produktywności - z perspektywy pacjenta (czas wizyty + dojazd z miejsca zamieszkania do poradni). ....	40
Tab. 12. <i>Compliance</i> w zależności od wariantu analizy. ....	42
Tab. 13. Roczna stopa dyskontowa w zależności od wariantu analizy. ....	42
Tab. 14. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CMA w analizie podstawowej. ..	43
Tab. 15. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów.....	44
Tab. 16. Średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zużycie leków przeciwalergicznym (TCRS) dla Acarizax vs placebo w badaniach MERIT (Demoly 2016) i P001 (Nolte 2016). ....	49
Tab. 17. Średnie nasilenie objawów AR (DSS) dla Acarizax vs placebo w badaniach MERIT (Demoly 2016) i P001 (Nolte 2016). ....	50
Tab. 18. Średnie nasilenie objawów AR (DSS) dla Acarizax vs placebo w badaniach MERIT (Demoly 2016) i P001 (Nolte 2016). ....	51
Tab. 19. Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy dla Acarizax vs placebo w badaniu MITRA (Virchow 2016). ....	51
Tab. 20. Koszty leczenia objawowego. ....	53
Tab. 21. Zużycie zasobów (leczenie objawowe) w modelu CUA – badanie MERIT (Demoly 2016) i MITRA (Virchow 2016). ....	54
Tab. 22. Liczba wizyt specjalistycznych różnicujących produkt Acarizax od leczenia objawowego przyjęta w analizie CUA.* ....	55
Tab. 23. Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w modelach ekonomicznych....	57
Tab. 24. <i>Compliance</i> w zależności od wariantu analizy. ....	58
Tab. 25. Roczna stopa dyskontowa w zależności od wariantu analizy. ....	59
Tab. 26. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CUA.....	59
Tab. 27. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza kosztów-użyteczności. ....	61

Tab. 28. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. ....	64
Tab. 29. Wartości użyteczności i zmiany użyteczności w kolejnych latach wg badania Green 2017 zidentyfikowanym w ramach przeglądu systematycznego. ....	69
Tab. 30. Wartości użyteczności i zmiany użyteczności w kolejnych latach wg badania Green 2019 zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego.....	70
Tab. 31. Wartości użyteczności i zmiany użyteczności w kolejnych latach wg badania Hahn-Pedersen 2016 zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego. ....	70
Tab. 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax <sup>®</sup> vs Novo-Helisen Depot <sup>®</sup> - analiza z uwzględnieniem RSS. ....	71
Tab. 33. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax <sup>®</sup> vs Novo-Helisen Depot <sup>®</sup> - analiza z uwzględnieniem RSS. ....	73
Tab. 34. Wyniki analizy progowej - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax <sup>®</sup> vs Novo-Helisen Depot <sup>®</sup> - analiza z uwzględnieniem RSS. ....	74
<b>Tab. 35. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax<sup>®</sup> vs Novo-Helisen Depot<sup>®</sup> - analiza z uwzględnieniem RSS. ....</b>	<b>75</b>
Tab. 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax <sup>®</sup> vs Novo-Helisen Depot <sup>®</sup> - analiza bez uwzględnienia RSS. ....	76
Tab. 37. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax <sup>®</sup> vs Novo-Helisen Depot <sup>®</sup> - analiza bez uwzględnienia RSS. ....	77
Tab. 38. Wyniki analizy progowej - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax <sup>®</sup> vs Novo-Helisen Depot <sup>®</sup> - analiza bez uwzględnienia RSS. ....	78
<b>Tab. 39. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax<sup>®</sup> vs Novo-Helisen Depot<sup>®</sup> - analiza bez uwzględnienia RSS. ....</b>	<b>80</b>
Tab. 40. Wyniki analizy kosztów użyteczności (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax <sup>®</sup> (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. ....	82
Tab. 41. Wyniki analizy kosztów użyteczności (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax <sup>®</sup> (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AA - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. ....	82
Tab. 42. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax <sup>®</sup> (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza z uwzględnieniem RSS. ....	83
Tab. 43. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax <sup>®</sup> (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AA - analiza z uwzględnieniem RSS. ....	85
Tab. 44. Wyniki analizy progowej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax <sup>®</sup> (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza z uwzględnieniem RSS. ....	86
Tab. 45. Wyniki analizy progowej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax <sup>®</sup> (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AA - analiza z uwzględnieniem RSS. ....	87

Tab. 46. Wyniki analizy kosztów użyteczności (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe - analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. ....	89
Tab. 47. Wyniki analizy kosztów użyteczności (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AA - analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. ....	89
Tab. 48. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza bez uwzględnienia RSS. ....	90
Tab. 49. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AA - analiza bez uwzględnienia RSS. ....	92
Tab. 50. Wyniki analizy progowej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe - analiza bez uwzględnienia RSS. ....	93
Tab. 51. Wyniki analizy progowej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AA - analiza bez uwzględnienia RSS. ....	94
Tab. 52. Novo-Helisen Depot® – zmiany podstawy limitu. ....	102
Tab. 53. Wyniki analizy - podsumowanie. ....	114
Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 04.03.2024 r. ....	115
Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 04.03.2024 r. ....	116
Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 04.03.2023 r. ....	117
Tab. 57. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	120
Tab. 58. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. ....	120
Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 04.03.2024 r.* ....	121
Tab. 60. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności. ....	124
Tab. 61. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności. ....	124
Tab. 62. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ). ....	125

## Bibliografia

- Analiza kliniczna** [redacted] Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy. Analiza kliniczna. Warszawa, 2024.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Acarizax® w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2024
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2017** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa. Analiza Weryfikacyjna 2017. <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp 05.03.2024 r.]
- AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2020** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa. Analiza Weryfikacyjna 2020. <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp 06.03.2024 r.]
- ARIA 2019** Bousquet J., Pfaar O., Togias A., 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy, *Allergy*, 2019, 74(11), 2087-2102.
- Babela 2016** Babela R., Hahn-Pederson J., Pruzinec P., Uraz V., Cost-effective evaluation of Acarizax® in patients with house dust mites induced allergic asthma and allergic rhinitis in Slovakia, *Value in Health*, 2016, 19, A554-A555.
- Bachert 2015** Bachert C, Larché M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. *World Allergy Organ J.* 2015 Sep 16;8(1):29.
- Bahceciler 2014** Bahceciler NN, Babayigit Hocaoglu A, Galip N. A milestone in house dust-mite-allergen immunotherapy: the new sublingual tablet S-524101 (actair). *Expert Rev Vaccines.* 2014 Dec;13(12):1427-38.
- Bauchau 2004** Bauchau V., Durham S. R., Prevalence and rate diagnosis of allergic rhinitis in Europe, *European Respiratory Journal*, 2004, 24, 758-764.
- Bousquet 2011** Bousquet J, Demoly P, Michel FB. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(1Suppl1):38-42.
- Brzoznowski 2009** Brzoznowski W., Standardy diagnostyczne i terapeutyczne leczenia alergicznego nieżytku nosa, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2009, 3(3), 173-180.
- Burks 2013** Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / European Academy of Allergy and Clinical Immunology / PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(5):1288-1296 e3.
- Canonica 2007** Canonica G. W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G. K., Virchow J. C., A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe, *Allergy*, 2007, 62 (Suppl. 85), 17-25.
- Centralny Rejestr Lekarzy** Centralny Rejestr Lekarzy RP należący do Naczelnej Rady Lekarskiej; Zestawienie liczbowe lekarzy i lekarzy dentyistów wg dziedziny i stopnia specjalizacji z uwzględnieniem podziału na lekarzy wykonujących i niewykonujących zawodu - stan na 29.02.2020; [https://nil.org.pl/uploaded\\_files/1705668465\\_zagrudzien-2023-zestawienie-nr-04.pdf](https://nil.org.pl/uploaded_files/1705668465_zagrudzien-2023-zestawienie-nr-04.pdf) [dostęp: 06.03.2024 r.]
- Choroby alergiczne 2014** Choroby alergiczne - Analiza finansowania świadczeń zdrowotnych i społecznych. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelnia Łazarskiego,

	Warszawa 2014 (Raport z załącznikami) <a href="https://izwoz.lazarski.pl/projekty-badawcze/raport-nt-alerologii/">https://izwoz.lazarski.pl/projekty-badawcze/raport-nt-alerologii/</a> [dostęp: 16.11.2023 r.]
<b>ChPL Acarizax</b>	Acarizax®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <a href="https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33016">https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33016</a> [dostęp 05.09.2023 r.]
<b>ChPL Novo-Helisen Depot</b>	Novo-Helisen Depot® Charakterystyka Produktu Leczniczego <a href="http://leki.urpl.gov.pl/files/16_NovoHelisenDepot.pdf">http://leki.urpl.gov.pl/files/16_NovoHelisenDepot.pdf</a> [dostęp 05.09.2023 r.]
<b>Demoly 2008</b>	Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2016 Feb;137(2):444-451e2.
<b>Demoly 2016 (MERIT / MT-06)</b>	Demoly P., Emminger W., Rehm D., Backer V., Tommerup L., Kleine-Tebbe J., Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> , 2016, 137 (2), 444-451.
<b>Durham 2012</b>	Durham S. R., Emminger W., Kapp A., de Monchy J. G. R., Rak S., Scadding G. K., Wurtzen P. A., Andersen J. S., Tholstrup B., Riis B., Dahl R., SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Conformation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial, <i>The Journal of Allergy and Clinical Immunotherapy</i> , 2012, 129, 3, 717-725.e5.
<b>Emeryk 2012</b>	Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Kowalska M., Definicja, podział i epidemiologia alergicznego nieżytu nosa, 2012, <i>XXXIX</i> (1), 1-5.
<b>Fornal 2015</b>	Fornal R., Kurzawa R., Błażowski Ł., Sak I., Nieżyt nosa-najważniejsze fenotypy i endotypy oraz zasady leczenia, <i>Alergia Astma Immunologia</i> , 2015, 20 (4), 242-252.
<b>García-Marcos 2023</b>	García-Marcos L, et al; Global Asthma Network Phase I Study Group. Asthma management and control in children, adolescents, and adults in 25 countries: a Global Asthma Network Phase I cross-sectional study. <i>Lancet Glob Health.</i> 2023 Feb;11(2):e218-e228. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00506-X.
<b>Gayraud 2013</b>	Gayraud J, Refabertb L, Chartierc A. Influence of asthma on specific immunotherapy practices in patients with house dust mite-induced allergy. An observational study AdArA. <i>Revue Française d'Allergologie</i> 2013;53:458-67.
<b>Gocki 2018</b>	Gocki J., Bartuzi Z., Podskórna i podjęzykowa droga stosowania immunoterapii alergenowej. Schematy leczenia, <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> , 2018, 5, 3, 137-144.
<b>Green 2017</b>	Green W, et al. Cost-effectiveness of SQ® HDM SLIT-tablet in addition to pharmacotherapy for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Germany. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2017 Feb 16;9:77-84. doi: 10.2147/CEOR.S115931. eCollection 2017.
<b>Green 2019</b>	Green W, McMaster J, Babela R, Buchs S. Cost-effectiveness of the SQ HDM SLIT-tablet for the treatment of allergic asthma in three Eastern European Countries. <i>Eur Ann Allergy Clin Immunol.</i> 2019 Mar;51(2):68-74. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.78. Epub 2018 Nov 12.
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny. <a href="https://stat.gov.pl/">https://stat.gov.pl/</a> [dostęp: 16.11.2023 r.]
<b>Hahn-Penderson 2016</b>	Hahn-Penderson J, et al. Cost utility analysis of the SQ® HDM SLIT-tablet in house dust mite allergic asthma patients in a German setting. <i>Clin Transl Allergy</i> (2016) 6:35. DOI 10.1186/s13601-016-0127-6.
<b>Indeks Leków MP</b>	Indeks leków Medycyna Praktyczna, <a href="https://www.mp.pl/">https://www.mp.pl/</a> [dostęp 20.11.2023 r.]

- INFARMA 2014** Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje. Grudzień 2014.
- Informator NFZ** Informator o Umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx> [dostęp: 06.03.2024 r.]
- Interna astma** Niżankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Gajewski P, Mejza F. Astma – Interna Szczeklika (mały podręcznik). 10 sierpnia 2022, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.7>.
- Jacobsen 2007** Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62(8):943-948.
- Jutel 2005** Jutel M., Kowalski M. L., Kruszewski J., Rogala B., Bręborowicz A., Standardy w alergologii. Swoista immunoterapia alergenowa, *Przegląd Alergologiczny*, 2005, 2, 43-49.
- Jutel 2014** Jutel M., Bartkowiak-Emeryk M., Bręborowicz A., Cichocka-Jarosz E., Emeryk A., Gawlik R., Gonerko P., Rogala B., Nowak-Węgrzyn A., Samoliński B., inni członkowie Sekcji IT PTA, Podjęzykowa immunoterapia alergenowa - stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 30-37.
- Jutel 2018** Jutel M., Gajdanowicz P., Mechanizmy uruchamiane przez immunoterapię alergenową - stan wiedzy na 2018 r., *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 4, 175-179.
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012** Zasady Postępowania w Alergicznym Nieżycie Nosa, Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, 2012, wyd. AKTIS.
- Komunikat OIA Warszawa** Okręgowa Izba Aptekarska w Warszawie. Komunikat w sprawie wydawania z apteki produktów leczniczych na podstawie rozporządzenie Ministra Zdrowia z 12 października 2018 r. w sprawie zapotrzebowań i wydawania z apteki produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych. <https://oia.waw.pl/komunikat-w-sprawie-wydawania-z-apteki-produktow-leczniczych/> [dostęp: 06.03.2024 r.].
- Kotarba-Kańczugowska 2014** Kotarba-Kańczugowska M., Kucharski K., Linder-Kopiecka I., Linek R., Zientek R., JA PACJENT! Perspektywa Organizacji Pacjentskich na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce RAPORT, Warszawa, 2014.
- Kotarba 2017** Kotarba M., JA PACJENT. Perspektywa pacjentów na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce. Warszawa, 2017.
- Kowalski 2020** Marek L Kowalski, Zbigniew Bartuzi, Anna Bręborowicz, Magdalena Czarnańska-Operacz, Jerzy Kruszewski, Marek Kulus, Marcin Moniuszko, Marek Niedożytko, Marita NittnerMarszalska, Roman J. Nowicki, Barbara Rogala, Maciej Chałubiński, w ramach Sekcji PTA „Mikrobiom , infekcje, a alergja”, Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. <https://www.pta.med.pl/wp-content/uploads/PTA-COVID19-Stanowisko-31.03.2020.pdf> [dostęp: 05.03.2024 r.]
- Marogna 2010** Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(5):969-975.
- Mattiuzzi 2019** Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide asthma epidemiology: insights from the Global Health Data Exchange database. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Jan;10(1):75-80. doi: 10.1002/alr.22464. Epub 2019 Oct 23.
- Mazalova 2016** Mazalova M, Babela R., Hahn-Pederson J., Dolezal T., Cost-effectiveness analysis of SQ<sup>®</sup> HDM SLIT-tablet for house dust mite respiratory allergic disease in Czech Republic, *Value in Health*, 2016, 19, A554.



- Morris 2012** Morris E., Marshall Jr G. D., Safety of allergen immunotherapy: a review of premedication and dose adjustment, *Immunotherapy*, 2012, 4(3), 315-322.
- Nolte 2016 (P001)** 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, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2016, 138(6), 1631-1638.
- Obwieszczenie GUS** Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019-2021 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3). <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2019-2021-na-pozymie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,10.html> [dostęp 20.11.2023 r.].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych> [dostęp 05.03.2024 r.].
- Rapiejko 2014** Rapiejko P., Jurkiewicz D., Bezpieczeństwo donosowych glikokortykosteroidów, *Alergoprofil*, 2014, 10, 4, 16-21.
- Roberts 2018** Roberts G, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):765-798. doi: 10.1111/all.13317. Epub 2017 Oct 30.
- Rønborg 2016** Rønborg S., Johnsen C. R., Theilgaard S., Winther A., Hahn-Pederson J., Andreasen J. N., Olsen J., Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark, *Journal of Medical Economics*, 2016, 19(8), 735-741.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
- Rozporządzenie RM** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2023 r w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2024 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001893/O/D20231893.pdf> [dostęp: 06.03.2024 r.]
- Samoliński 2014 (ECAP)** Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., Tomaszewska A., Krzych-Fałta E., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Komorowski J., Samolińska-Zawisza U., Sybilski A. J., Piekarska B., Nowicka A., Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP), *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 10-18.
- Sondermann 2011** Sondermann N, Shah-Hosseini K, Henkel K, Schwalfenberg A, Mösges R. Factors of success for adherence in hyposensitization. *Allergologie*. 2011;34:441-6.
- Stawka km** Stawki za 1 km przebiegu pojazdu, <https://wskazniki.gofin.pl/8,63,1,stawki-za-1-km-przebiegu-pojazdu.html> [dostęp: 06.03.2024 r.]
- Szczeklik 2022** Interna Szczeklika 2022. Kraków. Red. P. Gajewski. *Medycyna Praktyczna*, 2022.

<b>Ustawa refundacyjna</b>	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, <a href="https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm">https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm</a> [dostęp 12.09.2023 r.].
<b>Viegi 2020</b>	Viegi G, Maio S, Fasola S, Baldacci S. Global Burden of Chronic Respiratory Diseases. <i>J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.</i> 2020 Aug;33(4):171-177. doi: 10.1089/jamp.2019.1576. Epub 2020 May 18.
<b>Virchow 2016 (MITRA/ MT-04)</b>	Virchow JC, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2016 Apr 26;315(16):1715-25. doi: 10.1001/jama.2016.3964.
<b>Zarządzenia Prezesa NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa. <a href="https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/">https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/</a> [dostęp: 06.03.2024 r.]