

**Acarizax® w leczeniu umiarkowanego
do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa
spowodowanego kurzem domowym,
utrzymującego się pomimo stosowania
leków łagodzących objawy u dzieci w
wieku 5-11 lat**

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2025

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Słowa kluczowe.....	10
1 Cel raportu	11
2 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności	13
3 Strategia i technika analityczna	15
4 Perspektywa i horyzont czasowy	17
5 Metody	19
5.1 Acarizax® vs Novo-Helisen Depot®: opis modelu CMA	19
5.1.1 Założenia CMA.....	19
5.1.2 Analizowane koszty.....	21
5.1.2.1 Koszty produktu leczniczego Acarizax®	21
5.1.2.2 Koszty preparatu Novo-Helisen Depot®	22
5.1.2.3 Koszty wizyt ambulatoryjnych	26
5.1.2.4 Koszty transportu z perspektywy pacjenta.....	27
5.1.2.5 Koszty utraconej produktywności.....	28
5.1.3 Użyteczności.....	29
5.1.4 Współczynnik <i>compliance</i>	30
5.1.5 Dyskontowanie	30
5.1.6 Zestawienie parametrów wejściowych w modelu w analizie podstawowej	31
5.1.7 Analiza wrażliwości.....	32
5.1.8 Analiza progowa	33
5.1.9 Walidacja	33
5.2 Acarizax® vs leczenie objawowe: opis modelu CUA	33
5.2.1 Struktura modelu	34
5.2.2 Skuteczność kliniczna	36
5.2.3 Analizowane koszty.....	39
5.2.3.1 Koszty leczenia.....	39
5.2.3.2 Koszty wizyt	41
5.2.4 Użyteczności.....	42
5.2.5 Współczynnik <i>compliance</i>	44
5.2.6 Dyskontowanie	44
5.2.7 Dane wejściowe do modelu CUA w analizie podstawowej	44
5.2.8 Analiza wrażliwości.....	45
5.2.9 Analiza progowa	46

5.2.10	Walidacja modelu.....	46
5.3	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	47
5.4	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności	55
6	Wyniki CMA	57
6.1	Wyniki analizy z RSS	57
6.1.1	Analiza podstawowa	57
6.1.2	Analiza wrażliwości.....	58
6.1.3	Analiza progowa	59
6.1.4	Analiza konsekwencji kosztów	60
6.2	Wyniki analizy bez RSS	62
6.2.1	Analiza podstawowa	62
6.2.2	Analiza wrażliwości.....	62
6.2.3	Analiza progowa	64
6.2.4	Analiza konsekwencji kosztów	65
7	Wyniki CUA	67
7.1	Wyniki analizy z RSS	67
7.1.1	Analiza podstawowa	67
7.1.2	Analiza wrażliwości.....	68
7.1.3	Analiza progowa	69
7.2	Wyniki analizy bez RSS	70
7.2.1	Analiza podstawowa	71
7.2.2	Analiza wrażliwości.....	72
7.2.3	Analiza progowa	73
8	Dyskusja i ograniczenia	75
9	Wyniki końcowe	82
10	Podsumowanie i wnioski końcowe	84
11	Aneks	86
11.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	86
11.2	Przegląd systematyczny użyteczności	91
11.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	95
	Spis rysunków	99
	Spis tabel	100
	Bibliografia	103

Wykaz skrótów i akronimów

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

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego (produkt leczniczy Acarizax®) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 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).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Acarizax), tj. nie uwzględnia młodzieży w wieku 12-17 lat (refundacja od 1 lipca 2023 r.) oraz dorosłych w wieku 18-65 lat (refundacja od 1 stycznia 2025 r.).

Komparatorem dla produktu leczniczego Acarizax® jest:

- preparat Novo-Helisen Depot® (komparator główny - analiza główna);
- leczenie objawowe (komparator dodatkowy - analiza uzupełniająca).

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

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania produktu Acarizax® w ramach istniejącej grupy limitowej 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego w ramach katalogu A1 o wnioskowaną populację chorych.

Strategia analityczna

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

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

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® (+leczenie objawowe) z leczeniem objawowym (analiza uzupełniająca) zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności w związku z tym, że wyniki analizy klinicznej (AKL Acarizax) **wskazują na przewagę skuteczności stosowania produktu Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu do placebo (+leczenie objawowe).**

Struktura i parametry analizy

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) produktu leczniczego Acarizax® (30 liofilizatów doustnych, 12 SQ-HDM) wynosi 330,00 PLN/opak i jest zgodna z aktualnym Obwieszczeniem MZ. [REDACTED]

[REDACTED] Należy zauważyć, że Acarizax®, podobnie jak Novo-Helisen Depot® i niemal wszystkie leki objawowe uwzględnione w analizie, dostępne są w ramach katalogu D1 (leki bezpłatne dla osób poniżej 18 rż.), w związku z czym NFZ ponosi pełny koszt zakupu leku. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie zasad finansowania zgodnie z katalogiem A1 Obwieszczenia MZ.

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, perspektywę wspólną NFZ i pacjenta (w ramach analizy podstawowej) oraz perspektywę społeczną mając na uwadze, że podanie preparatu Novo-Helisen Depot® w trybie ambulatoryjnym powoduje konieczność opuszczenia części dnia pracy opiekuna prawnego dziecka (w ramach analizy wrażliwości). W ramach analizy podstawowej przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

W analizie CMA uwzględniono koszty leczenia produktem leczniczym Acarizax® i preparatem Novo-Helisen Depot®, koszty wizyt ambulatoryjnych oraz koszty transportu pacjenta do poradni. W ramach wariantu analizy wrażliwości - perspektywa społeczna - uwzględniono dodatkowo koszty utraconej produktywności. Podczas szacowania kosztów korzystano z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ (koszty wizyt ambulatoryjnych), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (ceny Novo-Helisen Depot® przyjęto z uwzględnieniem podstawy limitu jak w obecnym Obwieszczeniu MZ, ale w ramach scenariusza analizy wrażliwości przyjęto ceny z uwzględnieniem podstawy limitu jak w poprzednim Obwieszczeniu MZ w związku z tym, że limit ten znowu może się zmienić w kolejnym Obwieszczeniu), danych Głównego Urzędu Statystycznego (średni koszt pracy za 1 godzinę) oraz danych literaturowych (koszt za 1 km przebiegu).

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

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania MATIC (MT-12, Schuster 2024). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu dzieci w wieku 5-11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczą kurzu domowego (HDM), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w porównaniu z placebo, przy czym w obu ramionach dopuszczono możliwość stosowania leczenia objawowego.

W analizie CUA przyjęto 5-letni horyzont czasowy. W analizie uwzględniono koszty leczenia produktem leczniczym Acarizax® oraz koszty leczenia objawowego i koszty wizyt ambulatoryjnych. Podczas szacowania kosztów korzystano z Zarządzenia Prezesa NFZ nr

132/2024/DSOZ (koszty wizyt ambulatoryjnych), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (koszt refundowanych preparatów stosowanych w leczeniu objawowym) oraz Indeksu leków Medycyny Praktycznej (koszt preparatów nierefundowanych stosowanych w leczeniu objawowym).

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

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

Wyniki

Proponowany instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku, w związku z czym poniżej przedstawiono wyłącznie podsumowanie wyników w wariantach z RSS.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania doustnego preparatu Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® podawanym w iniekcjach.

Analiza z perspektywy NFZ z RSS

- Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje [REDAKTOWANE] wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot®.
- Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od [REDAKTOWANE]
- Należy [REDAKTOWANE] cenę produktu leczniczego Acarizax® o [REDAKTOWANE] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [REDAKTOWANE] aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS

- Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje [REDAKTOWANE] wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot®.
- Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od [REDAKTOWANE]
- Należy [REDAKTOWANE] cenę produktu leczniczego Acarizax® o [REDAKTOWANE] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [REDAKTOWANE] aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.

Analiza z perspektywy społecznej z RSS

- Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności) spowodowało oszczędności w przypadku stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® [REDAKTOWANE]

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

Analiza z perspektywy NFZ z RSS

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] PLN dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED] QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [REDACTED] PLN/QALY – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.
- Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [REDACTED] [REDACTED]
- Należy cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® [REDACTED] względem ceny wyjściowej [REDACTED] aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] PLN dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED] QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [REDACTED] PLN/QALY – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.
- Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [REDACTED] [REDACTED]
- Należy cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® [REDACTED] względem ceny wyjściowej [REDACTED] aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi.

Wnioski

Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® wiąże się z dodatkowymi bezpośrednimi wydatkami dla płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym związanymi z zakupem leku. Jednocześnie, stosowanie analizowanej interwencji związane jest z mniejszymi kosztami wizyt ambulatoryjnych (perspektywa płatnika publicznego), mniejszymi kosztami transportu do poradni (perspektywa wspólna), a także mniejszymi kosztami utraconej produktywności przez opiekuna dziecka, związanymi z łącznym czasem wizyty u specjalisty i dojazdu do przychodni (perspektywa społeczna). Tym samym wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz perspektywy społecznej wskazują na oszczędności w związku ze stosowaniem Acarizax® vs Novo-Helisen Depot®.

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

Należy zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Novo-Helisen Depot® podawanego w iniekcjach są niepewne, nie zostały bowiem potwierdzone w badaniach klinicznych. Z kolei, doustny produkt leczniczy Acarizax® w porównaniu do preparatu Novo-Helisen Depot®, jest lekiem do stosowania w umiarkowanym lub ciężkim AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego o skuteczności potwierdzonej w badaniu klinicznym wysokiej jakości, tj. randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym (Analiza kliniczna), co wyróżnia go względem aktualnie refundowanego preparatu Novo-Helisen Depot®. Na tej podstawie można więc przypuszczać, że przyjęte założenie o porównywalnej skuteczności produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® jest założeniem konserwatywnym analizy.

SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych. Ponadto, w przypadku dzieci szczególne znaczenie może mieć zamiana wstrzyknięć na tabletki podjęzykowe. Korzyść formy podania SLIT szczególnie zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020), kiedy nie wymagano przerwania terapii w odróżnieniu od terapii SCIT, którą zalecano zakończyć, odroczyć lub przerwać.

Produkt leczniczy Acarizax® (+ leczenie objawowe), stosowany u dzieci w wieku 5-11 lat z umiarkowanym do ciężkiego AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego przynosi choremu korzyść w postaci wydłużenia o [REDACTED] lat życia w pełnym zdrowiu. Wyniki analiz wskazują na efektywność kosztową produktu leczniczego Acarizax® (+leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym w analizowanej populacji chorych, przy znacznie niższym wskaźniku ICUR niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Tab. 1. Wyniki analizy - podsumowanie.

Wariant	Analiza z RSS	Analiza bez RSS
Analiza minimalizacji kosztów (różnica kosztów, PLN)		
Perspektywa NFZ	[REDACTED]	7 354
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	[REDACTED]	4 028
Perspektywa społeczna	[REDACTED]	-5 743
Analiza kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY)		
Perspektywa NFZ	[REDACTED]	140 115
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	[REDACTED]	139 798

Słowa kluczowe

12 SQ-HDM, wyciąg alergenowy, Acarizax, alergiczny nieżyt nosa, roztocze kurzu domowego, dzieci, analiza ekonomiczna

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego (produkt leczniczy Acarizax®) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 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).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Acarizax), tj. nie uwzględnia młodzieży w wieku 12-17 lat (refundacja od 1 lipca 2023 r.) oraz dorosłych w wieku 18-65 lat (refundacja od 1 stycznia 2025 r.).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, wytyczne kliniczne 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), analogicznie jak we wcześniejszych zleceniach dla produktu leczniczego Acarizax® (patrz Zlecenie nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024). Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Acarizax).

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

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*) w związku z tym, iż w analizie klinicznej (AKL Acarizax) założono co najmniej porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Acarizax® w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot® (szczegółowy opis; patrz rozdz. 3).

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z leczeniem objawowym zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) w związku z tym, iż wyniki analizy klinicznej (patrz: AKL Acarizax) wskazują na przewagę skuteczności stosowania produktu Acarizax® (+leczenie objawowe) w porównaniu z placebo (+leczenie objawowe).

Tab. 2. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci w wieku od 5 do 11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu

Kryterium	Charakterystyka
	domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E).
Interwencja (I)	Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> , zawierający 12 SQ-HDM w liofilizacie podjęzykowym.
Komparator główny (C1)	W ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA): Novo-Helisen Depot®, preparat zawierający wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides farinae</i> i <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> we wstrzyknięciach podskórnych.
Komparator dodatkowy (C2)	W ramach analizy kosztów-użyteczności (CUA) - analiza dodatkowa: leczenie objawowe.
Perspektywa	• Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), • perspektywa wspólna NFZ i pacjenta, • perspektywa społeczna (tylko CMA; analiza wrażliwości)
Horyzont czasowy	Analiza minimalizacji kosztów: 3 lata Analiza kosztów użyteczności: 5 lat
Parametry	Analiza minimalizacji kosztów: • koszty nabycia produktu leczniczego Acarizax® (Obwieszczenie MZ, dane Wnioskodawcy) i preparatu Novo-Helisen Depot® (Obwieszczenie MZ), koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty transportu, koszty utraconej produktywności (analiza wrażliwości), • liczba wizyt ambulatoryjnych w leczeniu SLIT (założenie), • liczba wizyt ambulatoryjnych w leczeniu SCIT (założenie na podstawie ChPL), • compliance dla SLIT i SCIT (założenie), • średni czas dojazdu do i z poradni, średni czas wizyty (założenie), • średnia odległość poradni od miejsca zamieszkania (założenie). Analiza kosztów-użyteczności: • koszty nabycia produktu leczniczego Acarizax® (Obwieszczenie MZ, dane Wnioskodawcy), koszty leczenia objawowego (Obwieszczenie MZ, Indeks Leków MP), • użyteczności stanów zdrowia w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocze kurzu domowego produktem leczniczym Acarizax® (z leczeniem objawowym), • roczne wskaźniki zmiany użyteczności.
Wyniki (O)	Analiza minimalizacji kosztów: • różnica kosztów stosowania produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot®, • progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Acarizax®. Analiza kosztów-użyteczności: • inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla produktu leczniczego Acarizax® vs leczenie objawowe, • progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Acarizax®.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności

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

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

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3 (Ustawa refundacyjna 2011).

Wnioskowana cena zbytu netto dla preparatu Acarizax® jest zgodna z ceną obowiązującą obecnie i wynosi 330 PLN/opak. (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2025 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2025 roku ustalono na 4 666 PLN (Rozporządzenie RM).

Produkt leczniczy Acarizax®, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2025 r. (233,30 PLN) i wynosi 183,99 PLN. W związku z powyższym koszt miesięcznej terapii produktem leczniczym Acarizax® spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy).

Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Acarizax®, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (30 liofilizatów doustnych) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Wnioskowana cena produktu leczniczego Acarizax®.

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN***	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDŚ, PLN
Acarizax, 12 SQ-HDM, 30 liofilizatów doustnych	330,00	356,40	377,78	398,69	306,72 [#]	30%	183,99

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; *** marża detaliczna; # podstawa limitu w grupie 214.7 to Staloral 300® (EAN: 05909991061227); CZN - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3 Strategia i technika analityczna

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

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

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

Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot®. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanych przez roztocze kurzu domowego.

W związku z powyższym, dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® zastosowaną techniką analityczną jest konserwatywnie technika minimalizacji kosztów. Takie samo podejście zastosowano we wcześniejszych analizach dla leku Acarizax® złożonych do AOTMiT (Zlecenia nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024; AOTMiT BIP) oraz we wszystkich zidentyfikowanych w ramach przeglądu analizach ekonomicznych, w których porównywano opłacalność leczenia HDM SLIT (w tym Acarizaxu) z HDM SCIT (m.in. Björstad 2017, Ellis 2019a, Rønborg 2016a, Obrzut 2018b).

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

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model oceniony przez AOTMiT w ramach Zlecenia nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024 (AOTMiT BIP), ze zaktualizowanymi danymi kosztowymi.

Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów zakłada bardzo konserwatywnie i upraszczająco podobną skuteczność produktu leczniczego Acarizax® i Novo-Helisen Depot®. Zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika, porównując dotychczasową refundowaną terapię z terapią wnioskowaną, pokazując dodatkowo ceny progowe zrównujące koszt obu terapii.

Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji.

Porównanie produktu leczniczego Acarizax® z placebo (analiza uzupełniająca)

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (AKL Acarizax), produkt Acarizax® w leczeniu dzieci w wieku od 5 do 11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E) **może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności w bezpośrednim porównaniu z leczeniem objawowym na podstawie badania MATIC (Schuster 2024).**

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

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

Analizę oparto na modelu dostarczonym przez Wnioskodawcę, którego struktura jest bardzo zbliżona do modeli weryfikowanych we wcześniejszych zleceniach dla produktu leczniczego Acarizax® (patrz Zlecenie nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024) oraz modelu opisanego w publikacji Green 2017. W modelu uwzględniono zużycie zasobów i współczynnik użyteczności specyficzny dla populacji dziecięcej na podstawie badania MATIC (Schuster 2024) oraz najnowsze dane kosztowe.

4 Perspektywa i horyzont czasowy

Perspektywa

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

Horyzont czasowy w analizie minimalizacji kosztów

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

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

Na podstawie powyższych informacji, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Acarizax®¹ (ChPL Acarizax), charakterystyką produktu leczniczego Novo-Helisen Depot®² (ChPL Novo-Helisen Depot®) rekomendowany czas trwania immunoterapii wynosi minimum 3 lata zarówno dla immunoterapii podskórnej, jak i podjęzykowej.

Biorąc pod uwagę ocenę analityków AOTMiT (AWA Acarizax 2017, AWA Acarizax 2020, AWA Acarizax 2024) w ramach analizy CMA przyjęto 3-letni horyzont czasowy analizy (z 3-letnią długością leczenia). Uznano, że powyższy horyzont jest wystarczająco długi, aby możliwa była ocena ewentualnych różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatora, co jest zgodne z wytycznymi HTA (AOTMiT 2016). W ramach analizy wrażliwości testowano 5-letni horyzont czasowy (z 5-letnią długością leczenia).

Horyzont czasowy w analizie kosztów-użyteczności

W ramach analizy CUA analogicznie jak autorzy wcześniejszych wersji modelu (Babela 2016, Mazalova 2016, Obrzut 2018b) przyjęto 5-letni horyzont czasowy analizy.

¹ Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej.

² Całkowity okres leczenia wynosi na ogół 3 lata, w miarę możliwości rok po wyraźnym złagodzeniu objawów lub ich ustąpieniu.

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

5 Metody

5.1 Acarizax® vs Novo-Helisen Depot®: opis modelu CMA

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

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

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano zaktualizowany model oceniony przez AOTMiT w ramach zleceń nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024.

5.1.1 Założenia CMA

W analizie przyjęto podstawowe założenia:

- Technologię opcjonalną dla produktu leczniczego Acarizax® (immunoterapia podjęzykowa, SLIT) stanowi preparat Novo-Helisen Depot® (immunoterapia podskórna, SCIT).
- Ze względu na brak możliwości zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego porównania rozpatrywanych opcji terapeutycznych (patrz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii przedstawione poniżej; szczegółowe uzasadnienie patrz: Analiza kliniczna) założono brak różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie rozważanych opcji terapeutycznych. Zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika porównując dotychczasową terapię z terapią wnioskowaną. Należy jednak zaznaczyć, że brak wiarygodnych dowodów naukowych powinien formalnie wykluczyć możliwość takiego porównania. W przypadku odwrotnej sytuacji, przy aktualnej praktyce refundacyjnej, wydaje się niemożliwe uzyskanie finansowania dla terapii bez badań klinicznych jednoznacznie dowodzących efekt terapeutyczny.
- Czas trwania immunoterapii zamyka się w granicach 3-5 lat (Gocki 2018). Średni czas terapii rozpatrywanych szczepionek przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax, ChPL Novo-Helisen Depot): 3 lata dla produktu Acarizax® oraz preparatu Novo-Helisen Depot®. W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono kontynuację leczenia do 5 lat zarówno w przypadku immunoterapii podjęzykowej, jak i podskórnej.
- Zalecane dawkowanie (patrz rozdział 5.1.2.1-5.1.2.2) przyjęto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL Acarizax, ChPL Novo-Helisen Depot). Przyjęto konieczność zakupu pełnego opakowania produktu leczniczego Acarizax®

oraz pełnego opakowania lub 1 fiolki³ z opakowania (0,5 opakowania) preparatu Novo-Helisen Depot® (do terapii podtrzymującej) na końcu leczenia (3 lub 5 rok w zależności od wariantu analizy; patrz wyżej).

- W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (100% *compliance*) dla SLIT i SCIT, zgodnie z uwagami do wcześniejszych analiz dla produktu leczniczego Acarizax® (AWA Acarizax 2017 oraz AWA Acarizax 2020). W ramach analizy wrażliwości w celu oszacowania wpływu zmiany powyższego parametru na wyniki analizy CMA uwzględniono 2 inne warianty – 80% *compliance* dla SLIT i SCIT („prawdopodobnie około 20% pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarskich w Polsce”; AWA Acarizax 2020) oraz 80% dla produktu leczniczego Acarizax® zgodnie z analizą Rønborg 2016a i 100% dla Novo-Helisen Depot® – z uwagi na każdorazowe podanie preparatu Novo-Helisen Depot® w ramach wizyty ambulatoryjnej nie analizowano zmniejszonego zużycia produktu (lekarz dostosowuje i ustala optymalną dawkę, stąd brak możliwości niewłaściwego i/lub ograniczonego podania szczepionki) (jak w zleceniach nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024).
- W oszacowaniach uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie (tj. koszty leków oraz koszty wizyt ambulatoryjnych), dodatkowo również uwzględniono koszty transportu ze względu na konieczność częstych wizyt pacjenta w związku z podaniem SCIT oraz w ramach analizy wrażliwości (perspektywa społeczna) uwzględniono koszty utraconej produktywności pacjentów.
- Mając na uwadze założenie o podobnej skuteczności SLIT oraz SCIT założono, że zużycie leków objawowych jest na takim samym poziomie zarówno w grupie Acarizax®, jak i Novo-Helisen Depot®, w związku czym w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego (koszt nieróżnicujący).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% w skali roku (Rozporządzenie MZ 2024, AOTMiT 2016), natomiast w ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie 0% (rozdz. 5.1.3).
- Mając na uwadze wyniki analizy bezpieczeństwa dla leku Acarizax® wskazujące na brak występowania ZN wymagających istotnego zużycia zasobów medycznych oraz brak wiarygodnych danych na temat odsetka tego typu zdarzeń niepożądanych w analizowanej populacji chorych dla preparatu Novo-Helisen Depot®, w CMA nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem powikłań po zastosowaniu obu leków (założenie upraszczające).

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot® - patrz: AKL Acarizax.

³ Zgodnie z komunikatem w sprawie wydawania z apteki produktów leczniczych Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie (Komunikat OIA Warszawa) dzieleniu podlegają następujące grupy produktów leczniczych: [...] 2. Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego [...].

5.1.2 Analizowane koszty

W modelu uwzględniono:

- bezpośrednie koszty medyczne:
 - koszt produktu leczniczego Acarizax®,
 - koszt preparatu Novo-Helisen Depot®,
 - koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z prowadzoną terapią,
- bezpośrednie koszty niemedyczne:
 - koszt transportu (związane z wizytą ambulatoryjną; z perspektywy pacjenta),
- koszty pośrednie:
 - koszt utraconej produktywności (w ramach wariantu analizy wrażliwości).

Do obliczeń przyjęto, że rok ma 365 dni.

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

5.1.2.1 Koszty produktu leczniczego Acarizax®

Produkt leczniczy Acarizax® przyjmuje się doustnie, jedną tabletkę (jeden liofilizat doustny 12 SQ-HDM) dziennie. 1 opakowanie produktu leczniczego Acarizax® wystarcza na 30 dni terapii, czyli na rok zużywanych jest 12,2 opak.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ produkt Acarizax® znajduje się na liście D1 (leki bezpłatne dla pacjentów w wieku poniżej 18 rż.), a wnioskowana populacja obejmuje dzieci w wieku 5-11 lat, w związku z czym płatnik publiczny ponosi pełny koszt refundacji leku, natomiast koszt dla pacjenta jest równy 0 PLN - analiza podstawowa. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym lek wydawany jest zgodnie z cenami obowiązującymi w katalogu A1.

W poniższej tabeli przedstawiono koszt NFZ oraz koszt wspólny NFZ i pacjenta, poniesiony na zakup produktu Acarizax®, w zależności od przyjętego wariantu analizy.

Tab. 4. Koszt NFZ oraz wspólny NFZ i pacjenta, poniesiony na zakup produktu leczniczego Acarizax® w zależności od przyjętego wariantu analizy.

Zawartość opakowania	Wariant podstawowy - katalog D1		Analiza wrażliwości - katalog A1	
	Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ+pacjent, PLN	Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ+pacjent, PLN
				
Wariant bez RSS	398,69	398,69	214,70	398,69

Jak widać w tabeli powyżej, w analizie podstawowej (katalog D1), koszty NFZ oraz koszty wspólne NFZ i pacjenta są takie same (odpłatność dla pacjenta wynosi 0 PLN) i są tożsame z kosztami z perspektywy wspólnej w analizie wrażliwości (katalog A1).

5.1.2.2 Koszty preparatu Novo-Helisen Depot®

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ, produkt Novo-Helisen Depot® znajduje się na liście D1 (leki bezpłatne dla pacjentów w wieku poniżej 18 rż), a wnioskowana populacja obejmuje dzieci w wieku 5-11 lat, w związku z czym płatnik publiczny ponosi pełny koszt refundacji leku, natomiast koszt dla pacjenta jest równy 0 PLN - analiza podstawowa. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym lek wydawany jest zgodnie z cenami obowiązującymi w katalogu A1. Ponadto zauważono, że wraz ze zmianą Obwieszczenia MZ, zmiana ulega również podstawa limitu w grupie 214.1, w związku z czym w ramach dodatkowego wariantu analizy wrażliwości oszacowano koszty preparatu Novo-Helisen Depot® w przypadku zmiany podstawy limitu w grupie 214.1. Należy przy tym podkreślić, że zmiana podstawy limitu w grupie 214.1 nie ma wpływu na koszty komparatora w analizie podstawowej, ponieważ NFZ ponosi pełny koszt terapii (lek bezpłatny dla dzieci).

W tabelach poniżej przedstawiono ceny preparatów Novo-Helisen Depot® zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ oraz w przypadku zmiany podstawy limitu w przyszłości (na taką jak w poprzednim Obwieszczeniu MZ, tj. ze 05909990001118 [preparat stosowany w leczeniu początkowym] na 05909990766871 [preparat stosowany w leczeniu podtrzymującym]; preparat 05909991047061 w związku z wysoką ceną nie jest praktycznie stosowany zgodnie z Raportem refundacyjnym za styczeń-listopad 2024 r.).

Tab. 5. Koszt refundowanych preparatów Novo-Helisen Depot® (grupa limitowa 214.1) zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ.

Nazwa, postać, opakowanie	Stosowany w terapii	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Novo-Helisen Depot , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml ; 3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3) (EAN: 5909990001118)	początkowej	330,92	357,39	378,84	402,31	402,31	19,41
Novo-Helisen Depot , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 1 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN: 05909991047061)	podtrzymującej*	490,00	529,20	560,95	583,02	348,15	251,67
Novo-Helisen Depot , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN 05909990766871)	podtrzymującej	980,00	1058,40	1121,90	1152,86	696,31	490,15

* praktycznie niestosowana (pomijalny udział w rynku zgodnie z Raportem refundacyjnym), w związku z wyższym kosztem za dawkę dla pacjenta.

Tab. 6. Koszt refundowanych preparatów Novo-Helisen Depot® (grupa limitowa 214.1) w przypadku zmiany podstawy limitu*.

Nazwa, postać, opakowanie	Podstawa limitu	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
Novo-Helisen Depot , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml ; 3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3) (EAN: 5909990001118)	obecna podstawa limitu	330,92	357,39	378,84	402,31	402,31	19,41
Novo-Helisen Depot , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 1 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN: 05909991047061)	pomijalne zużycie	490,00	529,20	560,95	583,02	576,43	23,39
Novo-Helisen Depot , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml; 2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3) (EAN 05909990766871)	-	980,00	1058,40	1121,90	1152,86	1 152,86	33,60

* na taką jak w poprzednim Obwieszczeniu MZ, tj. ze 05909990001118 (preparat stosowany w leczeniu początkowym) na 05909990766871 (preparat stosowany w leczeniu podtrzymującym); preparat 05909991047061 w związku z wyższą ceną nie jest praktycznie stosowany (zgodnie z Raportem refundacyjnym).

W poniższej tabeli podsumowano koszty preparatów Novo-Helisen Depot® w zależności od perspektywy oraz wybranego wariantu.

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

Terapia	Perspektywa NFZ, PLN/opak.	Perspektywa NFZ+pacjenta (oraz społeczna), PLN/opak.
Analiza podstawowa (katalog D1)		
Początkowa (3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3))	402,31	402,31
Podtrzymująca (2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3*))	1152,87	1152,87
Analiza wrażliwości (katalog A1 - przy obecnej podstawie limitu)		
Początkowa (3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3))	382,90	402,31
Podtrzymująca (2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3*))	662,71	1 1152,87
Analiza wrażliwości (katalog A1 - przy zmienionej podstawie limitu)		
Początkowa (3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3))	382,90	402,31
Podtrzymująca (2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3*))	1119,26	1 1152,87

* średni koszt opakowań zawierających 2 fiol. i 1 fiol. stężenia 3 ważony udziałem w rynku - odpowiednio 99,9% i 0,1% zgodnie z Raportem refundacyjnym za styczeń-listopad 2024 r.

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

- w trakcie leczenia podstawowego wzrastające dawki preparatu Novo-Helisen Depot® są wstrzykiwane w siedmiodniowych odstępach, które w żadnym wypadku nie mogą być skracane, ale mogą być wydłużone do 14 dni, stąd w ramach niniejszej analizy założono 7-dniowe (tygodniowe) odstępy w podawaniu dawek początkowych,
- przedstawione w ChPL schematy dawkowania dla preparatu Novo-Helisen Depot® wskazują na 6 (schemat zwiększania dawki jednym stężeniem), 14 (schemat standardowy) lub 23 dawki (schemat dla wysoce wrażliwych pacjentów), które należy podać w ramach leczenia początkowego, przy czym u dzieci stosuje się ten sam schemat leczenia początkowego i podtrzymującego, jak u osób dorosłych; mając na uwadze większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w przypadku schematu zwiększania dawki jednym stężeniem oraz spodziewany niewielki odsetek pacjentów wysoce wrażliwych, w ramach niniejszej analizy przyjęto 14 dawek początkowych zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki (stężenia od „1” do „3”, zestaw do leczenia początkowego),
- w ramach leczenia podtrzymującego założono optymalny poziom dawki wynoszący 1,0 ml preparatu Novo-Helisen Depot® (5 000 TU/ml),
- po osiągnięciu indywidualnej dawki maksymalnej przerwa pomiędzy iniekcjami powinna wynosić od 4 do 6 tygodni - w ramach niniejszej analizy przyjęto średni okres czasu pomiędzy kolejnymi dawkami (1,0 ml) w leczeniu podtrzymującym na poziomie 5 tygodni, uznając jako optymalny do prowadzenia leczenia,

- zgodnie z najnowszym ChPL podczas kontynuacji leczenia z nowego opakowania o nowym numerze serii, zmniejszenie dawki nie jest konieczne (kiedyś pierwsza dawka z nowego opakowania powinna wynosić co najwyżej 50% ostatnio podanej dawki, następnie można było ponownie zwiększyć dawkę (z siedmioletnią przerwą) do indywidualnej dawki maksymalnej).

Zużycie preparatu Novo-Helisen Depot® wyniosło zatem 1 opak. do leczenia początkowego i 0,8 opak. do leczenia podtrzymującego (9 ml) w I roku oraz 1,2 opak. podtrzymującego (9 ml) rocznie od 2-go roku.

5.1.2.3 Koszty wizyt ambulatoryjnych

Koszt wizyty specjalistycznej wyznaczono zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ). W celu obliczenia kosztu wizyty specjalistycznej przyjęto wycenę punktową Świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11, kod świadczenia: 5.30.00.0000011) w zakresie alergologii równą 44 oraz koszt jednego punktu na poziomie 1,76 PLN (Informator o umowach 2025 - średnia z 5 ośrodków o najwyższych wartościach umów pochodzących z 5 różnych województw dla „Świadczenia w zakresie alergologii dla dzieci”). Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej z perspektywy płatnika/wspólnej wynosi 77,35 PLN.

Tab. 8. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ).

Zakres świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń	Wycena punktowa	Koszt jednego punktu, PLN	Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej*, PLN
Alergologia	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,76**	77,35

*koszt jednakowy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej; ** Informator o umowach 2025 - średnia z 5 ośrodków o najwyższych wartościach umów pochodzących z 5 różnych województw dla „Świadczenia w zakresie alergologii dla dzieci”.

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

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

5.1.2.4 Koszty transportu z perspektywy pacjenta

Analogicznie jak w poprzednich wnioskach dla produktu leczniczego Acarizax® (Zlecenie nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024; AOTMiT BIP), uwzględniono również koszty transportu do poradni alergologicznej.

Koszt transportu jest bezpośrednio związany z wizytą ambulatoryjną. Biorąc pod uwagę różnice w liczbie wymaganych wizyt ambulatoryjnych (każde podanie preparatu Novo-Helisen Depot® musi być wykonywane przez lekarza; natomiast produkt leczniczy Acarizax® jest podawany doustnie i nie wymaga podania w obecności lekarza [poza 1. dawką]; patrz rozdz. 5.1.2.3), koszt transportu z miejsca zamieszkania do poradni (oraz z poradni do miejsca zamieszkania) jest istotnym kosztem różnicującym analizowane terapie z perspektywy pacjenta i stanowi obciążenie jego budżetu (patrz wytyczne AOTMiT 2016 - rozdz. 4.1.7).

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

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

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

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

Koszt za 1 km wyznaczono o stawkę za 1 km przebiegu pojazdu (obowiązującą od 17.01.2023 roku) na poziomie 1,15 PLN (stawka za 1 km).⁴

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do niniejszej analizy.

⁴ jak dla samochodu osobowego o pojemności skokowej silnika powyżej 900 cm³ w związku z tym, że samochodów o mniejszej pojemności silnika obecnie prawie nie ma (<1%; patrz otomoto.pl).

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

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

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

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

W ramach analizy wrażliwości, zgodnie z wcześniejszymi analizami (Zlecenie nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024; AOTMiT BIP), uwzględniono wartości skrajne średniej odległości miejsca zamieszkania od poradni z publikacji Kotarba 2017. Minimalny oraz maksymalny koszt transportu obliczono przyjmując odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni na poziomie odpowiednio 5 km oraz 100 km, co w przeliczeniu na koszt transportu daje odpowiednio: 11,50 PLN oraz 230,00 PLN.

Ponadto, konserwatywnie rozpatrywano zmianę wyników w przypadku pominięcia tych kosztów.

5.1.2.5 Koszty utraconej produktywności

Podczas korzystania ze świadczeń zdrowotnych każde dziecko wymaga obecności opiekuna prawnego, który zazwyczaj jest w wieku produkcyjnym, w związku z czym w analizie uwzględniono również koszt utraconej produktywności, analogicznie jak w publikacji Rønborg 2016a. Koszty utraconej produktywności uwzględniono w perspektywie społecznej, stanowiącej jeden z wariantów analizy wrażliwości. Założono, że każda wizyta w celu podania leku jest wiązana z utraconą produktywnością.

Wysokość kosztów pośrednich oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego zgodnie z metodyką przedstawioną w raporcie INFARMA 2014. Jako jednostkę wyceny produktywności przyjęto Produkt Krajowy Brutto (PKB) na osobę pracującą. Zgodnie z danymi GUS dotyczącymi skorygowanego szacunku PKB, w 2023 roku wyniósł on 3 401 610 mln PLN (skorygowany szacunek PKB za rok 2023 r.; GUS). Według GUS w 2023 roku w Polsce było 15 178,14 tys. osób pracujących (pracujący w gospodarce narodowej w 2023 roku, GUS). W wycenie utraty produktywności uwzględniono współczynnik korygujący, który odzwierciedla relację krańcowej do przeciętnej wydajności pracy. Wartość współczynnika przyjęto na poziomie 0,65 zgodnie z raportem INFARMA 2014. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.

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

Parametr	Wartość	Źródło
PKB - skorygowany szacunek PKB w 2023 r., w mln PLN	3 401 610	GUS, informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie skorygowanego szacunku PKB za 2023 rok
Liczba osób pracujących - 2023 r., n w tys.	15 178,14	GUS, pracujący w gospodarce narodowej w 2023 roku
PKB na osobę pracującą, PLN	224 112,47	Iloraz PKB i liczby osób pracujących

Parametr	Wartość	Źródło
Skorygowana wartość PKB, PLN	145 673,11	wg metodyki i współczynnika korekcji (0,65) z raportu INFARMA 2014
Godzinna produktywność, PLN	80,93	wg metodyki i liczby godzin pracy w roku (1800) z raportu INFARMA 2014

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

Średni koszt utraconej produktywności na podstawie powyższych danych oszacowano na poziomie 284,87 PLN/wizytę - patrz tabela poniżej.

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

Średni koszt pracy za 1 godzinę, PLN	Średni czas podróży*, h	Średni czas związany z wizytą, h	Średni koszt utraconej produktywności, PLN / wizytę
72,83	0,76	2,0	284,87

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

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

5.1.3 Użyteczności

W myśl Rozporządzenia MZ, w ramach analizy ekonomicznej, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić (Rozporządzenie MZ):

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

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

którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (ceny progowej).

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

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

5.1.4 Współczynnik *compliance*

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

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

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

Ponadto, tak jak we wcześniejszych wnioskach dla produktu Acarizax® ocenionych przez AOTMiT (patrz Zlecenie nr 57/2017, 108/2020, 72/2024), w oparciu o pracę Rønborg 2016a, w ramach analizy wrażliwości przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 80% dla produktu leczniczego Acarizax®, natomiast z uwagi na każdorazowe podanie preparatu Novo-Helisen Depot® w ramach wizyty ambulatoryjnej nie analizowano zmniejszonego zużycia produktu (lekarz dostosowuje i ustala optymalną dawkę, stąd brak możliwości niewłaściwego i/lub ograniczonego podania szczepionki).

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

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

5.1.5 Dyskontowanie

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

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

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

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

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

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

5.1.6 Zestawienie parametrów wejściowych w modelu w analizie podstawowej

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

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

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
	NFZ	NFZ+pacjent
Parametry kosztowe		
Koszt produktu leczniczego Acarizax® (SLIT), PLN/opak.	bez RSS: 398,69	bez RSS: 398,69
Koszt preparatu Novo-Helisen Depot® (SCIT), PLN/opak.	leczenie podstawowe: 402,31 leczenie podtrzym.: 1152,87	leczenie podstawowe: 402,31 leczenie podtrzym.: 1 152,87
Koszt wizyty ambulatoryjnej	77,35 PLN	77,35 PLN
Koszt transportu, PLN/wizyta	0,00 PLN	96,95 PLN
Koszt utraconej produktywności, PLN/wizyta	0,00 PLN	0,00 PLN
Pozostałe parametry		
Zużycie produktu leczniczego Acarizax®	12,2 opak./rok	
Zużycie preparatu Novo-Helisen Depot®	I rok: 1 opak. początkowe + 0,8 opak. podtrzym. (9 ml), od 2-go roku 1,2 opak. podtrzym. (9 ml) rocznie	
Liczba wizyt w I roku leczenia AIT	3 SLIT / 22 SCIT	
Liczba wizyt w II i kolejnych latach leczenia AIT	2 SLIT / 10 SCIT	
Czas trwania AIT/ horyzont czasowy analizy	3 lata	
Compliance	100% dla produktu leczniczego Acarizax® i preparatu Novo-Helisen Depot®	
Stopa dyskontowa	Koszty 5%	

5.1.7 Analiza wrażliwości

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

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

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

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	Dyskontowanie kosztów	5% (AOTMiT 2016)	0% (AOTMiT 2016)	5.1.5
SA 2	Długość leczenia SLIT i SCIT	3 lata	5 lat	4
SA 3	<i>Compliance</i>	Pełne przestrzeganie zaleceń	Poziom <i>compliance</i> dla Acarizax® i Novo-Helisen Depot® 80%	5.1.4
SA 4	<i>Compliance</i>	Pełne przestrzeganie zaleceń	Poziom <i>compliance</i> dla produktu Acarizax® - 80% wg publikacji Rønborg 2016a, a dla Novo-Helisen Depot® pełne przestrzeganie zaleceń	5.1.4
SA 5	Koszty Acarizax i Novo-Helisen Depot	Katalog D1	Katalog A1 - aktualne Obwieszczenie MZ	5.1.2.1, 5.1.2.2
SA 6			Katalog A1 - zmiana podstawy limitu w grupie 214.1	5.1.2.2
SA 7	Koszt transportu	Koszt transportu oszacowany na podstawie średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni	Minimalny koszt transportu pacjenta (minimalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)	5.1.2.4
SA 8			Maksymalny koszt transportu pacjenta (maksymalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)	5.1.2.4
SA 9	Koszt transportu	Uwzględniony (zgodnie z wpływem na koszt pacjenta)	Brak (założenie skrajnie konserwatywne)	5.1.2.4
SA 10	Perspektywa	Perspektywa NFZ lub wspólna NFZ i pacjenta	Perspektywa społeczna (koszty utraconej produktywności)	4, 5.1.2.5

5.1.8 Analiza progowa

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

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

- ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, tj. ceny zbytu netto produktu Acarizax®, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania produktu Acarizax® a produktu Novo-Helisen Depot® jest równa 0;
- urzędowej ceny zbytu (UCZ) wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną do kosztów ich uzyskania, tj. urzędowej ceny zbytu produktu Acarizax®, przy której koszt stosowania produktu Acarizax® nie jest wyższy niż koszt Novo-Helisen Depot®.

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

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

5.1.9 Walidacja

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

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 5.3.

5.2 Acarizax® vs leczenie objawowe: opis modelu CUA

W analizie kosztów-użyteczności (analiza uzupełniająca), wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez Wnioskodawcę (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®: CUA_ACARIZAX_dzieci_AR.xlsm), pozwalający oszacować koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku stosowania produktu

lecniczego Acarizax® (immunoterapia podjęzykowa, SLIT) zamiast komparatora, tj. leczenia objawowego alergicznego nieżytu nosa. Wynikiem analizy jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Modele o takiej samej strukturze, ale z wykorzystaniem danych z innych badań klinicznych, zostały wcześniej zweryfikowane przez AOTMiT przy ocenie analizy ekonomicznej dla produktu leczniczego Acarizax® (patrz Zlecenie nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024). Ponadto, podobne modele dla ANN opisywano w wielu publikacjach - Green 2017 i Kleine-Tebbe 2016 (Niemcy), Babela 2016 (Słowacja), Mazalova 2016 (Czechy) i Obrzut 2018b (Polska).

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

5.2.1 Struktura modelu

W oparciu o korzystne wyniki kliniczne dla analizowanej interwencji w porównaniu do rozpatrywanego komparatora (leczenie objawowe; patrz Analiza kliniczna) przyjęto zasadność zastosowania w niniejszej analizie modelu ekonomicznego opartego na wynikach badania MATIC (w związku z tym, że jest to jedyne badanie przeprowadzone w analizowanej populacji z dostępnością danych potrzebnych do parametryzacji modelu).

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania MATIC (MT-12, Schuster 2024). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu dzieci w wieku 5-11 lat z umiarkowanym do ciężkiego AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego (HDM), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w porównaniu z placebo (w obu ramionach możliwość stosowania leczenia objawowego, jak np. leków antyhistaminowych, kropli do oczu czy sterydów donosowych oraz leczenia doraźnego astmy za pomocą SABA). Dostępne szczegółowe dane z badania MATIC, w tym dotyczące zużycia zasobów medycznych i dane dotyczące jakości życia posłużyły do sparаметryzowania modelu ekonomicznego.

Analizę kosztów-użyteczności, porównującą zastosowanie leku Acarizax® wraz z leczeniem objawowym oraz jedynie leczenie objawowe stosowane w alergicznym nieżycie nosa, przeprowadzono z wykorzystaniem drzew decyzyjnych – patrz rysunek poniżej. Pacjenci poddawani immunoterapii stosują produkt leczniczy Acarizax® przez 3 lata po czym w okresie kolejnych dwóch lat otrzymują jedynie leczenie objawowe. W grupie komparatora pacjenci przez cały okres leczenia otrzymują tylko leczenie objawowe. Model przewiduje zmianę użyteczności związaną z postępem choroby lub poprawą stanu pacjenta, określoną na podstawie wyników badania RCT (MATIC).

Rys. 1. Schemat modelu CUA.



W modelu ekonomicznym CUA przyjęto następujące założenia podstawowe:

- Jako technologię opcjonalną względem produktu leczniczego Acarizax® wybrano leczenie objawowe.
- W oparciu o dane z badania MATIC wyznaczono średni wskaźnik użyteczności wśród pacjentów leczonych produktem Acarizax® oraz otrzymujących tylko leczenie objawowe - dane dostarczone przez Wnioskodawcę (patrz rozdz. 5.2.4).
- Średni wskaźnik użyteczności wśród pacjentów leczonych jest daną skumulowaną, która w sposób kompletny adresuje skuteczność zastosowanego leczenia - odpowiada parametrowi skuteczności. Niemniej, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości, przyjęto przerywanie leczenia produktem leczniczym Acarizax® po roku u 20% pacjentów.
- Zalecane dawkowanie rozpatrywane w modelu produktów (Acarizax® oraz leki wykorzystywane w leczeniu objawowym) przyjęto zgodnie z badaniem MATIC (Schuster 2024).
- Model w zakresie bezpośrednich kosztów medycznych (m. in. koszty leków) został dostosowany do warunków polskich (w oparciu o m.in. dane MZ, NFZ).
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów na poziomie odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ). W analizie wrażliwości uwzględniono brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.
- Produkt leczniczy Acarizax® charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, poddanym wnikliwej analizie w wielu badaniach klinicznych. Raportowane w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane (ZN) występują głównie w początkowej fazie leczenia, mają charakter łagodny i ustępują spontanicznie. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to reakcje miejscowe, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła (patrz ChPL Acarizax i AKL Acarizax). W badaniu MATIC zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu, uwzględniane w analizach ekonomicznych, występowały ze zbliżoną częstością u chorych leczonych produktem leczniczym Acarizax® + leczenie objawowe vs placebo + leczenie objawowe (patrz Analiza kliniczna). Na podstawie powyższych informacji w modelu CUA nie rozważono ewentualnego obniżenia jakości życia związanego z

występowaniem zdarzeń niepożądanych. Przyjęto również, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem objawowym lub z leczeniem produktem leczniczym Acarizax® nie wymagają dodatkowego leczenia, ze względu na głównie łagodny charakter reakcji oraz ustępowanie reakcji po krótkim czasie, dlatego też w niniejszej analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych.

- W analizie CMA liczbę wizyt ambulatoryjnych dla produktu leczniczego Acarizax® wyznaczono na poziomie dwóch w skali roku oraz dodatkowo jedna wizyta związana z rozpoczęciem leczenia w pierwszym roku terapii. W analizie CUA przyjęto, że leczenie objawowe również powinno być kontrolowane przez lekarza specjalistę z częstością wizyt zbliżoną do leczenia SLIT. Jedyny koszt różnicujący stanowi zatem jedna wizyta związana z rozpoczęciem leczenia w pierwszym roku terapii – takie podejście przyjęto w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości przyjęto warianty skrajne, tj. w grupie Acarizax 3 wizyty w I roku i 2 wizyty w kolejnych latach oraz brak wizyt w grupie leczenia objawowego, jak również 0 wizyt w obu grupach.

5.2.2 Skuteczność kliniczna

W modelu skuteczność leczenia jest zaadresowana w postaci parametru jakości życia w trakcie stosowania produktu leczniczego Acarizax® albo leczenia objawowego na podstawie badania MATIC (dane Wnioskodawcy), które jest jedynym zidentyfikowanym, ale jednocześnie dużym i wysokiej jakości badaniem RCT dotyczącym analizowanej populacji chorych. To podejście analityczne wydaje się zatem być najbardziej odpowiednie i obciążone najmniejszymi błędami.

Szczegółowe dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono w ramach analizy klinicznej (Analiza kliniczna). Podsumowanie skuteczności produktu Acarizax® (+leczenie objawowe) vs PLA (+leczenie objawowe) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 16. Podsumowanie wyników skuteczności 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u dzieci w wieku 5-11 lat z AR wywołanym przez HDM (Schuster 2024).

Punkt końcowy	Wyniki
Pierwszorzędowy punkt końcowy	
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w AR (TCRS)	• W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w AR (TCRS) w porównaniu do grupy PLA po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-1,0 pkt [95%CI: -1,4; -0,5], -22% [95% CI: -31,1; -12,0], p<0,0001).
Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe	
Średnie nasilenie objawów AR (DSS)	• W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa w porównaniu do grupy placebo po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-0,4 pkt [95%CI: -0,6; -0,2], -22,2% [95% CI: -30,8; -12,8] p<0,0001). • Po 1 roku leczenia istotnie statystycznie większą redukcję w grupie 12 SQ-HDM w porównaniu do PLA obserwowano w przypadku każdego ocenianego objawu, tj. kataru (-24,4%), zatkanego nosa (-22,2%), świądu nosa (-28,3%) i kichania (-23,3%).

Punkt końcowy	Wyniki
Średnie zużycie leków w AR (DMS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa w porównaniu do placebo po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-0,5 [95%CI: -0,8; -0,2, -25,3 [95% CI: -38,3; -10,5], p=0,0016).
Średnie nasilenie objawów i zużycie leków w ARC (TCS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek w porównaniu do PLA po 8 i 16 tyg. oraz po 1 roku leczenia (MD=-1,1 [95%CI: -1,7; -0,6], p<0,0001).
Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe	
Średnie nasilenie objawów ARC (DSS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT raportowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,5 [95% CI: -0,7; -0,3], p<0,001).
Średnie zużycie leków w ARC (DMS)	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek w porównaniu do PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,6 [95% CI: -1,0; -0,2], p=0,0018).
Jakość życia wg kwestionariusza PRQLQ	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg kwestionariusza PRQLQ w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia ogółem (MD=-0,2 [95%CI: -0,2; -0,1], p<0,0001) oraz w każdej analizowanej domenie: objawy ze strony nosa (-18,6%), objawy ze strony oczu (-19,3%), inne objawy (-13,8%), ograniczenie aktywności (-18,5%), problemy praktyczne (-15,3%).
Średnie nasilenie objawów astmy	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów astmy w porównaniu do grupy PLA (MD=-0,1 pkt [95% CI: -0,2; -0,0], p=0,002). Redukcja względna wyniosła -27,8% [95% CI: -46,5; -3,9].
Odsetek dni bez użycia SABA	W grupie 12 SQ-HDM SLIT nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku dni bez użycia SABA (w ciągu ostatnich 8 tygodni okresu leczenia) w porównaniu do grupy PLA (OR=1,8 [95% CI: 1,0; 3,3], p=0,0527).
Liczba inhalacji SABA w tygodniu	Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 12 SQ-HDM SLIT i PLA pod względem liczby inhalacji SABA w tygodniu (MD=-0,4 [95%CI: -1,0; 0,1], -29,6% [95% CI: -57,4; 10,8], p=ns).
Odsetek nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA*	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek wybudzeń wymagających użycia SABA (w ciągu ostatnich 8 tygodni okresu leczenia) w porównaniu do grupy PLA (OR=0,6 [95% CI: 0,4; 1,0], p=0,028).
Odsetek dni z łagodnymi objawami AR	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie większy odsetek dni z łagodnymi objawami AR w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (OR=1,8 [95%CI: 1,3; 2,5], p=0,0008).
Odsetek dni z zaostrzeniem AR	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejszy odsetek dni z zaostrzeniem AR w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (OR=0,6 [95%CI: 0,4; 0,7], p<0,0001).
CSMS w AR	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w AR w skali CSMS według EAACI w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,2 pkt [95%CI: -0,3; -0,1], p<0,0001).
CSMS w ARC	W grupie 12 SQ-HDM SLIT obserwowano istotnie statystycznie

Punkt końcowy	Wyniki
	mniejsze średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznych w ARC w skali CSMS według EAACI w porównaniu do grupy PLA po 1 roku leczenia (MD=-0,2 pkt [95%CI: -0,3; -0,1], p<0,0001).
Parametry immunologiczne	
Stężenie IgE	W badaniu MATIC obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost stężenia swoistych IgE (<i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i>) oraz całkowitego stężenia IgE w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do PLA po 52-57 tygodniach leczenia (odpowiednio MD=0,20 [95% CI: 0,15; 0,25], p<0,00001 i MD=0,30 [95% CI: 0,25; 0,35], p<0,00001 oraz MD=0,20 [95% CI: 0,15; 0,25], p<0,00001).
Stężenie IgG4	W badaniu MATIC obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost stężenia swoistych IgG4 (<i>D. pteronyssinus</i> i <i>D. farinae</i>) w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA po 52-57 tygodniach leczenia (odpowiednio MD=0,60 [95% CI: 0,54; 0,66], p<0,00001 i MD=0,70 [95% CI: 0,63; 0,77], p<0,00001).
Stężenie IgE-BF	W badaniu MATIC obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost stężenia czynników blokujących IgE (IgE-BF) w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA po 52-57 tygodniach leczenia (MD=0,40 [95% CI: 0,34; 0,46], p<0,00001).

AR - alergiczny nieżyt nosa; ARC - alergiczny nieżyt nosa i alergiczne zapalenie spojówek; IgE - immunoglobulina E; IgG₄ - immunoglobulina G₄; PRQLQ - kwestionariusz jakości życia w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek u dzieci (*Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*); * eksploracyjny punkt końcowy.

Podsumowanie

Przeprowadzone analizy wykazały istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa (istotną przewagę wykazano również w przypadku osobnej analizy każdego objawu, tj. kataru, zatkanego nosa, świądu nosa i kichania) oraz zapalenia spojówek. Dodatkowo, wykazano mniejsze zużycie leków przeciwalergicznych, większą częstość występowania dni z łagodnymi objawami AR, mniejszy odsetek dni z zaostrzeniem AR, co przełożyło się na istotną poprawę jakości życia chorych według kwestionariusza PRQLQ (istotną przewagę wykazano również w przypadku osobnej analizy każdej domeny kwestionariusza PRQLQ dotyczącej oceny objawów ze strony nosa, objawów ze strony oczu, innych objawów, ograniczenia aktywności i problemów praktycznych) w grupie 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu do grupy PLA. Analizy przeprowadzone w podgrupach w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego wykazały istotne statystycznie przewagi 12 SQ-HDM SLIT zarówno u pacjentów z astmą, jak i bez astmy (analiza predefiniowana) oraz u pacjentów z monosensytyzacją i polisensytyzacją (analiza *post-hoc*), przy czym numerycznie większy efekt widoczny był u pacjentów bardziej obciążonych, tj. z astmą i polisensytyzacją.

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, różnica względna pomiędzy terapiami była wyższa niż 22% na korzyść 12 SQ-HDM SLIT, a więc była istotna klinicznie biorąc pod uwagę minimalną istotną klinicznie różnicę względną dla immunoterapii alergenowej w porównaniu do placebo równą 20% zaproponowaną przez *the World Allergy Organization* (WAO) (WAO 2009). Podobnie, zgodnie z określonymi w protokole zaleceniami FDA dotyczącymi względnej różnicy pomiędzy terapiami wynoszącej ≥15% (dolna granica

przedziału ufnosci $\geq 10\%$) dla pierwszorzędowego punktu końcowego, istotność kliniczna w badaniu MATIC została osiągnięta (Schuster 2024). Pierwszy istotny statystycznie efekt raportowano już po 8 tygodniach terapii, który sukcesywnie rósł w miarę upływu czasu aż do zakończenia badania.

W subpopulacji pacjentów z astmą obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów astmy, co przełożyło się m.in. na zwiększenie odsetka dni bez użycia SABA oraz zmniejszenie liczby inhalacji SABA w tygodniu i odsetka nocnych wybudzeń wymagających użycia SABA, co ma szczególne znaczenie w ocenie ekonomicznych konsekwencji astmy, gdyż leczenie zaostrzeń jest istotnym czynnikiem wpływającym na koszty terapii pacjentów z astmą. Należy przy tym pamiętać, że celem badania nie było wykazanie skuteczności 12 SQ-HDM SLIT w astmie, wyjściowe nasilenie objawów astmy i zużycie leków nie było znaczne, ponieważ większość chorych miała astmę łagodną lub sezonową, tym bardziej uzyskanie przewag w tej subpopulacji chorych pokazuje skuteczność leku, zwłaszcza że analizy przeprowadzono na niemal 3-krotnie mniejszej liczbie pacjentów w porównaniu do liczebności populacji całkowitej z badania.

Pod wpływem stosowania 12 SQ-HDM SLIT, w badaniu obserwowano istotne zwiększenie stężenia przeciwciał IgE i IgG₄ oraz czynników blokujących IgE we krwi, co może stanowić dobrą prognozę utrzymywania się odpowiedzi na leczenie po zakończeniu badania oraz leczenia.

We włączonych do analizy badaniach immunoterapia podjęzykowa stosowana było jako *add-on* do leczenia objawowego i wiązała się z uzyskiwaniem dodatkowych korzyści zdrowotnych, których osiągnięcie za pomocą optymalnej farmakoterapii jest niemożliwe.

5.2.3 Analizowane koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty bezpośrednie:

- koszt produktu leczniczego Acarizax® (patrz rozdz. 5.1.2.1),
- koszt leczenia objawowego (w szczególności refundowanych produktów leczniczych wykorzystywanych w leczeniu objawowym),
- koszty wizyt.

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

5.2.3.1 Koszty leczenia

Koszty leczenia preparatem Acarizax® przyjęto zgodnie z rozdz. 5.1.2.1.

W obliczeniach kosztów leczenia objawowego uwzględniono produkty stosowane w leczeniu objawowym ARC i astmy, których zużycie uwzględniono w badaniu MATIC (Schuster 2024).

W przypadku produktów refundowanych skorzystano z aktualnej listy refundacyjnej MZ (Obwieszczenie MZ) przyjmując średni, ważony udziałem w rynku koszt na podstawie najnowszego Raportu refundacyjnego za okres styczeń-listopad 2024 r., przy czym niemal wszystkie leki objawowe (z wyjątkiem olopatadyny) stosowane w badaniu MATIC są wydawane dzieciom bezpłatnie w ramach katalogu D1 (Obwieszczenie MZ), w związku z

czym w analizie podstawowej koszt dla NFZ w przypadku tych leków jest równy kosztom oszacowanym z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie zasad finansowania zgodnie z katalogiem A1 Obwieszczenia MZ.

W przypadku leków nierefundowanych w Polsce (olopatadyna) wykorzystano dane przedstawione w serwisie Medycyna Praktyczna (Indeks leków MP), przyjmując średnią arytmetyczną.

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

Tab. 17. Koszty leczenia w modelu CUA - analiza podstawowa (katalog D1).

Substancja	Jednostka	Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ+ pacjent, PLN	Źródło kosztu
Acarizax, tabl. podjęzykowe	tabletki	13,29 (bez RSS)	13,29 (bez RSS)	Obwieszczenie MZ
Desloratadyna, roztwór doustny 0,5 mg/ml	ml	0,13	0,13	Obwieszczenie MZ
Loratadyna, tabletki 10 mg	tabletki	0,53	0,53	Obwieszczenie MZ
Olopatadyna, krople do oczu, 1 mg/ml	kropla (100 kropel=5 ml)	0,00	0,35	Indeks Leków MP
Mometazon, aerozol donosowy, 50 µg/dawka	dawka (podanie)	0,11	0,11	Obwieszczenie MZ
Buventol Easyhaler, 100 µg/dawka (SABA)	dawka (podanie)	0,14	0,14	Obwieszczenie MZ
Koszt wizyty u lekarza POZ	wizyta	0,00	0,00	NFZ

SABA - krótko działające B2-mimetyki (ang. *short acting beta agonists*).

Tab. 18. Koszty leczenia w modelu CUA - analiza wrażliwości (katalog A1).

Substancja	Jednostka	Koszt NFZ, PLN	Koszt NFZ+pacjent, PLN	Źródło kosztu
Acarizax, tabl. podjęzykowe	tabletki	3,16 (RSS) 7,16 (bez RSS)	9,29 (z RSS) 13,29 (bez RSS)	Obwieszczenie MZ
Desloratadyna, roztwór doustny 0,5 mg/ml	ml	0,08	0,13	Obwieszczenie MZ
Loratadyna, tabletki 10 mg	tabletki	0,33	0,53	Obwieszczenie MZ
Olopatadyna, krople do oczu, 1 mg/ml	kropla (100 kropel=5 ml)	0,00	0,35	Indeks Leków MP
Mometazon, aerozol donosowy, 50 µg/dawka	dawka (podanie)	0,05	0,11	Obwieszczenie MZ
Buventol Easyhaler, 100 µg/dawka (SABA)	dawka (podanie)	0,05	0,14	Obwieszczenie MZ
Koszt wizyty u lekarza POZ	wizyta	0,00	0,00	NFZ

SABA - krótko działające β_2 -mimetyki (ang. *short acting beta agonists*).

Zużycie zasobów, tj. leków i wizyt przyjęto zgodnie z badaniem MATIC - patrz tabela poniżej.

Tab. 19. Zużycie zasobów w modelu CUA – badanie MATIC (Schuster 2024).

Parametr	Jednostka	Acarizax®			Leczenie objawowe		
		AR	AR+AA	Łącznie	AR	AR+AA	Łącznie
Acarizax, tabl. podjęzykowe	tabletki	■	■	■	■	■	■
Desloratadyna, roztwór doustny 0,5 mg/ml	ml	■	■	■	■	■	■
Loratadyna, tabletki 10 mg	tabletki	■	■	■	■	■	■
Olopatadyna, krople do oczu, 1 mg/ml	kropla (100 kropel=5 ml)	■	■	■	■	■	■
Mometazon, aerozol donosowy, 50 µg/dawka	dawka (podanie)	■	■	■	■	■	■
Buventol Easyhaler, 100 µg/dawka (SABA)	dawka (podanie)	■	■	■	■	■	■
Wizyta u lekarza POZ	wizyta	■	■	■	■	■	■

Należy zauważyć, że bez względu na koszty preparatów przyjęte w analizie w ramach leczenia objawowego, biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność produktu leczniczego Acarizax® w zakresie zmniejszenia zużycia leków przeciwalergicznym w badaniu MATIC, koszty leczenia objawowego w grupie Acarizax® będą niższe niż w grupie komparatora.

5.2.3.2 Koszty wizyt

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

- koszt wizyt dla Acarizax jak w CMA, tj. na poziomie dwóch w skali roku oraz dodatkowo jedna wizyta związana z rozpoczęciem leczenia w pierwszym roku terapii, zakładając brak wizyt u specjalisty dla leczenia objawowego;
- brak kosztu wizyt dla Acarizax zakładając, że koszt wizyt ambulatoryjnych w analizie CUA nie jest kosztem różnicującym, analogicznie jak w Zleceniu nr 108/2020.

Przyjęto, że koszt jednej wizyty wynosi 77,35 PLN (patrz rozdz. 5.1.2.3).

Pominięto koszty wizyt u lekarza pierwszego kontaktu, jako niegenerujące dodatkowych kosztów (stawka kapitacyjna niezależna od liczby wizyt).

Tab. 20. Liczba wizyt specjalistycznych różnicujących produkt Acarizax od leczenia objawowego przyjęta w analizie CUA.*

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

* opis w tekście nad tabelą.

5.2.4 Użyteczności

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

Źródłem użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu CUA jest badanie MATIC (Schuster 2024) przeprowadzone w populacji dzieci w wieku 5-11 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego, w którym wykorzystano skalę EQ-5D (kwestionariusz do oceny jakości życia).

W badaniu MATIC wyjściowe wartości użyteczności pacjentów z alergicznym nieżytem nosa w obu badanych grupach nie różniły się w sposób istotny od siebie. W związku z tym, w modelu wykorzystano wartości użyteczności oszacowane na koniec okresu obserwacji: odpowiednio [] dla produktu leczniczego Acarizax® oraz [] dla leczenia objawowego.

W celu identyfikacji opublikowanych analiz dotyczących użyteczności stanów zdrowia po zastosowaniu SLIT i leczenia objawowego u dzieci z AR przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazach MEDLINE (PubMed), Embase i *The Cochrane Library*. Szczegółowy opis przeglądu systematycznego użyteczności przedstawiono w rozdz. 11.2.

W ramach przeglądu zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną Green 2017, w której wykorzystano wartości użyteczności pochodzące z badania MERIT (dorośli z AR). Wartości użyteczności w badaniu MERIT po roku leczenia wynosiły odpowiednio 0,926 dla pacjentów leczonych SQ-HDM SLIT oraz 0,915 w grupie pacjentów otrzymujących farmakoterapię (leczenie objawowe). Ze względu na duży odsetek pacjentów w pełnym zdrowiu, użyto analizy regresji do skorygowania wyników. Uzyskano wartości użyteczności 0,919 dla SQ-HDM SLIT oraz 0,898 dla farmakoterapii, które wykorzystano w analizach dla Acarizaxu w populacji młodzieży i dorosłych (patrz Zlecenie nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024) i które testowano w niniejszej analizie ekonomicznej w ramach analizy wrażliwości.

W modelu uwzględniono długotrwały pozytywny wpływ stosowania immunoterapii podjęzykowej na jakość życia chorych i przyjęto 5% wzrost użyteczności w trakcie trwania leczenia (2 i 3 rok), brak zmian użyteczności po zakończeniu leczenia (4 i 5 rok) oraz brak zmian użyteczności w grupie pacjentów stosujących tylko leczenie objawowe zgodnie z założeniami w publikacji Green 2017. Założenia te opierają się na wcześniej udowodnionym

dla AIT działaniu modyfikującym przebieg choroby (Burks 2013, Bousquet 2001, Marogna 2010, Jacobsen 2007).

Przyjęte wartości zmiany użyteczności dla analizowanych interwencji w czasie trwania leczenia lub po jego zakończeniu są zgodne z wartościami przyjętymi w poprzednich analizach (patrz Zlecenie nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024).

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

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

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

W wariacie analize wrażliwości uwzględniającym dłuższy horyzont czasowy założono 5% spadek użyteczności dla produktu leczniczego Acarizax® i dla leczenia objawowego po 5 latach leczenia zgodnie z publikacją Hahn-Pedersen 2016.

Podsumowanie przyjętych założeń przedstawia poniższa tabela.

Tab. 21. Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w modelach ekonomicznych.

Parametr	Model dla AR	Źródło
Leczenie produktem Acarizax®	■ (SA: 0,919)	Badanie MATIC - Schuster 2024 (SA: badanie MERIT - Demoly 2016)
Leczenie objawowe	■ (SA: 0,898)	
Roczny wskaźnik spadku użyteczności (2 i 3 rok)	-5% dla Acarizax (SA -7,5% i -2,5%) i 0% dla l. objawowego	Green 2017
Roczny wskaźnik spadku użyteczności po zakończeniu terapii (w 2 pierwszych latach)*	0% dla Acarizax i 0% dla l. objawowego	

* w kolejnych latach (tj. od 6-go roku analizy - dotyczy dłuższego horyzontu czasowego niż przyjęty w analizie podstawowej) 5% dla Acarizax i l. objawowego, jak w Hahn-Pedersen 2016.

Średni wskaźnik użyteczności wśród pacjentów leczonych jest daną skumulowaną, która w sposób kompletny adresuje skuteczność zastosowanego leczenia - odpowiada parametrowi skuteczności. Wartości przyjęte z badań klinicznych uwzględniają już ewentualne przerywanie leczenia czy zmiany dawkowania. Niemniej, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości, pokazano wyniki dla wariantu adresującego kwestię uwagi w Analizie Weryfikacyjnej z 2020 r. dotyczącej analizy kosztów-użyteczności, wg której część chorych powinna przerwać leczenie produktem leczniczym Acarizax® po pierwszym roku. Przyjęto arbitralnie, że wartość ta wynosić będzie 20%, tj. tyle co odsetek osób nie wykazujących *compliance* (patrz rozdz. 5.1.4). Przyjęto zatem, że po roku 20% chorych zmieni leczenie na leczenie komparatorem wraz z zastosowaniem kosztów i użyteczności komparatora od 2-go roku analizy. W analizie podstawowej brak jest przerywania leczenia (przyjęto 100% *compliance*) analogicznie jak w opublikowanej analizie ekonomicznej Green 2017 oraz wcześniejszych wnioskach dla produktu Acarizax®.

5.2.5 Współczynnik *compliance*

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

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

Tab. 22. *Compliance* w zależności od wariantu analizy.

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

5.2.6 Dyskontowanie

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

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

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

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

Tab. 23. Roczna stopa dyskontowa w zależności od wariantu analizy.

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

5.2.7 Dane wejściowe do modelu CUA w analizie podstawowej

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

Tab. 24. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CUA

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
	NFZ	NFZ+pacjent
Parametry kosztowe		
Koszt produktu leczniczego Acarizax® (SLIT)	██████████ bez RSS: 398,69	██████████ bez RSS: 398,69
Koszty leczenia objawowego	patrz rozdz. 5.2.3.1	
Koszty wizyt u alergologa	77,35 PLN/wizyta	
Użyteczności stanów zdrowia		
Produkt leczniczy Acarizax®	██████	
Leczenie objawowe	██████	
Roczny wskaźnik wzrostu użyteczności (2 i 3 rok AIT/lec. obj.)	5% dla Acarizax® / 0% dla leczenia objawowego	
Roczny wskaźnik wzrostu użyteczności po zakończeniu terapii (pierwsze 2 lata)	0% dla Acarizax® / 0% dla leczenia objawowego	
Pozostałe parametry		
Czas trwania AIT	3 lata (później tylko leczenie objawowe)	
Stopa dyskontowa	Koszty 5% / Efekty zdrowotne 3,5%	
Horyzont czasowy	5 lat	
Próg opłacalności	217 641 PLN/QALY (patrz rozdz. 5.2.9)	

5.2.8 Analiza wrażliwości

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

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

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

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

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

Tab. 25. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza kosztów-użyteczności.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	Horyzont czasowy analizy	5-letni	3-letni	4
SA 2			9-letni	

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 3	Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych	5% i 3,5% (AOTMiT 2016)	0% i 0% (AOTMiT 2016)	5.2.5
SA 4	Przerywanie leczenia w związku z brakiem skuteczności	brak (założenie jak w opublikowanych modelach ekonomicznych)	20% przerywa leczenie produktem Acarizax® po roku (założenie arbitralne)	5.2.4
SA 5	<i>Compliance</i>	Poziom <i>compliance</i> 100% dla produktu Acarizax® (założenie konserwatywne)	Poziom <i>compliance</i> 80% dla produktu Acarizax® wg publikacji Rønborg 2016a	5.2.5
SA 6	Koszt Acarizax	Katalog D1	Katalog A1	5.2.3.1
SA 7	Koszt leczenia objawowego	Zgodnie z obecnymi cenami	Zmniejszone o 10% (zał. arbitralne)	5.2.3.1
SA 8			Zwiększone o 10% (zał. arbitralne)	5.2.3.1
SA 9	Liczba wizyt ambulatoryjnych dla produktu Acarizax®	1 w I roku, 0 w kolejnych latach	3 w I roku i 2 w II i III	5.2.3.2
SA 10			0	5.2.3.2
SA 11	Wzrost użyteczności w grupie Acarizax®	5% wzrost użyteczności	Mniejszy wzrost użyteczności (2,5%)	5.2.4
SA 12			Większy wzrost użyteczności (7,5%)	5.2.4
SA 13	Użyteczność	Acarizax: █████ l. objawowe: █████	Acarizax: 0,919 l. objawowe: 0,898	5.2.4

5.2.9 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ), w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną produktu leczniczego Acarizax® oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **217 641 PLN/QALY** (Obwieszczenie GUS). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy, tj. analizy podstawowej i wariantów analizy wrażliwości.

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

5.2.10 Walidacja modelu

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

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

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 5.3.

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań pozwalających na porównanie ich wyników z wynikami modelu, przy czym należy zauważyć, iż model został skonstruowany w oparciu o duże, wysokiej jakości randomizowane badanie kliniczne MATIC, w którym analizowana populacja w pełni odpowiadała wnioskowanemu wskazaniu.

5.3 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 11.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-konsekwencji lub analiz minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa ± zapalenia spojówek ± astmy wywołanymi przez roztocze kurzu domowego w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem tj. preparatem Novo-Helisen Depot® (komparator główny) lub leczeniem objawowym (komparator dodatkowy),
 - nie zastosowano kryterium wiekowego uwzględniającego dzieci w wieku 5-11 lat ze względu na spodziewany brak analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji pediatrycznej;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-konsekwencji lub analizy minimalizacji kosztów dla produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa ± zapalenia spojówek ± astmy wywołanymi przez roztocze kurzu domowego w porównaniu ze zdefiniowanymi komparatorami,
- wszyscy pacjenci z astmą,
- publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 6 lutego 2025 r. zidentyfikowano 14 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami włączenia do przeglądu i wykluczenia z niego. Finalnie do przeglądu włączono 4 publikacje pełnotekstowe i 8 abstraktów konferencyjnych (patrz. 11.1).

Zgodnie z wynikami włączonych prac HDM SLIT (w tym Acarizax®) dodany do leczenia objawowego jest terapią **kosztowo-efektywną** w porównaniu z leczeniem objawowym w leczeniu utrzymującego się umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym i utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy (Niemcy, Słowacja, Czechy i Polska) oraz z **oszczędnościami** względem stosowania HDM SCIT (Szwecja, Kanada, Dania, Polska). W poniższej tabeli zestawiono założenia, wyniki i wnioski uwzględnionych analiz ekonomicznych (w przypadku opisu 2 modeli, tj. w populacji chorych z AR i AA w ramach jednej publikacji, w poniższej tabeli przedstawiono wyłącznie wyniki u chorych z AR, z wyjątkiem Björstad 2017, gdzie przedstawiono łączne wyniki dla pacjentów z AR ± astma oraz astma + AR).

Tab. 26. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Analizy minimalizacji kosztów - publikacje pełnotekstowe			
Björstad 2017	Analiza minimalizacji kosztów	- porównanie SQ HDM SLIT (Acarizax®) z SQ HDM SCIT (Alutard SQ®) w populacji chorych z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa ± astma lub chorych z astmą z łagodnym do ciężkiego AR spowodowanymi kurzem domowym, utrzymującymi się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Szwecji; - czas stosowania leczenia: 3 lata; - uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (koszty zakupu leków i wizyt), koszty dojazdów, koszty utraty produktywności i koszty wczesnego przerwania leczenia; - perspektywa społeczna; - dyskontowanie: 3%.	<u>Koszty bezpośrednie medyczne:</u> - SQ HDM SLIT: 4 402 €; - SQ HDM SCIT: 9 781 €; - SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: -5 380 €; <u>Koszty łącznie (p. społeczna):</u> - SQ HDM SLIT: 5 129 €; - SQ HDM SCIT: 11 933 €; - SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: -6 804 €; Stosowanie SQ HDM SLIT jest związane z oszczędnościami względem stosowania SQ HDM SCIT w Szwecji.
Ellis 2019	Analiza minimalizacji kosztów*	- porównanie SQ HDM SLIT (Acarizax®) z SQ HDM SCIT (nie określono) w populacji chorych w wieku 18-65 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa z towarzyszącym zapaleniem spojówek lub bez, spowodowanymi kurzem domowym, potwierdzonym za pomocą punktowych testów skórnych i/lub stężenia IgE w Kanadzie; - czas stosowania leczenia: 3 lata; - uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne (koszty leków oraz wizyt u lekarza i pielęgniarki) i koszty pośrednie (koszty dojazdu i koszty nieobecności w pracy); - dyskontowanie: 1,5%.	<u>Bezpośrednie koszty medyczne (Ontario/Quebec):</u> - SQ HDM SLIT: 4 732/4 829 CAD; - SQ HDM SCIT: 3 435/2 988 CAD; - SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: 1 298/1 841 CAD; <u>Koszty łącznie (Ontario/Quebec):</u> - SQ HDM SLIT: 4 913/5 002 CAD; - SQ HDM SCIT: 6 746/5 771 CAD; - SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: -1 833/-769 CAD; Stosowanie SQ HDM SLIT jest związane z oszczędnościami względem stosowania SQ HDM SCIT w Kanadzie z perspektywy społecznej.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Rønborg 2016a	Analiza minimalizacji kosztów*	- porównanie SQ HDM SLIT (Acarizax®) z SQ HDM SCIT (Alutard SQ®) w populacji chorych z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Danii; - czas stosowania leczenia: 3 lata SLIT, 3-5 lat SCIT (80% chorych 3 lata, 20% chorych 5 lat); <i>compliance</i>: 80% dla SQ HDM SLIT a dla SQ HDM SCIT 100% w fazie zwiększania dawki i 90% w fazie podtrzymywania dawki; - uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, koszty utraty produktywności i koszty dojazdów, z perspektywy płatnika publicznego i chorego; - dyskontowanie: 3% dla kosztów.	<u>Koszty bezpośrednie:</u> - SQ HDM SLIT: 3 094 €; - SQ HDM SCIT: 3 799 €; - SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: - 705 €; <u>Koszty bezpośrednie i pośrednie:</u> - SQ HDM SLIT: 3 697 €; - SQ HDM SCIT: 6 717 €; - SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: -3 020 €; Stosowanie SQ HDM SLIT jest związane z oszczędnościami względem stosowania SQ HDM SCIT w Danii.
Analizy minimalizacji kosztów - abstrakty konferencyjne			
Ellis 2019a	Analiza minimalizacji kosztów*	- porównanie SQ HDM SLIT z SQ HDM SCIT w populacji chorych z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Kanadzie (Ontario); - horyzont analizy: 3 lata; <i>compliance</i>: bd; - uwzględniono koszty leków, koszty wizyt u lekarza, inne koszty pacjenta (perspektywa społeczna); - dyskontowanie: 1,5% dla kosztów.	<u>Koszty pośrednie:</u> - SQ HDM SLIT: 5 048 CAD; - SQ HDM SCIT: 7 420 CAD; - SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: -2372 CAD. Stosowanie SQ HDM SLIT jest związane z oszczędnościami względem stosowania SQ HDM SCIT w Kanadzie (Ontario).
Gangon 2019	Analiza minimalizacji kosztów*	- porównanie SQ HDM SLIT z SQ HDM SCIT w populacji chorych z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Kanadzie (Quebec); - horyzont analizy: 3 lata; <i>compliance</i>: bd; - uwzględniono koszty leków, koszty wizyt u lekarza, inne koszty pacjenta (perspektywa społeczna); - dyskontowanie: 1,5% dla kosztów.	<u>Koszty pośrednie:</u> - SQ HDM SLIT: 5 075 CAD; - SQ HDM SCIT: 5 830 CAD; - SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: -755 CAD. Stosowanie SQ HDM SLIT jest związane z oszczędnościami względem stosowania SQ HDM SCIT w Kanadzie (Quebec).

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Obrzut 2018a	Analiza minimalizacji kosztów*	- porównanie SQ HDM SLIT z SQ HDM SCIT w populacji chorych z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Polsce; - horyzont czasowy: 5 lat; - czas stosowania leczenia: bd; - compliance: bd (czyli najprawdopodobniej 100%); - uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne i koszty dojazdów, z perspektywy płatnika publicznego i chorego (koszt utraty produktywności z perspektywy społecznej w analizie wrażliwości); - dyskontowanie: bd.	<u>Koszty z perspektywy NFZ:</u> - SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: - 848 PLN; <u>Koszty z perspektywy społecznej:</u> - SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: - 1 240 €; Stosowanie SQ HDM SLIT jest związane z oszczędnościami względem stosowania SQ HDM SCIT w Polsce.
Rønborg 2016b	Analiza minimalizacji kosztów*	- porównanie SQ HDM SLIT z SQ HDM SCIT (Alutard SQ®) w populacji chorych z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Danii; - czas stosowania leczenia: 3 lata SLIT, 3-5 lat SCIT; - compliance: bd; - uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, koszty utraty produktywności i koszty dojazdów, z perspektywy płatnika publicznego i chorego; - dyskontowanie: 3% dla kosztów.	<u>Koszty bezpośrednie:</u> - SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: -1105 €; <u>Koszty bezpośrednie i pośrednie:</u> - SQ HDM SLIT vs SQ HDM SCIT: -3 382 €; Stosowanie SQ HDM SLIT jest związane z oszczędnościami względem stosowania SQ HDM SCIT w Danii.
Analizy kosztów użyteczności – publikacje pełnotekstowe			
Green 2017	Analiza kosztów-użyteczności*	- porównanie SQ HDM SLIT z placebo (dodanymi do leczenia objawowego) w populacji chorych z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Niemczech; - struktura modelu: model drzewa decyzyjnego; - charakterystyka pacjentów na podstawie badania MT-06; - wartości użyteczności na podstawie skorygowanych wyników badania MT-06; - uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika	<u>Koszty:</u> - SQ HDM SLIT: 3 598 €; - PLA: 1 301 €; - SQ HDM SLIT vs PLA: 2 276 €; <u>QALY:</u> - SQ HDM SLIT: 6,96; - PLA: 6,65; - SQ HDM SLIT vs PLA: 0,31; <u>ICUR:</u> - SQ HDM SLIT vs PLA 7 519

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		publicznego (koszty pośrednie [absenteizm] w analizie scenariuszowej); • zużycie zasobów na podstawie badania MT-06; • okres stosowania SQ HDM SLIT: 3 lata; • <i>compliance</i>: bd (czyli najprawdopodobniej 100%); • horyzont czasowy 9 lat; • dyskontowanie na poziomie 3% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	€/QALY. SQ HDM SLIT dodane do leczenia objawowego jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z placebo dodanym do leczenia objawowego w leczeniu utrzymującego się umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Niemczech. W wariancie uwzględniającym koszty pośrednie SQ HDM SLIT jest terapią dominującą względem PLA.
Analizy kosztów użyteczności - abstrakty konferencyjne			
Babela 2016	Analiza kosztów-użyteczności*	• porównanie SQ HDM SLIT (Acarizax®) z placebo (dodanymi do leczenia objawowego) w populacji chorych z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Słowacji; • struktura modelu: model drzewa decyzyjnego; • charakterystyka pacjentów na podstawie badania MT-06; • wartości użyteczności na podstawie skorygowanych wyników badania MT-06; • założono utrzymywanie się efektów uzyskanych w badaniu MT-06 przez 5 lat; • zużycie zasobów na podstawie badania MT-06; • koszty: bd (prawdopodobnie bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika publicznego); • okres stosowania SQ HDM SLIT: bd (prawdopodobnie 3 lata); • <i>compliance</i>: bd (czyli najprawdopodobniej 100%); • horyzont czasowy: 5 lat; • dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	ICUR: • SQ HDM SLIT vs PLA: 9 969 €/QALY, przy progu 20 592 €/QALY SQ HDM SLIT dodane do leczenia objawowego jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z placebo dodanym do leczenia objawowego w leczeniu utrzymującego się umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Słowacji.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Kleine-Tebbe 2016	Analiza kosztów- użyteczności*	- porównanie SQ HDM SLIT (Acarizax®) z placebo (dodanymi do leczenia objawowego) w populacji chorych z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Niemczech; - struktura modelu: model drzewa decyzyjnego; - charakterystyka pacjentów na podstawie badania MT-06; - wartości użyteczności na podstawie skorygowanych wyników badania MT-06; - zużycie zasobów na podstawie badania MT-06; - koszty: bd (prawdopodobnie bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika publicznego); - okres stosowania SQ HDM SLIT: bd (prawdopodobnie 3 lata); <i>compliance</i>: bd (czyli najprawdopodobniej 100%); - horyzont czasowy: 9 lat; - dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	<u>ICUR</u>: SQ HDM SLIT vs PLA: <15 000 €/QALY SQ HDM SLIT dodane do leczenia objawowego jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z placebo dodanym do leczenia objawowego w leczeniu utrzymującego się umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Niemczech.
Mazalova 2016	Analiza kosztów- użyteczności*	- porównanie SQ HDM SLIT (Acarizax®) z placebo (dodanymi do leczenia objawowego) w populacji chorych z utrzymującym się umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Czechach; - struktura modelu: model drzewa decyzyjnego; - charakterystyka pacjentów na podstawie badania MT-06; - wartości użyteczności na podstawie skorygowanych wyników badania MT-06; - założono utrzymywanie się efektów uzyskanych w badaniu MT-06 przez 5 lat; - zużycie zasobów na podstawie badania MT-06; - koszty: bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika publicznego; - okres stosowania SQ HDM SLIT: 3 lata; <i>compliance</i>: bd (czyli najprawdopodobniej 100%);	<u>Koszty</u>: - SQ HDM SLIT: 95 953 CZK; - PLA: 4 296 CZK; - SQ HDM SLIT vs PLA: 91 657 CZK; <u>QALY</u>: - SQ HDM SLIT: 4,33; - PLA: 4,19; - SQ HDM SLIT vs PLA: 0,14; <u>ICUR</u>: - SQ HDM SLIT vs PLA: 0,68 mln CZK, przy progu 1,27 mln CZK SQ HDM SLIT dodane do leczenia objawowego jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z placebo dodanym do leczenia objawowego w leczeniu utrzymującego się

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		- horyzont czasowy: 5 lat; - dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy w Czechach.
Obrzut 2018b	Analiza kosztów-użyteczności*	- porównanie SQ HDM SLIT z placebo (dodanymi do leczenia objawowego) w populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym z lub bez astmą alergiczną, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów w Polsce; - struktura modelu: model drzewa decyzyjnego; - wartości użyteczności na podstawie wyników badań MT-04 i MT-06 (odpowiednio dla populacji z astmą alergiczną i bez) - brak podanych wartości liczbowych; - uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego i chorego); - zużycie zasobów na podstawie badań MT-04 i MT-06 (odpowiednio dla populacji z astmą alergiczną i bez); - okres stosowania SQ HDM SLIT: brak danych; <i>compliance</i>: bd (czyli najprawdopodobniej 100%); - horyzont czasowy 5 lat; - dyskontowanie: brak danych.	<u>ICUR - NFZ:</u> - Z astmą alergiczną: SQ HDM SLIT vs PLA 21 050 PLN/QALY; - Bez astmy alergiczej; SQ HDM SLIT vs PLA 20 960 PLN/QALY; <u>ICUR - wspólna (NFZ i chorego):</u> - Z astmą alergiczną: SQ HDM SLIT vs PLA 39 394 PLN/QALY; - Bez astmy alergiczej; SQ HDM SLIT vs PLA 39 833 PLN/QALY. SQ HDM SLIT dodane do leczenia objawowego jest terapią wysoce kosztowo efektywną w porównaniu z placebo dodanym do leczenia objawowego w leczeniu analizowanej populacji chorych w Polsce.

* brak informacji dotyczącej przerywania leczenia w okresie stosowania leczenia.

5.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy przedstawiono w aneksie 11.2.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim wywołanym przez kurz domowy, raportujące osobno wartości użyteczności po zastosowaniu SLIT + leczenie objawowe oraz samego leczenia objawowego (ze względu na spodziewany brak badań, nie uwzględniono kryterium wieku),
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia raportowane w przedziale od 0 do 1 (dopuszczono możliwość wartości ujemnych opisujących stany gorsze od śmierci),
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak osobnych wartości użyteczności dla pacjentów stosujących SLIT + leczenie objawowe oraz samo leczenie objawowe,
- brak wartości użyteczności w publikacji,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułów i abstraktów z celem pracy. Do dnia 6 lutego 2025 r. zidentyfikowano 3 publikacje, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Dodatkowo do analizy włączono 1 publikację, zidentyfikowaną w wyniku przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 opublikowane pełnotekstowe badanie opisujące wartości użyteczności w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim, raportujące osobno wartości dla pacjentów stosujących SLIT + leczenie objawowe oraz samo leczenie objawowe, przy czym badanie to dotyczyło populacji pacjentów dorosłych (Green 2017).

Badanie **Green 2017** to analiza farmakoekonomiczna oparta na wynikach międzynarodowego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego, randomizowanego badania klinicznego III fazy, oceniającego stosowanie SQ-HDM SLIT w porównaniu do placebo (badanie MERIT, Demoly 2016) u pacjentów dorosłych z AR. W badaniu MERIT jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D (ang. *EuroQol-five dimensions questionnaire*). Wartości użyteczności po roku leczenia wynosiły odpowiednio 0,926 dla pacjentów leczonych SQ-HDM SLIT oraz 0,915 w grupie pacjentów otrzymujących farmakoterapię

(leczenie objawowe). Ze względu na duży odsetek pacjentów w pełnym zdrowiu, użyto analizy regresji do skorygowania wyników. Uzyskano wartości użyteczności 0,919 dla SQ-HDM SLIT oraz 0,898 dla farmakoterapii, które testowano w niniejszej analizie ekonomicznej w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 27. Wartości użyteczności i zmiany użyteczności w kolejnych latach wg badania Green 2017 zidentyfikowanym w ramach przeglądu systematycznego.

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

* w niniejszej analizie, zgodnie z propozycją autorów modelu ekonomicznego, przyjęto taki sam 5% spadek użyteczności w latach 6-9 zarówno w grupie Acarizaxu, jak i leczenia objawowego.

6 Wyniki CMA

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot® w leczeniu dzieci w wieku 5-11 lat z umiarkowanym lub ciężkim AR, wywołanym przez kurz domowy.

6.1 Wyniki analizy z RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka - szczegółowy opis RSS znajduje się w rozdziale 2.

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.1.7) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.1.8).

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

Dodatkowo przedstawiono analizę konsekwencji kosztów.

6.1.1 Analiza podstawowa

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

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje [REDACTED] wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® z perspektywy NFZ (wydatki [REDACTED] natomiast z perspektywy wspólnej [REDACTED]. Różnica wynika z uwzględnienia w perspektywie wspólnej kosztów transportu, które są znacznie wyższe w przypadku stosowania Novo-Helisen Depot®.

Tab. 28. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.

Kategoria kosztu/wariant	NFZ		NFZ + pacjent	
	Acarizax®	NHD	Acarizax®	NHD
Koszt zakupu leków, PLN	[REDACTED]	3 863	[REDACTED]	3 863
Koszt wizyt, PLN	520	3 173	520	3 173
Koszt transportu, PLN	0	0	651	3 977
Koszt całkowity, PLN	[REDACTED]	7 036	[REDACTED]	11 013
Koszt inkrementalny, PLN	[REDACTED]		[REDACTED]	

6.1.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 5.1.7.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od [REDACTED] w przypadku przyjęcia perspektywy NFZ oraz w zakresie od [REDACTED] w przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Wyniki analizy wskazują, że w przypadku analizy z perspektywy NFZ największy wpływ na uzyskany koszt inkrementalny ma [REDACTED]

W przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) największy wpływ na uzyskany koszt inkrementalny ma [REDACTED]

W przypadku perspektywy wspólnej NFZ + pacjenta wyniki połowy analizowanych w ramach analizy wrażliwości wariantów wskazują na [REDACTED]

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

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

Tab. 29. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Acarizax®, PLN	Novo-Helisen Depot®, PLN	Koszt inkrementalny, PLN	Zmiana, %
Perspektywa NFZ				
BC	[REDACTED]	7 036	[REDACTED]	-
SA 1	[REDACTED]	7 338	[REDACTED]	6%
SA 2	[REDACTED]	10 650	[REDACTED]	74%
SA 3	[REDACTED]	5 710	[REDACTED]	-19%

Wariant	Progowa CZN, PLN/opak.	Progowa UCZ, PLN/opak.	Zmiana względem ceny pierwotnej
SA 5*			
SA 6*			
Perspektywa wspólna			
BC			
SA 1			
SA 2			
SA 3			
SA 4			
SA 5			
SA 6			
SA 7			
SA 8			
SA 9			
Perspektywa społeczna			
SA 10			

CZN - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu.

* Koszt terapii Acarizax® z perspektywy NFZ zależy od wysokości limitu finansowania. Podstawę limitu finansowania w grupie 214.7 stanowi lek Staloral 300®. W związku z tym, koszt Acarizax® dla NFZ jest stały, bo wysokość limitu finansowania jest równa cenie detalicznej preparatu Staloral 300 i wynosi 306,72 PLN. Jedynie w przypadku obniżenia ceny zbytu netto preparatu Acarizax® do poziomu, w którym cena detaliczna preparatu Acarizax® jest niższa niż wyznaczony na podstawie ceny detalicznej preparatu Staloral 300 limit finansowania (podstawy limitu w grupie 214.7), możliwe jest obliczenie ceny progowej. W związku z powyższym, w niektórych scenariuszach technicznie niemożliwe jest wyznaczenie progowej ceny zbytu netto preparatu Acarizax® z perspektywy NFZ (SA 5 i SA 6), przy której różnica stosowania leku i komparatora jest równa zero.

6.1.4 Analiza konsekwencji kosztów

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

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

Tab. 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza z uwzględnieniem RSS.

Punkt końcowy	Acarizax®	Novo-Helisen Depot®
Konsekwencje zdrowotne, Acarizax® vs Novo-Helisen Depot®		
<u>Skuteczność</u>		
Analiza skuteczności przedstawiona w AKL Acarizax w odniesieniu do leczenia AR wywołanego przez HDM u dzieci w wieku 5-11 lat (na podstawie badania MATIC/MT-12) wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Acarizax® w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. średniego dobowego nasilenia objawów AR oraz zużycia leków przeciwalergicznych w AR łącznie, ocenianego przez 8 ostatnich tygodni leczenia (skala TCRS, ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>). Istotną statystycznie korzyść dla produktu Acarizax® vs placebo wykazano również w zakresie wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych: średnie dobowe nasilenie objawów AR, średnie dobowe zużycie leków przeciwalergicznych w AR oraz średnie dobowe nasilenie objawów ARC i średnie dobowe zużycie leków przeciwalergicznych w ARC łącznie. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, różnica względna pomiędzy terapiami była wyższa niż 22% na korzyść 12 SQ-HDM SLIT, a więc była istotna klinicznie. W badaniu MATIC w grupie Acarizax® obserwowano istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg kwestionariusza PRQLQ (ang. <i>Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>) w porównaniu do grupy PLA ogółem (-16,6%) oraz w każdej analizowanej domenie: objawy ze strony nosa (-18,6%), objawy ze strony oczu (-19,3%), inne objawy (-13,8%), ograniczenie aktywności (-18,5%), problemy praktyczne (-15,3%). Dodatkowo, wykazano większą częstość występowania dni z łagodnymi objawami AR i mniejszy odsetek dni z zaostrzeniem AR. Preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot®. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocze kurzu domowego.		
<u>Bezpieczeństwo</u>		
Na podstawie danych przedstawionych w AKL Acarizax można uznać, że preparat Acarizax® do immunoterapii podjęzykowej cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną (większe ryzyko systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem w grupie SCIT; wysoki profil bezpieczeństwa podjęzykowej immunoterapii alergenowej w porównaniu ze SCIT). Ogólnie, zgodnie z wytycznymi światowymi, krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu (ARIA 2019).		
Koszty terapii, PLN (perspektywa NFZ/perspektywa wspólna)		
Koszt leczenia, PLN		3 863/ 3 863
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	520 / 520	3 173/ 3 173
Koszt transportu, PLN	0 / 651	0/3 977
Koszt całkowity, PLN		7 036 / 11 013

6.2 Wyniki analizy bez RSS

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

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.1.7) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 5.1.8).

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

6.2.1 Analiza podstawowa

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

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej (katalog D1) stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® zarówno z perspektywy NFZ (wydatki wyższe o 7 354 PLN), jak i wspólnej (wydatki wyższe o 4 028 PLN). Niższe dodatkowe wydatki z perspektywy wspólnej w porównaniu do perspektywy NFZ wynikają z uwzględnienia kosztów transportu, które są znacznie wyższe w przypadku stosowania Novo-Helisen Depot® vs Acarizax®.

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

Kategoria kosztu/wariant	NFZ		NFZ + pacjent	
	Acarizax®	NHD	Acarizax®	NHD
Koszt zakupu leków, PLN	13 870	3 863	13 870	3 863
Koszt wizyt, PLN	520	3 173	520	3 173
Koszt transportu, PLN	0	0	651	3 977
Koszt całkowity, PLN	14 390	7 036	15 041	11 013
Koszt inkrementalny, PLN	7 354		4 028	

6.2.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 5.1.7.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od 1 073 PLN (wariant 6) do 12 182 PLN (wariant 2) w przypadku przyjęcia perspektywy NFZ oraz w zakresie od -535 PLN (wariant 8) do 7 479 PLN (wariant 2) w przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Wyniki analizy wskazują, że w przypadku analizy z perspektywy NFZ największy wpływ na uzyskany koszt inkrementalny ma przyjęcie zasad finansowania zgodnie z katalogiem A1 po zmianie podstawy limitu w grupie 214.1 (wariant 6) i wydłużenie długości leczenia do 5 lat (wariant 2) - odpowiednio spadek kosztu inkrementalnego o ok. 85% i wzrost kosztu inkrementalnego o ok. 66%.

W przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) największy wpływ na uzyskany koszt inkrementalny ma przyjęcie maksymalnej odległości miejsca zamieszkania od poradni (wariant 8) lub przyjęcie 5-letniego okresu leczenia (wariant 2) – odpowiednio spadek kosztu inkrementalnego o ok. 113% i wzrost kosztu inkrementalnego o ok. 86%. W przypadku perspektywy wspólnej NFZ + pacjenta wyniki wariantu 8 (przyjęcie maksymalnej odległości miejsca zamieszkania od poradni wpływające na koszt transportu) wskazują na **mniejsze koszty stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z Novo-Helisen Depot®**.

Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności) wygenerowało oszczędności - spowodowało zmniejszenie kosztu inkrementalnego w stosunku do perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz wzrost opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® (wynik na poziomie -5 743 PLN).

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

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

Wariant	Acarizax®, PLN	Novo-Helisen Depot®, PLN	Koszt inkrementalny, PLN	Zmiana, %
Perspektywa NFZ				
BC	14 390	7 036	7 354	-
SA 1	15 094	7 338	7 756	5%
SA 2	22 832	10 650	12 182	66%
SA 3	11 616	5 710	5 906	-20%
SA 4	11 616	7 036	4 580	-38%
SA 5	7 989	5 545	2 444	-67%
SA 6	7 989	6 916	1 073	-85%
Perspektywa wspólna				
BC	15 041	11 013	4 028	-
SA 1	15 772	11 456	4 316	7%
SA 2	23 810	16 332	7 479	86%
SA 3	12 267	8 891	3 376	-16%
SA 4	12 267	11 013	1 254	-69%
SA 5	15 041	11 013	4 028	0%
SA 6	15 041	11 013	4 028	0%
SA 7	14 467	7 508	6 959	73%
SA 8	15 935	16 471	-535	-113%

Wariant	Acarizax®, PLN	Novo-Helisen Depot®, PLN	Koszt inkrementalny, PLN	Zmiana, %
SA 9	14 390	7 036	7 354	83%
Perspektywa społeczna				
SA 10	16 955	22 698	-5 743	-

6.2.3 Analiza progowa

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

W wariantcie podstawowym analizy zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN, należałoby obniżyć cenę produktu leczniczego Acarizax® odpowiednio o 56% i 31% względem ceny wyjściowej do odpowiednio ceny zbytu netto 145,36 PLN i 228,85 PLN za opakowanie, co odpowiada progowej urzędowej cenie zbytu na poziomie 156,99 PLN i 247,16 PLN za opakowanie.

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

Wariant	Progowa CZN, PLN/opak.	Progowa UCZ, PLN/opak.	Zmiana względem ceny pierwotnej
Perspektywa NFZ			
BC	145,36	156,99	-56%
SA 1	144,38	155,93	-56%
SA 2	137,60	148,61	-58%
SA 3	144,62	156,19	-56%
SA 4	186,26	201,17	-44%
SA 5	162,00	174,96	-51%
SA 6	211,17	228,06	-36%
Perspektywa wspólna			
BC	228,85	247,16	-31%
SA 1	226,71	244,85	-31%
SA 2	211,88	228,84	-36%
SA 3	224,03	241,95	-32%
SA 4	290,63	313,88	-12%
SA 5	228,85	247,16	-31%
SA 6	228,85	247,16	-31%
SA 7	155,26	167,68	-53%
SA 8	343,44	370,92	4%
SA 9	145,36	156,99	-56%
Perspektywa społeczna			
SA 10	474,20	512,13	44%

CZN - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu.

6.2.4 Analiza konsekwencji kosztów

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

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

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

Punkt końcowy	Acarizax®	Novo-Helisen Depot®
Konsekwencje zdrowotne, Acarizax® vs Novo-Helisen Depot®		
<u>Skuteczność</u>		
Analiza skuteczności przedstawiona w AKL Acarizax w odniesieniu do leczenia AR wywołanego przez HDM u dzieci w wieku 5-11 lat (na podstawie badania MATIC/MT-12) wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Acarizax® w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. średniego dobowego nasilenia objawów AR oraz zużycia leków przeciwalergiczných w AR łącznie, ocenianego przez 8 ostatnich tygodni leczenia (skala TCRS, ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>). Istotną statystycznie korzyść dla produktu Acarizax® vs placebo wykazano również w zakresie wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych: średnie dobowe nasilenie objawów AR, średnie dobowe zużycie leków przeciwalergiczných w AR oraz średnie dobowe nasilenie objawów ARC i średnie dobowe zużycie leków przeciwalergiczných w ARC łącznie. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, różnica względna pomiędzy terapiami była wyższa niż 22% na korzyść 12 SQ-HDM SLIT, a więc była istotna klinicznie. W badaniu MATIC w grupie Acarizax® obserwowano istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg kwestionariusza PRQLQ (ang. <i>Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>) w porównaniu do grupy PLA ogółem (-16,6%) oraz w każdej analizowanej domenie: objawy ze strony nosa (-18,6%), objawy ze strony oczu (-19,3%), inne objawy (-13,8%), ograniczenie aktywności (-18,5%), problemy praktyczne (-15,3%). Dodatkowo, wykazano większą częstość występowania dni z łagodnymi objawami AR i mniejszy odsetek dni z zaostrzeniem AR. Preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Novo-Helisen Depot®. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocze kurzu domowego.		
<u>Bezpieczeństwo</u>		
Na podstawie danych przedstawionych w AKL Acarizax można uznać, że preparat Acarizax® do immunoterapii podjęzykowej cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną (większe ryzyko systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem w grupie SCIT; wysoki profil bezpieczeństwa podjęzykowej immunoterapii alergenowej w porównaniu ze SCIT). Ogólnie, zgodnie z wytycznymi światowymi, krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu (ARIA 2019).		
Koszty terapii, PLN (perspektywa NFZ/perspektywa wspólna)		
Koszt leczenia, PLN	13 870 / 13 870	3 863 / 3 863
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	520 / 520	3 173 / 3 173
Koszt transportu, PLN	0 / 651	0 / 3 977
Koszt całkowity, PLN	14 390 / 15 041	7 036 / 11 013

7 Wyniki CUA

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z leczeniem objawowym AR, wywołanego przez roztocze kurzu domowego u dzieci w wieku 5-11 lat.

7.1 Wyniki analizy z RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka - szczegółowy opis RSS znajduje się w rozdziale 2.

Prezentowano wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz.5.2.8) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy analizy progowej (opis patrz rozdz.5.2.9).

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

7.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dzieci w wieku 5-11 lat z AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego zastosowanie produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do leczenia objawowego (placebo). Jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) generuje w horyzoncie 5-letnim większe wydatki w porównaniu do leczenia objawowego (perspektywa NFZ - wyższe o [REDACTED] PLN; perspektywa wspólna - wyższe o [REDACTED] PLN).

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

Tab. 36. Wyniki analizy kosztów użyteczności (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.

	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Acarizax®	Leczenie objawowe	Acarizax®	Leczenie objawowe
Koszt leczenia, PLN	■	■	■	■
Koszt inkrementalny, PLN	■		■	
Efekt leczenia, QALY	■	■	■	■
Efekt inkrementalny, QALY	■		■	
ICUR, PLN/QALY	■		■	

ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

7.1.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 5.2.8.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od ■ w przypadku przyjęcia perspektywy NFZ oraz od ■ w przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ ma ■

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

Tab. 37. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Acarizax®		Komparator		Wyniki inkrementalne			
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	Δ QALY	Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
Perspektywa NFZ								
BC	■	■	■	■	■	■	■	
SA 1	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 2	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 3	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 4	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 5	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 6	■	■	■	■	■	■	■	■
SA 7	■	■	■	■	■	■	■	■

Wariant	Acarizax®		Komparator		Wyniki inkrementalne				
SA 8									
SA 9									
SA 10									
SA 11									
SA 12									
SA 13									
Perspektywa wspólna									
BC									
SA 1									
SA 2									
SA 3									
SA 4									
SA 5									
SA 6									
SA 7									
SA 8									
SA 9									
SA 10									
SA 11									
SA 12									
SA 13									

7.1.3 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Acarizax®, przy których współczynniki kosztów-użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 217 641 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla produktu leczniczego Acarizax® (+leczenie objawowe), w porównaniu z leczeniem objawowym wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 217 641 PLN/QALY.

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

Tab. 38. Wyniki analizy progowej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana względem pierwotnej CZN*, %
Perspektywa NFZ		
BC	[redacted]	[redacted]

Wariant	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana względem pierwotnej CZN*, %
SA 1		
SA 2		
SA 3		
SA 4		
SA 5		
SA 6**		
SA 7		
SA 8		
SA 9		
SA 10		
SA 11		
SA 12		
SA 13		
Perspektywa wspólna		
BC		
SA 1		
SA 2		
SA 3		
SA 4		
SA 5		
SA 6		
SA 7		
SA 8		
SA 9		
SA 10		
SA 11		
SA 12		
SA 13		

* CZN 330,00 PLN/opak.; ** Koszt terapii Acarizax® z perspektywy NFZ zależy od wysokości limitu finansowania. Podstawę limitu finansowania w grupie 214.7 stanowi lek Staloral 300®. W związku z tym, koszt Acarizax® dla NFZ jest stały, bo wysokość limitu finansowania jest równa cenie detalicznej preparatu Staloral 300 i wynosi 306,72 PLN. Jedynie w przypadku obniżenia ceny zbytu netto preparatu Acarizax® do poziomu, w którym cena detaliczna preparatu Acarizax® jest niższa niż wyznaczony na podstawie ceny detalicznej preparatu Staloral 300 limit finansowania (podstawy limitu w grupie 214.7), możliwe jest obliczenie ceny progowej. W związku z powyższym, w przypadku niektórych scenariuszy technicznie nie jest możliwe wyznaczenie progowej ceny zbytu netto preparatu Acarizax® z perspektywy NFZ, przy której współczynnik kosztów-użyteczności jest równy wysokości progu opłacalności, tj. 217 641 PLN/QALY (tu: SA 6).

7.2 Wyniki analizy bez RSS

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

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz.5.2.8) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy analizy progowej (opis patrz rozdz.5.2.9).

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

7.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dzieci w wieku 5-11 lat z AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego zastosowanie produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do leczenia objawowego (placebo). Jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) generuje w horyzoncie 5-letnim większe wydatki w porównaniu do leczenia objawowego (perspektywa NFZ - wyższe o [REDACTED] PLN; perspektywa wspólna - wyższe o [REDACTED] PLN).

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu leczenia objawowego przez produkt leczniczy Acarizax® (wraz z leczeniem objawowym) wynosi 140 115 PLN/QALY w przypadku perspektywy NFZ oraz 139 798 PLN/QALY w przypadku perspektywy wspólnej. Niezależnie od perspektywy analizy wyniki wskazują na **opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.

Tab. 39. Wyniki analizy kosztów użyteczności (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe - analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.

	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Acarizax®	Leczenie objawowe	Acarizax®	Leczenie objawowe
Koszt leczenia, PLN	■	■	■	■
Koszt inkrementalny, PLN	■		■	
Efekt leczenia, QALY	■	■	■	■
Efekt inkrementalny, QALY	■		■	
ICUR, PLN/QALY	140 115		139 798	

ICUR - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

7.2.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 5.2.8.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od 56 228 PLN/QALY (wariant 13) do 255 039 PLN/QALY (wariant 1) w przypadku przyjęcia perspektywy NFZ oraz od 56 101 PLN/QALY (wariant 13) do 254 717 PLN/QALY (wariant 1) w przypadku przyjęcia perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma przyjęcie 3-letniego horyzontu czasowego (wzrost współczynnika ICUR o 82% z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta) oraz przyjęcie wartości użyteczności na podstawie badania MERIT (spadek współczynnika ICUR o 60% z perspektywy NFZ oraz wspólnej NFZ i pacjenta).

Wszystkie wyniki z wyjątkiem wariantu 1 (3-letni horyzont analizy) wskazują na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.

Tab. 40. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Acarizax®		Komparator		Wyniki inkrementalne			
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	Δ QALY	Δ koszty, PLN	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
Perspektywa NFZ								
BC	■	■	■	■	■	■	140 115	-
SA1	■	■	■	■	■	■	255 039	82%
SA 2	■	■	■	■	■	■	78 773	-44%
SA 3	■	■	■	■	■	■	136 117	-3%
SA 4	■	■	■	■	■	■	170 765	22%
SA 5	■	■	■	■	■	■	112 045	-20%
SA 6	■	■	■	■	■	■	75 809	-46%

Wariant	Acarizax®		Komparator		Wyniki inkrementalne			
SA 7	■	■	■	■	■	■	140 217	0,07%
SA 8	■	■	■	■	■	■	140 013	-0,07%
SA 9	■	■	■	■	■	■	144 591	3%
SA 10	■	■	■	■	■	■	139 333	-1%
SA 11	■	■	■	■	■	■	148 423	6%
SA 12	■	■	■	■	■	■	140 115	0%
SA 13	■	■	■	■	■	■	56 228	-60%
Perspektywa wspólna								
BC	■	■	■	■	■	■	139 798	-
SA1	■	■	■	■	■	■	254 717	82%
SA 2	■	■	■	■	■	■	78 409	-44%
SA 3	■	■	■	■	■	■	135 866	-3%
SA 4	■	■	■	■	■	■	170 375	22%
SA 5	■	■	■	■	■	■	111 728	-20%
SA 6	■	■	■	■	■	■	139 798	0%
SA 7	■	■	■	■	■	■	139 932	0,1%
SA 8	■	■	■	■	■	■	139 665	-0,1%
SA 9	■	■	■	■	■	■	144 274	3%
SA 10	■	■	■	■	■	■	139 016	-1%
SA 11	■	■	■	■	■	■	148 087	6%
SA 12	■	■	■	■	■	■	139 798	0%
SA 13	■	■	■	■	■	■	56 101	-60%

7.2.3 Analiza progowa

W poniższych tabelach zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie produktu leczniczego Acarizax®, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 217 641 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Dla produktu leczniczego Acarizax® (+leczenie objawowe), w porównaniu z leczeniem objawowym wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 217 641 PLN/QALY.

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® [REDACTED]

natomiast w przypadku analizy z perspektywy wspólnej - [REDACTED]

Tab. 41. Wyniki analizy progowej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe - analiza bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana względem pierwotnej CZN*, %
Perspektywa NFZ		
BC		
SA 1		
SA 2		
SA 3		
SA 4		
SA 5		
SA 6		
SA 7		
SA 8		
SA 9		
SA 10		
SA 11		
SA 12		
SA 13		
Perspektywa wspólna		
BC		
SA 1		
SA 2		
SA 3		
SA 4		
SA 5		
SA 6		
SA 7		
SA 8		
SA 9		
SA 10		
SA 11		
SA 12		
SA 13		

* CZN 330,00 PLN/opak.

8 Dyskusja i ograniczenia

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego (produkt leczniczy Acarizax®) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 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).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Acarizax), tj. nie uwzględnia młodzieży w wieku 12-17 lat (refundacja od 1 lipca 2023 r.) oraz dorosłych w wieku 18-65 lat (refundacja od 1 stycznia 2025 r.).

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

- preparat Novo-Helisen Depot® (komparator główny - analiza minimalizacji kosztów i analiza kosztów-konsekwencji - analiza główna);
- leczenie objawowe (komparator dodatkowy - analiza kosztów-użyteczności - analiza uzupełniająca).

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania produktu Acarizax® w ramach istniejącej grupy limitowej 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego w ramach katalogu A1 o wnioskowaną populację chorych. [REDACTED]

Analizy przeprowadzono w 4 wariantach: z perspektywy NFZ lub wspólnej oraz z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę RSS lub bez RSS. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości w CMA uwzględniono perspektywę społeczną.

Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® (analiza minimalizacji kosztów - analiza główna)

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano zaktualizowany model oceniony przez AOTMiT w ramach zleceń nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024. Aktualizacja dotyczyła głównie danych kosztowych oraz dawkowania preparatu Novo-Helisen Depot®, w związku ze zmianą treści ChPL Novo-Helisen Depot.

Głównym ograniczeniem porównania Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® jest brak badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji chorych, przez co wnioskowanie o przewadze immunoterapii podjęzykowej nad obecnie stosowaną immunoterapią podskórną jest ograniczone. Efekt kliniczny produktu leczniczego Acarizax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości badaniu, tj. podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym MATIC. Z kolei preparat Novo-Helisen Depot® jest aktualnie stosowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania

preparatami Novo-Helisen Depot® (szczegółowy opis - patrz osobny dokument: AKL Acarizax). Niemniej, biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną, można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanych przez roztocze kurzu domowego, w związku z czym dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu z preparatem Novo-Helisen Depot®, konserwatywnie jako technikę analityczną, przyjęto analizę minimalizacji kosztów. Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów zakłada bardzo konserwatywnie i upraszczająco podobną skuteczność produktu leczniczego Acarizax® i Novo-Helisen Depot®. Zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika porównując dotychczas refundowaną terapię z terapią wnioskowaną i pokazując ceny progowe zrównujące koszt obu terapii. Takie samo podejście zastosowano we wcześniejszych analizach dla preparatu Acarizax® złożonych do AOTMiT (Zlecenia nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024; AOTMiT BIP) oraz we wszystkich zidentyfikowanych w ramach przeglądu analizach ekonomicznych, w których porównywano opłacalność leczenia HDM SLIT (w tym Acarizax®) z HDM SCIT (m.in. Björstad 2017, Ellis 2019a, Rønborg 2016a, Obrzut 2018b). Dodatkowo, w ramach porównania Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji.

Zgodnie z danymi literaturowymi przedstawionymi i szczegółowo opisanymi w analizie klinicznej (AKL Acarizax), w przypadku stosowania immunoterapii podskórnej, w porównaniu do immunoterapii podjęzykowej, obserwowany jest wyższy wskaźnik reakcji systemowych. Porównanie ilościowe, podobnie jak w przypadku skuteczności, jest niemożliwe ze względu na niewystarczającą ilość danych w badaniach dla preparatu Novo-Helisen Depot®, szczególnie w analizowanej populacji chorych. Dane literaturowe wskazują jednak na większą częstość występowania reakcji systemowych w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do SLIT (ok. 0,2% reakcji systemowych na iniekcję) (Morris 2012). W związku z tym, przyjęcie w analizie minimalizacji kosztów identycznego profilu bezpieczeństwa (koszt nieróżnicujący) produktu leczniczego Acarizax® oraz preparatu Novo-Helisen Depot® **wyduje się być podejściem wysoce konserwatywnym**, biorąc pod uwagę, że uwzględnienie ciężkich zdarzeń niepożądanych mogłoby w sposób istotny zwiększyć koszty po stronie komparatora oraz zmniejszyć poziom jakości życia pacjentów stosujących SCIT.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji systemowych (AKL Acarizax), immunoterapia podskórna powinna być podawana w gabinetach lekarskich z zachowaniem odpowiednich procedur celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia m.in. wstrząsu anafilaktycznego (Morris 2012). Z kolei produkt leczniczy Acarizax® przyjmowany jest doustnie i nie wymaga przyjmowania leku pod nadzorem lekarza. W rezultacie, przekłada się to na zwiększenie kosztów wizyt ambulatoryjnych po stronie komparatora, a także kosztów transportu do/z poradni oraz kosztów utraconej produktywności związanych z łącznym czasem przeznaczonym na wizytę u specjalisty i dojazd do/z przychodni (dotyczy opiekunów dzieci). Tym samym, wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz perspektywy społecznej wskazują na przewagę ekonomiczną, tj. oszczędności w związku ze stosowaniem Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji chorych, przy czym ograniczeniem dotyczącym kosztów pośrednich jest brak danych co do struktury zatrudnienia opiekunów dzieci - upraszczająco założono, że każda wizyta w celu podania leku jest związana z utraconą produktywnością.

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

Acarizax® i Novo-Helisen Depot® są wydawane dzieciom bezpłatnie w ramach katalogu D1 (Obwieszczenie MZ), w związku z czym w analizie podstawowej koszt NFZ jest równy kosztom oszacowanym z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie zasad finansowania zgodnie z katalogiem A1 Obwieszczenia MZ. Dodatkowo, mając na uwadze zmiany podstawy limitu w grupie 214.1 co Obwieszczenie, w ramach analizy wrażliwości testowano ceny Novo-Helisen Depot® zarówno z uwzględnieniem aktualnej podstawy limitu, jak i z uwzględnieniem podstawy limitu jak w poprzednim Obwieszczeniu MZ.

Mając na uwadze założenie o podobnej skuteczności SLIT oraz SCIT założono, że zużycie leków objawowych jest na takim samym poziomie zarówno w grupie Acarizax®, jak i Novo-Helisen Depot®, w związku z czym w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego (koszt nieróżnicujący).

Mając na uwadze niepewność co do *compliance*, w analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (100% *compliance* dla SLIT i SCIT), zgodnie z uwagami do wcześniejszych analiz dla produktu leczniczego Acarizax® (AWA Acarizax 2017 oraz AWA Acarizax 2020). W związku z tym, że „szacuje się, że prawdopodobnie około 20% pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarskich w Polsce” (AWA Acarizax 2020), w analizie wrażliwości przyjęto 80% *compliance* dla AIT (SLIT i SCIT). Ponadto, tak jak we wcześniejszych wnioskach dla produktu Acarizax® ocenionych przez AOTMiT (patrz Zlecenie nr 57/2017, 108/2020, 72/2024), w oparciu o pracę Rønborg 2016a, w ramach analizy wrażliwości przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 80% dla produktu leczniczego Acarizax®, natomiast z uwagi na każdorazowe podanie preparatu Novo-Helisen Depot® w ramach wizyty ambulatoryjnej nie analizowano zmniejszonego zużycia produktu (lekarz dostosowuje i ustala optymalną dawkę, stąd brak możliwości niewłaściwego i/lub ograniczonego podania szczepionki).

W celu zaadresowania wymienionych powyżej niepewności, stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości i oceniano, które parametry wejściowe miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników. W ramach testowanych parametrów uwzględniono: 0% stopy dyskontowe (zgodnie z AOTMiT 2016), 5-letni horyzont czasowy analizy (czas trwania terapii SLIT i SCIT), przestrzeganie zaleceń lekarskich, tj. *compliance* (SCIT i SLIT), koszt leków zgodnie z katalogiem A1 (w tym koszt Novo-Helisen Depot® w zależności od podstawy limitu w grupie 214.1), koszt transportu oraz koszty utraconej produktywności przez opiekunów dzieci.

Acarizax® vs leczenie objawowe (model ekonomiczny - analiza uzupełniająca)

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Acarizax® (+leczenie objawowe) z leczeniem objawowym w analizowanej populacji chorych zastosowano analizę kosztów-użyteczności, przy wykorzystaniu modelu drzewa decyzyjnego dostarczonego przez Wnioskodawcę.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - MATIC (MT-12, Schuster 2024). W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® w leczeniu dzieci w wieku 5-11 lat z umiarkowanym do ciężkiego AR wywołanym przez roztocze kurzu domowego (HDM), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w porównaniu z placebo, przy czym w obu ramionach dopuszczono możliwość stosowania farmakoterapii, tj. leków antyhistaminowych, kropli do oczu, sterydów donosowych oraz doraźnie SABA. W oparciu o korzystne wyniki kliniczne dla analizowanej interwencji w porównaniu do rozpatrywanego komparatora przyjęto zasadność zastosowania w niniejszej analizie modelu ekonomicznego opartego na wynikach badania MATIC.

W ramach analizy CUA, analogicznie jak autorzy wcześniejszych wersji modelu (Babela 2016, Mazalova 2016, Obrzut 2018b), przyjęto 5-letni horyzont czasowy analizy, przy czym zgodnie z założeniami w CMA założono, że leczenie produktem leczniczym Acarizax® trwa 3 lata, po czym chorzy stosują leczenie objawowe, zgodnie z założeniami w analizie przedstawionej w publikacji Green 2017.

Dostępne szczegółowe dane z badania MATIC, w tym dane dotyczące jakości życia (parametr skuteczności w modelu) oraz zużycia zasobów medycznych, posłużyły do sparametryzowania modelu, przy czym ograniczenie stanowi brak publikacji wspomnianych danych.

Okres obserwacji w badaniu MATIC wynosił ok. 12 miesięcy, podczas gdy w modelu przyjęto 5-letni horyzont czasowy analizy (3-letni i 9 letni w ramach analizy wrażliwości). W związku z tym, dane na temat jakości życia pacjentów oraz zużycia zasobów po upływie 1 roku wymagały przyjęcia odpowiednich założeń. Otóż, w modelu uwzględniono długotrwały pozytywny wpływ stosowania immunoterapii podjęzykowej na jakość życia chorych i przyjęto 5% wzrost użyteczności w trakcie trwania leczenia (2 i 3 rok), brak zmian użyteczności po zakończeniu leczenia (4 i 5 rok) oraz brak zmian użyteczności w grupie pacjentów stosujących tylko leczenie objawowe, zgodnie z założeniami w publikacji Green 2017. Założenia te opierają się na wcześniej udowodnionym dla AIT działaniu modyfikującym przebieg choroby (Burks 2013, Bousquet 2001, Marogna 2010, Jacobsen 2007). Ponadto, na podstawie efektów immunologicznych leczenia osiągniętych za pomocą produktu Acarizax® oraz tabletek SQ SLIT zawierających alergeny pyłków traw w pierwszym roku leczenia, można wnioskować o skuteczności leczenia długoterminowego ocenianą interwencją (Durham 2012). W kolejnych latach (tj. od 6-go roku analizy - dotyczy dłuższego horyzontu czasowego niż przyjęty w analizie podstawowej), zgodnie z propozycją autorów modelu, założono 5% spadek wartości użyteczności zarówno w grupie Acarizaxu, jak i w leczeniu objawowego, zgodnie z Hahn-Pedersen 2016. Zużycie zasobów w kolejnych latach analizy przyjęto na takim samym poziomie jak w badaniu MATIC.

W analizie podstawowej dane dotyczące użyteczności zdrowia w grupie Acarizax® i leczenia objawowego przyjęto na podstawie badania MATIC (populacja z badania w pełni odpowiada populacji wnioskowanej). Niemniej, mając na uwadze brak publikacji wspomnianych wartości użyteczności z badania MATIC, w ramach analizy wrażliwości testowano wartości oszacowane dla dorosłych na podstawie badania MERIT (Demoly 2016). Należy przy tym zauważyć, że wartości użyteczności na podstawie badania MATIC były

Średni wskaźnik użyteczności wśród pacjentów leczonych jest daną skumulowaną, która w sposób kompletny adresuje skuteczność zastosowanego leczenia - odpowiada parametrowi skuteczności. Wartości przyjęte z badań klinicznych uwzględniają już ewentualne przerywanie leczenia czy zmiany dawkowania. Niemniej, dodatkowo w ramach analizy wrażliwości, pokazano wyniki dla wariantu adresującego kwestię uwagi w AWA Acarizax 2020, dotyczącej analizy kosztów-użyteczności, wg której część chorych powinna przerwać leczenie produktem leczniczym Acarizax® po pierwszym roku. Przyjęto arbitralnie, że wartość ta wynosić będzie 20%, tj. tyle co odsetek osób nie przestrzegających zaleceń lekarskich (patrz rozdz. 5.1.4).

Produkt leczniczy Acarizax® charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, poddanym wnikliwej analizie w wielu badaniach klinicznych. Raportowane w badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane (ZN) występują głównie w początkowej fazie leczenia, mają charakter łagodny i ustępują spontanicznie. Najczęstsze zdarzenia niepożądane to reakcje lokalne, głównie w postaci podrażnień i świądu w obrębie jamy ustnej i gardła (patrz ChPL Acarizax i Analiza kliniczna). W randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do analizy klinicznej zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu, uwzględniane w analizach ekonomicznych, występowały ze zbliżoną częstością u chorych leczonych produktem leczniczym Acarizax® (+ leczenie objawowe) vs placebo (+ leczenie objawowe; patrz AKL Acarizax). Na podstawie powyższych informacji w modelu CUA nie rozważono ewentualnego obniżenia jakości życia związanego z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Przyjęto również, że zdarzenia niepożądane związane z leczeniem objawowym lub z leczeniem produktem leczniczym Acarizax® nie wymagają dodatkowego leczenia, ze względu na głównie łagodny charakter reakcji oraz ustępowanie reakcji po krótkim czasie, dlatego też w niniejszej analizie nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z leczeniem działań niepożądanych.

W analizie podstawowej przyjęto założenie, że zarówno stosowanie SLIT, jak i leczenie objawowe wymaga nadzoru lekarza nad pacjentem z porównywalną częstością wizyt – różnicę stanowi jedynie jedna wizyta związana z rozpoczęciem leczenia AIT w pierwszym roku terapii. Niemniej, w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne liczby wizyt w obu ramionach.

Mając na uwadze niepewność co do *compliance*, w analizie podstawowej konserwatywnie przyjęto pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (100% *compliance*) przymiających Acarizax, zgodnie z uwagami do wcześniejszych analiz dla produktu leczniczego Acarizax® (AWA Acarizax 2017 oraz AWA Acarizax 2020). W związku z tym, że „szacuje się, że prawdopodobnie około 20% pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarskich w Polsce” (AWA Acarizax 2020), w analizie wrażliwości przyjęto 80% *compliance* dla SLIT.

Acarizax® oraz niemal wszystkie leki objawowe (z wyjątkiem olopatadyny) stosowane w badaniu MATIC są wydawane dzieciom bezpłatnie w ramach katalogu D1 (Obwieszczenie MZ), w związku z czym w analizie podstawowej koszt dla NFZ w przypadku tych leków jest równy kosztom oszacowanym z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Niemniej, w ramach

analizy wrażliwości testowano przyjęcie zasad finansowania zgodnie z katalogiem A1 Obwieszczenia MZ.

W celu zaadresowania wymienionych powyżej niepewności, stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości i oceniano, które parametry wejściowe miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników. W ramach testowanych parametrów uwzględniono: 0% stopy dyskontowe (zgodnie z AOTMiT 2016), 3-letni (zgodny z czasem trwania AIT) i 9-letni (Green 2017) horyzont czasowy analizy, przerwanie terapii SLIT u 20% pacjentów po 1 roku leczenia, 80% przestrzeganie zaleceń lekarskich w grupie SLIT, koszt leków zgodnie z katalogiem A1, koszty leczenia objawowego $\pm 10\%$, liczba wizyt u specjalisty, wzrost użyteczności w 2. i 3. roku leczenia AIT, użyteczności oszacowane dla dorosłych na podstawie badania MERIT (Demoly 2016).

Należy podkreślić, że pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, **wszystkie spośród uzyskanych wyników były istotnie poniżej progu opłacalności** (jedyne wyjątek stanowią wyniki analizy bez RSS w przypadku przyjęcia 3-letniego horyzontu analizy).

Ograniczeniem analizy jest brak zidentyfikowanych innych modeli ekonomicznych oraz badań długoterminowych przeprowadzonych w analizowanej populacji chorych (tj. dzieci w wieku 5-11 lat), pozwalających na porównanie ich wyników z wynikami modelu, przy czym należy podkreślić, że modele o takiej samej strukturze, ale z wykorzystaniem danych z innych badań klinicznych, zostały wcześniej zweryfikowane przez AOTMiT (patrz Zlecenie nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024), a do parametryzacji niniejszego modelu wykorzystano dane pochodzące z dużego, wysokiej jakości randomizowanego badania klinicznego MATIC, w którym analizowana populacja w pełni odpowiadała wnioskowanemu wskazaniu, co powinno podnieść wiarygodność otrzymanych wyników. Ponadto, podobne modele dla ANN opisywano w wielu publikacjach - Green 2017 i Kleine-Tebbe 2016 (Niemcy), Babela 2016 (Słowacja), Mazalova 2016 (Czechy) i Obrzut 2018b (Polska).

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów wskazują na oszczędności z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz perspektywy społecznej w związku ze stosowaniem Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® w analizowanej populacji chorych. Jednocześnie, niemal wszystkie warianty w modelu CUA były istotnie poniżej progu opłacalności w przypadku stosowania preparatu Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe. Podobnie, zgodnie z wynikami włączonych analiz ekonomicznych, HDM SLIT (w tym Acarizax®) dodany do leczenia objawowego jest terapią **kosztowo-efektywną** w porównaniu z leczeniem objawowym w leczeniu utrzymującego się umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym i utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy (Niemcy, Słowacja, Czechy i Polska) oraz **z oszczędnościami** względem stosowania HDM SCIT (Szwecja, Kanada, Dania, Polska).

Immunoterapia alergenowa (AIT) zapewnia możliwość leczenia pacjentów z AR-HDM, którzy pomimo leczenia objawowego nadal doświadczają objawów chorobowych wpływających na jakość życia (QoL) i produktywność. W badaniu Gayrauda 2013 wykazano, że głównym powodem rozpoczęcia leczenia immunoterapią podjęzykową (SLIT) była chęć poprawy w zakresie jakości życia pacjentów (69% pacjentów z AR-HDM, 65,8% pacjentów z AR-HDM i AA). Pozostałe powody obejmowały poprawę w zakresie kontroli objawów AR (69,4% AR-HDM, 56,7% pacjentów z AR-HDM i AA) oraz ograniczenie zużycia leków (28,1% pacjentów z

AR-HDM, 39,5% pacjentów z AR-HDM i AA). W badaniu Sondermann 2011 pacjenci wskazali główne cechy optymalnego AIT (ważne lub bardzo ważne): długotrwałe złagodzenie objawów (100%), ograniczone działania niepożądane (98,2%), prostota zastosowania w życiu codziennym (89,1%) oraz ograniczenie zużycia leków wykorzystywanych w leczeniu objawowym (81,8%). Dotychczas jedynymi formami AIT dla dzieci były SCIT oraz SLIT w postaci kropli, stąd dostępność Acarizax® może stanowić istotną opcję terapeutyczną dla chorych poprzez spełnienie wymagań wskazanych przez pacjentów (Sondermann 2011). Jak wspominają autorzy pracy Bahceciler 2014 zastosowanie SLIT w postaci tabletek może być bardzo istotnym czynnikiem w zakresie ograniczenia symptomów alergii. Wartość SLIT w postaci tabletek została doceniona zarówno przez pacjentów, jak i lekarzy (n=453 osoby) - na zwiększoną wygodę użytkowania wskazało 40% pacjentów oraz 70% lekarzy, ponadto 38% lekarzy wskazało SLIT-tabletki jako innowację, zaś 41% jako wyraźną poprawę (Demoly 2008), przy czym badanie zostało przeprowadzone przed wprowadzeniem do obrotu SLIT w postaci tabletek.

Warto również zaznaczyć, że eksperci wskazują na potrzebę rygorystycznych i dobrze udokumentowanych randomizowanych badań klinicznych wskazujących na skuteczność produktów leczniczych stosowanych w immunoterapii alergenowej (Bachert 2015), a skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax® u dzieci w wieku 5-11 lat potwierdzono w dużym, randomizowanym badaniu klinicznym wysokiej jakości (Schuster 2024).

Wprowadzenie finansowania analizowanej interwencji zwiększy dostęp do immunoterapii podjęzykowej w Polsce dla dzieci w wieku 5-11 lat, co jest szczególnie istotne, ponieważ immunoterapia alergenowa stanowi obecnie jedyne dostępne leczenie, które jest ukierunkowane na podłoże patofizjologiczne choroby i może modyfikować jej przebieg (Roberts 2018).

SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych. Ponadto, w przypadku dzieci w wieku 5-11 lat szczególne znaczenie może mieć sposób podania leku (tabletki podjęzykowe vs wstrzyknięcia podskórne). Dodatkową korzyść SLIT vs SCIT zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020), kiedy nie wymagano przerwania terapii SLIT w odróżnieniu od terapii SCIT, którą zalecano zakończyć lub przerwać.

Mając na uwadze powyższe, doustne leczenie Acarizax®, które jest pozbawione ograniczeń terapii podskórnej, jest opcją preferowaną i powinno być dostępne w populacji dzieci w wieku 5-11 lat w ramach listy leków refundowanych. Pozytywną decyzję można osadzić w szerokim kontekście korzyści epidemiologicznych i ekonomicznych, wynikających z ograniczenia liczby wizyt lekarskich, które do tej pory często są związane wyłącznie z podaniem leku.

9 Wyniki końcowe

Proponowany instrument dzielenia ryzyka stanowi integralną część wniosku, w związku z czym poniżej przedstawiono wyłącznie podsumowanie wyników w wariancie z RSS.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania doustnego preparatu Acarizax® z preparatem Novo-Helisen Depot® podawanym w iniekcjach.

Analiza z perspektywy NFZ z RSS

- Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje [REDACTED] wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot®.
- Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od [REDACTED] [REDACTED]
- Należy [REDACTED] cenę produktu leczniczego Acarizax® o [REDACTED] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [REDACTED] aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS

- Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® generuje [REDACTED] wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot®.
- Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie od [REDACTED] [REDACTED]
- Należy [REDACTED] cenę produktu leczniczego Acarizax® o [REDACTED] względem ceny wyjściowej do ceny zbytu netto [REDACTED] aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN.

Analiza z perspektywy społecznej z RSS

- Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności) spowodowało oszczędności w przypadku stosowania produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® (wynik na poziomie [REDACTED]).

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

Analiza z perspektywy NFZ z RSS

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] PLN dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED] QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [REDACTED] PLN/QALY – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.
- Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [REDACTED] [REDACTED]

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

- Należy cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® [REDAKTOWANE] względem ceny wyjściowej [REDAKTOWANE] aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta z RSS

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDAKTOWANE] PLN dla produktu leczniczego Acarizax® (+ leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDAKTOWANE] QALY. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [REDAKTOWANE] PLN/QALY – wynik znajduje się znacznie poniżej progu opłacalności kosztowej wskazując na **wysoką opłacalność kosztową** produktu leczniczego Acarizax®.
- Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie od [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] niezależnie od wariantu wszystkie wyniki wskazują na opłacalność kosztową produktu leczniczego Acarizax®.
- Należy cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax® [REDAKTOWANE] względem ceny wyjściowej [REDAKTOWANE] aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi.

10 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM w postaci liofilizatu doustnego (produkt leczniczy Acarizax®) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 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).

Wnioskowane wskazanie dla produktu Acarizax® jest węższe niż wskazanie rejestracyjne (ChPL Acarizax), tj. nie uwzględnia młodzieży w wieku 12-17 lat (refundacja od 1 lipca 2023 r.) oraz dorosłych w wieku 18-65 lat (refundacja od 1 stycznia 2025 r.).

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

- preparat Novo-Helisen Depot® (komparator główny - analiza minimalizacji kosztów i analiza kosztów-konsekwencji - analiza główna);
- leczenie objawowe (komparator dodatkowy - analiza kosztów-użyteczności - analiza uzupełniająca).

Wnioskowane jest rozszerzenie finansowania produktu Acarizax® w ramach istniejącej grupy limitowej 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego w ramach katalogu A1 o wnioskowaną populację chorych. [REDACTED]

Analizy przeprowadzono w 4 wariantach: z perspektywy NFZ lub wspólnej oraz z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę RSS lub bez RSS. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości w CMA uwzględniono perspektywę społeczną.

Stosowanie produktu leczniczego Acarizax® w porównaniu do stosowania preparatu Novo-Helisen Depot® wiąże się z dodatkowymi bezpośrednimi wydatkami dla płatnika publicznego w 3-letnim horyzoncie czasowym związanymi z zakupem leku. Jednocześnie, stosowanie analizowanej interwencji związane jest z mniejszymi kosztami wizyt ambulatoryjnych (perspektywa płatnika publicznego), mniejszymi kosztami transportu do poradni (perspektywa wspólna), a także mniejszymi kosztami utraconej produktywności przez opiekuna prawnego dziecka, związanymi z łącznym czasem wizyty u specjalisty i dojazdu do przychodni (perspektywa społeczna). Tym samym wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta oraz perspektywy społecznej wskazują na oszczędności w związku ze stosowaniem Acarizax® vs Novo-Helisen Depot®.

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

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

SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych. Ponadto, w przypadku dzieci w wieku 5-11 lat szczególne znaczenie może mieć sposób podania leku (tabletki podjęzykowe vs wstrzyknięcia podskórne). Dodatkową korzyść SLIT vs SCIT zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020), kiedy nie wymagano przerwania terapii SLIT w odróżnieniu od terapii SCIT, którą zalecano zakończyć lub przerwać.

Produkt leczniczy Acarizax® (+ leczenie objawowe), stosowany u dzieci w wieku 5-11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżyciem nosa ± zapaleniem spojówek ± astmą oskrzelową, wywołanymi przez roztocza kurzu domowego, przynosi choremu korzyść w postaci wydłużenia o ■■■ lat życia w pełnym zdrowiu. Wyniki analiz wskazują na efektywność kosztową produktu leczniczego Acarizax® (+leczenie objawowe) w porównaniu z leczeniem objawowym w analizowanej populacji chorych, przy znacznie niższym wskaźniku ICUR niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Tab. 42. Wyniki analizy - podsumowanie.

Wariant	Analiza z RSS	Analiza bez RSS
Analiza minimalizacji kosztów (różnica kosztów, PLN)		
Perspektywa NFZ	■■■	7 354
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	■■■	4 028
Perspektywa społeczna	■■■	-5 743
Analiza kosztów-użyteczności (ICUR, PLN/QALY)		
Perspektywa NFZ	■■■	140 115
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	■■■	139 798

11 Aneks

11.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

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

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

Ze względu na spodziewany brak opublikowanych analiz ekonomicznych w populacji pediatrycznej, w strategii wyszukiwania nie uwzględniono ograniczenia do tej grupy chorych.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 06.02.2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]

Tab. 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 04.03.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	rhinitis, allergic [mh] OR rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	37 563
#2	(Pyroglyphidae [mh] OR Dermatophagoides pteronyssinus [mh] OR Dermatophagoides farinae [mh] OR Antigens, Dermatophagoides [mh] OR Dust Mite Allergy[mh] OR Pyroglyphidae[tw] OR Dermatophagoides pteronyssinus[tw] OR Dermatophagoides farina[tw] OR antigens, dermatophagoides[tw] OR antigens dermatophagoides[tw] OR dust[tw] OR mite[tw]) AND (allerg*[tw] OR hypersensitivit*[tw] OR atop* [tw])	17 663
#3	Immunotherapy [mh] OR Desensitization, Immunologic [mh] OR Allergens [mh] OR immunotherapy[tw] OR desensiti*[tw] OR hyposensiti*[tw] OR immune therapy[tw] OR immunological therapy[tw] OR extract[tw] OR allergen[tw] OR allergen immunotherapy[tw]	826 284
#4	Sublingual Immunotherapy [mh] OR sublingual OR SLIT OR subcutaneous OR SCIT	259 998
#5	ACARIZAX OR sqhdm OR sq-hdm	55
#6	#3 OR #4 OR #5	1 069 513
#7	Costs and cost analysis [mh]	276 142
#8	Cost allocation [mh]	2 019
#9	Cost-benefit analysis [mh]	96 815

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	Cost control [mh]	34 439
#11	Cost savings [mh]	12 963
#12	Cost of illness [mh]	36 224
#13	Cost sharing [mh]	4 896
#14	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	276 142
#15	#1 AND #2 AND #6 AND #14	19

Tab. 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 04.03.2024 r.

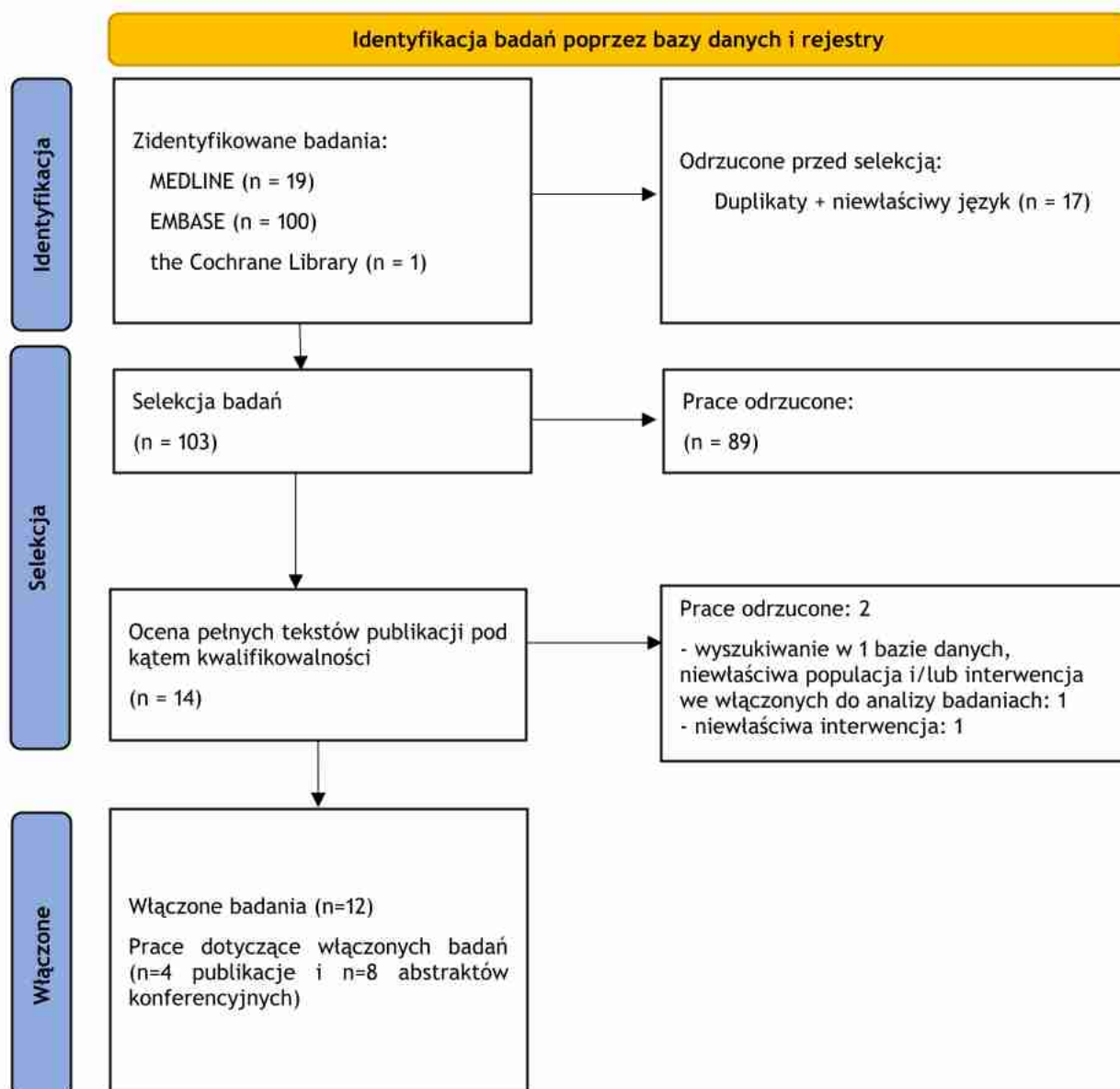
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'allergic rhinitis'/exp OR 'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	67 298
#2	('pyroglyphidae'/exp OR 'dermatophagoides pteronyssinus'/exp OR 'dermatophagoides farinae'/exp) OR ('Pyroglyphidae' OR 'Dermatophagoides pteronyssinus' OR 'Dermatophagoides farinae' OR 'antigens, dermatophagoides' OR 'antigens dermatophagoides') OR (('mite' OR 'dust') AND ('allergy' OR 'hypersensitivity' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'))	32 217
#3	'immunotherapy'/exp OR 'desensitization'/exp OR 'allergen'/exp OR 'immunotherapy' OR desensiti* OR hyposensiti* OR 'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'extract' OR 'allergen' OR 'allergen immunotherapy'	1 157 623
#4	'sublingual immunotherapy'/exp sublingual OR SLIT	6 716
#5	'ACARIZAX' OR 'ALK' OR 'sqhdm' OR 'sq-hdm'	31 432
#6	#3 OR #4 OR #5	1 189 083
#7	'Cost benefit analysis'/exp	98 666
#8	'Cost effectiveness analysis'/exp	199 776
#9	'Cost of illness'/exp	22 070
#10	'Cost control'/exp	79 842
#11	'Cost minimization analysis'/exp	4 226
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	367 377
#13	#1 AND #2 AND #6 AND #12	102
#14	#13 AND [embase]/lim	100

Tab. 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy the Cochrane Library z datą odcięcia 04.03.2023 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 895
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	9 434
#3	#1 OR #2	9 434
#4	MeSH descriptor: [Pyroglyphidae] explode all trees	367
#5	MeSH descriptor: [Dermatophagoides pteronyssinus] explode all	92

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
	trees	
#6	MeSH descriptor: [Dermatophagoides farinae] explode all trees	50
#7	MeSH descriptor: [Antigens, Dermatophagoides] explode all trees	376
#8	MeSH descriptor: [Dust Mite Allergy] explode all trees	3
#9	('Pyroglyphidae' OR 'Dermatophagoides pteronyssinus' OR 'Dermatophagoides farinae' OR 'antigens, dermatophagoides' OR 'antigens dermatophagoides') OR (('mite' OR 'dust'))	3 256
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3 256
#11	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	54 248
#12	#10 AND #11	2 375
#13	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	12 407
#14	MeSH descriptor: [Desensitization, Immunologic] explode all trees	1 399
#15	MeSH descriptor: [Allergens] explode all trees	2 514
#16	'immunotherapy' OR desensiti* OR hyposensiti* OR 'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'extract' OR 'allergen' OR 'allergen immunotherapy'	70 064
#17	MeSH descriptor: [Sublingual Immunotherapy] explode all trees	232
#18	sublingual OR SLIT	8 478
#19	'ACARIZAX' OR 'ALK' OR 'sqhdm' OR 'sq-hdm'	2 227
#20	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	85 630
#21	MeSH descriptor 'Costs and cost analysis' explode all trees	16 878
#22	MeSH descriptor 'Cost allocation' explode all trees	8
#23	MeSH descriptor 'Cost-benefit analysis' explode all trees	11 733
#24	MeSH descriptor 'Cost control' explode all trees	819
#25	MeSH descriptor 'Cost savings' explode all trees	619
#26	MeSH descriptor 'Cost of illness' explode all trees	1 196
#27	MeSH descriptor 'Cost sharing' explode all trees	67
#28	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	16 878
#29	#3 AND #12 #20 AND #28	1
	#29 in Trials	1

Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® (diagram PRISMA 2020).



Tab. 46. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Publikacje pełnotekstowe		
1	Green 2017	Green W, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Hahn-Pedersen J, Nørgaard Andreasen J, Taylor M. Cost-effectiveness of SQ® HDM SLIT-tablet in addition to pharmacotherapy for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Germany. Clinicoecon Outcomes Res. 2017 Feb 16;9:77-84.
2	Björstad 2017	Björstad Å, Cardell LO, Hahn-Pedersen J, Svärd M. A Cost-Minimisation Analysis Comparing Sublingual Immunotherapy to Subcutaneous Immunotherapy for the Treatment of House Dust Mite Allergy in a Swedish Setting. Clin Drug Investig. 2017 Jun;37(6):541-549.
3	Ellis 2019a	Ellis AK, Gagnon R, Hammerby E, Lau A. Sublingual immunotherapy tablet for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Canada: an alternative to minimize treatment costs? Allergy Asthma Clin Immunol. 2019 Apr 27;15:27.
4	Rønborg 2016a	Rønborg S, Johnsen CR, Theilgaard S, Winther A, Hahn-Pedersen J, Andreasen JN, Olsen J. Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark. J Med Econ. 2016 Aug;19(8):735-41.
Abstrakty konferencyjne		
1	Babela 2016	Babela R, Hahn-Pedersen J, Pruzinec P, Uraz V. PRS36 Cost-Effectiveness Evaluation of Acarizax® In Patients with House Dust Mites Induced Allergic Asthma And Allergic Rhinitis In Slovakia. Value in Health 2016;19:A554-555.
2	Ellis 2019b	Ellis AK, Hammerby E, Abunassar C, Lau A. A18 Cost-minimization analysis of introducing sublingual immunotherapy for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Ontario. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2019 Vol. 15.
3	Gagnon 2019	Gagnon R, Hammerby E, Abunassar C, Lau A. A19 Cost-minimization analysis of introducing sublingual immunotherapy for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Quebec. Allergy, Asthma and Clinical Immunology 2019 Vol. 15
4	Kleine-Tebbe 2016	Kleine-Tebbe J, Klimek L, Green W, Hahn-Pedersen J, Nørgaard Andreasen J, Taylor M. 1008 SQ® HDM SLIT-tablets in addition to pharmacotherapy are cost-effective compared to pharmacotherapy only in treating patients with allergic rhinitis. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2016 Vol. 71 Pages 453.
5	Mazalova 2026	Mazalova M, Babela R, Hahn-Pedersen J, Dolezal T. PRS35 Cost-Effectiveness Analysis of Sq® Hdm Slit-Tablet For House Dust Mite Respiratory Allergic Disease In Czech Republic. Value in Health 2016;19:A554.
6	Obrzut 2018a	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.
7	Obrzut 2018b	Obrzut G, Augustynska J, Walczak J, Buchs S. Cost-utility analysis of SQ® HDM SLIT-tablet in patients with house dust mite allergic rhinitis with or without allergic asthma in Poland. Value in Health 2018, 21: S413. PRS53. Abstrakt konferencyjny.
8	Rønborg 2016b	Rønborg S, Theilgaard S, Winther A, Johnsen CR, Hahn-Pedersen J,

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Nørgaard Andreasen J, Olsen J. 1096 Cost-minimisation analysis of SQ HDM SLIT-tablet versus SQ HDM SCIT for house dust mite allergy in Denmark. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2015 Vol. 70 Pages 452.

Tab. 47. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Hankin CS, Cox L. Allergy immunotherapy: what is the evidence for cost saving? Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2014 Aug;14(4):363-70.	Wyszukiwanie w 1 bazie danych, żadne z włączonych badań nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy
2	Omnes LF, Bousquet J, Scheinmann P, Neukirch F, Jasso-Mosqueda G, Chicoye A, Champion L, Fadel R. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2007 May;39(5):148-56.	Niewłaściwa interwencja

11.2 Przegląd systematyczny użyteczności

W ramach przeglądu poszukiwano badań oceniających użyteczność stanów zdrowia w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym lub ciężkim wywołanym przez kurz domowy. Ze względu na spodziewany brak badań przeprowadzonych w populacji pediatrycznej, w strategii wyszukiwania nie uwzględniono ograniczenia do tej grupy chorych.

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

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

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 06.02.2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]

Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 06.02.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	rhinitis, allergic [mh] OR rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	37 563
#2	(Pyroglyphidae [tw] OR Dermatophagoides pteronyssinus [mh] OR Dermatophagoides farinae [mh] OR Antigens, Dermatophagoides [mh] OR Dust Mite Allergy[mh] OR Pyroglyphidae[tw] OR Dermatophagoides pteronyssinus[tw] OR Dermatophagoides farina[tw] OR antigens, dermatophagoides[tw] OR antigens dermatophagoides[tw])	17 663

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	OR dust[tw] OR mite[tw]) AND (allerg*[tw] OR hypersensitivit*[tw] OR atop* [tw])	
#3	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	794 114
#4	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	145 686
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	14

Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy Embase (Elsevier) z datą odcięcia 06.02.2025 r.

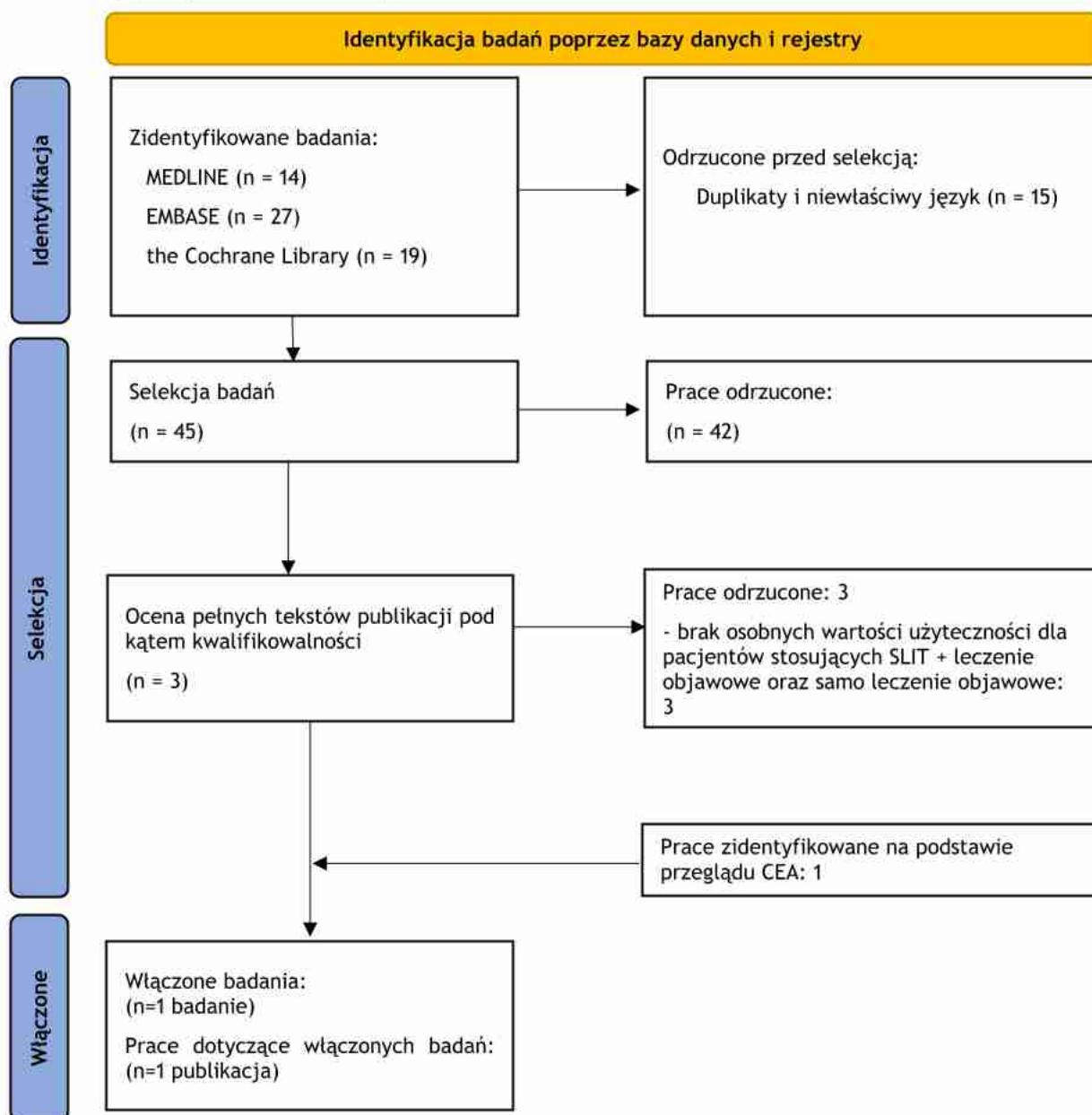
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'allergic rhinitis'/exp OR 'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	67 298
#2	('pyroglyphidae'/exp OR 'dermatophagoides pteronyssinus'/exp OR 'dermatophagoides farinae'/exp OR 'house dust allergy'/exp) OR ('Pyroglyphidae' OR 'Dermatophagoides pteronyssinus' OR 'Dermatophagoides farinae' OR 'antigens, dermatophagoides' OR 'antigens dermatophagoides') OR (('mite' OR 'dust') AND ('allergy' OR 'hypersensitivity' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'))	32 217
#3	utilit* OR 'quality of life'/exp OR 'quality adjusted life year'/exp OR 'qaly'/exp OR 'health related quality of life'/exp OR hrqol OR 'health gain'	1 141 689
#4	euroqol OR 'eq 5d' OR 'short form 36'/exp OR 'sf 36'/exp OR 'short form 6d' OR 'sf 6d' OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'health utility index' OR 'health utilities index' OR hui OR hui2 OR hui3 OR 15d OR 'quality of well being' OR qwb	552 817
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	27

Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy The Cochrane Library z datą odcięcia 06.02.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 895
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	9 434
#3	#1 OR #2	9 434
#4	MeSH descriptor: [Pyroglyphidae] explode all trees	367
#5	MeSH descriptor: [Dermatophagoides pteronyssinus] explode all trees	92
#6	MeSH descriptor: [Dermatophagoides farinae] explode all	50

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	trees	
#7	MeSH descriptor: [Antigens, Dermatophagoides] explode all trees	376
#8	MeSH descriptor: [Dust Mite Allergy] explode all trees	3
#9	('Pyroglyphidae' OR 'Dermatophagoides pteronyssinus' OR 'Dermatophagoides farinae' OR 'antigens, dermatophagoides' OR 'antigens dermatophagoides') OR ('mite' OR 'dust')	3 256
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	3 256
#11	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	54 248
#12	#10 AND #11	2 375
#13	utilit* OR "quality of life" OR "quality adjusted life year" OR QALY OR "health related quality of life" OR HRQoL OR "health gain"	197 045
#14	Euroqol OR EQ-5D OR "short form 36" OR SF-36 OR "short form 6D" OR SF-6D OR "time trade off" OR TTO OR "standard gamble" OR SG OR "Health Utility Index" OR HUI OR HUI2 OR HUI3 OR 15D OR "quality of well being" OR QWB	48 579
#15	#3 AND #12 AND #13 AND #14	19
	#15 in Cochrane reviews	6
	#15 in Trials	13

Rys. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego (diagram PRISMA 2020).



Tab. 51. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Green 2017	Green W, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Hahn-Pedersen J, Nørgaard Andreasen J, Taylor M. Cost-effectiveness of SQ® HDM SLIT-tablet in addition to pharmacotherapy for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Germany. Clinicoecon Outcomes Res. 2017 Feb 16;9:77-84.

Tab. 52. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Hillerich V, Valbert F, Neusser S, Pfaar O, Klimek L, Sperl A, Werfel T, Hamelmann E, Riederer C, Wobbe-Ribinski S, Neumann A, Wasem J, Biermann-Stallwitz J. Quality of life and healthcare costs of patients with allergic respiratory diseases: a cross-sectional study. Eur J Health Econ. 2024 Jun;25(4):579-600.	Brak osobnych wartości użyteczności dla pacjentów stosujących SLIT + leczenie objawowe oraz samo leczenie objawowe
2	Petersen KD, Kronborg C, Gyrd-Hansen D, Dahl R, Larsen JN, Løwenstein H. Quality of life in rhinoconjunctivitis assessed with generic and disease-specific questionnaires. Allergy. 2008 Mar;63(3):284-91.	
3	Petersen KD, Kronborg C, Gyrd-Hansen D, Dahl R, Larsen JN, Løwenstein H. Quality of life in rhinoconjunctivitis assessed with generic and disease-specific questionnaires. Allergy. 2008 Mar;63(3):284-91.	

11.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 53. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	6.1.1, 6.2.1, 7.1.1, 7.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	5.1.7, 5.2.8, 6.1.2, 6.2.2, 7.1.2, 7.2.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	5.3, 11.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	7	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	7	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	7	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	-	nie dotyczy
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	7.1.3, 7.2.3	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	5.1.6, 5.2.7	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2, 3, 5.1, 5.1.6, 5.2.1, 5.2.7	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	6	tak (konserwatywnie)
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	6.1.3, 6.2.3	tak (konserwatywnie)
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	6.1, 7.1	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	6.2, 7.2	tak
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	6	tak
	oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie	nie ma potrzeby - 1 komparator
	kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o których mowa w pkt. Powyżej?	6.1.3, 6.2.3	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5.1.5, 5.2.6	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	5.4, 11.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	5.1.7, 5.2.8	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	5.1.7, 5.2.8	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	6.1.2, 6.2.2, 7.1.2, 7.2.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3, 6, 7	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 6, 7	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	11.1, 11.2	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	Ogólne adnotacje		
13	Czy oszacowania w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniają włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej albo oszacowania uwzględniające utworzenie nowej grupy limitowej, jeżeli nie ma grupy limitowej, do której wnioskowana technologia może być zakwalifikowana?	2	tak (włączenie do istniejącej grupy limitowej)
14	Czy, w przypadku gdy istnieją przesłanki do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej i wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analizy kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet, zawierają dodatkowo dowody uzasadniające utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami uwzględniającymi jej utworzenie w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet?	-	nie dotyczy
15	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat modelu CUA.....	35
Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® (diagram PRISMA 2020).	89
Rys. 3. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego (diagram PRISMA 2020).	94

Spis tabel

Tab. 1. Wyniki analizy - podsumowanie.....	9
Tab. 2. Schemat PICO przyjęty w analizie.	11
Tab. 3. Wnioskowana cena produktu leczniczego Acarizax®	14
Tab. 4. Koszt NFZ oraz wspólny NFZ i pacjenta, poniesiony na zakup produktu leczniczego Acarizax® w zależności od przyjętego wariantu analizy.....	21
Tab. 5. Koszt refundowanych preparatów Novo-Helisen Depot® (grupa limitowa 214.1) zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ.	23
Tab. 6. Koszt refundowanych preparatów Novo-Helisen Depot® (grupa limitowa 214.1) w przypadku zmiany podstawy limitu*.	24
Tab. 7. Ceny produktów leczniczego Novo-Helisen Depot® wykorzystane w analizie.....	25
Tab. 8. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ).	26
Tab. 9. Koszt transportu - z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).	28
Tab. 10. Oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.	28
Tab. 11. Koszt utraconej produktywności - z perspektywy pacjenta (czas wizyty + dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).	29
Tab. 12. <i>Compliance</i> w zależności od wariantu analizy.....	30
Tab. 13. Roczna stopa dyskontowa w zależności od wariantu analizy.	31
Tab. 14. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CMA w analizie podstawowej...	31
Tab. 15. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów.	32
Tab. 16. Podsumowanie wyników skuteczności 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax®) vs PLA u dzieci w wieku 5-11 lat z AR wywołanym przez HDM (Schuster 2024).	36
Tab. 17. Koszty leczenia w modelu CUA - analiza podstawowa (katalog D1).	40
Tab. 18. Koszty leczenia w modelu CUA - analiza wrażliwości (katalog A1).	40
Tab. 19. Zużycie zasobów w modelu CUA – badanie MATIC (Schuster 2024).	41
Tab. 20. Liczba wizyt specjalistycznych różnicujących produkt Acarizax od leczenia objawowego przyjęta w analizie CUA.*	42
Tab. 21. Podsumowanie wartości użyteczności przyjętych w modelach ekonomicznych.	43
Tab. 22. <i>Compliance</i> w zależności od wariantu analizy.	44
Tab. 23. Roczna stopa dyskontowa w zależności od wariantu analizy.....	44
Tab. 24. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CUA	45
Tab. 25. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza kosztów-użyteczności.	45
Tab. 26. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.	49
Tab. 27. Wartości użyteczności i zmiany użyteczności w kolejnych latach wg badania Green 2017 zidentyfikowanym w ramach przeglądu systematycznego.....	56

Tab. 28. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.....	57
Tab. 29. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza z uwzględnieniem RSS.	58
Tab. 30. Wyniki analizy progowej - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza z uwzględnieniem RSS.	59
Tab. 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza z uwzględnieniem RSS.	61
Tab. 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.....	62
Tab. 33. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza bez uwzględnienia RSS.	63
Tab. 34. Wyniki analizy progowej - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza bez uwzględnienia RSS.	64
Tab. 35. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Acarizax® vs Novo-Helisen Depot® - analiza bez uwzględnienia RSS.	66
Tab. 36. Wyniki analizy kosztów użyteczności (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS.	68
Tab. 37. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza z uwzględnieniem RSS.....	68
Tab. 38. Wyniki analizy progowej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza z uwzględnieniem RSS.....	69
Tab. 39. Wyniki analizy kosztów użyteczności (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe - analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS.	72
Tab. 40. Wyniki analizy wrażliwości (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe w AR - analiza bez uwzględnienia RSS.	72
Tab. 41. Wyniki analizy progowej (perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta): Acarizax® (+leczenie objawowe) vs leczenie objawowe - analiza bez uwzględnienia RSS.	74
Tab. 42. Wyniki analizy - podsumowanie.	85
Tab. 43. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 04.03.2024 r.	86
Tab. 44. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 04.03.2024 r.	87
Tab. 45. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Acarizax® w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 04.03.2023 r.	87
Tab. 46. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	90
Tab. 47. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	91

Tab. 48. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 06.02.2025 r.	91
Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy Embase (Elsevier) z datą odcięcia 06.02.2025 r.	92
Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy The Cochrane Library z datą odcięcia 06.02.2025 r.	92
Tab. 51. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.	95
Tab. 52. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.	95
Tab. 53. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	95

Bibliografia

AKL Acarizax	[REDACTED] Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.
APD Acarizax	[REDACTED] Acarizax® w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2025.
ARIA 2019	Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al., ARIA Working Group. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. <i>Allergy</i> . 2019 Nov;74(11):2087-2102.
AWA 2017	Acarizax AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa. Analiza Weryfikacyjna 2017. https://bipold.aotm.gov.pl/ [dostęp 05.03.2024 r.]
AWA 2020	Acarizax AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa. Analiza Weryfikacyjna 2020. https://bipold.aotm.gov.pl/ [dostęp 06.03.2024 r.]
Babela 2016	Babela R, Hahn-Pedersen J, Pruzinec P, Uraz V. PRS36 Cost-Effectiveness Evaluation of Acarizax® In Patients with House Dust Mites Induced Allergic Asthma And Allergic Rhinitis In Slovakia. <i>Value in Health</i> 2016;19:A554-555.
Bachert 2015	Bachert C, Larché M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. <i>World Allergy Organ J</i> . 2015 Sep 16;8(1):29.
Bahceciler 2014	Bahceciler NN, Babayigit Hocaoglu A, Galip N. A milestone in house dust-mite-allergen immunotherapy: the new sublingual tablet S-524101 (actair). <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2014 Dec;13(12):1427-38.
Björstad 2017	Björstad Å, Cardell LO, Hahn-Pedersen J, Svärd M. A Cost-Minimisation Analysis Comparing Sublingual Immunotherapy to Subcutaneous Immunotherapy for the Treatment of House Dust Mite Allergy in a Swedish Setting. <i>Clin Drug Investig</i> . 2017 Jun;37(6):541-549.
Bousquet 2001	Bousquet J, Demoly P, Michel FB. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol</i> 2001; 87(1Suppl1):38-42.
Burks 2013	Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / European Academy of Allergy and Clinical Immunology / PRACTALL consensus report. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2013; 131(5):1288-1296 e3.
Centralny Rejestr Lekarzy	Centralny Rejestr Lekarzy RP należący do Naczelnej Rady Lekarskiej; Zestawienie liczbowe lekarzy i lekarzy dentystów wg dziedziny i stopnia specjalizacji z uwzględnieniem podziału na lekarzy wykonujących i niewykonujących zawodu - stan na 29.02.2020; https://nil.org.pl/uploaded_files/1705668465_zagrudzien-2023-zestawienie-nr-04.pdf [dostęp: 06.03.2024 r.]
Choroby	Choroby alergiczne - Analiza finansowania świadczeń zdrowotnych i

alergiczne 2014	społecznych. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2014 (Raport z załącznikami) https://izwoz.lazarski.pl/projekty-badawcze/raport-nt-alergologii/ [dostęp: 16.11.2023 r.]
ChPL Acarizax	Charakterystyka Produktu Leczniczego - Acarizax®. https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 24.02.2025 r.].
ChPL Novo-Helisen Depot	Charakterystyka Produktu Leczniczego - Novo-Helisen Depot®. https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp 06.02.2025 r.].
Demoly 2008	Demoly P, Didier A, Mathelier-Fusade P, Drouet M, David M, Bonnelye G, Blic Jd, Klossek JM. Physician and patient survey of allergic rhinitis in France: perceptions on prevalence, severity of symptoms, care management and specific immunotherapy. <i>Allergy</i> . 2008 Aug;63(8):1008-14.
Demoly 2016 (MERIT/MT-06)	Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2016 Feb;137(2):444-451.e8.
Durham 2012	Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Wurtzen PA, Andersen JS, Tholstrup B, Riis B, Dahl R. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2012 Mar;129(3):717-725.e5.
Ellis 2019a	Ellis AK, Gagnon R, Hammerby E, Lau A. Sublingual immunotherapy tablet for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Canada: an alternative to minimize treatment costs? <i>Allergy Asthma Clin Immunol</i> . 2019 Apr 27;15:27.
Gayraud 2013	Gayraud J, Refabert L, Chartier A. Influence of asthma on specific immunotherapy practices in patients with house dust mite-induced allergy. An observational study AdArA. <i>Revue Française d'Allergologie</i> 2013;53:458-67.
Gocki 2018	Gocki J, Bartuzi Z. Podskórna i podjęzykowa droga stosowania immunoterapii alergenowej. Schematy leczenia. <i>Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology</i> 2018;5(3):137-144.
Green 2017	Green W, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Hahn-Pedersen J, Nørgaard Andreasen J, Taylor M. Cost-effectiveness of SQ® HDM SLIT-tablet in addition to pharmacotherapy for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Germany. <i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2017 Feb 16;9:77-84.
GUS	Główny Urząd Statystyczny. https://stat.gov.pl/ [dostęp: 04.02.2025 r.]
Hahn-Pedersen 2016	Hahn-Pedersen J, Worm M, Green W, Andreasen JN, Taylor M. Cost utility analysis of the SQ® HDM SLIT-tablet in house dust mite allergic asthma patients in a German setting. <i>Clin Transl Allergy</i> . 2016 Sep 7;6(1):35.
Indeks Leków MP	Indeks leków Medycyna Praktyczna, https://indeks.mp.pl/ [dostęp 04.02.2025 r.].
INFARMA 2014	Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. Metodyka, badanie pilotażowe i rekomendacje. Grudzień 2014.
Informator NFZ	Informator o Umowach NFZ, https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx [dostęp: 04.02.2025 r.]
Jacobsen 2007	Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. <i>Allergy</i> 2007; 62(8):943-948.
Jutel 2005	Jutel M, Kowalski ML, Kruszewski J, Rogala B, Bręborowicz A. Standardy w alergologii. Swoista immunoterapia alergenowa. <i>Przegląd Alergologiczny</i> , 2005;2:43-49.

Klaine-Tebbe 2016	Kleine-Tebbe J, Klimek L, Green W, Hahn-Pedersen J, Nørgaard Andreasen J, Taylor M. 1008 SQ® HDM SLIT-tablets in addition to pharmacotherapy are cost-effective compared to pharmacotherapy only in treating patients with allergic rhinitis. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology 2016 Vol. 71 Pages 453.
Komunikat Warszawa	OIA Okręgowa Izba Aptekarska w Warszawie. Komunikat w sprawie wydawania z apteki produktów leczniczych na podstawie rozporządzenie Ministra Zdrowia z 12 października 2018 r. w sprawie zapotrzebowań i wydawania z apteki produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych. https://oia.waw.pl/komunikat-w-sprawie-wydawania-z-apteki-produktow-leczniczych/ [dostęp: 04.02.2025 r.].
Kotarba-Kańczugowska 2014	Kotarba-Kańczugowska M, Kucharski K, Linder-Kopiecka I, Linek R, Zientek R. JA PACJENT! Perspektywa Organizacji Pacjencich na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce RAPORT, Warszawa, 2014.
Kotarba 2017	Kotarba M, JA PACJENT. Perspektywa pacjentów na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce. Warszawa, 2017.
Kowalski 2020	Kowalski ML, Bartuzi Z, Bręborowicz A, Czarnecka-Operacz M, Kruszewski J, Kulus M, Moniuszko M, Niedoszytko M, Nittner-Marszalska M, Nowicki RJ, Rogala B, Chałubiński M. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. https://www.termedia.pl/Stnowisko-grupy-ekspertow-Polskiego-Towarzystwa-Alergologicznego-w-sprawie-postepowania-u-chorych-na-astme-i-choroby-alergiczne-w-okresie-pandemii-SARS-CoV-2,123,40422,0,0.html [dostęp: 05.02.2025 r.].
Marogna 2010	Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. J Allergy Clin Immunol 2010; 126(5):969-975.
Mazalova 2016	Mazalova M, Babela R, Hahn-Pedersen J, Dolezal T. PRS35 Cost-Effectiveness Analysis of Sq® Hdm Slit-Tablet For House Dust Mite Respiratory Allergic Disease In Czech Republic. Value in Health 2016;19:A554.
Morris 2012	Morris AE, Marshall GD Jr. Safety of allergen immunotherapy: a review of premedication and dose adjustment. Immunotherapy. 2012 Mar;4(3):315-22.
Obrzut 2018b	Obrzut G, Augustynska J, Walczak J, Buchs S. Cost-utility analysis of SQ® HDM SLIT-tablet in patients with house dust mite allergic rhinitis with or without allergic asthma in Poland. Value in Health 2018, 21: S413. PRS53. Abstrakt konferencyjny.
Obwieszczenie GUS	Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2020-2022 na poziomie makroregionów (NUTS 1), regionów (NUTS 2) i podregionów (NUTS 3) https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2020-2022-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,11.html [dostęp 04.02.2025 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 roku.
PRISMA 2020	PRISMA Flow Diagram. http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx [dostęp 06.02.2025 r.].
Raport refundacyjny	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za

	styczeń-listopad 2024 r.
Roberts 2018	Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, Halken S, Larenas-Linnemann D, Pawankar R, Pitsios C, Sheikh A, Worm M, Arasi S, Calderon MA, Cingi C, Dhimi S, Fauquert JL, Hamelmann E, Hellings P, Jacobsen L, Knol EF, Lin SY, Maggina P, Mösges R, Oude Elberink JNG, Pajno GB, Pastorello EA, Penagos M, Rotiroti G, Schmidt-Weber CB, Timmermans F, Tsilochristou O, Varga EM, Wilkinson JN, Williams A, Zhang L, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, Jutel M, Lau S, van Ree R, Ryan D, Sturm GJ, Muraro A. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. <i>Allergy</i> . 2018 Apr;73(4):765-798.
Rønborg 2016a	Rønborg S, Johnsen CR, Theilgaard S, Winther A, Hahn-Pedersen J, Andreassen JN, Olsen J. Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark. <i>J Med Econ</i> . 2016 Aug;19(8):735-41.
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
Rozporządzenie RM	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2025 r. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20240001362/O/D20241362.pdf [dostęp: 04.02.2025 r.].
Schuster 2024	Schuster A, Caimmi D, Nolte H, Novakova S, Mikler J, Foss-Skiftesvik MH, Østerdal AS, Emeryk A, Gagnon R, Pfaar O. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet (12 SQ-HDM) in children with allergic rhinitis/rhinoconjunctivitis with or without asthma (MT-12): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. <i>Lancet Reg Health Eur</i> . 2024 Nov 26;48:101136.
Sondermann 2011	Sondermann N, Shah-Hosseini K, Henkel K, Schwalfenberg A, Mösges R. Factors of success for adherence in hyposensitization. <i>Allergologie</i> . 2011;34:441-6.
Stawka km	Stawki za 1 km przebiegu pojazdu, https://wskazniki.gofin.pl/8,63,1,stawki-za-1-km-przebiegu-pojazdu.html [dostęp: 06.02.2025 r.]
Ustawa refundacyjna	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, https://orka.sejm.gov.pl/proc9.nsf/ustawy/3408_u.htm [dostęp 04.02.2025 r.].
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 01.02.2025 r.].