



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Acarizax (standaryzowany wyciąg
alergenowy roztoczy kurzu domowego,
D. pteronyssinus, *D. farina*)**

we wskazaniu
alergicznego nieżytu nosa i astma oskrzelowa
z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa

Analiza weryfikacyjna

nr OT.423.0.1.2024

Data ukończenia: 12.06.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

12-SQ-HDM SLIT	wnioskowana technologia – Acarizax, immunoterapia podjęzykowa
ACQ	kwestionariusz kontroli astmy (ang. Asthma Control Questionnaire)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIT	immunoterapia alergenowa
AKL	analiza kliniczna
ANN	alergiczny nieżyt nosa (ang. allergic rhinitis)
APD	analiza problemu decyzyjnego
AQLQ	Asthma Quality of life Questionnaire
AR	analiza racjonalizacyjna
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
AsaT	chorzy, którzy przyjęli jedną lub więcej dawek leku (ang. All Subjects as Treated)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
bd	brak danych
BTS	British Thoracic Society
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CompEx	zdarzenie istotnego pogorszenia klinicznego wpisane do dziennika plus ciężkie zaostrzenia astmy
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DMS	zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa (ang. daily medication score),
DSS	nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (ang. daily symptoms score),
EAACI	European Agency of Allergy and Clinical Immunology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FAS	definicja populacji z kompletnymi danymi, tj. obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, u których przeprowadzono co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia po wizycie początkowej oraz którzy byli analizowani zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. full analysis set)
FAS-MI	ang. full analysis set with multiple imputations
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
G-BA	Der Gemeinsamer Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy

GKSw	glikokortykosteroidy wziewne
HAS	Haute Autorité de Santé
HDM	roztocze kurzu domowego
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICS	kortykosteroidy wziewne
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IgE	Immunoglobulina E
ITT	analiza zgodna z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat analysis)
KK	konsultanci krajowi / konsultant krajowy
LY	lata życia (ang. life years)
MCID	minimalna klinicznie istotna różnica (ang. Minimal Clinically Important Difference)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N/O	nie osiągnięto
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
ND	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2023 r., poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RWE	real world evidence
SABA	krótkodziałające beta2-mimetyki (ang. short acting β -agonists)
SCIT	immunoterapia podskórna (ang. subcutaneous immunotherapy)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIT	swoista immunoterapia alergenowa

SLIT	immunoterapia podjęzykowa (ang. sublingual immunotherapy)
SMC	Scottish Medicines Consortium
STAN3T	standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej
TCRS	wskaźnik łącznej oceny objawów ANN oraz zużycia leków antyalergiczných (ang. Total Combined Rhinitis Score)
TCS	łączna ocena objawów oraz zużycia leków antyalergiczných w ANN +/- zapaleniu spojówek (ang. Total Combined Score)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zmian.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146).
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....	12
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	14
3.3.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Główne narzędzia wykorzystane w zakresie pomiaru punktów końcowych.....	30
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności dla porównania Acarizax vs PLC (+ leczenie objawowe).....	31
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania Acarizax vs PLC (+leczenie objawowe).....	35
4.2.1.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla Novo-Helisen Depot.....	36
4.2.1.5. Wyniki analizy RWE.....	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	37

5. Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	40
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	41
5.2.2. Wyniki analizy progowej	41
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	41
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	42
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	43
5.3.3. Ocena walidacji.....	43
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	43
6. Ocena analizy wpływu na budżet.....	44
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	44
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	44
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	47
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy	48
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	48
6.3.3. Obliczenia własne Agencji	49
7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	50
8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	51
9. Kluczowe informacje i wnioski	52
10. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	56
11. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	57
12th Źródła.....	58

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 11.04.2024 r.
PLR.4500.935.2024.2.RBO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina), liofilizat podjęzykowy, 12 SQ-HDM, 30 szt., GTIN 05909991257521

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto: 332,88 zł

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

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

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.04.2024 r., znak PLR.4500.935.2024.2.RBO (data wpływu do AOTMiT 11.04.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*), liofilizat podjęzykowy, 12 SQ-HDM, 30 szt., GTIN 05909991257521. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 2 maja 2024 r., znak OT.423.0.1.2024.7.PG. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 21.05.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Acarizax w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024
- Analiza kliniczna. Acarizax w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024
- Analiza ekonomiczna. Acarizax w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024
- Analiza wpływu na budżet. Acarizax w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024
- Odpowiedź na pismo nr OT.423.0.1.2024.7.PG. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. Acarizax w leczeniu dorosłych chorych z alergicznym nieżytem nosa lub astmą oskrzelową z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa wywołanymi przez kurz domowy, HealthQuest Sp. z o.o., Warszawa 2024

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farina</i>), liofilizat podjęzykowy, 12 SQ-HDM, 30 szt., GTIN 05909991257521
Kod ATC	V01AA03 (wyciągi alergenowe, roztocze kurzu domowego)
Substancja czynna	<i>Dermatophagoides pteromyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i>
Droga podania	doustna, podjęzykowa
Dawkowanie	Zalecana dawka dla osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) to jeden liofilizat doustny (12 SQ-HDM) na dobę. Należy oczekiwać, iż początek działania klinicznego wystąpi po 8-14 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej. Dane dotyczące skuteczności produktu Acarizax obejmują 18 miesięcy leczenia dorosłych osób; brak danych dotyczących okresu leczenia wynoszącego 3 lata. Jeśli w ciągu pierwszego roku leczenia nie następuje poprawa, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Acarizax jest immunoterapią alergenową. Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen. Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny, ale pełny i dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego nie jest w pełni poznany. Wykazano, że leczenie produktem leczniczym Acarizax indukuje wzrost stężenia swoistych przeciwciał IgG4 swoistych dla roztoczy kurzu domowego oraz indukuje odpowiedź przeciwciał ogólnoustrojowych, które mogą współzawodniczyć z IgE w przyłączaniu alergenów kurzu domowego. To działanie jest obserwowane już po 4 tygodniach leczenia. W chorobie alergicznej układu oddechowego wywołanej roztoczymi kurzu domowego Acarizax działa przyczynowo, a jego działanie kliniczne podczas leczenia wykazano zarówno w przypadku górnych i dolnych dróg oddechowych. Działanie ochronne produktu Acarizax prowadzi do poprawy kontroli choroby i jakości życia, co wykazano poprzez łagodzenie objawów, zmniejszenie potrzeby stosowania innych leków oraz zmniejszenie ryzyka zaostrzeń choroby.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego 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"> ○ umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; ○ astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

Źródło: ChPL Acarizax

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu - URPL	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.01.2016 r. Data przedłużenia pozwolenia: 04.12.2020 r. na czas nieokreślony
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Acarizax jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego 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"> ○ umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; ○ astma oskrzelowa, wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

	nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta. Produkt leczniczy Acarizax jest wskazany do stosowania u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocze 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.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Źródło: ChPL Acarizax

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Acarizax był przedmiotem oceny Agencji w omawianym wskazaniu w 2017 r. Stanowisko Rady Przejrzystości (RP), jak również rekomendacja Prezesa Agencji były negatywne, co do objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., we wskazaniu: leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

Główną przesłanką za negatywną rekomendacją Prezesa Agencji oraz stanowiskiem RP była niska wiarygodność przedstawionych analiz i związanymi z nimi ograniczeniami. Analiza kliniczna nie zawierała badań, które pozwalały na przeprowadzenie porównania wnioskowanej technologii z dostępnymi komparatorami. Analiza bezpieczeństwa leku Acarizax wskazywała na gorszy profil bezpieczeństwa niż leczenie objawowe. Dlatego też w rekomendacji podkreślono, że brak jest możliwości stwierdzenia, iż leczenie Acarizax związane jest z przewagą korzyści zdrowotnych nad ryzykiem działań niepożądanych. W zakresie analizy ekonomicznej podkreślano wątpliwości co do przyjęcia założenia o podobnej skuteczności preparatu Acarizax oraz Novo-Helisen Depot oraz Phostal, przy braku przesłanek klinicznych. W ramach analizy minimalizacji kosztów niejasne było przyjęcie różnych okresów leczenia danymi preparatami a w analizie kosztów-użyteczności podstawowym ograniczeniem było nieuwzględnienie kosztów leczenia powikłań i przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego, który nie pozwala na ocenę utrzymywania się efektu leczniczego w czasie oraz generowanych w związku z tym kosztów. Analiza wpływu na budżet przedstawiała wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej w 3-letnim okresie refundacji.

Ponadto, ten sam produkt leczniczy był przedmiotem opinii Agencji w roku 2020, natomiast dotyczył immunoterapii ANN w innej populacji docelowej, tj. młodzieży w wieku 12-17 lat. Decyzją Prezesa Agencji w dn. 28 września 2020 r. wydano negatywną rekomendację ze względu na niską wiarygodność analiz. Rekomendacja ta różniła się od stanowiska RP, która w dn. 21 września 2020 r. uznała za warunkowo zasadne refundowanie danej technologii w ocenianej populacji docelowej.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ ws. listy leków refundowanych, Acarizax jest refundowany w ww. grupie docelowej (od 12 do ukończonego 18 r.ż.), w ramach grupy limitowej 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego (poziom odpłatności 30%).

Źródło: Rekomendacja AOTMiT Acarizax 2017; Stanowisko RP Acarizax 2017; Rekomendacja AOTMiT Acarizax 2020; Stanowisko RP Acarizax 2020; Obwieszczenie MZ (marzec 2024)

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	332,88 zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca, 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego w ramach katalogu A1
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Treść wskazania jest zgodna z ostatecznie zweryfikowanymi analizami. Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności prawidłowe.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Alergiczny nieżyt nosa

Alergiczny nieżyt nosa (ANN, ang. allergic rhinitis) to zapalenie błony śluzowej nosa w wyniku alergii zależnej od IgE. Przyczyną reakcji zapalnej jest głównie działanie alergenów środowiskowych (sezonowych lub całorocznych). Ze względu na czas trwania objawów może mieć charakter okresowy (< 4 dni/tydzień lub < 4 tyg.) lub przewlekły (> 4 dni/tydzień i > 4 tyg.) a ze względu na nasilenie objawów – łagodny lub umiarkowany/ciężki (spełnione ≥ 1 z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy; postać ciężka, jeśli spełnione są wszystkie kryteria).

Astma oskrzelowa

Astmę oskrzelową jest heterogenną, przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych, która skutkuje nadreaktywnością oskrzeli. Nadreaktywność oskrzeli prowadzi do napadów świszczącego oddechu, duszności, uczucia ściskania w klatce piersiowej oraz kaszlu, o zmiennej częstotliwości i nasileniu (głównie nocą i nad ranem). Napadom objawów towarzyszy zwykle rozlana obturacja oskrzeli o zmiennym nasileniu, która często ustępuje samoistnie lub pod wpływem leczenia. Ze względu na etiologię wyróżnia się postać alergiczną i niealergiczną. Natomiast w procesie leczenia istotny jest podział ze względu na stopień kontroli choroby: astma dobrze kontrolowana [objawy w ciągu dnia ≤ 2 \times /tydz., bez przebudzeń w nocy z powodu objawów astmy, potrzeba leczenia doraźnego ≤ 2 \times /tydz. (nie dotyczy zapobiegawczego przyjmowania leku przed wysiłkiem) i bez ograniczenia aktywności życiowej spowodowanego astmą]; astma częściowo kontrolowana (spełnione 2-3 z ww. kryteriów); astma niekontrolowana (spełnione ≤ 1 z ww. kryteriów).

Etiologia i patogenez

Głównymi czynnikami ryzyka ANN są alergeny wziewne jak np. alergeny roztoczy kurzu domowego i roztoczy magazynowych oraz alergeny zawodowe, do których zalicza się np. pył, lateks, białka roślinne i zwierzęce. Objawy ANN są widoczne po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE. Objawy występują w czasie ekspozycji na określony alergen – okresowo (np. w czasie pylenia rośliny, na której pyłek chory jest uczulony) lub całorocznie (np. u chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego). Wśród symptomów podmiotowych przewaga wodnistego wycieku z nosa i kichania sugeruje okresowy (sezonowy) ANN, a przewaga zatkania nosa – przewlekły (całoroczny) ANN. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i we wczesnych godzinach porannych.

Do głównych czynników ryzyka zachorowania na astmę zalicza się uwarunkowania osobnicze (jak np. predyspozycje genetyczne czy płeć żeńska u dorosłych) oraz czynniki środowiskowe jak np. alergeny, czynniki zawodowe o działaniu uczulającym, dym tytoniowy, wirusowe zakażenia układu oddechowego, środowisko życia, status ekonomiczno-społeczny, dieta. Wśród czynników wyzwalających napady/zaostżenia astmy wskazuje się m.in. alergeny i zanieczyszczenia powietrza oraz zakażenia układu oddechowego. Objawy astmy mają zmienne nasilenie, a do podmiotowych zalicza się: duszność, głównie wydechową o charakterze napadowym, duszność odczuwaną jako ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, suchy kaszel, a w przypadku astmy alergicznej współwystępowanie innych chorób jak np. nieżyt nosa.

Epidemiologia i rokowanie

Częstość występowania ANN u osób dorosłych mieści się w przedziale 10-30%. Szacuje się, że ANN może dotyczyć nawet 20% populacji polskiej wg wielośrodkowego badania ECAP. Badania wskazują, iż zarówno alergiczny, jak i niealergiczny nieżyt nosa stosunkowo często współistnieje z astmą. ANN (zwłaszcza przewlekły) wiąże się z 3-8-krotnie większym ryzykiem rozwoju astmy, a nieleczony ANN może powodować zaostżenia astmy u pacjenta. Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych. U części chorych po wielu latach trwania ANN objawy zmniejszają się lub przemijają samoistnie (np. w alergii na pyłki roślin).

Leczenie

Celem leczenia ANN i/lub astmy jest kontrola objawów i zmniejszenie stanu zapalnego a w ramach standardu leczenia stosowane są kortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe czy immunoterapia alergenowa (swoista, pod kontrolą alergologa).

Źródło: Interna Szczeklika 2023 (AR); Interna Szczeklika 2023 (astma); Jędrzejek 2020; AOTMiT AWA Acarizax 2017; wytyczne STAN3T 2023

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

Na podstawie bazy NFZ LEK przedstawiono liczebność populacji realizujących recepty na produkty Novo-Helisen Depot i Acarizax. Dodatkowo przedstawiono liczbę opakowań i wartość refundacji ww. leków.

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Analizowany zakres danych obejmuje pełen 2023 rok i okres od stycznia do marca 2024 roku. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Tabela 4. Liczba pacjentów na podstawie bazy NFZ LEK

Rok	Produkt	Opakowanie	Poziom odpłatności	Liczba pacjentów	Ilość opakowań	Wydatki NFZ [zł]	Wydatki pacjentów [zł]
Dorośli							
2023	Novo-Helisen Depot	3 fiol. 4,5 ml stężenia 1-3 do leczenia początkowego	bezpłatny	22	23	9 242,96	0,00
			100%	9	9	0,00	3 234,00
			ryczałt	3 184	3 225	1 232 907,02	62 480,79
		2 fiol. 4,5 ml stężenie 3 do leczenia podtrzymującego	bezpłatny	40	49	56 121,51	452,70
			100%	6	6	0,00	6 320,16
			ryczałt	7 113	8 246,5	8 961 769,11	552 442,10
	1 fiol. 4,5 ml stężenie 3 do leczenia podtrzymującego	bezpłatny	1	1	581,05	8,28	
		ryczałt	41	44	24 165,05	1 726,32	
Acarizax	30 szt.	30%	89	217	61 071,92	26 173,35	
		100%	590	3 616	0,00	1 290 938,92	
I - III 2024	Novo-Helisen Depot	3 fiol. 4,5 ml stężenia 1-3 do leczenia początkowego	bezpłatny	6	6	2 413,26	0,00
			100%	3	3	0	1 206,63
			ryczałt	897	899	344 311,89	17 274,9
		2 fiol. 4,5 ml stężenie 3 do leczenia podtrzymującego	bezpłatny	2	2	1 392,26	913,26
			ryczałt	525	525,5	366 482,47	239 316,24
			ryczałt	7	7	2 318,89	1 761,55
	Acarizax	30 szt.	30%	69	158	44 739,28	19 173,3
			100%	330	817	0,00	330 484,67
Dzieci							
2023	Novo-Helisen Depot	3 fiol. 4,5 ml stężenia 1-3 do leczenia początkowego	bezpłatny	2	2	806,69	0,00
			100%	6	6	0,00	2 396,18
			ryczałt	4 423	4 480	1 732 318,47	65 974,59
		2 fiol. 4,5 ml stężenie 3 do leczenia podtrzymującego	bezpłatny	3	3	3 464,24	0,00
			100%	12	17	0,00	10 306,70
			ryczałt	8 909	10 261	11 204 583,56	618 701,70
	ryczałt	41	42	23 399,06	1 248,40		
		Acarizax	30 szt.	bezpłatny	5	6	4424,21
30%	2 033			6 178	2 247 559,91	236 288,27	
100%	425			1 810	0,00	594 907,71	
2024	Novo-Helisen Depot	3 fiol. 4,5 ml stężenia 1-3 do leczenia początkowego	bezpłatny	4	4	1 608,84	0,00
			100%	3	3	0,00	1 206,63
			ryczałt	1 132	1134	452 942,31	3163,83
		2 fiol. 4,5 ml stężenie 3 do leczenia podtrzymującego	bezpłatny	8	9	10 374,84	0,00
			100%	6	6	0,00	4 034,66
			ryczałt	2 048	2 058,5	2 322 472,09	50 493,7
	1 fiol. 4,5 ml stężenie 3 do leczenia podtrzymującego	100%	1	1	0,00	582,92	
		ryczałt	13	13	6 823,01	754,95	
Acarizax	30 szt.	bezpłatny	6	7	4 045,1	0,00	
		30%	2 531	6 556	2 560 348,31	91 619,25	
		100%	49	55	0,00	22 248,05	

3.3.1. **Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Na dzień zakończenia prac analitycznych nad AWA nie otrzymano żadnych odpowiedzi.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poprzednie wyszukiwanie Agencji do oceny wniosku refundacyjnego z 2017 r. w zakresie Acarizax w ocenianym wskazaniu zostało przeprowadzone w dn. 23.06.2017 r. Poniżej przedstawiono podsumowanie informacji z rekomendacji odnalezionych w ramach ww. wyszukiwania.

W zakresie ANN, wytyczne praktyki klinicznej zalecały stosowanie immunoterapii alergenowej, jednak nie wskazywały preferowanej formy odczulania. W wytycznych europejskich (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI 2017) zarekomendowano stosowanie immunoterapii podjęzykowej (SLIT), ale siła rekomendacji była umiarkowana.

W zakresie astmy alergicznej, globalne wytyczne GINA 2017 pozytywnie odnosiły się do stosowania immunoterapii alergenowej. Jednocześnie wskazywały na istnienie niewielkich korzyści ze stosowania SLIT i konieczność wzięcia pod uwagę niekorzystnych skutków jej stosowania oraz czasu trwania leczenia (poziom rekomendacji D). Z kolei, brytyjskie wytyczne (British Thoracic Society – BTS 2016) nie zalecały SLIT w leczeniu astmy.

W ramach aktualizacji ww. wyszukiwania, w dniu 23 maja 2024 r., przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase: <https://www.tripdatabase.com/>;
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne: <https://pta.med.pl/>
- Global Initiative for Asthma (GINA): <https://ginasthma.org/reports/>
- European Rhinologic Society (ERS): <https://www.europeanrhinologicsociety.org/>;
- European Forum for Research and Education in Allergy and Airway (EUFOREA): <https://www.euforea.eu/>;
- Guidelines International Network: <https://www.g-i-n.net/>;
- National Guideline Clearinghouse via AHRQ: <https://www.ahrq.gov/gam/index.html>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *allergic rhinitis, allergic asthma, house dust mite, immunotherapy, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono wyłącznie najnowsze dokumenty, opublikowane w okresie ostatnich 5 lat lub będące aktualizacją wytycznych uwzględnionych w poprzedniej AWA z 2017 r.

Odnaleziono 8 dokumentów odnoszących się do zaleceń w zakresie leczenia ANN i astmy oskrzelowej z towarzyszącym ANN, w szczególności u chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego (HDM), tj. wytyczne polskie – STAN3T 2023 oraz Wytyczne KK dot. astmy 2024, europejskie – EAACI 2019, brytyjskie – BTS/SIGN 2019 oraz cztery rekomendacje o charakterze globalnym – GINA 2024, ICAR-AR 2023, ARIA-EAACI 2021 i ARIA 2019.

Zgodnie z wytycznymi celem leczenia ANN jest odpowiednia kontrola objawów i zmniejszenie stanu zapalnego. Wśród głównych metod postępowania wskazuje się unikanie ekspozycji na alergeny (często niewykonalne), farmakoterapię (głównie GKS w lub leki przeciwhistaminowe), ale i immunoterapię alergenową (AIT), która ma istotny wpływ na immunopatologię i długoterminowy przebieg choroby (ICAR-AR 2023). AIT jest również sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu astmy alergicznej. Immunoterapia powinna być jednak dostosowana indywidualnie do pacjenta, traktowana jako leczenie uzupełniające i prowadzona pod kontrolą alergologa. Wśród AIT wytyczne wyróżniają immunoterapię podskórną (SCIT) oraz immunoterapię podjęzykową (SLIT). Oba rodzaje są rekomendowane w leczeniu ANN, natomiast SLIT w postaci tabletek jest szczególnie zalecane w populacji dorosłych niezdolnych do uzyskania poprawy przy zastosowanej farmakoterapii. W przypadku astmy, szczególnie z towarzyszącym ANN, SLIT można rozważyć jako terapię dodatkową, szczególnie w astmie dobrze kontrolowanej (STAN3T 2023). Jak podkreślają najnowsze wytyczne GINA 2024, u chorych na astmę częściowo kontrolowaną, uczulonych na roztocze kurzu domowego, u których objawy astmy utrzymują się pomimo leczenia zawierającego GKS w małych i średnich dawkach, należy rozważyć dodanie SLIT, ale tylko wtedy, gdy FEV1 jest >70% wartości należnej. Wytyczne BTS/SIGN 2019 podtrzymują swoje stanowisko z 2016 r. wskazując, że zarówno SLIT, jak i SCIT nie są rekomendowane w populacji chorych na astmę.

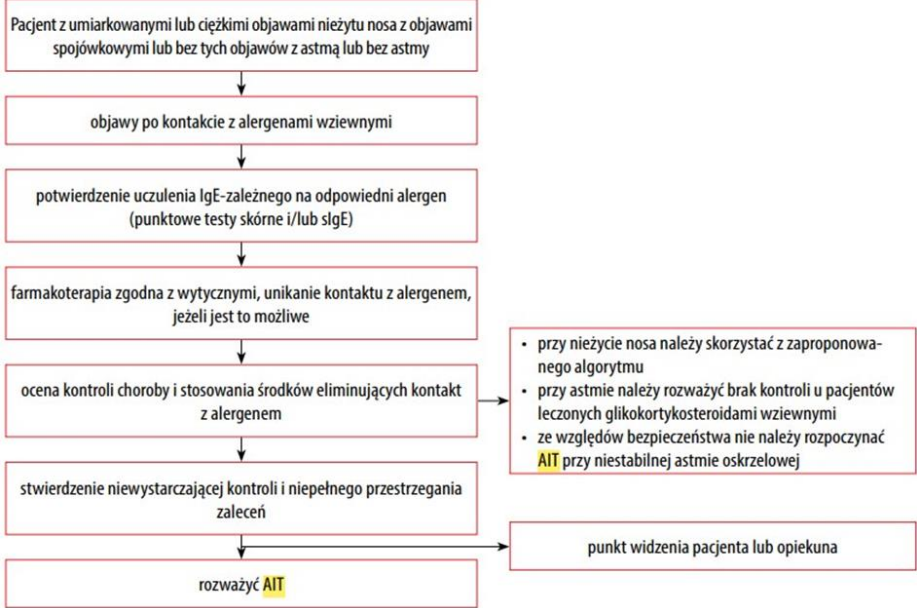
Reasumując, w większości odnalezionych wytycznych odniesiono się do korzystnego wpływu immunoterapii alergenowej (AIT) w populacji dorosłych zarówno z ANN, jak i alergiczną astmą. Jedynie wytyczne brytyjskie BTS/SIGN 2019 nie zalecają AIT w leczeniu astmy.

Szczegółowy opis rekomendacji znajduje się w tabeli poniżej. Nie zastosowano podziału na jednostkę chorobową ze względu na fakt, że wytyczne odnoszą się często równocześnie do ANN i astmy oskrzelowej z ANN.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Wytyczne KK dot. astmy 2024 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia KK w dz. alergologii i medycyny rodzinnej oraz przewodniczących towarzystw naukowych (PTA i Sekcji Rekomendacji i Wytycznych PTMR) w oparciu o m.in. zalecenia GINA 2023:</u></p> <p>W doborze farmakoterapii należy kierować się stopniem nasilenia objawów i preferencją pacjenta. Dobór leków w zależności od stopnia kontroli astmy, jest wyznaczany przez lekarza na podstawie nasilenia objawów astmy i czynności płuc chorego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczeniem pierwszego wyboru są zazwyczaj doraźnie formoterol + glikokortykosteroidy wziewne (GKSw) w małych dawkach, głównie przy stopniu 1 i 2 choroby. • Przy stopniu 2 wśród innych opcji leczenia można rozważyć: LTRA (antagonista receptora leukotrienowego, głównie przy ANN), GKSw w małych dawkach każdorazowo przy wziewnych β2-mimetykach krótko działających (SABA), lub dołączenie swoistej immunoterapii alergenowej (SIT) u chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego, ze współistniejącym ANN i FEV₁ > 70%. • W przypadku stopnia 3 pierwszym wyborem są formoterol + GKSw w małych dawkach regularnie i doraźnie, natomiast wśród innych opcji wymienia się GKSw w średnich dawkach, lub rozważenie terapii LTRA czy dołączenie SIT; • W stopniu 4 w pierwszym rzucie stosowany jest regularnie formoterol + GKSw w średnich dawkach oraz doraźnie formoterol + GKSw w małych dawkach. Wśród opcji leczenia wymienia się też GKSw w dużych dawkach, dołączanie długodziałających antagonistów receptorów muskarynowych (LAMA) lub LTRA lub długodziałających β2-mimetyków; • W stopniu 5 dodatkowo do GKSw stosuje się glikokortykosteroid doustny, LAMA, ocenę fenotypu astmy i leczenie biologiczne, ale można rozważyć dołączenie LABA + GKSw dużej dawce.
<p>STAN3T 2023 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia PTA, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i PTMR dot. leczenia astmy. Poniżej przedstawiono stanowisko dot. immunoterapii swoistej:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapia swoista, prowadzona pod kontrolą alergologa, powinna być stosowana u pacjentów, którzy chorują na ANN i astmę oskrzelową. Może być stosowana u pacjentów z astmą dobrze kontrolowaną. Zmniejsza liczbę zaostrzeń, poprawia kontrolę astmy oraz zmniejsza zapotrzebowanie na leki doraźne. Pozwala także na zmniejszenie dawek leków kontrolujących chorobę. • Immunoterapia swoista stosowana u pacjentów, którzy chorują na ANN, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę. • Wydaje się, że największą skuteczność ma immunoterapia podskórna. Dane dotyczące immunoterapii podjęzykowej są mniej pewne. • Ewentualna kwalifikacja do odczulania wymieniana jest w ramach prewencji w opiece koordynowanej w POZ.
<p>GINA 2024 (Świat)</p>	<p><u>Zaktualizowane wytyczne Global Strategy for Asthma Management and Prevention (maj 2024) w zakresie postępowania med. u pacjentów astmatycznych z alergią na roztocze kurzu domowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapię swoistą dla alergenu można rozważyć jako terapię dodatkową u dorosłych i dzieci chorych na astmę, u których występuje klinicznie istotne uczulenie na alergeny wziewne, w tym u osób z alergicznym nieżytem nosa (ANN). Istnieją dwie metod, tj. immunoterapia podskórna (SCIT) i immunoterapia podjęzykowa (SLIT). Alergeny najczęściej badane w zakresie badań dot. immunoterapii alergenowej to roztocze kurzu domowego i pyłki traw. • Rozważając SCIT u dorosłych lub dzieci chorych na astmę należy porównać potencjalne korzyści w porównaniu z leczeniem farmakologicznym i unikaniem alergenów w stosunku do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych oraz niedogodności (co najmniej 30 min. Obserwacja wymagana po każdym wstrzyknięciu) i kosztów długotrwałego leczenia, zwykle 3–5 lat (<i>poziom dowodów D</i>): <ul style="list-style-type: none"> ○ nie należy rozpoczynać SCIT do momentu uzyskania astmy dobrze kontrolowanej; ○ SCIT powinna być podawana tylko przez odpowiednio przygotowany personel med. w zakresie alergologii i indywidualnie dostosowana do pacjenta. • W przypadku dorosłych lub młodzieży chorych na astmę częściowo kontrolowaną, uczulonych na roztocze kurzu domowego, u których objawy astmy utrzymują się pomimo leczenia zawierającego kortykosteroidy wziewne w małych i średnich dawkach, należy rozważyć dodanie HDM SLIT, ale tylko wtedy, gdy FEV₁ jest >70% wartości należnej (poziom dowodów A; zmiana w stosunku do poprzedniej aktualizacji, gdzie określono poziom dowodów B) <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>A – bogaty zbiór dowodów: dane z punktów końcowych dobrze zaprojektowanych RCTs, przeglądów systematycznych, badań obserwacyjnych które zapewniają spójny wzór wyników w populacji, dla której</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>opracowano zalecenie (duża liczba badań z udziałem znacznej populacji)</p> <p><i>B – ograniczony zbiór dowodów: dane dla punktów końcowych, które obejmują ograniczoną liczbę pacjentów, analizy post hoc lub podgrup RCTs lub przeglądów systematycznych tych RCTs. Istnieje niewiele badań z randomizacją, są one małe, zostały przeprowadzone na populacji innej niż populacja docelowa wskazana w zaleceniu lub gdy wyniki są niespójne.</i></p> <p><i>C – dane pochodzące z badań bez randomizacji i badań obserwacyjnych</i></p> <p><i>D – konsensus ekspercki bazujący na doświadczeniu klinicznym i aktualnej wiedzy medycznej, stosowane tylko, gdy literatura med. nie była wystarczająca</i></p>
<p>ICAR-AR 2023 (Świat)</p>	<p><u>Wytyczne międzynarodowego konsensusu dot. postępowania w ANN. Poniżej przedstawiono zalecenia dot. immunoterapii alergenowej, podskórnej (SCIT) i podjęzykowej (SLIT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapia alergenowa (AIT) jest dobrze ugruntowaną interwencją terapeutyczną w leczeniu ANN. Spośród trzech aspektów postępowania w ANN – unikanie, farmakoterapia i AIT: <ul style="list-style-type: none"> ○ unikanie ekspozycji na alergen jest istotne, ale często niekompletne i trudne do osiągnięcia; ○ farmakoterapia jest skuteczna w kontrolowaniu objawów, ale nie wpływa na immunopatologię wywołującą objawy ANN ani na jej długoterminowy przebieg; ○ AIT inicjuje i utrzymuje zmiany immunologiczne. • W wyniku konsensusu eksperckiego i analizy dostępnych dowodów naukowych, ICAR-AR zdecydowanie zaleca immunoterapię alergenową, zarówno SCIT jak i SLIT (silna rekomendacja): <ul style="list-style-type: none"> ○ Silna rekomendacja dla SCIT w porównaniu z brakiem terapii; opcja zamiast SLIT (poziom dowodów A); SCIT jest odpowiednią metodą leczenia u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej ulgi w wyniku leczenia objawowego lub którzy preferują tę terapię jako podstawową opcję leczenia, wymagają przedłużonych tygodni leczenia w ciągu roku i/lub chcą rozpocząć leczenie w celu uzyskania korzyści SCIT w odniesieniu do potencjalnej modyfikacji przebiegu choroby. ○ Silna rekomendacja dla SLIT u pacjentów niezdolnych uzyskać właściwą ulgę na leczeniu farmakoterapią (poziom dowodów A); Zalecane stosowanie preparatu SLIT w postaci tabletek (m.in. tabletek HDM) lub roztworu wodnego u pacjentów (dorosłych i dzieci) z sezonowym i/lub całorocznym ANN, którzy chcą zmniejszyć objawy i stosowanie leków, a także ewentualnie zmniejszyć skłonność do rozwoju astmy lub nowych uczuleń na alergeny. ○ Silna rekomendacja dla SLIT w postaci tabletek w ciężkim lub opornym ANN (poziom dowodów A). <p><i>Poziom dowodów oceniano na podstawie GRADE.</i></p>
<p>ARIA-EAACI 2021 (Świat)</p>	<p><u>Zalecenia dot. ścieżek terapeutycznych z uwzględnieniem AIT wg połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • AIT (SLIT lub SCIT) jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu ANN, zapalenia spojówek i/lub astmy. • AIT jest jednak droższa niż leczenie objawowe chorób alergicznych (z wyłączeniem leków biologicznych). Zastosowanie AIT jest uzasadnione: (i) u pacjentów z nieżytem nosa niekontrolowanym w inny sposób za pomocą leczenia objawowego lub (ii) jako uzupełnienie regularnego leczenia astmy u pacjentów z astmą kontrolowaną lub częściowo kontrolowaną, uczulonych na roztocze kurzu domowego, w celu zmniejszenia zaostrzeń astmy, ratowania i kontrolowania leków i poprawy jakości życia. • W chorobach alergicznych stratyfikacja pacjentów jest wymagana w celu: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaproponowania odpowiedniej farmakoterapii; ○ zidentyfikowania najbardziej odpowiednich kandydatów do AIT; ○ zmniejszenia ilości czasu i zasobów potrzebnych do dopasowania odpowiedniego pacjenta do optymalnego programu zarządzania opieką; ○ optymalizacji kosztów, ponieważ drogie interwencje terapeutyczne nie są konieczne lub odpowiednie dla wszystkich pacjentów. • AIT powinna być oferowana pacjentom podlegającym stratyfikacji w chorobie alergicznej. <p>Rysunek poniżej przedstawia schemat ścieżki w zakresie medycyny spersonalizowanej, w immunoterapii alergenowej (ARIA-EAACI 2021):</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	 <p style="text-align: center;">Źródło: APD wnioskodawcy s. 78</p> <p style="text-align: center;">Szczegółowe schematy ścieżek w ANN i astmie oskrzelowej znajdują się w APD wnioskodawcy s. 77-79.</p> <ul style="list-style-type: none"> • AIT w ANN została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii. • W przypadku astmy u pacjentów ze współistniejącym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i uczuleniem na roztocze kurzu domowego pomimo stosowania małych i średnich dawek GKS w – można rozważyć SLIT, jeśli FEV1 >70% wartości należytnej. • SLIT przeciw roztoczom kurzu domowego należy początkowo rozważyć jako terapię dodatkową do leczenia kontrolującego, a zmniejszanie leków kontrolujących astmę należy przeprowadzać stopniowo pod nadzorem lekarza. • AIT nie jest wskazana w leczeniu poważnych zaostrzeń, a pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku nagłego pogorszenia astmy. • Krople lub tabletki alergenowe charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje alergenów. <p>Dawkę początkową należy podać w gabinecie lekarskim, a pacjentom zaleca się pozostanie w gabinecie przez co najmniej 30 minut po podaniu. Następnie SLIT można podawać w domu, po podaniu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza.</p>
<p>ARIA 2019 (Świat)</p>	<p><u>Zalecenia zgodne z konsensusem ARIA-EAACI 2021:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunoterapia alergenowa (AIT) jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i/lub astmy. Decyzja o przepisaniu pacjentowi AIT powinna być zindywidualizowana i oparta na istotności alergenów, utrzymywaniu się objawów pomimo odpowiednich leków zgodnie z wytycznymi oraz dostępności dobrej jakości i skutecznych ekstraktów. • U młodzieży i dorosłych AIT należy zarezerwować dla pacjentów z umiarkowanym/ciężkim ANN lub astmą o umiarkowanym nasileniu, u których pomimo odpowiedniej farmakoterapii i przestrzegania zaleceń nadal występują zaostrzenia, które wydają się być związane z ekspozycją na alergen, z wyjątkiem niektórych szczególnych przypadków. Immunoterapia może być jeszcze bardziej korzystna u pacjentów z wielochorobowością.
<p>EAACI 2019 (Europa)</p>	<p><u>Zalecenia dot. astmy alergicznej wywołanej roztoczymi kurzu domowego (HDM):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W zakresie immunoterapii alergenowej podskórnej (HDM SCIT): <ul style="list-style-type: none"> ○ HDM SCIT jest zalecana u dzieci i dorosłych z kontrolowaną astmą alergiczną wywołaną HDM jako leczenie uzupełniające do regularnej terapii w celu złagodzenia objawów i zmniejszenia zużycia leków (<i>zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości</i>). ○ HDM SCIT jest zalecany u dorosłych chorych na kontrolowaną astmę alergiczną wywołaną HDM jako leczenie uzupełniające do regularnej terapii w celu zmniejszenia nadreaktywności dróg oddechowych (AHR) swoistej dla alergenu i poprawy jakości życia (<i>zalecenie warunkowe, dowody niskiej jakości</i>). • W zakresie immunoterapii alergenowej podjęzykowej w tabletkach (HDM SLIT): <ul style="list-style-type: none"> ○ Tabletki HDM SLIT są zalecane u dorosłych chorych na kontrolowaną i częściowo

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>kontrolowaną astmę alergiczną powodowaną przez HDM jako leczenie uzupełniające do regularnej terapii w celu zmniejszenia zaostrzeń i poprawy kontroli astmy (<i>zalecenie warunkowe, dowody umiarkowanej jakości</i>).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeciwwskazania i środki ostrożności dot. HDM AIT u pacjentów z astmą alergiczną spowodowaną HDM: <ul style="list-style-type: none"> ○ HDM AIT jest przeciwwskazany w niekontrolowanej astmie. ○ Tabletki HDM SLIT z zachowaną ostrożnością można rozważyć w przypadku astmy częściowo kontrolowanej. ○ AIT nie należy rozpoczynać w ciąży (ale można ją kontynuować w ciąży). ○ AIT nie należy rozpoczynać u pacjentów z aktywnymi lub niekontrolowanymi chorobami autoimmunologicznymi. ○ AIT nie należy rozpoczynać u pacjentów z aktywnym nowotworem złośliwym. ○ AIT można rozważyć z ostrożnością u pacjentów z kontrolowaną astmą leczonych β-blokerami lub inhibitorami ACE. ○ AIT nie jest zalecana u pacjentów z niedoborami odporności, aktywnymi infekcjami i infestacjami oraz niekontrolowanymi chorobami jak cukrzyca, nieswoiste zapalenie jelit, wrzód żołądka etc. ○ Podawanie HDM AIT nie powinno zakłócać ani zastępować farmakologicznego leczenia astmy. <p><i>Zalecenia oceniano zgodnie z GRADE.</i></p>
<p>BTS/SIGN 2019 (UK)</p>	<p><u>Zalecenia dot. leczenia astmy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie immunoterapii podskórnej (SCIT) nie jest rekomendowane w leczeniu astmy u osób dorosłych i dzieci (siła rekomendacji B*). • Immunoterapia podjęzykowa (SLIT) nie może być obecnie rekomendowana w leczeniu astmy u dzieci i osób dorosłych w rutynowej praktyce (siła rekomendacji B*). • Badania z zastosowaniem SCIT, jak i SLIT wykazały pewne korzyści w redukcji objawów astmy i nadreaktywności dróg oddechowych u dzieci i dorosłych, którzy obecnie stosują szereg innych strategii zapobiegawczych, w tym GKSw. Jednak przeprowadzono niewiele badań porównujących immunoterapię z GKSw lub oceniających skuteczność immunoterapii jako leczenia dodanego do GKSw, stąd istnieją trudności w zdefiniowaniu, na jakim etapie leczenia powinna być wprowadzana immunoterapia. <p><i>* Siła rekomendacji B – zbiór dowodów obejmujący badania ocenione na 2++ (tj. wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych lub badań kohortowych; lub wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub badania kohortowe o bardzo niskim ryzyku bias oraz wysokim prawdopodobieństwie, że związek ma charakter przyczynowy), mające bezpośrednie zastosowanie w populacji docelowej oraz wykazanie ogólnej spójności wyników; lub ekstrapolowane dowody z badań ocenionych jako 1++ (wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT o bardzo niskim ryzyku bias) lub 1+ (dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub badania RCT o niskim ryzyku bias).</i></p>

ANN, alergiczny nieżyt nosa; ARIA, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma; BTS/SIGN, British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network; EAACI, European Agency of Allergy and Clinical Immunology; FEV1, natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; GKSw, glikokortykosteroidy wziewne; KK, konsultanci krajowi / konsultant krajowy; LABA, β_2 -mimetyki długodziałające; LAMA, długodziałający antagonist receptorów muskarynowych; LTRA, antagonist receptora leukotrienowego; PTA, Polskie Towarzystwo Alergologiczne; PTMR, Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej; SABA, β_2 -mimetyki krótkodziałające (wziewne); SCIT, ang. subcutaneous immunotherapy, immunoterapia podskórna; SIT, swoista immunoterapia alergenowa; SLIT, ang. sublingual immunotherapy, immunoterapia podjęzykowa; STAN3T, standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono z prośbą o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Na dzień zakończenia prac analitycznych nad AWA nie otrzymano żadnych odpowiedzi. Poniżej przedstawiono podsumowanie opinii eksperckich w zakresie ocenianej technologii w populacji dorosłych, w ramach AWA z 2017 r.

W ramach prac nad AWA OT.4350.9.2017 dwóch ekspertów opowiedziało się za finansowaniem Acarizaxu podając niższe koszty i wyższy komfort stosowania leku w porównaniu z immunoterapią podskórną. Jednak dostępne dowody w zakresie skuteczności immunoterapii podjęzykowej nie wykazywały na przewagę nad terapią iniekcyjną. Jeden z ekspertów wskazał na ryzyko nadużyć, polegające na stosowaniu leku przez lekarzy bez specjalizacji w dz. alergologii oraz bez właściwego ustalenia wskazań za pomocą właściwej diagnostyki i doświadczenia klinicznego. Jako negatywne konsekwencje stosowania terapii wskazywano możliwość wystąpienia uogólnionej reakcji alergicznej u pacjenta w domu oraz trudności w kontroli compliance.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu alergiczny katar refundowany jest obecnie jeden produkt leczniczy (trzy prezentacje) zawierający wyciąg alergenowy kurzu domowego o różnych stężeniach przeznaczony do odczulania tj. immunoterapii swoistej: Novo-Helisen Depot. Natomiast leki refundowane stosowane w leczeniu objawowym alergicznego nieżytu nosa obejmują leki z grupy kortykosteroidów do stosowania do nosa oraz do stosowania ogólnego podawane pozajelitowo lub doustnie.

Do nier refundowanych u dorosłych, ale refundowanych u dzieci produktów leczniczych we wnioskowanej populacji należą leki stosowane podjęzykowo: Staloral 300, wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego (cena detaliczna za opakowanie 2 albo 3 fiołki po 10 ml wynosi 306,62 zł) oraz Acarizax, liofilizat doustny, 12 SQ-HDM (cena detaliczna za 30 szt. to 401,89 zł). Oba produkty aktualnie refundowane są tylko u młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18.

Dodatkowo dla pacjentów dostępny jest nier refundowany Purethal Roztocza 50/50%, 1 fioł. 3 ml za 430,00 zł (wg mp.pl)

Tabela 6. Produkty lecznicze z grupy alergenów kurzu domowego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Alergeny kurzu domowego	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 fioł.po 4,5 ml (stężenia 1-3)	05909990001118	330,92	357,39	378,84	409,55
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	1 fioł.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909991047061	490,00	529,20	560,95	589,33
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	2 fioł.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909990766871	980,00	1058,40	1121,90	1162,09

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> Novo-Helisen Depot (wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego) podawany podskórnym (SCIT) Leczenie objawowe 	<p>Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ANN lub astmy oskrzelowej z towarzyszącym ANN wywołanymi przez kurz domowy oraz obecną praktykę kliniczną i terapie 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).</p>	<p>Wybór prawidłowy, jednak patrz uwagi poniżej</p>

Komentarz Analityków:

Wybór technologii alternatywnych jest prawidłowy na moment złożenia wniosku o refundację. Preparat Novo-Helisen Depot jest jedyną refundowaną immunoterapią alergenową w ANN spowodowanym kurzem domowym u pacjentów dorosłych.

W toku prac nad AWA nie otrzymano żadnych opinii ekspertów klinicznych w przedmiotowym zakresie. Wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie immunoterapii alergenowej w ANN oraz astmie oskrzelowej z ANN spowodowanym kurzem domowym w formie immunoterapii podjęzykowej (SLIT) lub podskórnej (SCIT), u pacjentów, u których wcześniejsza farmakoterapia/kontrola czynników środowiskowych nie przyniosła wystarczającej redukcji objawów.

Analitycy Agencji zwracają jednak uwagę, że wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów, u których ANN utrzymuje się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. W tym kontekście porównanie z leczeniem objawowym należy traktować jak porównanie z kontynuacją nieskutecznej interwencji. Wnioskodawca również podkreśla ten fakt w uzasadnieniu wyboru komparatorów (APD s. 103-104), a przedstawienie porównania z leczeniem objawowym wydaje się uzasadniać zgodnością z wcześniej składanymi analizami.

Dodatkowo należy zaznaczyć, że leczenie objawowe nie zostało uwzględnione jako komparator w analizie wpływu na budżet, tj. w przypadku wydania pozytywnej decyzji MZ, lek Acarizax nie zastępuje leczenia objawowego. Przedstawienie dodatkowego porównania z leczeniem objawowym w analizie ekonomicznej nie jest nieprawidłowe, jednak nie powinno stanowić podstawy do oceny leku Acarizax we wnioskowanym wskazaniu.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> chorzy z łagodnym lub umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego lub z astmą oskrzelową wywołaną alergią na roztocze kurzu domowego 	<ul style="list-style-type: none"> niewłaściwa populacja (np. chorzy z sezonowym AR, ujemny wynik testu skórniego i stężenia swoistych IgE), populacja azjatycka. 	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego w dawce 12 SQ-HDM podawany podjęzykowo (SLIT) 	<ul style="list-style-type: none"> niewłaściwa dawka preparatu Acarizax (np. 6 SQ-HDM), badania przeprowadzone w komorze alergenowej. 	-
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> komparator główny: Novo-Helisen Depot (wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego) podawany podskórnie (SCIT), komparator dodatkowy: leczenie objawowe alergicznego nieżytu nosa (placebo) 	<ul style="list-style-type: none"> inne, niewłaściwe komparatory 	-
Punkty końcowe	<p>W zakresie skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> nasilenie objawów i/lub zużycie leków w ANN i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie, ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy, parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.), jakość życia. <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane w zależności od stopnia nasilenia, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia. 	-	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania randomizowane z grupą kontrolną, opracowania wtórne z cechami przeglądu systematycznego, badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje pogładowe/przeglądowe, badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), badania dot. jedynie wyników miar laboratoryjnych, badania odnoszące się do mechanizmów choroby/leczenia, badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia, 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia konferencyjne (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań), • publikacje w językach innych niż j. polski i j. angielski, • badania RWE dla populacji <500 chorych; • badania RCT ≤20 chorych; • nieadekwatny cel badania. 	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library. Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dodatkowo przeszukano bibliografię odnalezionych badań pierwotnych oraz dane pochodzące z rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu).

W związku ze spodziewanym brakiem badań bezpośrednio porównujących Acarizax z komparatorem głównym, tj. Novo-Helisen Depot, wnioskodawca przeprowadził osobno wyszukiwanie badań dla danego komparatora.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeprowadzono 4 marca 2024 roku.

Analicy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed). Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 27 maja 2024 r. W wyniku wyszukiwań własnych nie odnaleziono publikacji wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przedmiotowej analizy wnioskodawca włączył do przeglądu trzy badania randomizowane z grupą kontrolną (RCT), uwzględnione również w zleceniu z 2017 r.:

- 2 RCTs dot. populacji z ANN: MERIT (Demoly 2016) oraz P001 (Nolte 2016);
- 1 RCT dot. populacji z astmą alergiczną + ANN: MITRA (Virchow 2016).

W ramach dodatkowego przeszukania baz informacji medycznej (4.03.2024) wnioskodawca odnalazł publikacje nie uwzględnione w poprzednim zleceniu, tj.:

- analizy post-hoc: Demoly 2017 (dla badania MERIT), Eriksson 2018 (dla badania MITRA);
- abstrakt konferencyjny do badania MITRA: Buchs 2018 (dotyczący jakości życia mierzonej SF-36);
- dwa RWE: Demoly 2022 oraz Reiber 2021;
- trzy badania pierwotne dot. Novo-Helisen Depot: Urlich 2007, Lee 2018 (badania obserwacyjne), Li 2019 (RCT Chiny),
- skrócony opis badania MITRA: Goldsobel 2017,
- oraz 2 RCTs i jedno RWE dla produktu Acarizax, które zostały wykluczone z analizy głównej ze względu na małą liczebność próby i kryteria kwalifikacji do przeglądu (wnioskodawca opisuje jednak wyniki w rozdz. 10.1.1., 10.1.2. oraz 10.1.3. AKL): Bozek 2022 (RCT Polska) i VITAL (jednoośrodkowe RCT, Dania) oraz i Sidenius 2021 (RWE, Szwecja/Dania).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono ogólną charakterystykę włączonych badań do przeglądu wnioskodawcy, natomiast główne narzędzia wykorzystane w zakresie pomiaru punktów końcowych zostały opisane w rozdziale 4.2.1.1 niniejszej AWA.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Alergiczny nieżyt nosa (ANN)			
<p>MERIT (NCT01454544; Demoly 2016, Demoly 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ALK-Abello A/S</p>	<p>Typ: międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne 3 fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 100 ośrodków w 12 krajach europejskich</p> <p>Randomizacja: tak</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Interwencja: 12 SQ-HDM SLIT lub 6 SQ-HDM SLIT (1 tabletki/dzień, podjęzykowo; pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min.)</p> <p>Komparator: placebo (PLC) w postaci tabletki o takim samym wyglądzie, zapachu i smaku jak interwencja (1 tabletki podjęzykowo na dzień, podanie dawki tożsame z interwencją)</p> <p>Dodatkowo stosowano leczenie objawowe ANN i/lub zapalenia spojówek:</p> <ul style="list-style-type: none"> objawy ANN: doustne leki antyhistaminowe (desolatadyna, tabl. 5 mg) lub kortykosteroidy donosowe w postaci sprayu (budezonid, 64 µg/dawka), objawy ze strony oczu: antyhistaminowe krople do oczu (azelastyna 0,05% lub lodoksamid 0,1), wyj. Serbia - stosowano doustne leki antyhistaminowe. <p>Maks. dawki leczenia objawowego: doustne leki antyhistaminowe – 1 tabl., kortykosteroidy donosowe – 2 rozpylenia do każdego otworu nosowego, krople antyhistaminowe – 2 krople do każdego oka.</p> <p>Okres obserwacji: 12 mies.</p> <p>Liczba pacjentów: ogółem 992 pacjentów (populacja aktywnie leczonych: 656) 12 SQ-HDM SLIT, N=318 6 SQ-HDM SLIT, N=336 PLC, N=338</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-85 lat, historia umiarkowanego do ciężkiego, całorocznego ANN z lub bez współtowarzyszącej astmy/zapaleniem spojówek), wywołanego przez roztocze kurzu domowego przynajmniej przez okres 1 roku przed włączeniem do badania, z objawami utrzymującymi się pomimo stosowania leczenia objawowego, umiarkowany/ciężki HDM-ANN (ANN spowodowany alergią na roztocze kurzu domowego) definiowany jako uzyskanie wyniku ≥6 punktów/dziennie w skali objawowej lub ≥ 5/dziennie z występowaniem jednego z ciężkich objawów ANN przez ≥8 dni w 15-dniowym okresie run-in, stosowanie leczenia objawowego HDM-ANN przez ≥ 8 dni w 15-dniowym okresie run-in, obecność przynajmniej jednej z domen jakości życia zdefiniowanej przez ARIA w 15-dniowym okresie run in: zaburzenia snu, upośledzenie codziennej aktywności/wypoczynku, upośledzenie zdolności do nauki/pracy, dzienne zużycie steroidów wziewnych (ICS, ang. inhaled corticosteroids) na poziomie ≤400 µg budezonidu lub jego ekwiwalentu w przypadku pacjentów ze zdiagnozowaną astmą (GINA stopień 1/2), dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy D. pteronyssinus lub/i D. farinae (średnica bąbla ≥3 mm), dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko D. pteronyssinus lub/i D. farinae (klasa ≥2, tj. ≥70 kU/L), brak historii klinicznie istotnego sezonowego ANN i spojówek i/lub astmy wywołanych alergenem na który pacjent podlega ciągłej ekspozycji, występującej w 8-tyg. okresie oceny skuteczności, prawidłowa funkcja płuc (FEV1>70% wartości należnej po zastosowaniu właściwego leczenia farmakologicznego), brak historii niekontrolowanej astmy w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania. <p>Kryteria wykluczenia (wg clinicaltrials.gov):</p> <ul style="list-style-type: none"> historia niekontrolowanej astmy, nakładające się objawowe alergie, wcześniejsze leczenie immunoterapią. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> T CRS (ang. Total Combined Rhinitis Score), łączna ocena objawów ANN oraz zużycia leków antyalergicznymi. <p>Kluczowe drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia DSS tj. nasilenia objawów ANN (DSS, ang. daily symptoms score), średnia DMS, tj. zużycia leków przeciwalergicznymi w ANN (DMS, ang. daily medication score), łączne nasilenie objawów ANN i/lub zapalenia spojówek oraz zużycie leków (ang. combined rhinoconjunctivitis score), jakość życia zależna od zdrowia oceniana zgodnie z kwestionariuszem RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire); bezpieczeństwo terapii (zdarzenia niepożądane). <p>Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe zostały opisane w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.2.5. (Tab. 19).</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>P001 (NCT01700192; Nolte 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck & Co.</p>	<p>Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne 3 fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 182 ośrodki w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie</p> <p>Randomizacja: tak</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Typ hipotezy: nie sprecyzowano (ale superiority – ze względu na dobór komparatora)</p> <p>Interwencja: 12 SQ-HDM SLIT (1 tabl./dzień, podjęzykowo; pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min; kolejne dawki były przyjmowane w domu pacjenta)</p> <p>Komparator: PLC (dawkowanie/sposób podania tożsame jak w interwencji)</p> <p>Dodatkowo dozwolono stosowanie leczenia objawowego przed 8-tyg. okresem oceny skuteczności leczenia w przypadku występowania nasilonych objawów ze strony oczu lub pacjentom z wynikiem ≥4 punktów w skali nasilenia objawów. Pacjenci zostali także poinstruowani w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej (zastosowanie epinefryny).</p> <p>Okres obserwacji: 52 tyg. (~12 mies.)</p> <p>Liczba pacjentów: 1482 pacjentów; 12 SQ-HDM SLIT, N= 741; PLC, N=741</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥12 lat, historia ANN (+/- współtowarzyszące zapalenie spojówek) trwającego ≥ 1 rok, który wymagał leczenia przez ostatni rok przed włączeniem do badania, nie wykluczano pacjentów z prawidłowo kontrolowaną astmą (FEV1 ≥ 80% wartości należnej), stosujących ICS, dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy D. pteronyssinus lub D. farinae (średnica bąbla ≥5 mm), dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko D. pteronyssinus lub/i D. farinae (IgE ≥7 kUA/L), uzyskanie wyniku ≥6 punktów/dziennie w skali objawowej (DSS dla ANN) lub ≥5/dziennie z występowaniem przynajmniej jednego z ciężkich objawów ANN przez co najmniej 5 kolejnych dni w okresie 7 dni poprzedzających randomizację (wymagany okres wash-out przed okresem run-in, w którym ustalano nasilenie objawów ANN). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niestabilna lub ciężka astma oskrzelowa, pacjenci z nadwrażliwością na inne alergeny całoroczne, z ekspozycją na ww. alergeny w okresie run-in oraz okres oceny skuteczności leczenia, okresowy ANN +/- zapalenie spojówek z narażeniem na alergen w okresie mogąącym zachodzić na okres run-in/oceny skuteczności leczenia, inne schorzenia jamy nosowej mogące potencjalnie wpływać na ocenę skuteczności/bezpieczeństwa, pacjenci z astmą otrzymujący wysokie dawki ICS w okresie 6 mies. poprzedzających włączenie do badania, pacjenci z astmą, u których występowało pogorszenie wymagające natychmiastowej pomocy, hospitalizacji lub leczenia doustnymi GKS w okresie 3 mies. poprzedzających włączenie do badania i okres run-in, historia anafilaksji z objawami krążeniowo-oddechowymi o nieznanym przyczynie, przy odczulaniu za pomocą immunoterapii alergenowej (AIT). 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia TCRS, tj. łącznej oceny objawów ANN oraz zużycia leków antyalergicznym. <p>Kluczowe drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> średnia DSS tj. nasilenia objawów ANN (DSS, ang. daily symptoms score), średnia DMS, tj. zużycia leków przeciwalergicznym w ANN (DMS, ang. daily medication score), TCS (ang. Total Combined Score), łączna ocena objawów oraz zużycia leków antyalergicznym w ANN +/- zapaleniu spojówek, nasilenie objawów ANN +/- zapalenia spojówek ocenione w skali VAS, jakość życia zależna od zdrowia zgodnie z kwestionariuszem RQLQ with Standardised Activities for Subjects ≥ 12 years of age (RQLQ[S]12+), bezpieczeństwo. <p>Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe zostały opisane w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.2.5. (Tab. 19).</p>
Astma oskrzelowa z towarzyszącym ANN			
<p>MITRA (NCT01433523; Virchow 2016, ab. konf.: Buchs 2018, Eriksson 2018; Goldsobel 2017)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> ALK-Abello A/S</p>	<p>Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne 3 fazy</p> <p>Liczba ośrodków: 109 ośrodków w 13 krajach europejskich</p> <p>Randomizacja: tak</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Typ hipotezy: superiority</p> <p>Interwencja: 12 SQ-HDM SLIT lub</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat, istotna klinicznie astma alergiczna wywołana HDM, trwająca co najmniej rok przed włączeniem do badania, współwystępowanie ANN przez co najmniej rok przed włączeniem do badania, stosowanie leków przeciwastmatycznych w celu kontroli objawów przez przynajmniej 6 mies. w roku poprzedzających włączenie do badania, 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy. <p>Kluczowe drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do pierwszego zaostrzenia astmy z nocnymi wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy, parametry immunologiczne (poziom anty-HDM IgE).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>6 SQ-HDM SLIT (1 tabletkę/dzień, podjęzykowo; pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥ 30 min.)</p> <p>Komparator: PLC (dawkowanie/sposób podania tożsamy z interwencją) + leczenie aktywne</p> <p>Okres obserwacji: 1 faza – screening 5-7 tygodni, 2 faza – add-on z ICS 7-12 miesięcy, 3 faza – redukcja dawki ICS 6 mies.</p> <p>Liczba pacjentów: 834 pacjentów; 12 SQ-HDM SLIT, N=282 6 SQ-HDM SLIT, N=275 PLC, N=277</p>	<ul style="list-style-type: none"> nieadekwatnie kontrolowana astma za pomocą ICS (dawka ICS w momencie randomizacji: 400-800 μg budesonidu), udokumentowana odwracalna niedrożność dróg oddechowych (spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: (1) poprawa wyników FEV1 $\geq 12\%$ i 200 ml po podaniu SABA, (2) poprawa PEF $> 20\%$ po podaniu SABA, (3) dobowy zmienność PEF $> 20\%$ po podaniu SABA, (4) następujące wyniki testów prowokacyjnych: spadek FEV1 $> 15\%$ po 6 minutach w próbie wysiłkowej, spadek FEV1 $\geq 10\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej po 6 minutach hiperwentylacji suchym powietrzem, spadek FEV1 $\geq 15\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej lub $\geq 10\%$ wartości poprzedniej w próbie prowokacyjnej z mannitolem, spadek FEV1 $\geq 20\%$ w porównaniu do wartości wyjściowej w próbie z metacholiną), compliance względem elektronicznego dzienniczka między 2 a 3 wizytą (randomizacja) na poziomie $\geq 80\%$, kontrola objawów astmy na poziomie $\geq 1,0$ wg ACQ w momencie pierwszej wizyty (screening), kontrola objawów astmy na poziomie $1,0 \leq \text{ACQ} \leq 1,5$ momencie randomizacji, FEV1 $> 60\%$ wartości należytnej, dodatni wynik testów skórnych w kierunku roztoczy D. pteronyssinus lub D. farinae (średnica bąbla ≥ 3 mm), dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko D. pteronyssinus lub D. farinae (klasa ≥ 2, tj. ≥ 70 kU/L). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> astma alergiczna lub ANN wywołane przez inny alergen całoroczny (niż HDM), na którego oddziaływanie pacjent jest stale ekspozycyjny, okresowa astma alergiczna lub ANN, gdy alergen sezonowy wywołujący objawy jest obecny w okresie redukcji dawki ICS, AIT alergenami HDM przez okres dłuższy niż rok w ostatnich 5 latach, hospitalizacja trwająca dłużej niż 12 godzin z powodu zaostrzenia astmy w ciągu ostatnich 3 miesięcy poprzedzających wizytę włączającą do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> kontrola astmy oceniana w skali ACQ (Asthma Control Questionnaire) jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza AQLQ(S) (Asthma Quality of Life Questionnaire with standardised activities) bezpieczeństwo <p>Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe zostały opisane w AKL wnioskodawcy – rozdz. 4.2.5. (Tab. 19).</p>

12-SQ-HDM SLIT, Acarizax immunoterapia podjęzykowa; ACQ, Asthma Control Questionnaire; AIT, immunoterapia alergenowa; ANN, alergiczny nieżyt nosa; ARIA, Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma; FEV1, natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; GKS, glikokortykosteroidy; HDM, roztocze kurzu domowego; ICS, kortykosteroidy wziewne; IgE, immunoglobulina E; PLC, placebo; SCIT, immunoterapia alergenową podskórna; SLIT, immunoterapia alergenową podjęzykowa

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg skali opracowanej przez Cochrane Collaboration (ver. 5.1.0, Higgins 2011). Dla włączonych badań RCT MERIT, P001 oraz MITRA ryzyko popełnienia błędu systematycznego oceniono jako niskie. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg skali opracowanej przez Cochrane Collaboration

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
MERIT	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego
P001	niskie	niskie	niskie	nieznane	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego
MITRA	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie ryzyko błędu systematycznego

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy (Tab. 15, s. 58) wskazuje się dodatkową domenę nie wymienioną w tabeli powyżej, mianowicie „Inne czynniki”. W zakresie tej domeny wnioskodawca stwierdza nieznane ryzyko błędu systematycznego związane z brakiem informacji na temat wpływu sponsora badania, którym był podmiot odpowiedzialny leku Acarizax na przebieg badania i treść publikacji.

W badaniu P001 nie podano natomiast informacji na temat zaślepienia badaczy oceniających wyniki.

Dodatkowe uwagi analityków Agencji

Dostępne jest nowsze opracowanie Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions ver. 6.4 (2023), gdzie rekomenduje się odpowiednie narzędzie do oceny wiarygodności badań RCT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego – RoB2, ang. Risk of Bias version 2. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ostateczna ocena dot. wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową (niskie/wysokie ryzyko błędu lub pewne zastrzeżenia).

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

Ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego dla preparatu Novo-Helisen Depot, tym samym brak możliwości przeprowadzenia porównania wnioskowanej interwencji (12 SQ-HDM SLIT) z komparatorem głównym w analizowanej populacji chorych. AKL wnioskodawcy oparta jest głównie na porównaniu 12 SQ-HDM SLIT z PLC na podstawie 3 badań RCT: MERIT i P001 (pacjenci z ANN) oraz MITRA (pacjenci z astmą alergiczną + ANN).

Ponadto wśród pozostałych ograniczeń wnioskodawca wymienia:

- badania uwzględnione w syntezie dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana (18-65 lat), tj. w wieku 12-85 lat w badaniu P001, czy 17-83 lat w badaniu MITRA;

- wyniki przeprowadzonej metaanalizy badań dot. pacjentów z ANN (MERIT i P001) należy traktować z ostrożnością ze względu na istotne różnice między badaniami (np. kryteria włączenia, punkty końcowe);
- w zakresie populacji z astmą alergiczną i współwystępującym ANN włączono tylko 1 RCT, gdyż pozostałe odnalezione badania (Bozek 2022 i VITAL) zostały wykluczone za zbyt małą liczebność populacji (wnioskodawca opisuje je w ramach dodatkowych dowodów naukowych – AKL wnioskodawcy rozdz. 10.1.1. oraz 10.1.2.);
- w badaniu MITRA nie określono wymaganego stopnia nasilenia objawów ANN w ramach kryteriów włączenia a zgodnie z wnioskowaną populacją powinien być umiarkowany do ciężkiego;
- w żadnym z włączonych badań nie przeprowadzono analiz skuteczności w populacji ITT, jedynie w badaniu MERIT dla pierwszorzędowego punktu końcowego i jego składowych oraz w badaniu MITRA dla pierwszorzędowego punktu końcowego dostępne były wyniki w populacji FAS-MI zbliżonej do ITT, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, gdzie brakujące dane zastępowano metodą Rubina w sposób konserwatywny, tj. zakładano brak efektu leczenia w grupie aktywnej;
- w badaniu P001 ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji AsaT (ang. All Subjects as Treated) określonej jako chorzy, którzy przyjęli jedną lub więcej dawek (łącznie 1 481 chorych) z uwzględnieniem procesu cross-over, w wyniku którego 3 chorych randomizowanych do grupy PLC otrzymało jedną lub więcej dawek SLIT, natomiast 2 pacjentów w grupie SLIT otrzymało 1 lub więcej dawek PLC;
- większość pacjentów w badaniach RCT włączonych do analizy była uczulona nie tylko na roztocze kurzu domowego, ale również inne alergenów, co mogło zaburzać wyniki analiz (choć analiza post-hoc w zakresie badania MERIT, Demoly 2017, dla subpopulacji pacjentów w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego nie wykazała istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia u pacjentów z monosensytyzacją vs z polisensytyzacją);
- we wszystkich badaniach włączonych do analizy brakowało pomiaru oraz kontroli ekspozycji na roztocze kurzu domowego, co mogło zakłócić ich wyniki;
- w zakresie niektórych punktów końcowych wyniki były odczytywane bezpośrednio z wykresów lub uwzględnione z analizy post-hoc, dlatego należy je traktować z ostrożnością;
- nie odnaleziono badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
- w ramach badań RWE (Demoly 2022, Reiber 2021) kryteria włączenia nie były w pełni zgodne z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.

Komentarz analityków Agencji

Główne ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową (SLIT) z komparatorem głównym, tj. immunoterapią SCIT – Novo-Helisen Depot. Ponadto, wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe ze względu na brak rzetelnych dowodów naukowych umożliwiających ww. porównanie poprzez wspólny komparator.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących SLIT i SCIT nie ma możliwości porównania współczynnika compliance, który ma zasadnicze przełożenie na efekty leczenia. Współczynnik compliance może się różnić w zależności od zastosowanej technologii – SCIT jest przyjmowany regularnie pod nadzorem lekarza, natomiast SLIT (po pierwszej dawce pod nadzorem lekarskim) pacjenci przyjmują w warunkach domowych, co może wiązać się z większym ryzykiem pomijania dawki i przedwczesnego przerwania leczenia.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Przedstawiono wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax względem placebo (+leczenie objawowe). W analizie wykorzystano wyniki pochodzące z randomizowanych badań MERIT, P001 oraz MITRA. Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji.

Wyniki w tabelach, dla których uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, zapisano **pogrubioną czcionką**.

4.2.1.1. Główne narzędzia wykorzystane w zakresie pomiaru punktów końcowych

Skala oceny nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznym

Skala punktowa do oceny nasilenia objawów (ang. symptom score) alergicznego nieżytu nosa i/lub alergicznego zapalenia spojówek oraz zużycia leków przeciwalergicznym (ang. medication score).

Skala nasilenia objawów w ANN jest narzędziem, które pomaga ocenić stopień nasilenia objawów takich jak kichanie, wyciek z nosa, świąd nosa oraz zatkanie nosa. Pacjent ocenia każdy z objawów na skali od 0 (brak objawów) do 3 (objawy ciężkie). Całkowity wynik nasilenia objawów oblicza się sumując oceny poszczególnych objawów (ang. total symptom score, TSS), gdzie wynik 0-3 pkt oznacza brak/łagodne objawy a 10-12 pkt – bardzo poważne objawy ANN. Skala oceny zużycia leków w ANN dotyczy doustnych leków przeciwhistaminowych (max. 1 tabletkę/dobę; 4 pkt za tabletkę, wynik 0-4 pkt) oraz sterydów donosowych (max. 2 inhalacje/dobę; 2 pkt za inhalację; wynik 0-8 pkt). Całkowity wynik dla zużycia leków w ANN (ang. total medication score, TMS) wynosi od 0 pkt do 12 pkt, gdzie najwyższy wynik sugeruje większą potrzebę leczenia farmakologicznego w celu kontrolowania objawów ANN. Tożsame zależności dotyczą wskaźników dziennych (daily) tj. DSS i DMS.

Suma wyników TSS i TMS w zakresie ANN definiuje wskaźnik łącznej oceny objawów ANN oraz zużycia leków antyalergicznym – **TCRS (ang. Total Combined Rhinitis Score)** używany do oceny nasilenia ANN (0-24 pkt). Wartość MCID może różnić się w zależności od kontekstu badawczego i populacji pacjentów, ale ogólnie przyjmuje się, że MCID dla TCRS wynosi ok. 0,5 do 1 pkt.

Skala łącząca wyniki ww. TCRS (0-24 pkt) oraz wyniki skali nasilenia objawów zapalenia spojówek i zużycie leków łącznie (0-14 pkt, opisaną w AKL wnioskodawcy Tab. 105, s. 219) to **TCS (ang. Total Combined Score)** oceniająca nasilenie objawów oraz zużycie leków antyalergicznym w ANN +/- zapaleniu spojówek łącznie (0-38 pkt). Skale dot. zapalenia spojówek zostały zdefiniowane w AKL wnioskodawcy, rozdz. 16.7.1.

Kwestionariusz Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ)

Narzędzie służące do oceny jakości życia pacjentów zawierające 28 pytań dotyczących czynności utrudnionych przez objawy ze strony nosa i oczu, trudności związanych ze snem, kłopotów natury fizycznej niezwiązanych z objawami choroby, problemów emocjonalnych oraz praktycznym pacjenta. Badani oceniają każdą z powyższych wymienionych cech, czynności i niedogodności zgodnie z poniższą punktacją: 0 pkt – niekłopotliwe, 1 pkt – nieznacznie kłopotliwe, 2 pkt – trochę kłopotliwe, 3 pkt – średnio kłopotliwe, 4 pkt – dość kłopotliwe, 5 pkt – bardzo kłopotliwe, 6 pkt – niezmiernie kłopotliwe. Wyniki z poszczególnych obszarów/domen są sumowane, a następnie dzielone przez liczbę pytań w danej domenie, co daje średni wynik dla każdej domeny. Całkowity wynik RQLQ jest średnią wyników ze wszystkich domen. Wyniki mieszczą się w zakresie 0-42 pkt, a im wyższy wynik, tym niższa jakość życia pacjenta. MCID wynosi 0,5 pkt.

Kwestionariusz Asthma Control Questionnaire (ACQ)

Kwestionariusz ACQ ocenia adekwatność kontroli astmy przez ocenę objawów, ograniczenie aktywności fizycznej, stosowania dodatkowego leczenia i funkcjonowania płuc. Kwestionariusz składa się z 7-punktowej skali (większe wartości oznaczają gorszą kontrolę astmy: 0 – dobra kontrola astmy; 6 – maksymalne nasilenie astmy oraz zużycie leków doraźnych). MCID wynosi 0,5 pkt.

Kwestionariusz Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)

AQLQ składa się z 32 pytań, na każde z nich można odpowiedzieć w skali 1-7, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Pytania w kwestionariuszu AQLQ dotyczą objawów choroby, ograniczeń w aktywności, stanu emocjonalnego i narażenia środowiskowego. MCID wynosi 0,5 pkt.

Źródła: Paprocka 2015, AKL wnioskodawcy rozdz. 16.7 (szczegółowy opis skali/narzędzi)

4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności dla porównania Acarizax vs PLC (+ leczenie objawowe)

W niniejszej analizie wyniki dla punktów końcowych z badania MERIT, P001 oraz MITRA zaprezentowano dla populacji FAS (ang. full analysis set), obejmującej pacjentów z kompletnymi danymi. Wnioskodawca przedstawił również wyniki dla populacji FAS-MI (ang. full analysis set with multiple imputations), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji oraz per protocol obejmującej pacjentów, dla których nie odnotowano naruszenia protokołu badania przed odślepieniem badania.

Wyniki RCTs (MERIT i P001) w zakresie alergicznego nieżytu nosa (ANN)

W ramach oceny skuteczności preparatu Acarizax w porównaniu z placebo (PLC) + leczeniem objawowym w ANN (dalej PLC), wnioskodawca przeprowadził metaanalizę 2 badań RCT, tj. MERIT oraz P001 pomimo różnic w kryteriach włączenia.

Do badania MERIT w zakresie porównania Acarizaxu (12-SQ-HDM) z PLC włączono populację 656 pacjentów, gdzie średnia wieku wynosiła ok. 32 lata (SD: ~11 dla obu grup) a u blisko połowy z nich odnotowano współwystępowanie astmy alergicznej wywołanej HDM (~48% w grupie Acarizaxu, ~45% w grupie PLC). Natomiast u ponad 66% stwierdzono nadwrażliwość na wiele alergenów, nie tylko HDM. Średni czas trwania ANN +/- zapalenia spojówek wynosił ok. 10 lat.

W badaniu P001, wśród 1482 pacjentów, połowa otrzymywała Acarizax. Średnia wieku była nieznacznie wyższa od populacji MERIT, tj. 35 lat (SD: 14 dla obu grup). Wśród 31% odnotowano współwystępowanie astmy alergicznej wywołanej HDM a u ponad 75% stwierdzono nadwrażliwość na wiele alergenów, a nie tylko HDM. U blisko 29% badanych podawano kortykosteroidy wziewne (ICS) pacjentom z astmą. Średni czas trwania ANN +/- zapalenia spojówek był wyższy niż w populacji MERIT i wynosił odpowiednio 18 lat u leczonych Acarizaxem i 19 lat w grupie PLC.

Okres obserwacji w obu badaniach wynosił blisko 12 miesięcy, natomiast ocenę skuteczności przeprowadzono w ciągu ostatnich 8 tyg. wdrożonego leczenia. Ogólny compliance w obu badaniach odnotowano w granicach 89-96%.

Skuteczność kliniczna

W ramach przedmiotowej analizy przedstawiono poniżej wyniki dla wybranych, kluczowych punktów końcowych uwzględnionych w obu badaniach MERIT i P001, tj. pierwszorzędnego punktu końcowego – łącznej oceny objawów ANN oraz zużycia leków antyalergicznymi (TCRS, ang. Total Combined Rhinitis Score) oraz kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych tj.: nasilenia objawów ANN (DSS, ang. daily symptoms score), zużycia leków przeciwalergicznymi w ANN (DMS, ang. daily medication score), łącznej oceny objawów oraz zużycia leków antyalergicznymi w ANN +/- zapaleniu spojówek (TCS, ang. Total Combined Score), jakości życia zależnej od zdrowia zgodnie z kwestionariuszem RQLQ. Dodatkowo przedstawiono najważniejsze wyniki analizy post-hoc w badaniu MERIT (Demoly 2017) dot. prawdopodobieństwa zaostrzenia objawów ANN.

Szczegółowe wyniki wszystkich punktów końcowych przedstawione zostały w AKL wnioskodawcy w *rozdziale 5*.

Pierwszorzędowy punkt końcowy – TCRS (ang. Total Combined Rhinitis Score)

W wyniku analizy wnioskodawcy (MERIT+P001) odnotowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznymi w ANN (TCRS) dla Acarizaxu w porównaniu do grupy leczonej PLC (MD=-0,96; 95%CI: -1,25; -0,55; p<0,00001).

W przypadku badania MERIT, w populacji FAS redukcja TCRS była istotnie statystycznie większa w grupie Acarizax vs PLC od 14. tygodnia do końca trwania badania.

Poprawa TCRS w grupie Acarizax w porównaniu do PLC wyniosła 17% (95%CI: 10; 25; p<0,001) w badaniu P001 oraz 18% w badaniu MERIT. Różnice pomiędzy grupami były istotne klinicznie w obu badaniach (>1 pkt).

Tabela 11. Wyniki dot. punktu końcowego TCRS dla porównania Acarizax vs placebo w badaniach MERIT i P001 (populacja FAS)

Punkt końcowy	Badanie	12-SQ-HDM SLIT		PLC		MD (95% CI)	p-value	Różnica względna, % (95% CI)
		N	Średnia	N	Średnia			
TCRS	MERIT ^a	284	5,53	298	6,76	-1,22 (-1,96; -0,49)	0,001	18 (bd)
	P001 ^b	740	4,17	741	5,07	-0,90 (-1,25; -0,55)	<0,001	17 (10; 25)

Punkt końcowy	Badanie	12-SQ-HDM SLIT		PLC		MD (95% CI)	p-value	Różnica względna, % (95% CI)
		N	Średnia	N	Średnia			
	Metaanaliza MERIT+P001					-0,96 (-1,28; -0,64)	<0,00001	bd

12-SQ-HDM SLIT, immunoterapia podjęzykowa Acarizax; bd, brak danych; CI, przedział ufności; MD, różnica średnich (ang. mean difference); PLC, placebo; TCRS, łączna ocena objawów ANN oraz zużycia leków antyalergicznymi

a) wyniki raportowane w badaniu źródłowym

b) wyniki zaraportowane w postaci median w badaniu źródłowym P001 zostały przekształcone do średnich, co umożliwiło agregację danych

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe (DSS, DMS, TCS)

Dla zużycia leków przeciwalergicznymi w ANN, tj. punktu końcowego DMS uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść interwencji wnioskowanej w badaniu MERIT (MD=-0,60; 95%CI: -1,13; -0,08; p=0,024). W badaniu P001 i metaanalizie wnioskodawcy uzyskane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

Dla pozostałych kluczowych punktów końcowych, tj. nasilenia objawów ANN (DSS) czy łącznej oceny objawów oraz zużycia leków antyalergicznymi w ANN +/- zapaleniu spojówek (TCS) odnotowano istotne statystycznie wyniki na korzyść wnioskowanej technologii. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Wyniki dot. drugorzędowych punktów końcowych DSS, DMS i TCS dla porównania Acarizax vs placebo w badaniach MERIT i P001 (populacja FAS)

Punkt końcowy	Badanie	12-SQ-HDM SLIT		PLC		MD (95% CI)	p-value	Różnica względna, % (95% CI)
		N	Średnia	N	Średnia			
DSS	MERIT ^a	284	2,76	298	3,30	-0,54 (-0,89; -0,18)	0,003	bd
	P001 ^b	740	4,17	741	5,07	-0,68 (-0,96; -0,40)	<0,001	16 (7; 24)
	Metaanaliza MERIT+P001					-0,63 (-0,85; -0,41)	<0,00001	bd
DMS	MERIT ^a	284	2,22	298	2,83	-0,60 (-1,13; -0,08)	0,024	bd
	P001 ^c	740	0,65	741	0,79	-0,14 (-0,42; 0,14)	0,324	18 (-4; 41)
	Metaanaliza MERIT+P001					-0,24 (-0,49; 0,00)	0,055	bd
TCS	MERIT ^a	241	7,91	257	9,12	-1,12 (-2,28 -0,13)	0,029	bd
	P001 ^b	740	4,17	741	5,07	-1,26 (-1,76; -0,76)	<0,001	17 (4; 25)
	Metaanaliza MERIT+P001					-1,25 (-1,70; -0,80)	<0,00001	bd

12-SQ-HDM SLIT, immunoterapia podjęzykowa Acarizax; bd, brak danych; CI, przedział ufności; DMS, zużycie leków przeciwalergicznymi wANN (ang. daily medication score); DSS, nasilenie objawów ANN (ang. daily symptoms score); MD, różnica średnich (ang. mean difference); PLC, placebo; TCS, łączna ocena objawów oraz zużycia leków antyalergicznymi w ANN +/- zapaleniu spojówek (ang. Total Combined Score)

a) wyniki raportowane w badaniu źródłowym

b) wyniki zaraportowane w postaci median w badaniu źródłowym P001 zostały przekształcone do średnich, co umożliwiło agregację danych

c) średnie z badania P001 dla DMS zostały odczytane z wykresu w publikacji źródłowej

Jakość życia wg RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire)

Zgodnie z wynikami MERIT+P001, w populacji FAS, w grupie leczonej Acarizax obserwowano istotnie statystycznie lepsze wyniki w zakresie jakości życia wg kwestionariusza RQLQ w porównaniu do grupy PLC (MD=-0,24; 95%CI: -0,36; -0,11; p=0,0001).

Zgodnie z badaniem MERIT, istotne statystycznie różnice pomiędzy wnioskowaną technologią a PLC pod względem jakości życia wg RQLQ raportowano w domenach „sen”, „inne objawy”, „problemy praktyczne” i „objawy ze strony nosa”.

Tabela 13. Wyniki dot. jakości życia pacjentów wg RQLQ dla porównania Acarizax vs placebo w badaniach MERIT i P001 (populacja FAS)

Punkt końcowy	Badanie	12-SQ-HDM SLIT		PLC		MD (95% CI)	p-value
		N	Średnia	N	Średnia		
	MERIT ^a	229	1,38	240	1,58	-0,19 (-0,37; -0,02)	0,031

Punkt końcowy	Badanie	12-SQ-HDM SLIT		PLC		MD (95% CI)	p-value
		N	Średnia	N	Średnia		
Jakość życia wg RQLQ	P001 ^a	740	1,56	741	1,84	-0,28 (-0,45; -0,11)	<0,001
	Metaanaliza MERIT+P001					-0,24 (-0,36; -0,11)	<0,0001

12-SQ-HDM SLIT, immunoterapia podjęzykowa Acarizax; bd, brak danych; CI, przedział ufności; MD, różnica średnich (ang. mean difference); PLC, placebo; RQLQ, Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire

a) wyniki raportowane w badaniu źródłowym

Analiza post-hoc w badaniu MERIT (Demoly 2017)

Przeprowadzona analiza wystąpienia dni z zaostrzeniem objawów ANN w populacji badania MERIT wykazała istotnie statystycznie niższe prawdopodobieństwo w grupie Acarizax vs PLC (odpowiednio 5% vs 11%, $p < 0,001$). W przypadku prawdopodobieństwa wystąpienia dnia z łagodnymi objawami ANN, było ono istotnie statystycznie wyższe w grupie technologii wnioskowanej (34% vs 16%, $p < 0,001$).

Zgodnie z wynikami ww. analizy odnotowano również istotnie statystycznie większy odsetek chorych bez zaostrzeń ANN w ramach technologii wnioskowanej vs PLC (OR=1,64; 95%CI: 1,16; 2,32; $p = 0,005$).

Ponadto przeprowadzona analiza post-hoc dla subpopulacji pacjentów w zakresie TCRS nie wykazała istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia u pacjentów z astmą vs bez astmy oraz u pacjentów z monosensytyzacją vs z polisensytyzacją.

Wyniki RCT MITRA w zakresie alergicznej astmy z współistniejącym ANN

W ramach oceny skuteczności preparatu Acarizax w porównaniu z placebo (PLC) + leczeniem objawowym (dalej PLC) w astmie alergicznej z ANN, wnioskodawca przedstawił wyniki jednego RCT – MITRA.

Do badania włączono 834 pacjentów, gdzie 282 badanych przyjmowało Acarizax (12 SQ-HDM SLIT) a 277 pacjentów – PLC (populacji przyjmującej 6 SQ-HDM SLIT, $n = 275$, nie uwzględniano w niniejszej AWA). Średnia wieku badanych oscylowała w granicach 33 lat (SD: ~12 lat) a jedynie 34% badanych zgłaszało nadwrażliwość na HDM. Średnie dzienne stosowanie kortykosteroidów wziewnych (ICS) w momencie randomizacji wynosiło 588 μg budezonidu a poziom ten utrzymywał się przez cały okres aż do końca 2 fazy badania (w 3 fazie redukcja stosowania). W momencie randomizacji średni wynik kontroli astmy (wg ACQ) wyniósł 1,23 dla grupy 12 SQ-HDM SLIT i 1,22 dla grupy PLC. Wartość bazowa wyników AQLQ wyniosła 5,49 pkt dla poddanych immunoterapii i 5,54 pkt dla grupy PLC.

Czas leczenia w badaniu MITRA wynosił 13-18 miesięcy. Skuteczność kliniczną oceniano podczas ostatnich 6 mies. badania (faza 3 badania), kiedy stosowanie ICS zmniejszono o 50% na 3 mies. a następnie całkowicie odstawiono na pozostałe 3 miesiące. Ogólny compliance wyniósł 94%.

Skuteczność kliniczna

W ramach przedmiotowej analizy przedstawiono poniżej wyniki dla wybranych, kluczowych punktów końcowych uwzględnionych w badaniu MITRA (pierwszorzędowego: czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia astmy oraz drugorzędowych: kontroli astmy w skali ACQ i jakości życia w skali AQLQ).

Szczegółowe wyniki wszystkich punktów końcowych przedstawione zostały w AKL wnioskodawcy w *rozdziale 6*.

Pierwszorzędowy punkt końcowy – czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy

Umiarkowane/ciężkie zaostrzenie astmy po rozpoczęciu redukcji dawki ICS odnotowano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka w populacji leczonej Acarizaxem niż w grupie PLC (HR=0,66; 95%CI: 0,47; 0,93; $p = 0,02$).

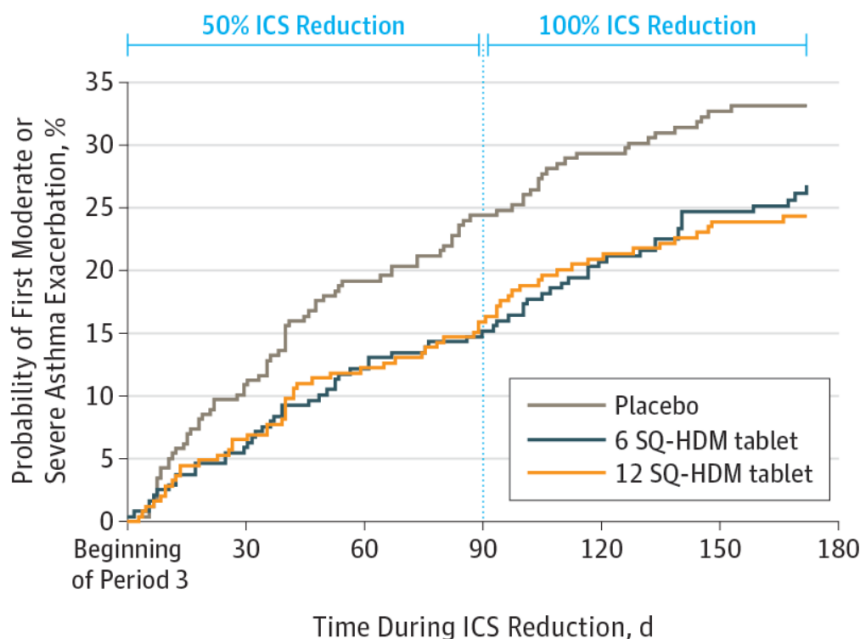
Tabela 22. Wyniki dot. pierwszorzędowego punktu końcowego – czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy dla porównania Acarizax vs placebo wg badania MITRA (populacja FAS)

Punkt końcowy	12-SQ-HDM SLIT		PLC		OR (95% CI) ^a	p-value ^a	HR (95% CI) ^b	p-value ^b
	N	n (%)	N	n (%)				
Czas do pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy ^c	248	59 (24)	257	83 (32)	0,65 (0,44; 0,97)	0,03	0,66 (0,47; 0,93)	0,02

12-SQ-HDM SLIT, immunoterapia podjęzykowa Acarizax; bd, brak danych; CI, przedział ufności; HR, iloraz hazardów (ang. hazard ratio); ICS, kortykosteroidy wziewne; OR, iloraz szans; PLC, placebo

a) wyniki przedstawione przez wnioskodawcę; b) wyniki zraportowane w publikacji źródłowej badania MITRA (Virchow 2016); c) od rozpoczęcia 3 fazy, tj. po rozpoczęciu redukcji dawki ICS

Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy w populacji FAS w ostatnich 6 mies. badania było niższe w grupie Acarizaxu niż w grupie PLC, zarówno przy 50%, jak i całkowitej redukcji stosowania ICS. Szczegóły na wykresie poniżej.



Rysunek 1. Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy w populacji FAS po rozpoczęciu redukcji dawki ICS (okres 6 mies.), w badaniu MITRA

Źródło wykresu: Virchow 2016

d, dni (ang. days); ICS, kortykosteroidy wziewne; 12 SQ-HDM tablet, Acarizax (technologia wnioskowana)

Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe (wynik ACQ oraz AQLQ)

W analizowanym badaniu MITRA nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie szansy poprawy kontroli astmy w skali ACQ oraz poprawy jakości życia wg kwestionariusza AQLQ.

Tabela 22. Wyniki dla wybranych, drugorzędowych punktów końcowych badania MITRA

Punkt końcowy	12-SQ-HDM SLIT		PLC		OR (95% CI)	p-value
	N	n (%)	N	n (%)		
Poprawa kontroli astmy wg ACQ	282	232 (83)	277	218 (79)	1,31 (0,85; 2,01)	0,22
Poprawa jakości życia wg AQLQ	282	236 (84)	277	233 (85)	0,97 (0,61; 1,53)	0,89

12-SQ-HDM SLIT, immunoterapia podjęzykowa Acarizax; ACQ, Asthma Control Questionnaire; AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire; CI, przedział ufności; OR, iloraz szans; PLC, placebo

Należy dodać, że w dodatkowym badaniu porównującym wnioskowaną technologię z PLC, odnalezionym przez wnioskodawcę, ale nie włączonym do przedmiotowej analizy ze względu na zbyt małą liczebność próby (N=39, jednośrodkowe RCT VITAL 2023), również nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ww. drugorzędowych punktów końcowych.

Inne drugorzędowe punkty końcowe dotyczyły zaostrzenia astmy, tj. czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z nocnymi wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy, czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA, czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc oraz czas do pierwszego ciężkiego zaostrzenia astmy. Pacjenci stosujący Acarizax charakteryzowali się istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia ww. punktów końcowych poza wystąpieniem ciężkiego zaostrzenia astmy, gdzie nie odnotowano istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki wszystkich punktów końcowych przedstawione zostały w AKL wnioskodawcy w *rozdziale 6*.

Analiza post-hoc w badaniu MITRA (Eriksson 2018)

W ramach analizy post-hoc wykazano, że częstość występowania ciężkich zaostrzeń po 3 mies., umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń po 3 i 6 mies. oraz złożonego punktu końcowego CompEx (tj. zdarzenia istotnego pogorszenia klinicznego wpisane do dziennika plus ciężkie zaostrzenia) po 3 i 6 mies. była istotnie statystycznie

mniej w grupie leczonej Acarizax w porównaniu do grupy PLC. W przypadku ciężkich zaostrzeń po 6 mies. leczenia nadal nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania Acarizax vs PLC (+leczenie objawowe)

Poniżej zestawiono porównanie bezpieczeństwa Acarizax vs placebo (+leczenie objawowe; dalej PLC) z RCTs włączonych do przeglądu wnioskodawcy, tj. MERIT i P001 (dot. populacji z ANN) oraz MITRA (dot. populacji z astmą alergiczną i ANN).

W analizowanych badaniach w żadnej z grup nie raportowano zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść produktu Acarizax otrzymano dla większości ocenianych zdarzeń niepożądanych (AEs ogółem, AEs związanych z leczeniem). Szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów stosujących Acarizax w badaniach była ponad dwukrotnie większa niż w grupie przyjmującej PLC. Metaanaliza wyników badań MERIT i P001 potwierdziła istotne statystycznie różnice w zakresie AEs związanych z leczeniem (OR= 7,10; 95%CI: 5,79; 8,71; p<0,00001).

Wśród najczęstszych istotnych statystycznie AEs (które wystąpiły ≥5% pacjentów) raportowano podrażnienie gardła, świąd jamy ustnej, ucha i języka, świąd lub pieczenie języka, obrzęk jamy ustnej, warg, języka, podniebienia i gardła, owrzodzenia języka, ból w nadbrzuszu oraz nudności. W badaniu MITRA odnotowano dodatkowo zdarzenia związane z przypadkowym przedawkowaniem, jednak wynik OR nie osiągnął istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki w zakresie zdarzeń niepożądanych zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w rozdz. 7 i 8.

Tabela 14. Porównanie bezpieczeństwa Acarizax vs placebo w badaniach MERIT, P001 oraz MITRA

Punkt końcowy		Badanie ^a	12 SQ-HDM SLIT n (%)	PLC n (%)	OR (95%CI)	p	
AEs ogółem		MERIT	213 (67)	154 (46)	2,42 (1,77; 3,33)	<0,00001	
		MITRA	222 (79)	174 (63)	2,19 (1,51; 3,19)	<0,00001	
		P001 ^b	676 (91)	539 (73)	3,73 (2,76; 5,02)	<0,00001	
AEs związane z leczeniem		MERIT	167 (52,52)	50 (14,79)	6,37 (4,39; 9,24)	<0,001	
		P001	624 (84)	305 (41)	7,44 (5,83; 9,51)	<0,001	
		Metaanaliza MERIT+P001				7,10 (5,79; 8,71)	<0,00001
		MITRA	130 (46)	48 (17)	4,08 (2,76; 6,02)	<0,001	
Najczęstsze AEs związane z leczeniem	podrażnienie gardła	P001	498 (67)	162 (22)	7,23 (5,73; 9,11)	<0,00001	
		MITRA	27 (10)	4 (1)	7,23 (2,49; 20,94)	0,0003	
	świąd jamy ustnej	P001	461 (62)	103 (14)	10,08 (7,81; 13,01)	<0,00001	
		MITRA	55 (20)	8 (3)	8,15 (3,80; 17,46)	<0,00001	
	świąd ucha	P001	379 (51)	81 (11)	8,45 (6,43; 11,08)	<0,00001	
	świąd/pieczenie języka	P001	111 (15)	22 (3)	5,72 [3,57; 9,14]	<0,00001	
		MITRA	13 (5)	1 (<1)	13,34 (1,73; 102,67)	0,01	
	obrzęk warg	P001	134 (18)	15 (2)	10,61 (6,15; 18,28)	<0,00001	
	obrzęk języka	P001	119 (16)	15 (2)	9,19 (5,32; 15,89)	<0,00001	
	obrzęk gardła	P001	104 (14)	22 (3)	5,30 (3,30; 8,49)	<0,00001	
	obrzęk jamy ustnej	MITRA	28 (10)	0	62,72 (3,76; 1045,51)	0,004	
	nudności	P001	97 (13)	37 (5)	2,84 (1,92; 4,22)	<0,00001	
	owrzodzenie języka	P001	97 (13)	15 (2)	7,24 (4,16; 12,60)	<0,00001	
ból w nadbrzuszu	P001	82 (11)	30 (4)	2,93 (1,90; 4,51)	<0,00001		

Punkt końcowy		Badanie ^a	12 SQ-HDM SLIT n (%)	PLC n (%)	OR (95%CI)	p
	obrzęk podniebienia	P001	82 (11)	7 (1)	12,95 (5,94; 28,23)	<0,00001
	owrzodzenie jamy ustnej	P001	74 (10)	22 (3)	3,60 (2,21; 5,86)	<0,00001
	przypadkowe przedawkowanie	MITRA	15 (5)	9 (3)	1,67 (0,72; 3,89)	0,232

AEs, zdarzenia niepożądane; 12-SQ-HDM SLIT, immunoterapia podjęzykowa Acarizax; CI, przedział ufności; OR, iloraz szans; PLC, placebo
a) punkty końcowe w badaniu MERIT i MITRA oceniano w populacji ITT (MERIT – Acarizax: 318; PLC: 338; MITRA – Acarizax: 282; PLC: 277); punkty końcowe w badaniu P001 oceniano w populacji AsAT (All Subject as Treated) (Acarizax: 743; PLC: 738)
b) AEs ogółem określane w badaniu P001 jako AEs pojawiające się w trakcie leczenia

4.2.1.4. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla Novo-Helisen Depot

W ramach przedmiotowej analizy ze względu na brak możliwości porównania pośredniego z refundowanym komparatorem w postaci immunoterapii podskórnej Novo-Helisen Depot, wnioskodawca przedstawia jakościową analizę odnalezionych trzech badań pierwotnych (Ullrich 2007, Lee 2018, Li 2019) dot. skuteczności i bezpieczeństwa ww. produktu leczniczego. Wnioskodawca podkreśla, że preparat Novo-Helisen Depot jest aktualnie stosowany i refundowany w Polsce, pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości (niżej opisane badania to obserwacyjne, kohortowe lub chińskie RCT porównujące 2 różne produkty SCIT).

Wszystkie uwzględnione przez wnioskodawcę badania dotyczyły populacji szerszej niż wnioskowana, tj. uwzględniały również osoby poniżej 18 r.ż. oraz powyżej 65 r.ż. Wyniki dla analizowanych punktów końcowych dotyczyły nie tylko dorosłych, ale i populacji dzieci. Nie podawano wyników w subgroupach.

W jedynym RCT, Li 2019, po 1 roku leczenia, w ramieniu Novo-Helisen Depot (porównywanym z inną SCIT) obserwowano redukcję nasilenia objawów i zużycia leków w ANN z 3,3 do 1,8 pkt. Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, tj. u których raportowano >30% redukcję TCRS od wartości wyjściowych, wyniósł 74%. Redukcja >30% była obserwowana już po 3 mies. leczenia.

Szczegółowe informacje zostały przedstawione w AKL wnioskodawcy w *rozdz. 10.2*.

4.2.1.5. Wyniki analizy RWE

W wyniku wyszukiwania systematycznego wnioskodawca włączył do analizy dwa badania *real world* (RWE) charakteryzujące się wysoką jakością wg skali NICE (8/8 pkt), tj.:

- Demoly 2022 (Francja, 185 ośrodków, N = 1483) dot. oceny tolerancji i bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w populacji z utrzymującym się umiarkowanym/ciężkim ANN pomimo stosowania leków łagodzących objawy lub astmą alergiczną niekontrolowaną dobrze za pomocą ICS z towarzyszącym łagodnym do ciężkiego ANN, wywołanymi przez HDM;
- Reiber 2021 (Niemcy, 356 ośrodków, N = 1525) dot. oceny korzyści, tolerancji i bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w populacji z utrzymującym się umiarkowanym lub ciężkim ANN lub astmą alergiczną niekontrolowaną dobrze za pomocą ICS z towarzyszącym łagodnym do ciężkiego ANN lub astmą alergiczną bez ANN, wywołanymi przez HDM.

W badaniu Demoly 2022, wyniki w zakresie zdarzeń niepożądanych (AEs) wskazywały na dobry profil bezpieczeństwa preparatu 12 SQ-HDM SLIT, zgodnie z raportowanym w poprzednich badaniach, niezależnie od kontroli astmy (≥ 1 AE u ok. 32% badanych, ciężkie AEs u poniżej 1%). Wśród najczęstszych AEs raportowano podrażnienie gardła oraz świąd jamy ustnej.

Podobnie w badaniu Reiber 2021, częstość występowania AEs w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej była zbliżona do wyników uzyskiwanych w ramach RCTs (≥ 1 AE u ok. 32% badanych, ciężkie AEs u poniżej 2%). Wśród działań niepożądanych, które wystąpiły u blisko 28% pacjentów, najczęściej raportowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (jak np. świąd jamy ustnej, obrzęk warg/jamy ustnej/języka, parestezje jamy ustnej) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (w tym podrażnienie gardła), co pozostaje w zgodzie z najnowszymi danymi WHO w zakresie bezpieczeństwa wnioskowanej terapii (rozdz. poniżej). Odnotowano też ponad dwukrotny wzrost odsetka pacjentów z astmą alergiczną dobrze kontrolowanych (z 36,9% na początku badania do 78,3% przy ostatniej wizycie) oraz zmniejszenie odsetka pacjentów częściowo kontrolowanych i niekontrolowanych według wytycznych GINA.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Po podaniu produktu Acarizax należy się spodziewać łagodnych do umiarkowanych miejscowych reakcji alergicznych, które mogą wystąpić w ciągu kilku pierwszych dni i ponownie, w trakcie kontynuacji leczenia (1-3 miesiące). W przypadku większości reakcji, należy się spodziewać ich początku w ciągu 5 minut po każdym zażyciu produktu oraz ich ustąpienia w ciągu minut do godzin. Mogą wystąpić cięższe reakcje alergiczne dotyczące jamy ustnej i gardła.

Zgłaszano pojedyncze przypadki nagłego, ciężkiego pogorszenia objawów astmy. U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka nie należy rozpoczynać terapii lekiem Acarizax.

Lista działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane z kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których oceniano leczenie produktem Acarizax dorosłych pacjentów i młodzież z ANN i/lub astmą alergiczną, wywołanymi przez alergeny roztoczy kurzu domowego oraz działania niepożądane pochodzące ze spontanicznych doniesień po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstości występowania działań niepożądanych są określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W tabeli poniżej przedstawiono najczęstsze działania niepożądane kategoryzowane wg ww. konwencji jako bardzo częste, częste lub niezbyt częste.

Do bardzo częstych działań niepożądanych zgodnie z ChPL Acarizax należą: zapalenie części nosowej gardła, podrażnienie gardła, świąd uszu, obrzęki warg/ust oraz świąd jamy ustnej.

Tabela 15. Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lekiem Acarizax wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie części nosowej gardła	Bardzo często
	Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, niezbyt nosa, zapalenie zatok	Często
	Zapalenie krtani	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Podrażnienie gardła	Bardzo często
	Astma, dysfonia, duszność, ból jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła	Często
	Przekrwienie błony śluzowej nosa, uczucie dyskomfortu w nosie, obrzęk błony śluzowej nosa, rumień gardła, wyciek wodnisty z nosa, kichanie, uczucie ucisku w gardle, przerost migdałków	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Świąd uszu	Bardzo często
	Uczucie dyskomfortu w uszach	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Świąd oczu	Często
	Alergiczne zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Często
	Zawroty głowy, parestezje	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Obrzęk warg, obrzęk ust, świąd jamy ustnej	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
	Ból brzucha, biegunka, zaburzenia połykania, niestrawność, refluks żołądkowo- przełykowy, przeczulica języka, zapalenie języka, świąd warg, owrzodzenia w jamie ustnej, ból w jamie ustnej, świąd języka, nudności, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, rumień śluzówki jamy ustnej, parestezje w obrębie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, obrzęk języka, wymioty	Często
	Suchość w jamie ustnej, ból warg, owrzodzenie warg, podrażnienie przełyku, pęcherze na śluzówce jamy ustnej, powiększenie ślinianek, nadmierne wydzielanie śliny	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, pokrzywka	Często
	Rumień	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia	Często
	Złe samopoczucie, odczucie ciała obcego	Niezbyt często

Opis wybranych działań niepożądanych

W przypadku wystąpienia wyraźnych objawów niepożądanych u pacjenta na skutek leczenia, należy rozważyć podanie leków przeciwalergicznych.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki systemowych reakcji alergicznych, w tym reakcji anafilaktycznych, i uważa się ten fakt za działanie tej klasy leków. Dlatego ważnym środkiem ostrożności jest podanie pierwszej dawki liofilizatu pod kontrolą lekarza. W niektórych przypadkach ciężkie, uogólnione reakcje alergiczne wystąpiły po podaniu kolejnych dawek.

W przypadku nagłego pogorszenia objawów astmy lub ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, obrzęku naczynioruchowego, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem, zmiany głosu, niedociśnienia tętniczego krwi lub uczucia pełności w gardle należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego w wyniku niewydolności oddechowej, które występowały krótko po podaniu Acarizax. W takich przypadkach leczenie powinno być przerwane na stałe lub do czasu, chyba, że lekarz zaleci inaczej.

Zgłaszano pojedyncze przypadki eozynofilowego zapalenia przełyku.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zaostrzenia astmy

Acarizax nie jest przeznaczony do leczenia nagłych zaostrzeń astmy, i w takich przypadkach należy stosować krótko działające leki rozszerzające oskrzela lub skonsultować się z lekarzem.

Acarizax powinien być stosowany początkowo jako leczenie pomocnicze i nie powinien zastępować stosowanego wcześniej leczenia astmy. Nagłe przerwanie leków kontrolujących astmę po rozpoczęciu stosowania Acarizax nie jest zalecane. Zmniejszenie dawek leków kontrolujących astmę powinno być stopniowe i pod kontrolą lekarza, oraz zgodne z obowiązującymi wytycznymi leczenia astmy.

Ciężkie systemowe reakcje alergiczne

Należy dokładnie rozważyć rozpoczęcie stosowania produktu Acarizax u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła systemowa reakcja alergiczna po podaniu podskórnym immunoterapii alergenami roztoczy kurzu domowego. Powinny być również dostępne odpowiednie środki umożliwiające leczenie reakcji. Jest to oparte o doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu odpowiadającego produktu w postaci tabletki podjęzykowej stosowanej w immunoterapii alergenami pyłków traw, które wskazują że istnieje zwiększone ryzyko ciężkiej reakcji alergicznej u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła systemowa reakcja alergiczna po podaniu podskórnym immunoterapii alergenami pyłków traw.

Zwiększone ryzyko systemowych reakcji alergicznych może występować u pacjentów z chorobami serca. Doświadczenia kliniczne dotyczące leczenia Acarizax pacjentów z chorobami serca są ograniczone.

Zapalenie jamy ustnej i eozynofilowe zapalenie przełyku

U pacjentów z ciężkim zapaleniem jamy ustnej (liszaj płaski, owrzodzenie jamy ustnej lub grzybica), ranami w jamie ustnej lub po zabiegach chirurgicznych w jamie ustnej, w tym także ekstrakcji zęba lub wypadnięcia zęba,

rozpoczęcie leczenia Acarizax należy odłożyć a istniejące leczenie okresowo przerwać, by umożliwić tkankom jamy ustnej zagojenie się.

U pacjentów z ciężkimi lub utrzymującymi się objawami ze strony przewodu pokarmowego, takimi, jak zaburzenia połykania lub niestrawność, należy zwrócić się do lekarza.

Miejscowe reakcje alergiczne

Pacjenci leczeni Acarizax narażeni są na alergen, który wywołuje objawy alergiczne zatem należy się spodziewać miejscowych reakcji alergicznych (zazwyczaj łagodne lub umiarkowane). Mogą wystąpić cięższe reakcje dot. jamy ustnej i gardła. Jeżeli w trakcie leczenia wystąpią wyraźne miejscowe działania niepożądane, należy rozważyć podanie leków przeciwalergicznych (np. przeciwhistaminowych).

Choroby autoimmunologiczne w okresie remisji i alergii pokarmowe

Należy przepisywać z ostrożnością ze względu na ograniczenie danych.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax przejrano strony internetowe instytucji URPL, EMA oraz FDA (jako Odactra, ALK – Abello A/s). Nie odnaleziono żadnych ostrzeżeń w zakresie ocenianej technologii.

Zgodnie z ChPL, Acarizax podlega dodatkowemu monitorowaniu. Produkt leczniczy oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta – celem wspierania raportowania podejrzanych reakcji niepożądanych po zastosowaniu leków, dla których baza dowodów z badań klinicznych została oceniona jako mniej obszerna.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Acarizax. Na dzień 26 maja 2024 r. zgłoszono 7 362 działania niepożądane. Większość zgłoszeń pochodziła z Europy (~89%) a dominującą grupą wiekową były osoby od 18 do 44 r.ż. (~28%). Należy podkreślić, że u blisko 44% wiek był nieznany. Najczęściej odnotowywano występowanie działań niepożądanych u kobiet (~45%). Najwięcej działań niepożądanych zareportowano w 2018 r. (~22%).

Poniżej przedstawiono najczęściej (≥9%) raportowane działania niepożądane wg WHO, z wyszczególnieniem trzech najczęstszych w każdej z wymienionych kategorii.

Tabela 16. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Acarizax wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3 763 (27%)
obrzęk ust	630
świąd jamy ustnej	580
parestezje jamy ustnej	494
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 634 (19%)
podrażnienie gardła	681
duszność	597
kaszel	364
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 946 (14%)
obrzęk w miejscu podania	288
uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	227
rumień w miejscu podania	209
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 241 (9%)
świąd	438
pokrzywka	296
wysypka	187

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>), data odczytu: 29.05.2024

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była 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).

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów w porównaniu z preparatem podskórnym Novo-Helisen Depot z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta). W analizie podstawowej przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów w porównaniu z leczeniem objawowym.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono koszty leków Acarizax i podskórnym Novo-Helisen Depot, koszty wizyt ambulatoryjnych oraz transportu (z perspektywy pacjenta).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Kategoria	Acarizax vs. Novo-Helisen Depot	
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]	z RSS: [REDACTED] bez RSS: 7 765	6 573
Koszt inkrementalny [zł]	z RSS [REDACTED] bez RSS: 1 192	
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]	z RSS: [REDACTED] bez RSS: 14 932	11 258
Koszt inkrementalny [zł]	z RSS [REDACTED] bez RSS: 3 674	

Stosowanie leku Acarizax w miejsce Novo-Helisen Depot jest z perspektywy NFZ [REDACTED] z RSS i droższe o 1 192 zł bez uwzględniania RSS. Te same wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą odpowiednio [REDACTED] i 3 674 zł. Wnioskodawca nie wykazał jednak równorzędności porównywanych terapii, zatem przedstawienie analizy minimalizacji kosztów jest niezasadne, co należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników.

Uzupełniając wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów w porównaniu z leczeniem objawowym, uzyskując ICUR [REDACTED] do 39 tys. zł w zależności od perspektywy i uwzględniania RSS. Pełne wyniki analizy użyteczności kosztów wnioskodawcy znajdują się na ss. 22-32 uzupełnień względem wymagań minimalnych. Należy jednak zwrócić uwagę na komentarz dot. komparatorów w rozdziale 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił badania RCT dowodzące przewagi nad leczeniem objawowym, nie przedstawił natomiast dowodów na przewagę nad refundowanym lekiem Novo-Helisen Depot. Mając na uwadze, że wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów po nieskuteczności leczenia objawowego, w opinii analityków Agencji **zachodzą** okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Ceny zrównujące koszty stosowania leku Acarixax i Novo-Helisen Depot zaprezentowano w tabeli poniżej. Wnioskowana cena zbytu netto leku Acarizax wynosi 332,88 zł. [REDACTED]

Tabela 18. Ceny zrównujące koszt stosowania leku Acarixax i Novo-Helisen Depot [zł]

Perspektywa	Bez RSS	Z RSS
NFZ	206,89	[REDACTED]
Wspólna	240,63	[REDACTED]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa. W analizie przetestowano m.in. długość horyzontu czasowego, alternatywne wartości kosztów czy perspektywę społeczną analizy (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności). [REDACTED]

[REDACTED] W wariantcie bez uwzględniania RSS do zmiany wnioskowania doszło z perspektywy NFZ w scenariuszu zakładających niższy compliance dla leku Acarizax (Acarizax tańszy) i z perspektywy wspólnej w scenariuszu zakładającym maksymalne koszty transportu (Acarizax tańszy). [REDACTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca przedstawił dodatkową analizę użyteczności kosztów vs. leczenie objawowe. Uwagi dot. wyboru komparatorów patrz rozdział 3.6 <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę</i> .
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny, jednak nie odnalazł badań pozwalających na porównanie wnioskowanej interwencji z Novo-Helisen Depot
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	3-letni horyzont czasowy w CMA
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 5% dla kosztów
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Podstawowe założenia i struktura modelu prawidłowe, jednak wnioskodawca nie odnalazł badań pozwalających wnioskować o skuteczności wnioskowanej interwencji w porównaniu z lekiem Novo-Helisen Depot, co wnioskodawca wskazuje jako główne ograniczenie przedstawionej analizy. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 roku „[a]naliza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”. Wnioskodawca nie wykazał takiej równorzędności, zatem przedstawienie analizy minimalizacji kosztów jest niezasadne, co należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników.

Uwagi dot. wyboru komparatorów patrz rozdział 3.6 *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę*.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.3. Ocena walidacji

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań długoterminowych pozwalających na przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

Wnioskodawca odnalazł cztery analizy użyteczności kosztów porównujące wnioskowaną technologię z placebo oraz dwie analizy minimalizacji kosztów porównujące immunoterapię podjęzykową z podskórną, w tym jedną w warunkach polskich. Analiza Obrzut 2018 wskazuje, że terapia podjęzykowa jest tańsza z perspektywy NFZ i społecznej.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych standaryzowanego wyciągu alergenowego roztocze kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego (produkt leczniczy Acarizax) u dorosłych (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, 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).

Od 1 lipca 2023 r. produkt leczniczy Acarizax refundowany jest w leczeniu młodzieży w wieku od 12. do 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 roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E). W ocenie wnioskodawcy rozszerzenie refundacji produktu leczniczego Acarizax pozwoliłoby na kontynuację kilkuletniej terapii chorym z ANN, którzy rozpoczęli ją w wieku 16-17 lat.

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 antygenu, utrzymującej się po zaprzestaniu AIT. W związku z tym analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (2025-2027), z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu szacowania wielkości populacji wykorzystano

z uwzględnieniem danych sprzedażowych NFZ (komunikaty DGL) oraz długości leczenia i dawkowania leków zgodnie z charakterystykami analizowanych produktów leczniczych. Wykorzystano dane z dwóch ostatnich lat i prognozowano na kolejne lata w celu oszacowania liczby sprzedanych opakowań w latach 2023-2027.

Populacje stosującą wnioskowaną terapię będą stanowili pacjenci nowi, tj. stosujący obecnie inne AIT oraz pacjenci, którzy rozpoczęli terapię w wieku 16-17 lat i kontynuują ją po 18 roku życia.

Udziały

W przypadku osób dorosłych leczonych nier refundowanym produktem Acarizax w scenariuszu nowym zrefundowany lek przejmie całość sprzedaży.

Dodatkowo,

Koszty

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty tj.:

- bezpośrednio koszty medyczne: koszt produktu leczniczego Acarizax, koszt refundowanego preparatu Novo-Helisen Depot, koszt nierefundowanego produktu SLIT Staloral 300, koszt nierefundowanego produktu SCIT Purethal, koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem AIT,
- bezpośrednio koszty niemedyczne: koszt transportu (związane z wizytą ambulatoryjną; z perspektywy pacjenta),
- koszty pośrednie: koszty utraconej produktywności (w ramach wariantu analizy wrażliwości).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji wg wnioskodawcy

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których technologia będzie stosowana w scenariuszu nowym			

* [Redacted]

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie NFZ [mln zł]

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Prawdopodobny	5,70	15,65	25,53			
Scenariusz nowy						
Minimalny	6,84	19,30	33,57			
Prawdopodobny	7,22	20,50	35,72			
Maksymalny	7,59	21,69	37,88			
Koszty leku Acarizax						
Minimalny	2,10	7,46	16,49			
Prawdopodobny	3,01	10,13	21,05			
Maksymalny	3,92	12,80	25,62			
Koszty inkrementalne						
Minimalny	1,14	3,65	8,04			
Prawdopodobny	1,51	4,85	10,19			
Maksymalny	1,89	6,04	12,35			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax spowoduje wzrost wydatków NFZ o 1,51 mln zł w wariantcie bez RSS [Redacted] w I roku, o 4,85 mln zł w wariantcie bez RSS [Redacted] w II roku analizy oraz o 10,2 mln zł w wariantcie bez RSS [Redacted] w III roku analizy. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Acarizax wynosi 3,0 mln zł bez RSS [Redacted] w I roku, 10,1 mln zł bez RSS w II roku [Redacted] oraz 21,0 mln zł bez RSS [Redacted]

Tabela 22. Wyniki analizy wpływu na budżet w perspektywie wspólnej [mln zł]

Wariant	Perspektywa wspólna (bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Prawdopodobny	14,63	37,99	60,16			
Scenariusz nowy						
Minimalny	15,45	41,93	70,26			
Prawdopodobny	15,91	43,58	73,45			
Maksymalny	16,36	45,23	76,65			
Koszty leku						
Minimalny	3,93	13,96	30,87			
Prawdopodobny	5,63	18,96	39,42			
Maksymalny	7,34	23,96	47,97			
Koszty inkrementalne						
Minimalny	0,82	3,95	10,10			
Prawdopodobny	1,27	5,59	13,30			
Maksymalny	1,73	7,24	16,49			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax spowoduje wzrost wydatków z perspektywy wspólnej o 1,27 mln zł w wariantcie bez RSS [redacted] w I roku, o 5,59 mln zł w wariantcie bez RSS [redacted] w II roku analizy oraz o 13,3 mln zł w wariantcie bez RSS [redacted] w III roku analizy. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Acarizax wynosi 5,63 mln zł bez RSS [redacted] w I roku, 18,96 mln zł bez RSS w II roku [redacted] oraz 39,42 mln zł bez RSS [redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Oszacowania liczebności populacji, w której Acarizax będzie stosowany zostały [redacted] W związku z tym, nie była możliwa ich weryfikacja, co wpływa na niepewność przedstawionych oszacowań. W oszacowaniach populacji w AWB wnioskodawcy pominięto pacjentów niepodjęających dotychczas aktywnego leczenia. Uwzględniono pacjentów rozpoczynających terapię refundowanymi i nier refundowanymi AIT w danym roku. W scenariuszu podstawowym nie uwzględniono natomiast pacjentów, którzy zdecydują się na terapię tylko ze względu na fakt pojawienia się na rynku refundowanego leku podawanego doustnie.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wykonano analizę w horyzoncie 3-letnim
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W analizie klinicznej przedstawiono wyniki dla porównania wnioskowanej technologii z leczeniem objawowym, w analizie ekonomicznej przedstawiono analizę CUA dla porównania kosztów stosowania leku Acarizax z terapią objawową, natomiast w AWB nie uwzględniono kosztów i zmian w rynku leków stosowanych objawowo.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Koszt miesięcznej terapii produktem leczniczym Acarizax spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30%
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Istniejąca grupa limitowa 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego w ramach katalogu A1
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizowanych scenariuszy

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również, czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet i/lub w uzupełnieniu analiz

Populacja

W oszacowaniach rocznej liczebności populacji wnioskodawca uwzględnił jedynie liczbę pacjentów rozpoczynających terapię refundowanymi i nierefundowanymi AIT. Nie uwzględniono natomiast pacjentów niestosujących immunoterapii. Prawdopodobnie część pacjentów zdecyduje się na stosowanie leczenia jedynie ze względu na pojawienie się na rynku refundowanej terapii doustnej (bardziej komfortowej dla pacjenta niż refundowana ze środków publicznych immunoterapia podskórna, wiążąca się z mniejszą liczbą wizyt związanych z podaniem leku).

Ograniczenia wnioskodawcy

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. Poza wariantem minimalnym i maksymalnym analizy (liczebność populacji) oraz perspektywą społeczną (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności pacjentów) testowano wpływ:

- zmniejszenia współczynnika compliance dla produktów SLIT (Acarizax i Staloral) lub dla wszystkich AIT (SLIT i SCIT),
- przerywania leczenia AIT po pierwszym roku, minimalnej i maksymalnej odległości miejsca zamieszkania od poradni (lub w ogóle pominięcia kosztów transportu)
- zmiany podstawy limitu dla Novo-Helisen Depot.

Wśród ww. największy wpływ na zmianę wyników końcowych (spadek wydatków NFZ o ponad 50%) ma obniżenie współczynnika compliance dla produktów SLIT ze 100% do 80%.

Dodatkowo mając na uwadze, że podanie preparatów SCIT (Novo-Helisen Depot i Purethal) w trybie ambulatoryjnym powoduje utratę produktywności pacjenta (w związku z czasem potrzebnym do odbycia wizyty), wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy społecznej, uwzględniając utraconą produktywność (jest to jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości).

Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności pacjentów) generuje oszczędności związane z wprowadzeniem finansowania produktu leczniczego Acarizax w analizowanym wskazaniu

6.3.3. **Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Po sprawdzeniu rzeczywistych kosztów komparatorów uznano, że oszacowania wnioskodawcy nie wymagają aktualizacji. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Acarizax (*D. pteronyssinus*, *D. farina*) w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 23.05.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: „Acarizax”. Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne HAS 2017 i ZN 2017. W dokumencie HAS podkreślano jednocześnie brak udowodnionej dodatkowej korzyści klinicznej ze stosowania leku Acarizax. Odnaleziono także 1 rekomendację negatywną NCPE 2023.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 24. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Acarizax (*D. pteronyssinus*, *D. farina*)

Organizacja	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
ZN 2017 (Niderlandy)	Leczenie dorosłych i młodzieży (12-65 lat) z ANN spowodowanym kurzem domowym	Rekomendacja pozytywna Zalecane włączenie do systemu refundacji leku Acarizax u chorych z ANN wywołanym kurzem domowym.
HAS 2017 (Francja)	Leczenie 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 z umiarkowanym do ciężkiego ANN spowodowanym kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy	Rekomendacja pozytywna Lek Acarizax został zatwierdzony do refundacji. Jednocześnie HAS wskazuje, że lek wykazuje niewielką korzyść kliniczną i jednocześnie nie wykazano żadnych dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu ze standardowym leczeniem. Jest to lek drugiego rzutu w leczeniu uporczywego, umiarkowanego do ciężkiego ANN wywołanego roztoczą kurzu domowego, niewystarczająco kontrolowanego za pomocą leczenia objawowego.
NCPE 2023 (Irlandia)	Leczenie dorosłych pacjentów (18-65 lat) z astmą alergiczną, słabo kontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów (ICS) i związaną z łagodnym do ciężkiego ANN roztoczy kurzu domowego	Rekomendacja negatywna Nie rekomenduje się refundowania leku Acarizax, chyba że można poprawić jego opłacalność w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia.
SMC 2023 (Szkocja)	Leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatkowego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: umiarkowany do ciężkiego ANN spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy lub astma alergiczna na roztocze kurzu domowego.	Brak rekomendacji do stosowania w ramach NHS Scotland z uwagi na brak złożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Leczenie ANN i astmy alergiczej u dorosłych wywołanych przez roztocze kurzu domowego.	Brak możliwości wydania rekomendacji z powodu braku dostarczenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny, planowana data rekomendacji: 9 lipca 2024 r.

ANN, alergiczny nieżyt nosa; HAS, Haute Autorité de Santé; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SMC, Scottish Medicines Consortium; NCPE, National Centre for Pharmacoeconomics; ZN, Zorginstituut Nederland

8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 25. Warunki finansowania leku Acarizax w ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w UE i EFTA

Kraj	Dostępność w obrocie	Produkt refundowany	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 100% refundacji	NIE
Belgia	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 100% refundacji	NIE
Bułgaria	NIE	ND	ND	ND
Chorwacja	TAK	NIE	ND	ND
Cypr	NIE	ND	ND	ND
Czechy	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 100% refundacji	NIE
Dania	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 100% refundacji	NIE
Estonia	NIE	ND	ND	ND
Finlandia	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 50% refundacji	ND
Francja	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 85% refundacji	ND
Grecja	NIE	ND	ND	ND
Hiszpania	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 50% refundacji	ND
Holandia	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 100% refundacji	NIE
Irlandia	NIE	ND	ND	ND
Islandia	NIE	ND	ND	ND
Liechtenstein	NIE	ND	ND	ND
Litwa	NIE	ND	ND	ND
Luksemburg	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 80% refundacji	ND
Łotwa	NIE	ND	ND	ND
Malta	NIE	ND	ND	ND
Niemcy	TAK	TAK	zgodnie z CHPL, 100% refundacji	NIE
Norwegia	TAK	TAK	zgodnie z CHPL, 100% refundacji	NIE
Portugalia	NIE	ND	ND	ND
Rumunia	TAK	NIE	ND	ND
Słowacja	TAK	TAK	zgodnie z ChPL 85% refundacji	ND
Słowenia	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 100% refundacji	NIE
Szwajcaria	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 90% refundacji	ND
Szwecja	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 100% refundacji	NIE
Węgry	TAK	NIE	ND	ND
Włochy	TAK	TAK	zgodnie z ChPL, 100% refundacji	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Acarizax w ocenianym wskazaniu refundacyjnym jest dostępny w obrocie w 19 krajach i finansowany w 16 krajach UE i EFTA.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.04.2024 r., znak PLR.4500.935.2024.2.RBO (data wpływu do AOTMiT 11.04.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*), liofilizat podjęzykowy, 12 SQ-HDM, 30 szt., GTIN 05909991257521. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 2 maja 2024 r., znak OT.423.0.1.2024.7.PG. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 21.05.2024 r.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla Acarizaxu (12 SQ-HDM SLIT) w zdefiniowanej populacji docelowej jest immunoterapia Novo-Helisen Depot (wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego) podawany podskórnie (SCIT) oraz leczenie objawowe.

Wybór technologii alternatywnych jest prawidłowy na moment złożenia wniosku o refundację. Należy jednak zaznaczyć, że wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów, u których alergiczny nieżyt nosa (ANN) utrzymuje się pomimo stosowania leków łagodzących objawy. W tym kontekście porównanie z leczeniem objawowym należy traktować jak porównanie z kontynuacją nieskutecznej interwencji. Ponadto, leczenie objawowe nie zostało uwzględnione jako komparator w analizie wpływu na budżet, tj. w przypadku wydania pozytywnej decyzji MZ, lek Acarizax nie zastępuje leczenia objawowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej wnioskodawca włączył do przeglądu systematycznego 3 RCTs w zakresie porównania skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z placebo (wraz z leczeniem objawowym): MERIT i P001 dot. populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa (ANN) oraz MITRA dot. populacji z astmą alergiczną wraz z ANN.

Dodatkowo włączono dwa badania efektywności praktycznej Acarizax (real world evidence, RWE), tj. Demoly 2022 (wieloośrodkowe, Francja, N=1483) oraz Reiber 2021 (wieloośrodkowe, Niemcy, N=1525) oraz dwie analizy post-hoc do badań MERIT (Demoly 2017) i MITRA (Eriksson 2018).

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię lekową z komparatorem Novo-Helisen Depot (immunoterapią podskórną, SCIT). Ponadto, wykonanie porównania pośredniego nie było możliwe ze względu na brak rzetelnych dowodów naukowych umożliwiających ww. porównanie poprzez wspólny komparator. Wnioskodawca przedstawia dodatkowo opis trzech badań dot. Novo-Helisen Depot, jednak są to badania kohortowe obserwacyjne (Ullrich 2007, Lee 2018) oraz jedno, chińskie RCT porównujące ww. produkt z inną SCIT (Li 2019), które dot. szerszej populacji niż wnioskowana.

W ramach przedmiotowej analizy klinicznej przedstawiono więc porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii jedynie z leczeniem objawowym (+ placebo, PLC). Wyniki pochodzące z badań MERIT i P001 dot. tej samej populacji docelowej dodatkowo poddano metaanalizie.

Skuteczność kliniczna

Wyniki RCTs MERIT (N=992) i P001 (N=1482) w zakresie ANN, w populacji FAS

W wyniku metaanalizy badań MERIT+P001, w grupie 12 SQ-HDM SLIT odnotowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznymi w ANN (TCRS) w porównaniu do PLC (MD=-0,96; 95%CI: -1,25; -0,55; p<0,00001).

Poprawa TCRS w grupie 12 SQ-HDM SLIT vs PLC wyniosła 17% (95%CI: 10; 25; p<0,001) w badaniu P001 oraz 18% w badaniu MERIT. Różnice pomiędzy grupami były istotne klinicznie w obu badaniach (>1 pkt).

W zakresie kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych, tj. nasilenia objawów ANN (DSS) oraz łącznej oceny objawów i zużycia leków antyalergicznymi w ANN +/- zapaleniu spojówek (TCS) odnotowano również istotne statystycznie wyniki na korzyść leczonych 12 SQ-HDM SLIT (p<0,00001). Jednak dla zużycia leków

przeciwalergicznym w ANN (DMS) uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść interwencji wnioskowanej tylko w badaniu MERIT (MD=-0,60; 95%CI: -1,13; -0,08; p=0,024). W badaniu P001 i metaanalizie wnioskodawcy uzyskane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

W zakresie jakości życia pacjentów z ANN, zgodnie z MERIT+P001, w grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie lepsze wyniki wg kwestionariusza RQLQ w porównaniu do PLC (MD=-0,24; 95%CI: -0,36; -0,11; p=0,0001). Poprawę odnotowano głównie w domenach dot. snu, objawów ze strony nosa i innych objawów ANN oraz problemów praktycznych.

Dodatkowo, zgodnie z wynikami post-hoc w badaniu MERIT (Demoly 2017), odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek chorych bez zaostrzeń ANN w ramach technologii wnioskowanej vs PLC (OR=1,64; 95%CI: 1,16; 2,32; p=0,005). Jak również nie wykazano istotnego statystycznie związku między monosensytyzacją a polisensytyzacją w zakresie efektów leczenia.

Wyniki RCT MITRA (N=834) w zakresie alergicznej astmy w współistniejącym ANN, w populacji FAS

Umiarkowane/ciężkie zaostrzenie astmy po rozpoczęciu redukcji dawki kortykosteroidów wziewnych (ICS) odnotowano u istotnie statystycznie mniejszego odsetka w populacji leczonej 12 SQ-HDM SLIT niż w grupie PLC (HR=0,66; 95%CI: 0,47; 0,93; p=0,02; pierwszorzędowy punkt końcowy badania). Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszego umiarkowanego/ciężkiego zaostrzenia astmy w ostatnich 6 mies. badania (okres redukcji dawki ICS) było niższe w grupie 12 SQ-HDM SLIT niż w grupie PLC, zarówno przy 50%, jak i całkowitej redukcji stosowania ICS.

W zakresie innych punktów końcowych dot. zaostrzenia astmy (czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z nocnymi wybudzeniami lub pogorszeniem objawów astmy, czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy ze zwiększonym zastosowaniem SABA, czas do pierwszego umiarkowanego zaostrzenia astmy z pogorszeniem funkcji płuc) odnotowano istotnie statystycznie wyniki na korzyść leczenia 12 SQ-HDM SLIT. Poza wystąpieniem ciężkiego zaostrzenia astmy, gdzie nie odnotowano istotności statystycznej. Wyniki te zostały podtrzymane w analizie post-hoc Eriksson 2018.

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie szansy poprawy kontroli astmy w skali ACQ (p=0,22) oraz poprawy jakości życia wg kwestionariusza AQLQ (p=0,89).

Bezpieczeństwo

W analizowanych RCTs (MERIT, P001 i MTRA), w żadnej z grup nie raportowano zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Istotną statystycznie różnicę na niekorzyść produktu Acarizax otrzymano dla większości ocenianych zdarzeń niepożądanych (AEs ogółem, AEs związanych z leczeniem). Szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów stosujących Acarizax w badaniach była ponad dwukrotnie większa niż w grupie przyjmującej PLC. Metaanaliza wyników badań MERIT i P001 potwierdziła istotne statystycznie różnice w zakresie AEs związanych z leczeniem (OR= 7,10; 95%CI: 5,79; 8,71; p<0,00001).

Wśród najczęstszych istotnych statystycznie AEs (które wystąpiły ≥5% pacjentów) raportowano podrażnienie gardła, świąd jamy ustnej, ucha i języka, świąd lub pieczenie języka, obrzęk jamy ustnej, warg, języka, podniebienia i gardła, owrzodzenia języka, ból w nadbrzuszu oraz nudności. W badaniu MITRA odnotowano dodatkowo zdarzenia związane z przypadkowym przedawkowaniem, jednak wynik OR nie osiągnął istotności statystycznej.

Zgodnie z ChPL Acarizax do bardzo częstych działań niepożądanych należą: zapalenie części nosowej gardła, podrażnienie gardła, świąd uszu, obrzęki warg/ust oraz świąd jamy ustnej. Profil ten znajduje odzwierciedlenie w danych WHO.

Wyniki RWE

W wyniku wyszukiwania systematycznego wnioskodawca włączył do analizy dwa wieloośrodkowe badania RWE charakteryzujące się wysoką jakością wg skali NICE – francuskie Demoly 2022 oraz niemieckie Reiber 2021. Oba badania potwierdzały, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej była zbliżona do wyników uzyskiwanych w ramach RCTs (≥1 AE u ok. 32% badanych, a ciężkie AEs u poniżej 1-2% populacji). Wśród najczęstszych AEs raportowano podrażnienie gardła oraz świąd jamy ustnej.

W badaniu Reiber 2021 odnotowano także ponad dwukrotny wzrost odsetka pacjentów z astmą alergiczną dobrze kontrolowanych (z 36,9% na początku badania do 78,3% przy ostatniej wizycie) oraz zmniejszenie odsetka pacjentów częściowo kontrolowanych i niekontrolowanych według wytycznych GINA.

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku aktualizacji przeszukania z 2017 r. odnaleziono 8 dokumentów odnoszących się do zaleceń w zakresie leczenia ANN i astmy oskrzelowej z towarzyszącym ANN, w szczególności u chorych z alergią na roztozce kurzu domowego (HDM), tj. wytyczne polskie – STAN3T 2023 oraz Wytyczne KK dot. astmy 2024, europejskie – EAACI 2019, brytyjskie – BTS/SIGN 2019 oraz cztery rekomendacje o charakterze globalnym – GINA 2024, ICAR-AR 2023, ARIA-EAACI 2021 i ARIA 2019.

Zgodnie z wytycznymi celem leczenia ANN jest odpowiednia kontrola objawów i zmniejszenie stanu zapalnego. Wśród głównych metod postępowania wskazuje się unikanie ekspozycji na alergen (często niewykonalne), farmakoterapię (głównie GKS w lub leki przeciwhistaminowe), ale i immunoterapię alergenową (AIT), która ma istotny wpływ na immunopatologię i długoterminowy przebieg choroby (ICAR-AR 2023). AIT jest również sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu astmy alergicznej. Immunoterapia powinna być jednak dostosowana indywidualnie do pacjenta, traktowana jako leczenie uzupełniające i prowadzona pod kontrolą alergologa. Wśród AIT wytyczne wyróżniają immunoterapię podskórną (SCIT) oraz immunoterapię podjęzykową (SLIT). Oba rodzaje są rekomendowane w leczeniu ANN, natomiast SLIT w postaci tabletek jest szczególnie zalecane w populacji dorosłych niezdolnych do uzyskania poprawy przy zastosowanej farmakoterapii. W przypadku astmy, szczególnie z towarzyszącym ANN, SLIT można rozważyć jako terapię dodatkową, szczególnie w astmie dobrze kontrolowanej (STAN3T 2023). Jak podkreślają najnowsze wytyczne GINA 2024, u chorych na astmę częściowo kontrolowaną, uczulonych na roztozce kurzu domowego, u których objawy astmy utrzymują się pomimo leczenia zawierającego GKS w małych i średnich dawkach, należy rozważyć dodanie SLIT, ale tylko wtedy, gdy FEV1 jest >70% wartości należnej. Wytyczne BTS/SIGN 2019 podtrzymują swoje stanowisko z 2016 r. wskazując, że zarówno SLIT, jak i SCIT nie są rekomendowane w populacji chorych na astmę.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Stosowanie leku Acarizax w miejsce Novo-Helisen Depot jest z perspektywy NFZ [redacted] z RSS i droższe o 1 192 zł bez uwzględniania RSS. Te same wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą odpowiednio [redacted] i 3 674 zł. Wnioskodawca nie wykazał jednak równorzędności porównywanych terapii, zatem przedstawienie analizy minimalizacji kosztów jest niezasadne, co należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników.

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa. W analizie przetestowano m.in. długość horyzontu czasowego, alternatywne wartości kosztów czy perspektywę społeczną analizy (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności). [redacted]

[redacted] W wariantcie bez uwzględniania RSS do zmiany wnioskowania doszło z perspektywy NFZ w scenariuszu zakładającym niższy compliance dla leku Acarizax (Acarizax tańszy) i z perspektywy wspólnej w scenariuszu zakładającym maksymalne koszty transportu (Acarizax tańszy). [redacted]

Wnioskodawca nie odnalazł badań pozwalających wnioskować o skuteczności wnioskowanej interwencji w porównaniu z lekiem Novo-Helisen Depot, co wnioskodawca wskazuje jako główne ograniczenie przedstawionej analizy. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 roku „[a]naliza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”. Wnioskodawca nie wykazał takiej równorzędności, zatem przedstawienie analizy minimalizacji kosztów jest niezasadne, co należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według oszacowań wnioskodawcy liczba pacjentów, u których technologia będzie stosowana w scenariuszu nowym wyniesie [redacted] w I roku refundacji, [redacted] w II roku refundacji i [redacted] w III roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ o 1,51 mln zł w wariantcie bez RSS [redacted] w I roku, o 4,85 mln zł w wariantcie bez RSS [redacted] w II roku analizy oraz o 10,2 mln zł w wariantcie bez RSS [redacted] w III roku analizy. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Acarizax wynosi 3,0 mln zł bez RSS [redacted] w I roku, 10,1 mln zł bez RSS w II roku [redacted] oraz 21,0 mln zł bez RSS [redacted]

Jednocześnie, zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax spowoduje wzrost wydatków z perspektywy wspólnej o 1,27 mln zł w wariantcie bez RSS [redacted] w I roku, o 5,59 mln zł w wariantcie bez RSS [redacted] w II roku analizy oraz [redacted]

o 13,3 mln zł w wariancie bez RSS [redacted] w III roku analizy. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Acarizax wynosi 5,63 mln zł bez RSS [redacted] w I roku, 18,96 mln zł bez RSS w II roku [redacted] oraz 39,42 mln zł bez RSS [redacted]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne HAS 2017 i ZN 2017. W dokumencie HAS podkreślano jednocześnie brak udowodnionej dodatkowej korzyści klinicznej ze stosowania leku Acarizax. Odnaleziono także 1 rekomendację negatywną NCPE 2023.

10. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy zgodne z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych.

11. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 roku „[a]naliza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”. Wnioskodawca nie odnalazł badań pozwalających wnioskować o skuteczności wnioskowanej interwencji w porównaniu z lekiem Novo-Helisen Depot. Wnioskodawca nie wykazał równorzędności porównywanych terapii, zatem przedstawienie analizy minimalizacji kosztów jest niezasadne.

12th Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- MERIT** Demoly P, et al. 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb;137(2):444-451.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.036. Epub 2015 Aug 17.
- Demoly, P., et al. (2017). "Clinical benefits of treatment with SQ house dust mite sublingual tablet in house dust mite allergic rhinitis." *Allergy* 72(10): 1576-1578.
- P001** Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Dec;138(6):1631-1638. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.044. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27521719.
- MITRA** Virchow JC, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 26;315(16):1715-25. doi: 10.1001/jama.2016.3964.
- Buchs, S., et al. (2018). "Treatment with the SQ HDM SLIT-tablet improves quality of life in patients with allergic asthma." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 73: 675.
- Eriksson, G., et al. (2018). "A post-hoc analysis of a novel endpoint for asthma exacerbations in a SQ HDM SLIT-tablet phase III allergic asthma trial." *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* 73: 70-71.
- Demoly 2022** Demoly, P., et al. (2022). "The SQ HDM SLIT-Tablet is safe and well tolerated in patients with House Dust Mite allergic rhinitis with or without asthma: A "real-life" French study." *Clin Transl Allergy* 12(3): e12129.
- Reiber 2021** Reiber, R., et al. (2021). "Safety and tolerability of the standardized quality house dust mite sublingual immunotherapy tablet in real life: A noninterventional, open-label study." *J Allergy Clin Immunol Pract* 9(8): 3221-3223.e3225.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ARIA 2019** Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al; the ARIA Working Group. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019;74:2087–2102.
- ARIA-EAACI 2021** Bousquet J, Pfaar O, Agache I, Bedbrook A, et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy*. 2021 Jun 9;11(4):e12014. doi: 10.1002/ctt2.12014. PMID: 34136127; PMCID: PMC8190541.
- BTS/SIGN 2019** British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN158: British guideline on the management of asthma. Revised edition published July 2019.
- EAACI 2019** Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019 May;74(5):855-873. doi: 10.1111/all.13749. PMID: 31095767.
- GINA 2024** Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2024. Updated May 2024. <https://ginasthma.org/reports/> [dostęp 23.05.2024]
- HAS 2019** Haute Autorité de Santé TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY, February 2017, https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/acarizax_summary_ct15325.pdf [dostęp 23.05.2024]
- ICAR-AR 2023** Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023 Apr;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36878860.
- NICE 2022** National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance/ta834> [dostęp 23.05.2024]
- NCPE 2023** <https://ncpe.ie/wp-content/uploads/2022/11/HDM-extract-Acarizax-20016-Plain-English-Summary.pdf> [dostęp 23.05.2024]

SMC 2023	Scottish Medicines Consortium , Dermatophagoides pteronyssinus and Dermatophagoides farinae oral lyophilisate (Acarizax®) https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7752/dermatophagoides-acarizax-non-sub-final-july-2023-for-website.pdf [dostęp 23.05.2024]
STAN3T 2023	Pawliczak R, i in. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T). Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2023; 10, 1: 1–14. https://www.termedia.pl/Standardy-rozpoznawania-i-leczenia-astmy-Polskiego-Towarzystwa-Alergologicznego-Polskiego-Towarzystwa-Chorob-Pluc-i-Polskiego-Towarzystwa-Medycyny-Rodzinnej-STAN3T-123.50203.1.0.html [dostęp 22.05.2024]
Wytyczne KK dot. astmy 2024	Wytyczne konsultanta krajowego alergologii, konsultanta krajowego medycyny rodzinnej oraz prezidenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej. 16.02.2024 https://koordynowana.nfz.gov.pl/wp-content/uploads/2024/02/Wytyczne-konsultantow-krajowych-dot.-astmy-w-opiece-koordynowanej.pdf [dostęp 23.05.2024]
ZN 2017	Zorginstituut Nederland, https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2017/07/24/qvs-advies-acarizax-bij-allergische-rhinitis-door-huisstofmijt [dostęp 23.05.2024]

Pozostałe publikacje

Interna Szczeklika 2023 (AR)	Świerczyńska-Krępa, M., Rogala, B., Brożek, J., Emeryk, A., Arcimowicz, M. Alergiczny nieżyt nosa. Interna Szczeklika 2023. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.17.3 . [dostęp 22.05.2024]
Interna Szczeklika 2023 (astma)	Niżankowska-Mogilnicka, E., Bochenek, G., Gajewski, P., Mejza, F. Astma. Interna Szczeklika 2023. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.7 . [dostęp 22.05.2024]
Jędrzejek 2020	Jędrzejek M, Pokorna-Kałwak D, Mastalerz-Migas A. Allergic and nonallergic rhinitis. Lekarz POZ. 2020;6(2):137-141. https://www.termedia.pl/Alergiczny-i-niealergiczny-niezyt-nosa.98.40949.1.0.html [dostęp 22.05.2024]
AOTMiT AWA Acarizax 2020	Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa. OT.4330.10.2020.
AOTMiT AWA Acarizax 2017	Analiza weryfikacyjna AOTMiT. Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa. OT.4350.9.2017.
Obwieszczenie MZ (marzec 2024)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych [dostęp 27.05.2024]
Paprocka 2015	Paprocka, M., Jasińska, M., Zielińska-Bliźniewska, H., Olszewski, J. Ocena zależności przepływu nosowego i jakości życia u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. Alergoprofil, 2015, 11(3), 34-39.
Rekomendacja AOTMiT Acarizax 2017	Rekomendacja nr 42/2017 z dnia 13 lipca 2017r. Prezesa AOTMiT ws. objęcia refundacją produktu leczniczego: Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i>), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., we wskazaniu: Leczenie dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/057/REK/RP_Acarizax_42_2017_KW.pdf [dostęp: 22.05.2024]
Rekomendacja AOTMiT Acarizax 2020	Rekomendacja nr 68/2020 z dnia 28 września 2020 r. Prezesa AOTMiT ws. objęcia refundacją produktu leczniczego: Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego, młodzież 12-17 r.ż. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/108/REK/RP_68_2020_Acarizax_zaczernienia_BIP.pdf [dostęp: 27.05.2024]
Stanowisko RP Acarizax 2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2017 z dn. 10 lipca 2017 r. ws. oceny leku Acarizax, dorośli https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/057/SRP/U_27_236_170710_stanowisko_68_ACARIZAX_art_35.pdf [dostęp 22.05.2024]
Stanowisko RP Acarizax 2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2020 z dn. 21.09.2020 r. ws. oceny leku Acarizax, młodzież 12-17 r.ż. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/108/SRP/U_38_303_21092020_s_68_Acarizax_wyciag_alergenowy_w_ref.pdf [dostęp 27.05.2024]

ChPL Acarizax	Charakterystyka Produktu Leczniczego ACARIZAX, 12 SQ-HDM, liofilizat podjęzykowy. https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/33016/characteristic [dostęp: 22.05.2024]
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. Value in Health 2018, 21: S413. PRS52. Abstrakt konferencyjny.
VITAL (Woehlk 2023)	Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, Nieto-Fontarigo JJ, Vázquez-Mera S, Cerps S, Pulga A, Andreasson LM, Eriksen LL, Dyhre-Petersen N, Menzel M, Klein DK, Hansen S, Uller L, Porsbjerg C. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma (VITAL Study): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2023 May 1;207(9):1161-1170. doi: 10.1164/rccm.202209-1708OC. PMID: 36701676; PMCID: PMC10161758.