



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Acarizax (standaryzowany wyciąg
alergenowy roztoczy kurzu domowego
(Dermatophagoides pteronyssinus,
Dermatophagoides farina)**

we wskazaniu:

leczenie 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)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.7.2025

Data ukończenia: 17 czerwca 2025 roku

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

1) podstawa prawna zakreślń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AAAAI	American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology
AAC	ostre alergiczne zapalenie spojówek (ang. acute allergic conjunctivitis)
AAO-HNS	American Academy of Otolaryngology–Head and Neck
AC	alergiczne zapalenie spojówek (ang. allergic conjunctivitis)
ACAAI	American College of Asthma, Allergy, and Immunology
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AGREE II	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AIT	immunoterapia alergenowa (allergen immunotherapy)
AKL	analiza kliniczna
AMS	wskaźnik stosowania leków przeciwastmatycznych (Asthma Medication Score)
ANN	alergiczny nieżyt nosa
AR	analiza racjonalizacyjna
ARC	alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (allergic rhinoconjunctivitis)
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
ASS	wskaźnik objawów astmy (Asthma Symptom Score)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
bd	brak danych
BSACI	British Society for Allergy and Clinical Immunology
CDA-AMC	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada.
CBS	oświadczenie oparte na konsensusie (consensus based statement)
CCA	analiza kosztów konsekwencji
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CSACI	Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology
CSMS	łączny wskaźnik objawów i stosowania leków (Combined Symptom and Medication Score)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)

DGAKI	German Society of Allergy and Clinical Immunology
DMS	dobowe zużycie leków przeciwalergicznych (daily medication score)
DSS	dobowe nasilenie objawów (daily symptom score)
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EUFOREA	European Forum for Research and Education in Allergy and Airway
FAS	pełna populacja analityczna full analysis set)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FEV1	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (forced expiratory volume in 1 second)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HDM	roztocze kurzu domowego (house dust mite)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICAR-AR	International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IgE	immunoglobuliny E (immunoglobulin E)
JTFPP	Joint Task Force on Practice Parameter
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHD	Novo-Helisen Depot
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMS	wskaźnik stosowania leków donosowych (Nasal Medication Score)
NNH	liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (numer needed to harm)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego lub uniknięcia wystąpienia dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
ns	wyniki nieistotny statystycznie (not significant)
NSS	wskaźnik objawów nosowych (Nasal Symptom Score)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności

PRQLQ	kwestionariusz oceny jakości życia chorych z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek adaptowany dla dzieci w wieku 6–12 lat (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTChP	Polskie Towarzystwo Chorób Płuc
p-value	poziom istotności statystycznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (randomized controlled trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RQLQ	Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire with Standardised Activities (kwestionariusz jakości życia w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (real-world evidence)
SABA	krótko działający beta2-mimetyk (short-acting beta agonist)
SAC	sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (seasonal allergic conjunctivitis)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SBU	Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering
SCIT	immunoterapia alergenowa podskórna (subcutaneous immunotherapy)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIT	immunoterapia swoista (specific immunotherapy)
SLIT	immunoterapia podjęzykowa (sublingual immunotherapy)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SQ	SQ jest metodą standaryzacji aktywności biologicznej, zawartości większości alergenów i złożoności wyciągu alergenowego
SQ-T	standaryzowana jednostka jakości tabletki (Standardised Quality units Tablet)
SQ-HDM	tabletki immunoterapii podjęzykowej zawierająca standaryzowaną dawkę alergenu roztoczy
TRAEs	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (treatment-related adverse events)
TCS	nasilenie objawów i zużycie leków w alergicznym nieżycie nosa i zapaleniu spojówek łącznie (total combined score)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TMS	całkowity wskaźnik stosowania leków (Total Medication Score)
TSS	całkowity wskaźnik objawów (Total Symptom Score)
UCZ	urzędowa cena zbytu

URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 960)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa (visual analogue scale)
WAO	World Allergy Organization (Światowa Organizacja Alergii)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	33
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	33
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47

4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	50
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	59
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	61
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	61
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	65
5.4.	Komentarz Agencji	65
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	67
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	67
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	72
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	75
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	77
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	78
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	79
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
11.	Kluczowe informacje i wnioski	81
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Źródła.....	87
14.	Załączniki.....	89

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.03.2025
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.440.2025.2.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Acarizax, Standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina), Liofilizat podjęzykowy, 12 SQ-HDM, 30 szt., GTIN: 05909991257521
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie 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) swoisteimmunoglobuliny E)
-

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
-

Proponowana cena zbytu netto:

– 330,00 PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

ALK-Abello A/S

Boge Alle, 6-8

DK-2970, Horsholm, Dania

Wnioskodawca

ALK-Abello A/S

Boge Alle, 6-8

DK-2970, Horsholm, Dania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.03.2025 r., znak PLR.4500.440.2025.2.RBO (data wpływu do AOTMiT 13.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: leczenie 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).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 9.05.2025 r., znak OT.423.0.7.2025.10.KG. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.05.2025 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] 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. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2025.
- [REDAKTOWANE] .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. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2025.
- [REDAKTOWANE] 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. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2025.
- [REDAKTOWANE] 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 wpływu na budżet. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2025.
- [REDAKTOWANE] 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. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2025.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Charakterystykę ocenianego produktu leczniczego Acarizax prezentuje tabela poniżej.

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farina</i>), liofilizat podjęzykowy, 12 SQ-HDM, 30 szt., GTIN 05909991257521
Kod ATC	V01AA03 (wyciągi alergenowe, roztocze kurzu domowego)
Substancja czynna	<i>Dermatophagoides pteromyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i>
Droga podania	doustna, podjęzykowa
Dawkowanie	Zalecana dawka dla dzieci i osób dorosłych (w wieku od 5 do 65 lat) to jeden liofilizat podjęzykowy (12 SQ-HDM) na dobę. Należy oczekiwać, iż początek działania klinicznego wystąpi po 8-14 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia wskazują, że modyfikacja choroby występuje po okresie 3 lat stosowania immunoterapii alergenowej. Dane dotyczące skuteczności produktu Acarizax obejmują 18 miesięcy leczenia dorosłych osób; brak danych dotyczących okresu leczenia wynoszącego 3 lata. Jeśli w ciągu pierwszego roku leczenia nie następuje poprawa, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Acarizax jest immunoterapią alergenową. Immunoterapia alergenowa produktami zawierającymi alergen polega na systematycznym podawaniu alergenu osobom uczulonym, co ma na celu modyfikację odpowiedzi immunologicznej na alergen. Punktem uchwytu działania farmakodynamicznego jest układ immunologiczny, ale pełny i dokładny mechanizm działania dotyczący skutku klinicznego nie jest w pełni poznany. Wykazano, że leczenie produktem leczniczym Acarizax indukuje wzrost stężenia swoistych przeciwciał IgG4 swoistych dla roztoczy kurzu domowego oraz indukuje odpowiedź przeciwciał ogólnoustrojowych, które mogą współzawodniczyć z IgE w przyłączaniu alergenów kurzu domowego. To działanie jest obserwowane już po 4 tygodniach leczenia. W chorobie alergicznej układu oddechowego wywołanej roztoczymi kurzu domowego Acarizax działa przyczynowo, a jego działanie kliniczne podczas leczenia wykazano zarówno w przypadku górnych i dolnych dróg oddechowych. Działanie ochronne produktu Acarizax prowadzi do poprawy kontroli choroby i jakości życia, co wykazano poprzez łagodzenie objawów, zmniejszenie potrzeby stosowania innych leków oraz zmniejszenie ryzyka zaostrzeń choroby.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie 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).

Źródło: ChPL Acarizax (aktualizacja 20.02.2025 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.01.2016 r., URPL Data przedłużenia pozwolenia: 4.12.2020 r. na czas nieokreślony Data rozszerzenia wskazania o dzieci w wieku 5-11 lat: 12.12.2024
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy ACARIZAX jest wskazany do stosowania u dorosłych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów: • umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy; • astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta. Produkt leczniczy ACARIZAX jest wskazany do stosowania u dzieci (w wieku od 5 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i (lub) swoiste immunoglobuliny E) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Acarizax (aktualizacja 20.02.2025 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Acarizax był przedmiotem opinii Agencji trzykrotnie, ale w innych grupach wiekowych niż dotyczy obecny wniosek. W roku 2020 (BIP 108/2020¹) wniosek refundacyjny dotyczył immunoterapii alergenowej w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i /lub swoiste immunoglobuliny E). Decyzją Prezesa Agencji w dn. 28 września 2020 r. wydano negatywną rekomendację ze względu na niską wiarygodność analiz. Rekomendacja ta różniła się od stanowiska RP, która w dn. 21 września 2020 r. uznała za warunkowo zasadne () refundowanie danej technologii w ocenianej populacji docelowej.

Ponadto w 2017 r. (BIP 57/2017²) oraz 2024 r. (BIP 72/2024³) Acarizax był przedmiotem oceny Agencji w leczeniu dorosłych pacjentów (w wieku od 18 do 65 lat) we wskazaniu dot. alergicznego nieżytu nosa i astmy oskrzelowej z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego. W 2017 roku stanowisko Rady Przejrzystości (RP), jak również rekomendacja Prezesa Agencji były negatywne, co do objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego, a główną przesłanką za negatywną rekomendacją Prezesa Agencji oraz stanowiskiem RP była niska wiarygodność przedstawionych analiz i związanymi z nimi ograniczeniami. Natomiast w 2024 roku stanowisko Rady Przejrzystości było negatywne, a rekomendacja Prezesa AOTMiT pozytywna pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. W rekomendacji podkreślono, iż w większości odnalezionych wytycznych klinicznych odniesiono się do korzystnego wpływu immunoterapii alergenowej (AIT) w populacji dorosłych zarówno z alergicznym nieżytem nosa, jak i alergiczną astmą.

Źródło: Rekomendacja AOTMiT Acarizax 2017; Stanowisko RP Acarizax 2017; Rekomendacja AOTMiT Acarizax 2020; Stanowisko RP Acarizax 2020, Rekomendacja AOTMiT Acarizax 2024; Stanowisko RP Acarizax 2024

¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6743-108-2020-zlc>

² <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4975-057-2017-zlc?highlight=WyJhY2FyaXpheCJd>

³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8491-72-2024-zlc>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	330,00 zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca, 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ⁴ ws. listy leków refundowanych, Acarizax jest refundowany w ramach grupy limitowej 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego, we wskazaniach:

- Leczenie młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E);
- Leczenie dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:
 - umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
 - astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

Wniosek dotyczy rozszerzenia pierwszego ze wskazań o populację dzieci w wieku 5-11 lat i jest zgodny ze wskazaniem rejestracyjnym.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów z odpłatnością 30%.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Dodatkowo, uwzględniając fakt, że wnioskowane wskazanie, obejmuje populację poniżej 18. roku życia oraz to, że lek spełnia warunki umieszczenia w wykazie D1 (Leki przysługujące bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia), w analizie podstawowej wnioskodawcy przyjęto, że produkt leczniczy Acarizax będzie wydawany pacjentom bezpłatnie (tak jak komparator, preparat Novo-Helisen Depot, który obecnie znajduje się w wykazie D1 Obwieszczenia MZ oraz tak jak sam produkt Acarizax refundowany aktualnie w populacji w wieku 12-17 lat).

⁴ Obwieszczenie-Ministra-Zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r. <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2025/23/>

Zapisy są takie same w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r., które wejdzie w życie w dn. 1 lipca 2025 r. <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2025/39/>

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax zakładają finansowanie go w ramach istniejącej grupy limitowej 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka polegający na

Zaproponowana cena zbytu netto jest zgodna z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego i na dzień aktualizacji analiz. Natomiast zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 17 czerwca 2025 r. CZN produktu Acarizax obowiązująca od 1 lipca 2025 roku dla aktualnie refundowanych wskazań będzie niższa niż cena zaproponowana przez wnioskodawcę (o ok. 6%)⁵.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Alergiczny nieżyt nosa

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

Astma oskrzelowa

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

Etiologia i patogenezę

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

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

⁵ Od 1 lipca 2025 r. CZN produktu leczniczego Acarizax zgodnie z Obwieszczeniem MZ będzie wynosić 309 PLN (CD: 374,50 PLN), <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2025/39/>

odczuwaną jako ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, suchy kaszel, a w przypadku astmy alergicznej współwystępowanie innych chorób jak np. nieżyt nosa.

Epidemiologia i rokowanie

W badaniu międzynarodowym ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) III fazy, przeprowadzonym w Polsce (Kraków, Poznań), wykazano, że częstość występowania nieżytu nosa podejrzanego o alergiczny charakter u dzieci w wieku 6–7 lat wynosiła 11,1–33,6%, a pyłkowego nieżytu nosa 2,8–21,1%. Szacuje się, że ANN może dotyczyć nawet 20% populacji polskiej wg wielośrodkowego badania ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce). Badania wskazują, iż zarówno alergiczny, jak i niealergiczny nieżyt nosa stosunkowo często współistnieje z astmą. ANN (zwłaszcza przewlekły) wiąże się z 3-8-krotnie większym ryzykiem rozwoju astmy, a nieleczony ANN może powodować zaostrzenie astmy u pacjenta. U części chorych po wielu latach trwania ANN objawy zmniejszają się lub przemijają samoistnie (np. w alergii na pyłki roślin).

Leczenie

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

Źródło: AWA Acarizax 2024 (OT.423.0.1.2024), Postępowanie w alergicznym nieżycie nosa u dzieci 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ/CeZ

Według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym) J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa wynosiła w latach 2021-2024 od 110,4 tys. do 161,0 tys. osób, z czego liczba pacjentów w wieku 5-11 lat od 30,8 tys. do 51,5 tys. osób. Dane te obejmują wszystkich pacjentów, u których sprawozdano inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, bez względu na rodzaj alergenu.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym) J30.3

Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym)	wiek	Rok			
		2021	2022	2023	2024
J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa	0-4 lata	11 196	14 141	14 048	13 521
	5-11	30 809	37 841	43 344	51 451
	12-17	19 966	22 879	26 699	34 788
	≥ 18 lat	48 428	50 051	53 129	61 252
	Łącznie	110 399	124 912	137 220	161 012

Według danych CeZ w 2024 roku produkt leczniczy Novo-Helisen Depot, tj. refundowany komparator ocenianej interwencji, został zrefundowany u pacjentów w wieku 5-11 lat u następującej liczby osób:

- produkt stosowany do leczenia początkowego, kod GTIN: 05909990001118: z odpłatnością ryczałtową u 2 205 osób, bezpłatnie u 23 osób, pełnopłatnie stosowany był u 7 osób;
- produkty stosowane w leczeniu podtrzymującym: GTIN: 05909990766871 (2 fiol.): z odpłatnością ryczałtową u 4 776 osób, bezpłatnie u 37, pełnopłatnie stosowany był u 6 osób, GTIN: 05909991047061 (1 fiol.): z odpłatnością ryczałtową u 4 osób, brak stosowania bezpłatnego, pełnopłatnie stosowany był u 1 osoby.

Opinie ekspertów klinicznych

Według eksperta klinicznego Prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii szacunkowa liczba dzieci w wieku 5-11 lat uczulonych na roztocza może wynieść od ok. 148 do ok. 444 tys. pacjentów. Ekspert zaznaczył, że są to szacunki własne, wykonane w oparciu o publikację Alergiczny nieżyt nosa i astma 2022 oraz publikacje na temat alergii na roztocza kurzu domowego w Polsce Polskiej Fundacji Alergii, oraz że „informacje należy traktować jako przybliżone”. Zdaniem eksperta liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją jest trudna do oszacowania.

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kowal, Przewodniczący Sekcji Immunoterapii Swoistej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, oszacował liczbę dzieci w wieku 5-11 lat uczulonych na roztocza na 150 tys. osób, zatem jest to wartość zbliżona do dolnej wartości zakresu oszacowanego przez Prof. Jahnz-Różyk. Zdaniem eksperta liczba

pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją może wynieść ok. 15 tys. osób.

Tabela 5. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej populacji

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab n med. Krzysztof Kowal Przewodniczący Sekcji Immunoterapii Swoistej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
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	Obecna liczba chorych w Polsce	148 000 – 444 000 *	150 000
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Wg podanych założeń od 7 400 do 44 400 nowych przypadków alergicznego nieżytu nosa z uczuleniem na roztocza kurzu domowego	20 000
	Liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Acarizax może być stosowany u dzieci w wieku 5-11 lat, ale tylko wtedy, gdy jest to uzasadnione klinicznie i po dokładnej diagnozie. Stosowanie tej terapii wymaga indywidualnego podejścia i monitorowania skutków ubocznych oraz reakcji organizmu na leczenie. Liczba potencjalnych pacjentów w tej grupie wiekowej jest trudna. **	15 000

* Na koniec 2024 roku liczba ludności Polski wynosiła około 37,5 miliona osób. Jeśli chodzi o dzieci w wieku od 5 do 11 lat, w 2023 roku populacja tej grupy wiekowej wynosiła około 3,7 miliona osób, co stanowiło około 9,7% całej ludności kraju,

Szacuje się, że około 10-20% dzieci w wieku 5-11 lat może cierpieć na alergiczny nieżyt nosa, a z tego grona około 40-60% przypadków jest związanych z uczuleniem na roztocza kurzu domowego.

Biorąc pod uwagę, że w Polsce w 2023 roku było około 3,7 miliona dzieci w wieku 5-11 lat (jak wcześniej wspomniałam), możemy przyjąć, że około 370 000 – 740 000 dzieci może mieć alergiczny nieżyt nosa, a z tego około 148 000 – 444 000 dzieci może być uczulonych na roztocza kurzu domowego.

** Leczenie odczulające drogą podskórna trwa od 3-5 lat, a podjęzykową 3 lata. Stosowane są różne schematy leczenia i powinny być spersonalizowane indywidualnie na pacjenta. Istotnym elementem tego procesu jest compliance i utrzymanie pacjenta w długoterminowej terapii. Z tego powodu i wielu innych rzeczywista liczba pacjentów jest trudna do oszacowania, a także faktyczna cena terapii.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI): <https://www.aaaai.org/>
- American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (AAO-HNS): <https://www.entnet.org/>
- American College of Asthma, Allergy, and Immunology (ACAAI): <https://acaai.org/>
- British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI); <https://www.bsaci.org/>
- Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology (CSACI): <https://www.csaci.ca/>
- European Forum for Research and Education in Allergy and Airway (EUFOREA): <https://www.euforea.eu/>
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI): <https://eaaci.org/>
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA): <https://pta.med.pl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.05.2025 r. Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono najnowsze dokumenty towarzystw alergologicznych, opublikowane od 2020 roku, ponadto zdecydowano się uwzględnić zalecenia ARIA 2019, jako standard, do którego odwołują się nowsze wytyczne dotyczące alergicznego nieżytu nosa.

Odnaleziono 10 dokumentów wytycznych dotyczących leczenia alergicznego nieżytu nosa: ogólnościatowe: AAO-HNSF 2024, ICAR-Allergic Rhinitis 2023, ARIA-EAACI 2021, EUFOREA 2021, ARIA 2019 (i protokoły

aktualizacji zaleceń ARIA 2024-2025), polskie: Stanowisko polskich ekspertów 2024, PTA PTChP PTMR 2023, ARIA-Polska 2019, amerykańskie: AAAAI i ACAAI 2020 i niemieckie DGAKI 2022.

Zgodnie z wytycznymi celem leczenia alergicznego nieżytu nosa (ANN) jest odpowiednia kontrola objawów i zmniejszenie stanu zapalnego. Wśród głównych metod postępowania wskazuje się unikanie ekspozycji na alergeny, farmakoterapię (głównie GKSw lub leki przeciwhistaminowe) oraz immunoterapię alergenową (AIT). Immunoterapia powinna być dostosowana indywidualnie do pacjenta, traktowana jako leczenie uzupełniające i prowadzona pod kontrolą alergologa. Wśród AIT wytyczne wyróżniają immunoterapię podskórną (SCIT) oraz immunoterapię podjęzykową (**SLIT**). Oba rodzaje są rekomendowane w leczeniu ANN.

Immunoterapia alergenowa jest skuteczną metodą leczenia alergii u dzieci powyżej 5. roku życia, a immunoterapia podskórna wydaje się wykazywać największą skuteczność, podczas gdy dane na temat immunoterapii podjęzykowej są mniej pewne (PTA, PTChP, PTMR 2023). Natomiast wg wytycznych ICAR-AR 2023 zalecana jest immunoterapia alergenowa, zarówno SCIT jak i **SLIT**. Zaleca się stosowanie immunoterapii **SLIT** u dzieci i dorosłych z sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa, którzy chcą zmniejszyć swoje objawy i zużycie leków, a także ewentualnie zmniejszyć ryzyko rozwoju astmy lub nowych alergii. Zwrócono uwagę, że korzyści leczenia **SLIT** są na ogół większe niż w przypadku farmakoterapii pojedynczym lekiem, choć mogą być mniejsze niż w przypadku SCIT (dowody niskiej jakości).

Wytyczne amerykańskie zalecają AIT u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim ANN, którzy nie reagują na farmakoterapię lub preferują tę metodę leczenia, np. ze względu na skutki uboczne leków (AAAAI, ACAAI 2020). Leczenie dzieci odbywa się podobnie jak u dorosłych, z uwzględnieniem ostrożności w dawkowaniu i bezpieczeństwie, ponieważ dostępne badania w tej grupie wiekowej są bardziej ograniczone.

Wg wytycznych DGAKI 2022 u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (ARC) wyraźnie związanym z klinicznie istotnym uczuleniem na roztocze kurzu domowego, należy stosować SCIT lub **SLIT** z wykorzystaniem ekstraktów roztoczy, których skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach klinicznych.

Wytyczne EUFOREA 2021 podkreślają, że immunoterapia alergenowa (AIT) u dzieci jest skuteczna i bezpieczna od 5. roku życia. Zmniejsza nasilenie objawów i zapotrzebowanie na leki zarówno w trakcie leczenia, jak i przez co najmniej dwa lata po jego zakończeniu. W przypadku alergii całorocznych, np. na roztocze kurzu domowego, zaleca się trzyletnią terapię. AIT może modyfikować przebieg choroby i potencjalnie zapobiegać rozwojowi astmy, dlatego powinna być rozważana u dzieci z ANN najpóźniej po dwóch latach od wystąpienia objawów.

Podsumowując, we wszystkich odnalezionych wytycznych odniesiono się do korzystnego wpływu immunoterapii alergenowej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek. Wg wytycznych, immunoterapia alergenowa (AIT) u dzieci jest skuteczna i zapewnia długotrwały efekt po zakończeniu leczenia. Może być stosowana u dzieci z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa (ANN), gdy farmakoterapia nie przynosi efektów. U pacjentów bez objawów astmy AIT może mieć potencjał działania prewencyjnego, choć wymaga to dalszych badań.

Powyższe wytyczne odnoszą się ogólnie do stosowania immunoterapii alergenowej (AIT) u dzieci z alergicznym nieżytem nosa i nie odnoszą się bezpośrednio do konkretnego produktu, jako **Acarizax** (tabletki SLIT z alergenami roztoczy kurzu domowego).

Większość wytycznych nie odnosi się również szczegółowo do **alergii na roztocze kurzu domowego (HDM)**, a jedynie do zasad ogólnych dotyczących kwalifikacji do AIT, skuteczności leczenia oraz potencjalnego działania prewencyjnego wobec rozwoju astmy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Stanowisko polskich ekspertów 2024 (Polska)	<u>Stanowisko polskich ekspertów w sprawie prowadzenia immunoterapii alergenowej (AIT): wskazania i opieka nad pacjentami – stan obecny i perspektywy.</u> Stanowisko opracowane bez wyodrębniania wieku pacjentów. 1. Leczenie alergii opiera się na a) eliminacji/zmniejszeniu ekspozycji na alergen, b) leczeniu farmakologicznym lub biologicznym oraz c) immunoterapii alergenowej. 2. Główną zaletą unikania ekspozycji na alergen jest eliminacja narażenia na czynnik odpowiedzialny za objawy choroby, ale najistotniejszym ograniczeniem tej metody jest brak możliwości całkowitego wyeliminowania narażenia. 3. Główną zaletą farmakoterapii oraz leczenia biologicznego jest wysoka skuteczność przy znikomych skutkach ubocznych, ale ograniczeniem tej metody jest zanikanie efektu terapeutycznego po zaprzestaniu leczenia. 4. Główną zaletą immunoterapii alergenowej jest skuteczność, tj. zmniejszenie nasilenia objawów, jak i redukcja intensywności leczenia farmakologicznego, możliwa już w ciągu kilku tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia, oraz utrzymywanie się efektu terapeutycznego przez okres co najmniej kilku lat lub całkowite wyleczenie po pełnym programie immunoterapii. 5. Unikalną właściwością immunoterapii jest jej działanie profilaktyczne, polegające na zahamowaniu poszerzania się spektrum uczuleń na kolejne alergeny oraz zapobieganiu występowania astmy u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa. 6. Immunoterapia jest jedyną metodą zapobiegającą ciężkim reakcjom alergicznym u pacjentów z alergią na jad owadów, zwłaszcza z grup podwyższonego ryzyka. 7. Podstawową rolę w kwalifikacji do AIT odgrywa pełne badanie lekarskie. 8. W procesie dokumentowania uczulenia na alergen odpowiedzialny za objawy alergii kluczowe są testy z ekstraktem alergenowym: testy skórne i/lub testy serologiczne. 9. Testy oceniające uczulenie na poszczególne komponenty alergenowe mogą pomóc w kwalifikacji do AIT u pacjentów z polialergią i reakcjami krzyżowymi. 10. Dzięki testom molekularnym można ocenić możliwości odczulania i prawdopodobieństwo sukcesu AIT u danego pacjenta. 11. Nie ma konieczności wykonywania testów molekularnych u pacjentów z jednoznacznym uczuleniem stwierdzonym na podstawie badania i testów z ekstraktami. 12. Wybór rodzaju testu molekularnego zależy od analizy klinicznej oraz jego składu i jakości. 13. Lekarze POZ są dość dobrze przygotowani do rozpoznania i leczenia ANN, lecz potrzeba nieustannych działań edukacyjnych i budowania współpracy z alergologami w zakresie AIT. 14. Nie zaleca się, aby lekarz POZ samodzielnie kwalifikował do AIT. 15. Wypracowanie standardów współpracy między lekarzem POZ a alergologiem poprawi diagnostykę, leczenie oraz skuteczność i komfort terapii. 16. Współpraca pozwoli na zmniejszenie zapotrzebowania na leki objawowe, zmniejszenie chorobowości i obciążenie systemu opieki zdrowotnej. 17. W przyszłości możliwe będzie wykorzystanie technologii cyfrowej w spersonalizowanym leczeniu pacjentów AIT.
PTA PTChP PTMR 2023 (Polska)	<u>Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa alergologicznego, Polskiego Towarzystwa chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny rodzinnej (sTan3T).</u> Brak wyodrębnienia grup wiekowych w zakresie immunoterapii. Immunoterapia swoista stosowana u pacjentów, którzy chorują na alergiczny nieżyt nosa, a nie chorują na astmę, może znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania na astmę. Wydaje się, że największą skuteczność ma immunoterapia podskórna. Dane dotyczące immunoterapii podjęzykowej są mniej pewne. Rekomendacje powstały zgodnie z procedurą Delphi.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ARIA 2019 (Polska)	ARIA 2019 – zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa. <u>W wytycznych wyodrębniono populację dzieci.</u> Immunoterapia alergenowa (AIT) to sprawdzona metoda leczenia ANN i astmy. Może być podawana drogą podjęzykową (SLIT) lub podskórną (SCIT). Skuteczność tej metody, wykazana w badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby losowej (DB-PC-RCT), została potwierdzona w badaniach, w których wykorzystano bazy danych dotyczących recept, i znajduje odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce klinicznej. W większości krajów AIT jest droższa niż inne metody leczenia ANN lub astmy, dlatego powinna być rozważana w ramach koncepcji leczenia stratyfikacyjnego. [...] AIT rekomenduje się jako metodę równoważną i równoległą do farmakoterapii. W wytycznych ARIA immunoterapia alergenowa została uwzględniona dopiero w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii. <u>Stosowane alergeny</u> • Odpowiedni wyciąg alergenowy – decyzja o zleceniu AIT powinna zostać podjęta na podstawie obecności objawów podczas kontaktu z alergenem, stwierdzenia uczulenia na dany alergen oraz dostępności dobrej jakości ekstraktów alergenowych, w miarę możliwości standaryzowanych. • Ekstrapolacja na produkty nieprzebadane – skuteczność i bezpieczeństwo preparatów stosowanych w AIT wymaga potwierdzenia zgodnie z wymogami regulacyjnymi. Ekstraktów alergenowych nie można uznawać za leki generyczne. W Unii Europejskiej skuteczność każdego produktu alergenowego (pojedynczego lub mieszaniny) musi zostać wykazana odrębnie, z zastrzeżeniem wyjątków określonych przez Europejską Agencję Leków (EMA) lub Paul Ehrlich Institute (PEI). Wyjątki te dotyczą homologicznych grup definiujących alergeny o znaczącej klinicznej reaktywności krzyżowej. • Mieszanie wyciągów alergenowych – nie ma dowodów na to, że mieszanie różnych alergenów przynosi taki sam efekt jak odrębne podawanie poszczególnych alergenów (...). • Produkty dla wskazanych pacjentów (NPP) – w wielu krajach w celu indywidualizacji leczenia stosuje się tzw. produkty dla wskazanych pacjentów. Procedura ta wymaga jednak odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność oraz danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. NPP są wprowadzane do obrotu jako odstępstwo od przepisów prawa Unii Europejskiej w sprawie ekstraktów alergenowych. • Pacjenci uczuleni na wiele alergenów – pacjenci są często uczuleni (w mechanizmie IgE-zależnym) na wiele alergenów (tzw. uczulenie wieloważne), ale nie wszystkie z tych uczuleń mogą mieć znaczenie kliniczne. Dlatego istotne jest stosowanie w AIT alergenów wywołujących objawy alergiczne, a nie jedynie uczulenia nieistotne klinicznie. Pojedyncze ekstrakty alergenowe są skuteczne u pacjentów z alergią wieloważną. <u>Stratyfikacja pacjentów z alergią przy kwalifikacji do AIT:</u> 1. Dokładna diagnoza oparta na wywiadzie, punktowych testach skórnych lub obecności swoistych przeciwciał w klasie IgE w surowicy oraz w razie potrzeby na komponentach diagnozie in vitro. W rzadkich przypadkach mogą być potrzebne próby prowokacyjne 2. Potwierdzone wskazania – alergiczny nieżyt nosa i spojówek i/lub astma 3. Objawy alergiczne wywołane przede wszystkim kontaktem z alergenem 4. Stratyfikacja pacjentów – słaba kontrola objawów pomimo odpowiedniej farmakoterapii zgodnej z wytycznymi, przy przestrzeganiu planu leczenia w sezonie alergicznym i/lub zmiana naturalnej historii choroby alergicznej. Technologia mobilna może mieć kluczowe znaczenie dla stratyfikacji pacjentów (biomarker mHealth) 5. Potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu AIT za pomocą odpowiednich badań 6. Wspólne podejmowanie decyzji – punkt widzenia pacjenta (i opiekuna) stanowi istotny element W niektórych przypadkach AIT może być zalecana pacjentom, u których ANN jest kontrolowany za pomocą farmakoterapii, np. tym, u których może wystąpić astma indukowana przez czynniki środowiskowe. Immunoterapię alergenową należy rozważyć nawet przy umiarkowanej postaci ANN (...) Immunoterapia alergenowa u dzieci jest skuteczna, jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii. (...). Immunoterapię alergenową można zatem zastosować u dzieci z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN, która nie jest kontrolowana za pomocą farmakoterapii. U takich dzieci bez objawów astmy należy wziąć pod uwagę możliwość zapobiegania jej wystąpieniu, chociaż konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AAO-HNSF 2024 (USA),	<u>Wytyczne Kliniczne: Immunoterapia w alergii wziewnej.</u> <u>Grupa docelowa niniejszych wytycznych są wszystkie osoby w wieku 5 lat i starsze z alergicznym nieżytem nosa (ANN), z astmą alergiczną (AA) lub bez niej, które są kandydatami do immunoterapii lub są już leczone immunoterapią z powodu alergii wziewnych</u> 1. Kwalifikacja do AIT Lekarze powinni zaoferować lub skierować pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (z lub bez astmy) do specjalisty oferującego immunoterapię, jeśli objawy są niewystarczająco kontrolowane lub pacjent preferuje immunomodulację. (Rekomendacja) 2. Kto nie powinien otrzymywać AIT Nie należy rozpoczynać immunoterapii u pacjentów w ciąży, z niekontrolowaną astmą lub niezdolnych do tolerowania epinefryny w iniekcji. (Rekomendacja) 3. Kto być może nie powinien otrzymywać AIT Można rozważyć nieinicjowanie AIT u pacjentów stosujących beta-blokery, z historią anafilaksji, z immunosupresją lub z eozynofilowym zapaleniem przełyku (dotyczy tylko SLIT). (Opcja) 4. Ocena astmy przed i w trakcie AIT Należy ocenić objawy astmy przed rozpoczęciem immunoterapii i przed każdą kolejną dawką. (Rekomendacja) 5. Edukacja o SCIT vs SLIT Należy edukować pacjentów o różnicach między SCIT a SLIT (w tym postaciach płynnej i tabletki), obejmujących ryzyko, korzyści, wygodę i koszty. (Rekomendacja) 6. Edukacja o właściwościach prewencyjnych AIT Należy informować pacjentów o możliwości: (1) zapobiegania nowym uczuleniom, (2) zmniejszania ryzyka rozwoju astmy, (3) modyfikacji naturalnego przebiegu choroby. (Rekomendacja) 7. Terapia przed- i okołosezonowa (SLIT) Należy oferować pacjentom z sezonowym alergicznym nieżytem nosa leczenie przed- i okołosezonowe. (Rekomendacja) 8. Dobór klinicznie istotnych alergenów Należy ograniczyć leczenie do alergenów zgodnych z historią pacjenta i potwierdzonych w testach. (Rekomendacja) 9. Leczenie pacjentów uczulonych na wiele alergenów Można stosować ograniczoną liczbę alergenów u pacjentów uczulonych na wiele alergenów. (Opcja) 10. Reakcje miejscowe i eskalacja dawki Należy kontynuować eskalację lub leczenie podtrzymujące mimo wystąpienia miejscowych reakcji. (Rekomendacja) 11. Rozpoznawanie i leczenie anafilaksji Lekarz musi umieć rozpoznać i leczyć anafilaksję podczas testów lub podawania AIT. (Silna rekomendacja) 12. Wykonywanie ponownych testów alergiczych podczas AIT Należy unikać powtarzania testów alergiczych jako oceny skuteczności AIT, chyba że wystąpią nowe narażenia środowiskowe lub utrata kontroli objawów. (Rekomendacja) 13. Czas trwania AIT U pacjentów z kontrolą objawów należy prowadzić AIT przez co najmniej 3 lata, a dalszy czas zależnie od odpowiedzi pacjenta. (Rekomendacja) <u>Główne poziomy siły zaleceń i ich znaczenie:</u> 1. Silna rekomendacja: - Korzyści zdecydowanie przewyższają ryzyko (lub odwrotnie). - Wysoka jakość dowodów (Grade A lub B). 2. Rekomendacja: - Korzyści przeważają nad ryzykiem, ale dowody są mniej pewne (Grade B lub C). 3. Opcja: - Dowody są słabe lub niejednoznaczne (Grade D lub brak wyraźnej przewagi metody).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ARIA 2019, 2024 (Świat)	Wytyczne Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) dotyczące AIT. <u>W wytycznych wyodrębniono populację dzieci:</u> 1. U dzieci immunoterapia alergenowa (AIT) jest skuteczna, co wykazano w randomizowanych badaniach klinicznych (RCT), i może mieć długoterminowe efekty utrzymujące się po zakończeniu leczenia. Niedawne badanie nad SLIT (podjęzykową immunoterapią alergenową), wcześniejsze badanie nad podskórną immunoterapią pyłkiem traw u dzieci oraz metaanaliza dostarczyły pewnych dowodów na to, że AIT może opóźniać lub zapobiegać rozwojowi astmy u dzieci. Jednak: a) metaanaliza wykazała ograniczone zmniejszenie krótkoterminowego ryzyka rozwoju astmy u dzieci z alergicznym nieżytem nosa (AR), bez jasnych korzyści w dłuższej perspektywie, oraz b) koszty terapii mogą być zbyt wysokie dla systemów opieki zdrowotnej ze względu na bardzo dużą liczbę potencjalnych pacjentów i niepewność co do opłacalności leczenia. 2. Dlatego AIT może być rozpoczęta u dzieci z umiarkowanym/ciężkim AR, które nie są kontrolowane za pomocą farmakoterapii. U takich dzieci bez objawów astmy należy rozważyć możliwość zapobiegania jej wystąpieniu, choć potrzebne są dalsze badania, zanim będzie można sformułować jednoznaczne zalecenie. 3. Dolna granica wieku dla rozpoczęcia AIT nie została jednoznacznie ustalona. W wielu krajach produkty są zarejestrowane do stosowania u dzieci bez określonego dolnego limitu wiekowego. Prospektywne badania obserwacyjne i/lub rejestry mogą pomóc potwierdzić bezpieczeństwo i skuteczność AIT u najmłodszych pacjentów – być może już od 3. roku życia. 4. AIT stanowi przykład medycyny precyzyjnej, ponieważ uwzględnia indywidualny profil uczuleń i współchorobowości pacjenta, zarówno w danym momencie, jak i w odniesieniu do naturalnego przebiegu choroby. 5. Pośrednie, ale istotne dane dostarczają wskazówek, które dzieci mogą odnieść największe korzyści z AIT: a) ciężkość alergicznej choroby układu oddechowego jest powiązana z jej przewlekłością, b) rozszerzanie się epitopów i rozwój nowych uczuleń sugerują korzyść z wczesnej interwencji, c) wpływ AR na wyniki szkolne i edukację przemawia za koncentracją leczenia wokół etapów rozwoju i kariery. 6. (...) rozważenie AIT na wczesnym etapie – z uwzględnieniem ryzyka, a nie tylko ciężkości choroby, jako kluczowego kryterium selekcji – może zmaksymalizować wpływ leczenia na naturalny przebieg choroby oraz na jej koszty i obciążenia. 7. Potrzebne są dalsze badania w celu dokładniejszego scharakteryzowania długoterminowych efektów AIT. Takie badania nie mogą być randomizowane ani, tym bardziej, zaślepione. Dlatego należy wykorzystywać podejścia obserwacyjne, takie jak badania rejestrowe. <u>Koncepcje rozwoju cyfrowo wspieranych, zorientowanych na pacjenta, wspomaganych sztuczną inteligencją ścieżek opieki ARIA</u> 1) Indywidualizowane podejście do leczenia Immunoterapia alergenowa powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając jego profil alergiczny, nasilenie objawów oraz odpowiedź na dotychczasowe leczenie. Wsparcie cyfrowe i narzędzia sztucznej inteligencji mają pomóc lekarzom w optymalizacji terapii. 2) Wczesne wdrożenie terapii u dzieci i młodzieży U pacjentów pediatrycznych z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa (ANN), który nie jest kontrolowany farmakologicznie, zaleca się rozważenie AIT, szczególnie ze względu na jej potencjał zapobiegania rozwojowi astmy. 3) Wybór odpowiedniej formy immunoterapii SLIT (sublingualna immunoterapia) i SCIT (podskórna immunoterapia) są rekomendowane w zależności od wskazań klinicznych, preferencji pacjenta oraz profilu bezpieczeństwa. SLIT cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa i może być stosowana także w domu po pierwszej dawce pod nadzorem lekarza. 4) Monitorowanie terapii i przestrzeganie planu leczenia Utrzymanie zgodności z planem AIT jest kluczowe dla osiągnięcia skuteczności. Cyfrowe narzędzia monitorujące umożliwiają ocenę postępów terapii i szybkie reagowanie na ewentualne problemy. 5) Bezpieczeństwo i ryzyko niepożądanych reakcji Immunoterapia jest generalnie bezpieczna, a poważne działania niepożądane są rzadkie. Lokalna reakcja w miejscu aplikacji jest częsta, zwłaszcza na początku terapii. Wsparcie cyfrowe może pomóc w szybkim rozpoznawaniu i minimalizowaniu ryzyka. 6) Zalecenia dotyczące długości terapii Terapia powinna trwać co najmniej 3 lata, aby zapewnić długotrwałą tolerancję i korzyści zdrowotne, które utrzymują się nawet po jej zakończeniu. 7) Zintegrowana opieka i wielodyscyplinarne podejście Immunoterapia powinna być częścią kompleksowego programu leczenia alergii, uwzględniającego edukację pacjenta, farmakoterapię, unikanie alergenów i współpracę między specjalistami.

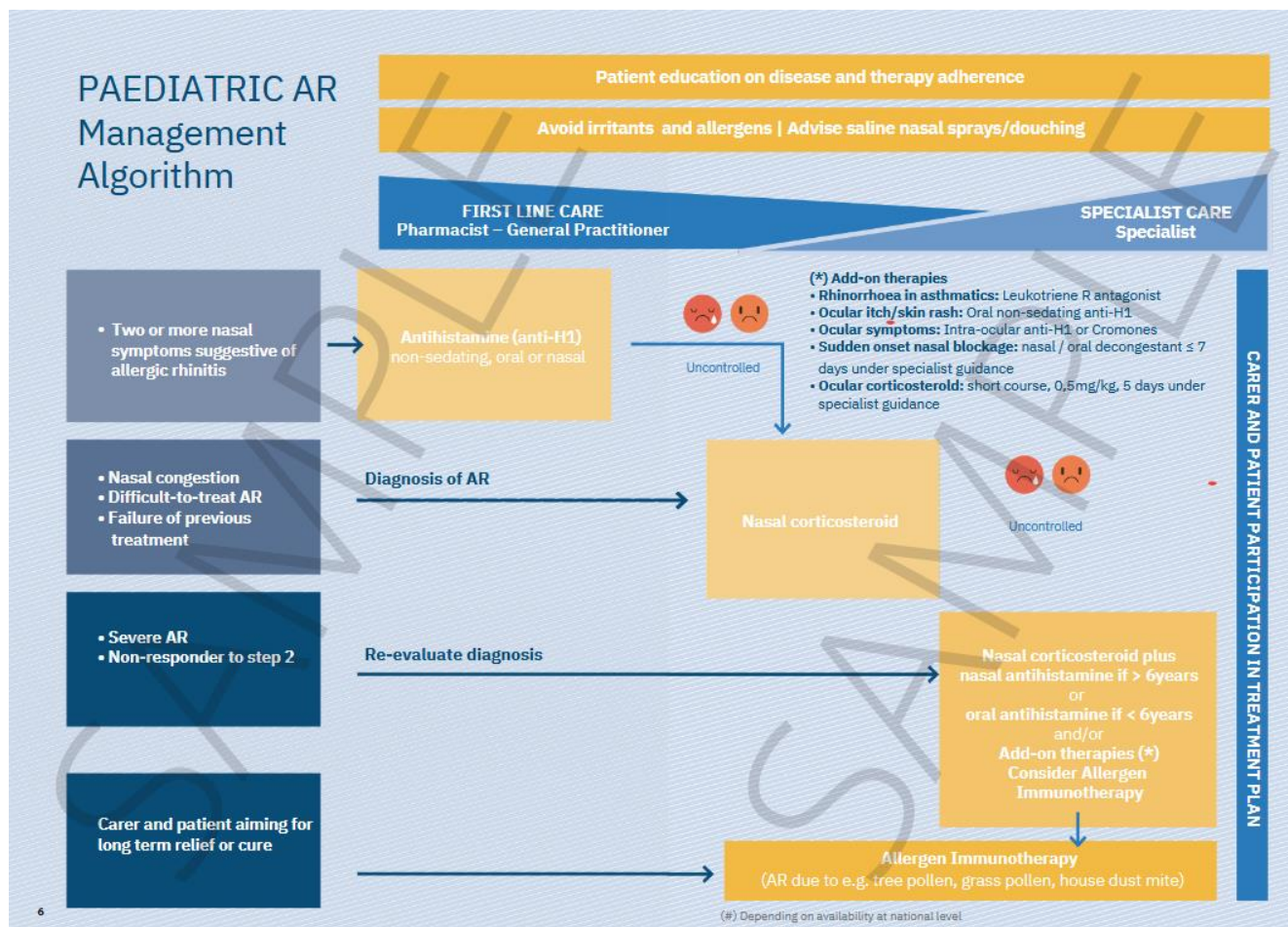
ICAR-Allergic Rhinitis 2023 (Świat)	<u>Międzynarodowy konsensus dotyczący alergicznego nieżytu nosa.</u> <u>Nie wyodrębniono populacji dziecięcej.</u> 1. Konwencjonalna immunoterapia podskórna (SCIT): - Zbiorcza ocena jakości dowodów: A (Poziom 1: 2 badania, poziom 2: 46 badań, poziom 3: 29 badań) - Korzyści: SCIT zmniejsza nasilenie objawów oraz zapotrzebowanie na leki – wykazano to w wielu badaniach wysokiej jakości. - Ryzyko: SCIT wiąże się z częstymi reakcjami miejscowymi oraz rzadkimi reakcjami ogólnoustrojowymi, które mogą być ciężkie lub potencjalnie śmiertelne, jeśli nie zostaną odpowiednio opanowane. Ryzyko to należy omówić z pacjentem przed rozpoczęciem leczenia. - Ocena korzyści względem ryzyka: Dla pacjentów z objawami utrzymującymi się przez kilka tygodni w roku, którzy nie uzyskują wystarczającej ulgi dzięki leczeniu objawowemu lub wolą terapię immunomodulacyjną – korzyści z SCIT przewyższają ryzyko. Szczególnie należy uwzględnić możliwość wtórnych efektów modyfikujących przebieg choroby, zwłaszcza u dzieci i młodzieży. - Oceny wartościujące: Konieczne jest podejście uwzględniające preferencje pacjenta. Leki objawowe wiążą się z mniejszym ryzykiem i obciążeniem, ale mają również niższy potencjał korzyści, nie zapewniając modyfikacji przebiegu choroby. Czasochłonność SCIT może być barierą dla części pacjentów. Siła dowodów oraz relacja korzyści do kosztów przemawiają za refundacją SCIT. - Poziom zaleceń: - Silna rekomendacja dla SCIT jako opcji uwzględniającej preferencje pacjenta w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (AR). - Silna rekomendacja dla SCIT w porównaniu do braku leczenia ANN. - Opcja: SCIT zamiast SLIT w leczeniu ANN. - Interwencja: SCIT jest odpowiednią opcją terapeutyczną dla pacjentów, u których leczenie objawowe nie przynosi ulgi, którzy wolą terapię immunomodulacyjną, wymagają leczenia przez wiele tygodni w roku lub chcą skorzystać z potencjalnych efektów modyfikujących przebieg choroby. 2. Immunoterapia podjęzykowa (SLIT): - Zbiorcza ocena jakości dowodów: A (Poziom 1: 17 badań, poziom 2: 12 badań, poziom 4: 1 badanie). Ze względu na heterogeniczność raportów z badań nad SLIT, trudno jest jednoznacznie oddzielić dane ogólne od danych dotyczących SLIT w postaci roztworów wodnych i tabletek. - Korzyści: SLIT poprawia wyniki oceny objawów u pacjentów, nawet gdy stosowana jest jako terapia uzupełniająca do leków ratunkowych. Zmniejsza zapotrzebowanie na leki. Efekt terapeutyczny utrzymuje się przez co najmniej 2 lata po zakończeniu 3-letniego cyklu leczenia. U pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (AR) istnieją pewne dowody na to, że SLIT zmniejsza częstość występowania astmy oraz rozwój nowych uczuleń do 2 lat po zakończeniu terapii. Korzyści są na ogół większe niż w przypadku farmakoterapii pojedynczym lekiem, choć mogą być mniejsze niż w przypadku SCIT (dowody niskiej jakości). - Ryzyko: Minimalne – bardzo częste, ale łagodne działania niepożądane o charakterze miejscowym; bardzo rzadko występują ogólnoustrojowe działania niepożądane. SLIT wydaje się bezpieczniejsza niż SCIT. - Ocena korzyści względem ryzyka: Korzyść w porównaniu z placebo jest niewielka, ale rzeczywista i występuje dodatkowo względem poprawy osiąganej dzięki lekom. Efekt terapeutyczny utrzymuje się przez co najmniej 2 lata po zakończeniu leczenia. Ryzyko działań niepożądanych jest minimalne w przypadku SLIT, większe w przypadku SCIT. - Oceny wartościujące: SLIT poprawia objawy u pacjentów przy niskim ryzyku działań niepożądanych. - Poziom zaleceń: Silna rekomendacja stosowania tabletek SLIT z pyłkiem traw, ambrozji, roztoczy kurzu domowego (HDM) oraz roztworu wodnego z pyłkiem drzew (...) - Interwencja: Zaleca się stosowanie SLIT (tabletki lub roztwory wodne) u dzieci i dorosłych z sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa, którzy chcą zmniejszyć swoje objawy i zużycie leków, a także ewentualnie zmniejszyć ryzyko rozwoju astmy lub nowych alergii. 2a. Tabletki do immunoterapii podjęzykowej: - Zbiorcza ocena jakości dowodów: A (Poziom 1: 11 badań, poziom 2: 4 badania) - Korzyści: Poprawa objawów, zmniejszenie stosowania leków ratunkowych, poprawa jakości życia. - Ryzyko: Reakcje miejscowe w miejscu podania (jama ustna), niskie ryzyko anafilaksji. - Ocena korzyści względem ryzyka: Korzyści przewyższają ryzyko. - Oceny wartościujące: Przydatne dla pacjentów z ciężkimi lub opornymi objawami alergicznego nieżytu nosa. - Poziom zaleceń: Silna rekomendacja. - Interwencja: Zaleca się stosowanie tabletek SLIT u pacjentów z ciężkimi lub opornymi objawami AR. Ze względu na rzadkie, ale poważne ryzyko anafilaksji, w oznakowaniu FDA dla zatwierdzonych tabletek zaleca się posiadanie automatycznego wstrzykiwacza adrenaliny. 2b. Wodne roztwory do immunoterapii podjęzykowej: - Zbiorcza ocena jakości dowodów: B (Poziom 1: 7 badań, poziom 2: 5 badań, poziom 4: 1 badanie) - Korzyści: Poprawa wyników oceny objawów oraz zmniejszenie stosowania leków ratunkowych. Istnieją przesłanki, że korzyść może być mniejsza niż w przypadku tabletek SLIT, ale brak standaryzowanego dawkowania w wielu badaniach uniemożliwia jednoznaczne porównania.
--	--

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Ryzyko: Częste łagodne do umiarkowanych działania niepożądane o charakterze miejscowym. Bardzo rzadkie przypadki ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Brak doniesień o reakcjach zagrażających życiu. • Ocena korzyści względem ryzyka: Zauważalna poprawa objawów u pacjentów przy minimalnym ryzyku. • Oceny wartościujące: Wodne SLIT poprawia objawy oraz ogranicza stosowanie leków ratunkowych przy minimalnym ryzyku poważnych działań niepożądanych, ale częstych łagodnych objawach miejscowych. Terapia z użyciem pojedynczego alergenu została szeroko przebadana. Terapia wieloalergenowa wymaga dalszych badań. • Poziom zaleceń: Rekomendacja. • Interwencja: Zaleca się stosowanie wodnego SLIT w dużych dawkach u pacjentów chcących zmniejszyć objawy oraz stosowanie leków ratunkowych. Rekomendacje opracowano na podstawie metodologii EBRR (Evidence-Based Review with Recommendation). <u>Sila zaleceń:</u> • Silna rekomendacja – wysoka jakość dowodów i jednoznaczna przewaga korzyści nad ryzykiem. • Rekomendacja–umiarkowana jakość dowodów i przewaga korzyści, ale z większą niepewnością. • Opcja –dowody są ograniczone lub wyniki równoważą się, więc decyzja powinna być dostosowana do indywidualnych preferencji pacjenta. • Rekomendacja przeciw –szkody przewyższają korzyści lub brak jest wystarczających danych potwierdzających skuteczność.
DGA KI 2022 (Niemcy)	<u>Wytyczne dotyczące immunoterapii alergenowej w chorobach alergicznych zależnych od IgE:</u> • U pacjentów z alergicznym nieżytem nosa (ANN) wyraźnie związanym z klinicznie istotnym uczuleniem na roztocze kurzu domowego, należy stosować SCIT lub SLIT z wykorzystaniem ekstraktów roztoczy, których skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach klinicznych (silna zgoda, 100% porozumienia). • Przy ustalaniu wskazań do rozpoczęcia AIT (terapii immunologicznej alergenowej) należy sprawdzić określone warunki wstępne oraz zastosować algorytm kliniczny. Należy również uwzględnić kryteria oceny indywidualnej przydatności pacjenta do AIT, a pacjent powinien być zaangażowany w proces podejmowania decyzji dotyczących opieki skoncentrowanej na pacjencie poprzez szczegółowe informacje i działania edukacyjne. (silna zgoda, 100% porozumienie) • Alergenów sezonowych i całorocznych nie należy nigdy łączyć w jednym ekstrakcie. Ponadto nie należy łączyć alergenów roztoczy z alergenami zwierząt, roztoczy z pleśnią ani pyłków z pleśnią ze względu na ryzyko enzymatycznej degradacji.(silna zgodność, 100% aprobaty) • Należy przestrzegać Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotki dołączonej do preparatu SCIT. W trakcie stosowania SCIT należy unikać czynników zwiększających ryzyko reakcji alergicznych (np. wysiłek fizyczny, sauna, spożycie alkoholu) na krótko przed oraz przez resztę dnia po podaniu iniekcji. Odstęp między iniekcją SCIT a planowanym szczepieniem powinien wynosić co najmniej 1 tydzień. Zaleca się zatem wykonywanie szczepień w fazie podtrzymującej SCIT. Szczepienia nagłe (np. tężec po urazie) można rozważyć w dowolnym momencie. W takim przypadku SCIT kontynuuje się zgodnie z zaleceniami zawartymi w ChPL i ulotce.(silna zgodność, 100% aprobaty) • Zarówno SCIT, jak i SLIT powinny być stosowane wyłącznie z preparatami, dla których istnieją wystarczające dowody bezpieczeństwa i skuteczności pochodzące z badań klinicznych. Wyjątki dotyczą rzadkich alergenów (nieobjętych niemieckim rozporządzeniem o alergenach terapeutycznych), dla których nie można przeprowadzić odpowiednio dużych badań z powodu braku wystarczającej liczby pacjentów. (silna zgodność, 100% aprobaty) • Ponieważ SLIT jest prowadzona w warunkach domowych i bez bezpośredniego nadzoru medycznego, pacjent powinien zostać bardzo dokładnie i kompleksowo poinformowany o prawidłowym stosowaniu, możliwych działaniach niepożądanych, sposobach ich postępowania oraz czynnikach ryzyka.(silna zgodność, 100% aprobaty) • Do przeprowadzania immunoterapii alergenowej (AIT) oraz leczenia ewentualnych działań niepożądanych należy zapewnić kompleksowe szkolenie personelu, stosowanie odpowiednich standardów bezpieczeństwa oraz szybkie wdrażanie niezbędnych środków ratunkowych, w tym wczesne podanie epinefryny domięśniowo.(silna zgodność, 100% aprobaty) Wytyczne opracowane według standardów wytycznych typu S2k, zgodnie z ustandaryzowaną procedurą niemieckiej „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)”. Dokument powstał na podstawie konsensusu ekspertów. 100% aprobaty świadczy o wysokim poziomie porozumienia i zaufania do proponowanych zaleceń.

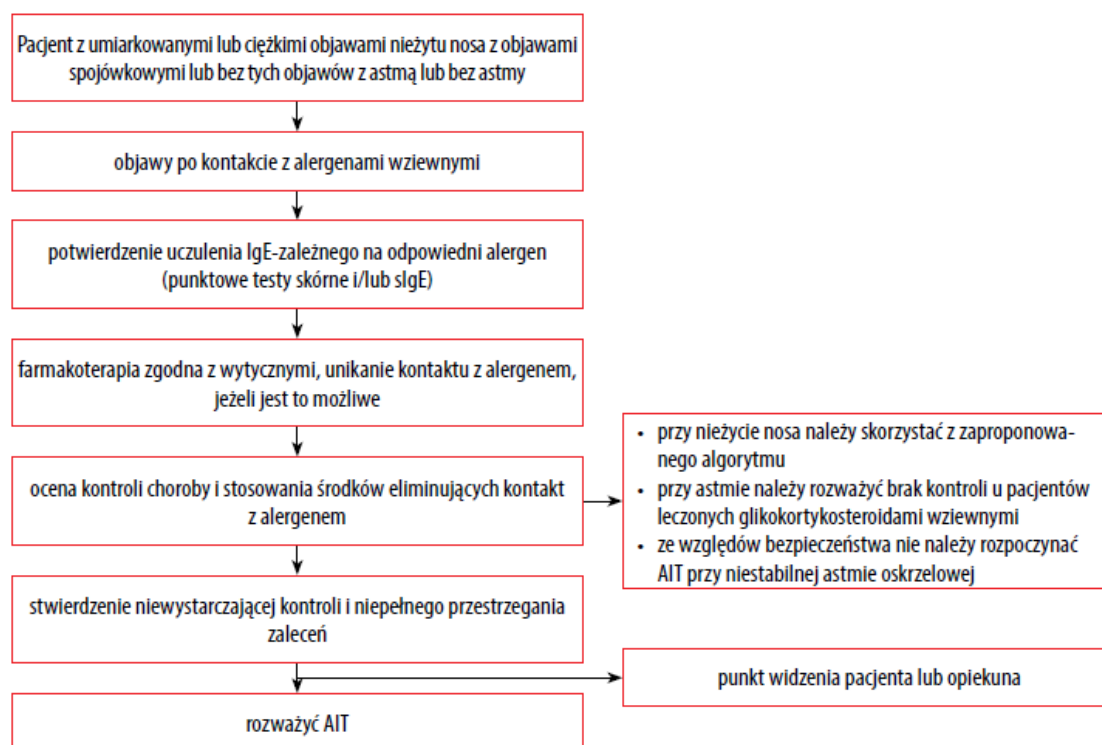
Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ARIA-EAACI 2021 (Świat)	<u>Zalecenia dot. ścieżek terapeutycznych z uwzględnieniem AIT wg połączonych towarzystw światowych (ARIA) i europejskich (EAACI):</u> 1. AIT (SLIT lub SCIT) jest sprawdzoną opcją terapeutyczną w leczeniu ANN, zapalenia spojówek i/lub astmy. 2. AIT jest jednak droższa niż leczenie objawowe chorób alergicznych (z wyłączeniem leków biologicznych). Zastosowanie AIT jest uzasadnione: (i) u pacjentów z nieżytem nosa niekontrolowanym w inny sposób za pomocą leczenia objawowego lub (ii) jako uzupełnienie regularnego leczenia astmy u pacjentów z astmą kontrolowaną lub częściowo kontrolowaną, uczulonych na roztocze kurzu domowego, w celu zmniejszenia zaostrzeń astmy, ratowania i kontrolowania leków i poprawy jakości życia. 3. Dokładna diagnoza oparta na wywiadzie, testach skórnych i/lub oznaczeniu swoistych IgE oraz, jeśli to możliwe, na testach <i>in vitro</i> z rozdzieleniem komponentów. W niektórych przypadkach, gdy wymienione narzędzia diagnostyczne nie pozwalają na precyzyjne rozpoznanie, może być konieczne przeprowadzenie testów prowokacyjnych (nosowych, ocznych, a w niektórych sytuacjach oskrzelowych). 4. Potwierdzone wskazania: alergiczny nieżyt nosa, zapalenie spojówek i/lub astma. 5. Objawy przeważnie wywołane przez ekspozycję na odpowiedni alergen. 6. Stratyfikacja pacjentów: • Niewystarczająca kontrola objawów nosowych lub ocznych pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii zgodnie z wytycznymi oraz udokumentowanej adherencji do leczenia. • Wyjątki od wymogu optymalnego leczenia objawowego przed rozważeniem AIT obejmują nieakceptowalne działania niepożądane leków. • Astma alergiczna całkowicie kontrolowana podtrzymującym leczeniem astmy. • W przypadku astmy częściowo kontrolowanej, immunoterapia HDM-AIT może wspomagać osiągnięcie kontroli astmy. 7. Dobra dokumentacja kliniczna skuteczności i bezpieczeństwa danego produktu AIT potwierdzona odpowiednimi badaniami. 8. Opinie pacjenta (oraz opiekuna) stanowią istotny element decyzji terapeutycznej. 9. Immunoterapia alergenowa (AIT) jest skuteczna, przynosi długoterminowe korzyści po zakończeniu leczenia i może opóźniać lub zapobiegać rozwojowi astmy. AIT może być rozpoczęta u dzieci z umiarkowanym lub ciężkim nieżytem nosa, który nie jest kontrolowany za pomocą odpowiedniego leczenia farmakologicznego zgodnie z wytycznymi. Wytyczne zostały opracowane przez wspólną grupę badawczą ARIA i EAACI na podstawie materiału wyjściowego grupy badawczej ARIA-MASK oraz wytycznych EAACI dotyczących immunoterapii alergenowej w oparciu o publikację: Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. (2019). ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. <i>Allergy</i> 2019; 74:2087–2102 oraz Agache, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. <i>Allergy</i>, 2019;74:855-73.
EUFOREA 2021	<u>Alergiczny nieżyt nosa w dzieciństwie i nowy algorytm EUFOREA.</u> <u>Wytyczne dla populacji pediatrycznej.</u> Podczas gdy unikanie alergenów środowiskowych — trudne do osiągnięcia u wielu pacjentów — oraz leczenie objawowe (leki przeciwalergiczne i przeciwzapalne) mają na celu jedynie kontrolę objawów, swoista immunoterapia alergenowa (AIT), polegająca na podawaniu uczulonym pacjentom odpowiednich alergenów różnymi drogami, ma ambitniejsze cele. AIT nie tylko zmniejsza objawy, ale istnieją dowody na to, że może modyfikować przebieg choroby (...) Wykazano, że u dzieci, podobnie jak u dorosłych, ta forma leczenia powoduje zmniejszenie nasilenia objawów i zapotrzebowania na leki nie tylko w czasie terapii, ale również przez co najmniej 2 lata po jej zakończeniu. (...). W przypadku alergii całorocznych (np. na roztocze kurzu domowego), zaleca się trzyletnie leczenie, by uzyskać trwałą tolerancję immunologiczną, mniejsze nasilenie objawów i mniejsze zapotrzebowanie na leki — efekty te mogą utrzymywać się przez lata po zakończeniu leczenia. Długoterminowe badania bezpieczeństwa u dzieci wskazują, że zarówno SLIT, jak i SCIT wywołują miejscowe działania niepożądane (w miejscu podania alergenu), szczególnie w pierwszych tygodniach terapii. Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje niepożądane są bardzo rzadkie. Reakcje w jamie ustnej można ograniczyć, podając tabletkę do przedsionka jamy ustnej (między wewnętrzną stroną wargi a zębami), gdzie znajduje się więcej komórek dendrytycznych. Dlatego uznaje się, że ta forma leczenia jest bezpieczna od 5. roku życia. Biorąc pod uwagę, że u dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym objawy alergii mogą znacznie zaburzać aktywność dzienną i sen, a także zwiększają ryzyko rozwoju astmy wywołanej alergenami, należy rozważyć wdrożenie immunoterapii alergenowej najpóźniej po 2 latach od wystąpienia objawów alergicznych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AAAAI i ACAAI 2020 (USA)	<u>Nieżył nosa 2020: Aktualizacja wytycznych praktycznych.</u> <u>Nie wyodrębniono populacji dziecięcej.</u> 1. Sugerujemy, aby AIT (podskórna lub podjęzykowa immunoterapia alergenowa w postaci tabletek) była oferowana pacjentom z umiarkowanym/ciężkim alergicznym nieżytem nosa (AR), którzy (1) nie osiągają kontroli objawów poprzez unikanie alergenów i/lub farmakoterapię lub (2) wybierają immunoterapię jako preferowaną metodę leczenia (np. z powodu chęci uniknięcia działań niepożądanych, kosztów lub długoterminowego stosowania farmakoterapii), i/lub (3) pragną skorzystać z potencjalnych korzyści immunoterapii w celu zapobiegania lub łagodzenia nasilenia chorób współistniejących, takich jak astma (Siła zalecenia: Warunkowe; poziom dowodów: Umiarkowana) 2. Sugerujemy, aby AIT (podskórna lub podjęzykowa immunoterapia alergenowa w postaci tabletek) była rozważana u pacjentów z kontrolowaną łagodną i umiarkowaną astmą współistniejącą z alergicznym nieżytem nosa (AR) (Siła zalecenia: Warunkowe, poziom dowodów: Umiarkowana) <u>Siła rekomendacji:</u> silna, warunkowa <u>Poziom dowodów:</u> wysoki: zalecenie oparte jest na wysokiej jakości dowodach, takich jak liczne wysoko oceniane randomizowane badania kontrolowane, przeglądy systematyczne lub metaanalizy; średni: zalecenie będzie prawdopodobnie oparte na nieco ograniczonych dowodach, takich jak mniejsza liczba lub jakość randomizowanych badań kontrolowanych lub badań kontrolowanych bez randomizacji; niski: zalecenie będzie prawdopodobnie oparte na bardzo słabych dowodach, takich jak badania nieeksperymentalne, rejestry lub badania porównawcze; bardzo niski: zalecenie oparte jest głównie na bardzo słabej jakości badaniach i/lub na opinii ekspertów; bez określenia pewności dowodów: gdy nie istnieją opublikowane badania lub dostępne dowody są bardzo ograniczone i/lub bardzo słabe, opracowano oświadczenie konsensusu bez kategorii pewności dowodów.

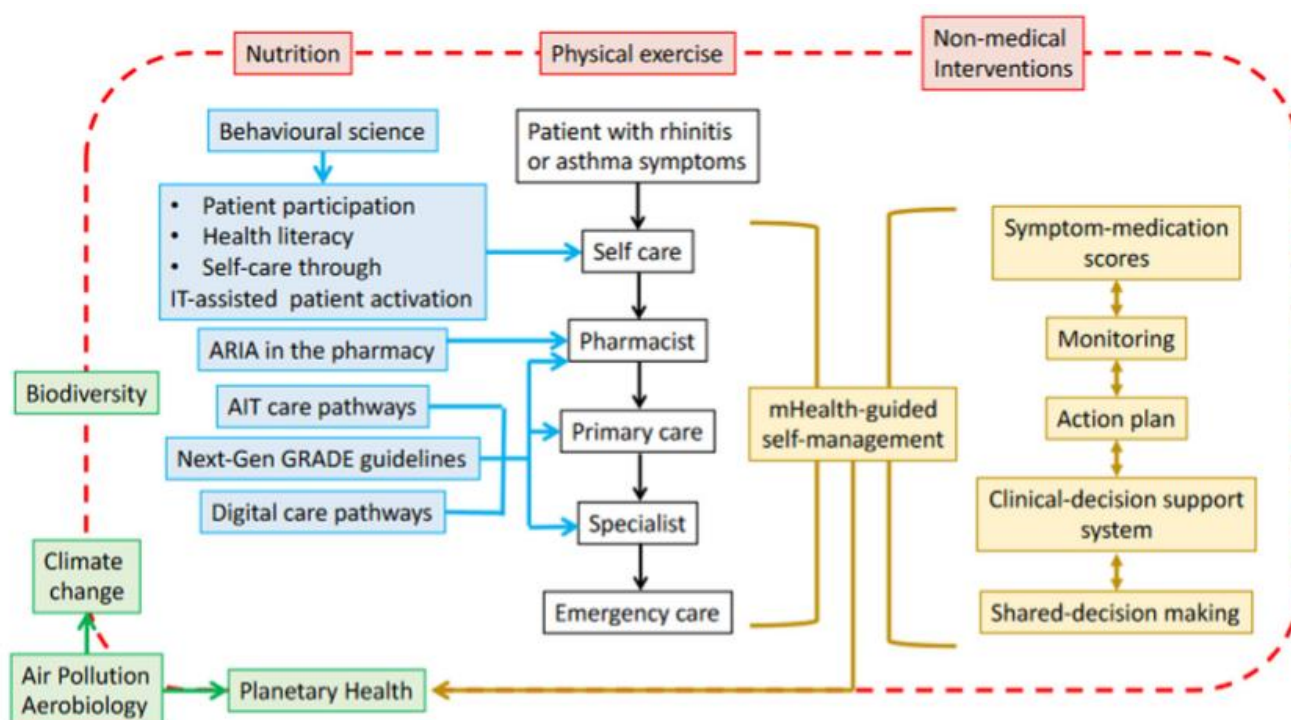
AAAAI – The American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; ACAAI – American College of Allergy, Asthma, and Immunology; AGREE II – Appraisal of Guidelines Research and Evaluation; AIT – immunoterapia alergenowa (ang. allergen immunotherapy); AR – alergiczny nieżyt nosa (ang. allergic rhinitis); ARC – alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (ang. allergic rhinoconjunctivitis); ARIA – ang. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma; AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; BSACI – British Society for Allergy and Clinical Immunology; CBS – oświadczenie oparte na konsensusie (ang. consensus based statement); CSACI – Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology; DGAkI – German Society of Allergy and Clinical Immunology; EAACI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; EUFOREA – European Forum for Research and Education in Allergy and Airway; GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; ICAR-AR – International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis; JTFPP – Joint Task Force on Practice Parameter; PTA – Polskie Towarzystwo Alergologiczne; PTChP – Polskie Towarzystwo Chorób Płuc; RWE – dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real-world evidence); SCIT – immunoterapia podskórna (ang. subcutaneous immunotherapy); SLIT – immunoterapia podjęzykowa (ang. sublingual immunotherapy); VAS – wizualna skala analogowa (ang. visual analogue scale)



Rysunek 1. Algorytm leczenia alergicznego nieżytu nosa u pacjentów pediatrycznych (EUFOREA 2021).



Rysunek 2. Algorytm leczenia z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej (VAS) młodzieży i dorosłych (ARIA-2019 Polska).



Rysunek 3. Nowoczesne, cyfrowe rozwiązania organizacyjne i terapeutyczne, które wspierają opiekę nad pacjentami z alergicznym nieżytem nosa i astmą (ARIA 2024).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi: od Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii prof. dr hab. n. med. Kariny Jahnz-Różyk oraz od Prof. dr. hab. n. med. Krzysztof Kowala, Przewodniczącego Sekcji Immunoterapii Swoistej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.

Ponadto otrzymano opinię od przedstawiciela organizacji pacjentów - Prezesa Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych, Huberta Godziątkowskiego.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii			Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kowal Przewodniczący Sekcji Immunoterapii Swoistej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego		
	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących obecnie/ po objęciu refundacją	Czy technologia jest refundowana	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących obecnie/ po objęciu refundacją *	Czy technologia jest refundowana
Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów	Novo-Helisen depot (podskórnie)	49% / trudne do przewidzenia	Tak	Novo-Helisen depot	5 / 10	Tak
	Acarizax (podjęzykowo)	0,03 / trudne do przewidzenia	Nie	Acarizax (podjęzykowo)	<5 / 50	Nie
	Staloral 300 (roztwór podjęzykowy) od 5 roku życia	50 / trudne do przewidzenia	Nie	Staloral 300	<5 / 35	Nie
	-	-	-	Purethal	<5 / 5	Nie
Istotne klinicznie punkty końcowe	Zmniejszenie nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek oraz zużycia doraźnych leków objawowych ocenianych łącznie. Stosuje się skalę od 0 do 3 punktów dla 6 objawów nosowych i ocznych (maksymalnie 18 punktów) oraz zużycia leków w skali od 0 do 3 punktów, uwzględniając leki przeciwhistaminowe, sterydy donosowe oraz sterydy systemowe Zmniejszenie objawów i poprawa kontroli astmy (o ile dotyczy) Poprawa jakości życia oceniana przy użyciu zwalidowanych kwestionariuszy			W przypadku braku poprawy klinicznej po 12 miesiącach leczenia – zaprzestanie kontynuacji leczenia. Przy uzyskaniu poprawy tj. zmniejszenie objawów i/lub redukcja stosowanych leków – leczenie kontynuuje się 3-5 lat. Oceniane objawy nieżytu nosa powinny dotyczyć: świąd nosa, kichanie, wyciek z nosa oraz blokada nosa. Ocena intensywności leczenia. Ocena w kierunku rozwoju innych chorób np. astmy.		
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	4-stopniowej – od 0 do 3, w której 0 oznacza brak objawu, a kategorie od 1 do 3 – odpowiednio niewielkie, średnie i duże nasilenie objawu. Objawy ocenia się codziennie, w ciągu tygodnia lub miesiąca. Najczęściej stosuje się skalę objawów dobowych. Dodatkowo można ocenić liczbę dni tzw. dobrych (bez objawów i stosowania leków dodatkowych) i dni tzw. najgorszych (z największym nasileniem objawów). Mniejsza duszność lub jej brak, bez odczuwalnych świstów w klatce piersiowej. W ocenie można również posługiwać się liczbą wizyt w POZ, AOS, liczbą hospitalizacji. Może to być skala wizualno-analogową (visual analogue scale – VAS) w postaci 10-centymetrowej linii, której początek oznacza najgorszą, a koniec (10 cm) – najlepszą jakość życia. Różnica 2 punktów jest istotna.			Zwykle ocena w skali 4-stopniowej każdego z 4 objawów: Brak = 0, łagodny = 1, umiarkowany = 2, ciężki = 3. Zwykle chory jest w stanie przekazać wiarygodne dane dotyczące ciężkości choroby wg. powyższego schematu i zaobserwować różnice. Badania kliniczne pokazują istotną poprawę na poziomie co najmniej 20% wartości wyjściowej.		
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Należy dążyć do jak najwcześniejszego zastosowania terapii, gdyż w ten sposób zatrzymujemy marsz alergiczny i zapobiegamy astmie. Roztocza kurzu domowego są najczęstszym alergenem wywołującym astmę.			Jedyne dostępne refundowane leczenie oparte jest o preparat w formie iniekcji. Ten sposób podawania ma duże ograniczenia w przypadku grupy wiekowej 5-11 lat, chociaż niektóre dzieci są w stanie poddać się takiemu sposobowi leczenia. Możliwe do zastosowania preparaty podjęzykowe tj. Acarizax w formie tabletek czy Staloral 300 w formie kropli nie są refundowane w grupie wiekowej 5-11 lat i jest to główny problem z zastosowaniem tych sposobów leczenia.		

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kowal Przewodniczący Sekcji Immunoterapii Swoistej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Możliwość stosowania zarówno terapii podskórnej, jak i podjęzykowej od 5 roku życia oraz dostępność co najmniej 2-3 leków z danej grupy.	Dostępność różnych zrefundowanych preparatów tj. zarówno do immunoterapii podjęzykowej jak i iniekcyjnej, co pozwoli lekarzowi wraz z pacjentem i opiekunem wybrać najlepszą metodę, która będzie mogła być stosowana przez zalecany okres 3-5 lat, aby uzyskać maksimum korzyści medycznych i ekonomicznych.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Acarizax w omawianym wskazaniu	Nie widzę. Natomiast należy podkreślić, że leczenie odczuwające powinno być prowadzone przez lekarzy alergologów.	Opieranie się jedynie na wynikach badań dodatkowych bez wnikliwej oceny i wykazania powiązania pomiędzy uczuleniem chorego na roztocza kurzu domowego a wywoływaniem umiarkowanych-ciężkich objawów nieżyty nosa. Odpowiednią ocenę jest w stanie przeprowadzić specjalista alergolog. Kontynuacja pomimo braku oceny i wykazania skuteczności leczenia (redukcji objawów i/lub stosowanych leków objawowych) w ciągu pierwszego roku immunoterapii.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	Grupa młodszych alergików pod warunkiem prawidłowo postawionego rozpoznania. Pacjenci zagrożeni astmą.	Im wcześniej rozpoczęta zostanie immunoterapia, tym lepszy wynik powinien być osiągnięty. Im silniejsze objawy zgłasza chory po ekspozycji na kurz domowy tym efekt immunoterapii powinien być lepszy.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Pacjenci zdiagnozowani nieprawidłowo, nie współpracujący, leczeni nieregularnie.	Osoby nieprawidłowo zakwalifikowane do leczenia.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie widzę problemów	Nie widzę potencjalnych problemów.
Inne uwagi	Brak.	Immunoterapia alergenowa jest jedyną przyczynową metodą walki z chorobami alergicznymi w tym alergicznym nieżytem nosa spowodowanym uczuleniem na roztocza kurzu domowego. Jest to metoda, która zmienia naturalny przebieg choroby alergicznej hamując jej rozwój zarówno jeśli chodzi o ciężkość przebiegu jak i potencjalne rozprzestrzenianie się na inne narządy i układy. Populacja dziecięca 5-11 lat stanowi grupę, w której zastosowanie immunoterapii alergenowej będzie się wiązało z najlepszym efektem klinicznym i ekonomicznym. Zasadniczym elementem, który różni tę populację od populacji starszych dzieci oraz dorosłych jest trudność w zastosowaniu immunoterapii iniekcyjnej (brak zgody chorego). Akceptacja sposobu podawania preparatu przez chorego i jego opiekuna jest kluczowym elementem sukcesu tego rodzaju leczenia. Dlatego wydaje się jak najbardziej uzasadnione zniesienie bariery ekonomicznej w doborze preparatu immunoterapii alergenowej w tej grupie wiekowej i umożliwienie wyboru przez lekarza, chorego i jego opiekuna z jak najszerszego spektrum różnych preparatów.

* podane wartości sugerują, że ekspert oszacował odsetek pacjentów z ocenianym wskazaniem stosujących dany lek obecnie i odsetek pacjentów, którzy ten lek stosowaliby po objęciu go refundacją

Tabela 8. Opinia organizacji pacjentów

Pytanie	Hubert Godziątkowski Prezesa Polskiego Towarzystwa Chorób Atopowych
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	Przewlekły alergiczny nieżyt nosa wywołany alergenami kurzu domowego to przewlekła choroba zapalna błony śluzowej nosa, która znacząco obniża jakość życia zarówno dotkniętego tą chorobą dziecka jak i całej rodziny. Z pozoru zwykły katar zamienia się w niekończącą się walkę - z zatkanym nosem, uporczywym kaszlem, łzawiącymi oczami swędzącą skórą. Najtrudniejsze jednak przychodzi nocą. Zamiast spokojnego snu i regeneracji, są przewracanie się z boku na bok, duszności, płacz i zmęczenie, które nie mija. Rano - zamiast energii do zabawy i nauki- pojawia się znużenie, brak koncentracji, frustracja. To nie jest zwykła alergia, To codzienne zmaganie, które odbiera dzieciństwo. Szczególnie u dzieci w wieku od 5 do 11 roku życia kiedy rozwój poznawczy, emocjonalny i społeczny jest niezwykle intensywny, przewlekłe objawy choroby mogą znacząco zaburzać jego rozwój i funkcjonowanie. Cała rodzina podporządkowana jest konieczności ciągłego kontrolowania środowiska domowego, Regularne pranie pościeli w wysokiej temperaturze, rezygnacja z dywanów, częste sprzątanie czy zakup specjalnych pokrowców antyalergicznym i oczyszczaczy powietrza - to tylko niektóre z codziennych obowiązków. Mimo ogromnego zaangażowania, u wielu dzieci w efekcie tzw.- Marszu alergicznego, z czasem może rozwinąć się astma.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Długotrwałe stosowanie leków przeciwalergicznym (antyhistaminiki) - oraz często przepisywanych glikokortykosteroidów - choć łagodzi objawy, nie rozwiązuje problemu u źródła. Co więcej, u wielu dzieci może wywoływać poważne skutki uboczne: szybki przyrost masy ciała, większą podatność na infekcje, zmiany skórne, nadmierną pobudliwość, a nawet zahamowanie wzrostu. Dla rodziców to trudny wybór - podawać leki, które przynoszą ulgę, ale mogą potencjalnie szkodzić na dłuższą metę. Szansą na trwałe zmniejszenie reakcji alergicznych mogłaby być immunoterapia alergenowa (AIT), która działa bezpośrednio na przyczynę choroby, stopniowo uczulając organizm na konkretne alergeny i redukując jego nadwrażliwość. Niestety, dzieciom w wieku 5-11 lat w Polsce refundowana jest wyłącznie wersja iniekcyjna tej terapii, co oznacza bolesne zastrzyki i konieczność regularnych wizyt w placówce medycznej- Tymczasem forma doustna pozostaje całkowicie odpłatna Dla wielu rodzin to bariera ekonomiczna nie do pokonania.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?	Sytuację najmłodszych pacjentów, z ciężką alergią na roztocze kurzu domowego mogłoby istotnie poprawić wprowadzenie refundowanego dostępu do podjęzykowej immunoterapii alergenowej (AIT)- Obecnie ta forma leczenia, która jest znacznie bardziej komfortowa i lepiej tolerowana przez dzieci niż terapia iniekcyjna, pozostaje całkowicie odpłatna, co wyklucza z leczenia wiele rodzin z ograniczonymi możliwościami finansowymi. Immunoterapia alergenowa to metoda leczenia przyczynowego alergii, a jej skuteczność została potwierdzona w licznych badaniach. Co istotne, AIT ma również działanie prewencyjne - zmniejsza ryzyko rozwoju astmy oraz pojawiania się nowych uczuleń u dzieci z istniejącą już alergią- Dzięki temu można traktować ją nie tylko jako terapię, ale także jako inwestycję w zdrowie dziecka i realne działanie profilaktyczne. Szerszy dostęp do tej formy leczenia może więc nie tylko poprawić jakość życia dzieci i ich rodzin, ale również przełożyć się na długofalowe oszczędności dla systemu ochrony zdrowia - poprzez zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie objawowe, redukcję liczby hospitalizacji, powikłań i absencji szkolnych oraz ograniczenie rozwoju poważniejszych schorzeń, takich jak astma.
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci nowej oczekują poprawy po zastosowaniu technologii?	Brak objawów alergii opisanych w pkt. 1. oraz zatrzymanie marszu alergicznego, prowadzącego do rozwoju astmy oskrzelowej.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii?	Brak danych

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie ze środków publicznych w Polsce w populacji dzieci w wieku 5-11 lat we wskazaniu alergiczny katar refundowany jest jeden produkt leczniczy (trzy prezentacje) zawierający wyciąg alergenowy kurzu domowego o różnych stężeniach przeznaczony do odczulania tj. immunoterapii swoistej: Novo-Helisen Depot.

Tabela 9. Produkty lecznicze z grupy alergenów kurzu domowego

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	GTIN	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania
Alergeny kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 50 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 500 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	3 fiol.po 4,5 ml (stężenia 1-3)	05909990001118	330,92	357,39	378,84	409,65
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	1 fiol.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909991047061	490,00	529,20	560,95	581,10
Wyciągi alergenowe roztoczy kurzu domowego	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 5000 PNU/ml	2 fiol.po 4,5 ml (stężenie 3)	05909990766871	980,00	1058,40	1121,90	1162,19

Dodatkowo dla pacjentów w ramach procedury importu docelowego dostępny jest preparat Purethal Roztocza 50/50%, 1 fiol. 3 ml.⁶ Jednak zgodnie z danymi MZ przekazanymi pismem znak LR2.4504.588.2025.RB z 16.06.2025 r. w 2023 r. wpłynął jeden wniosek o sprowadzenie, liczba zgód na sprowadzenie wyniosła 3 zgody w 2023 r. (24 600 fiolek), 2 zgody w 2024 r. (13 000 fiolek), 3 zgody do czerwca 2025 r. (7 179 fiolek) i dotychczas do Ministra Zdrowia nie wpłynął wniosek o refundację tego produktu. Wg bazy gdziepolek.pl produkt leczniczy dostępny jest w kilkudziesięciu aptekach w Polsce⁷.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
główny: Novo-Helisen Depot dodatkowy: leczenie objawowe	W Polsce z alergenów kurzu domowego u dzieci w wieku 5-11 lat refundowane są jedynie 3 preparaty Novo-Helisen Depot® w postaci SCIT. Należy pamiętać, że ze względu na dostępność tylko 1 refundowanego preparatu AIT w odczulaniu na roztocze kurzu domowego, wielu pacjentów jest odczulanych w ramach rynku prywatnego, stąd w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Acarizax® ze środków publicznych, część pacjentów, którzy dotychczas zdecydowali się na zakup preparatu z rynku prywatnego (m.in. ze względu na brak aktualnie finansowanych w odczulaniu na roztocze kurzu domowego preparatów SLIT), rozpocznie terapię refundowanym preparatem Acarizax®, co zostało uwzględnione w Analizie Wpływu na Budżet (BIA Acarizax). Niemniej, mając na uwadze podobne miejsce różnych preparatów SCIT i SLIT w wytycznych klinicznych oraz treść Rozporządzenia MZ, zgodnie z którą porównanie z innymi technologiami opcjonalnymi, w tym nierefundowanymi, należy przeprowadzić dopiero w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych, w niniejszej analizie komparator główny stanowi lek Novo-Helisen Depot®, jako jedyny lek refundowany w analizowanym wskazaniu. W związku z tym, w rozdz. 3.3.3 opisano preparat Novo-Helisen Depot®, jako główny komparator dla wnioskowanej interwencji (wybór zgodny z poprzednimi analizami w ramach zleceń nr 57/2017, 108/2020 i 72/2024). Zgodnie z wytycznymi immunoterapia swoista stosowana jest w skojarzeniu z leczeniem objawowym i zmniejsza z czasem zapotrzebowanie na leki doraźne i/lub leki kontrolujące chorobę, w związku z czym uznano, jak w poprzednich wnioskach dla immunoterapii Acarizax®, że leczenie objawowe stanowi komparator dodatkowy dla analizowanej interwencji we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie § 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia MZ, w pierwszej kolejności porównanie należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a dopiero w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych należy poszukiwać innych technologii opcjonalnych, w tym nierefundowanych:	Wybór zasadny. W opinii analityków oprócz preparatu NHD oraz leczenia objawowego w analizach należy również uwzględnić produkty lecznicze nabywane przez pacjentów w ramach rynku prywatnego (Purethal, Staloral 300).

Wybór komparatorów jest prawidłowy. Analitycy Agencji zwracają jednak uwagę, że duży udział rynkowy we wnioskowanej populacji stanowią preparaty nabywane w ramach rynku prywatnego (Purethal, Staloral 300). Zostały one wskazane w analizie wpływu na budżet jako najczęściej stosowane w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wywołanego przez roztocze kurzu domowego i jednocześnie jako terapie, które w największym stopniu

⁶ <https://www.farmacol.com.pl/strefa-apteki/import-interwencyjny/>; <https://pharmindex.pl/lek/purethal-roztocza-50-50-zaw-do-wstrz-d-pteronyssinus-i-d-farinae-50-i-50-20-000-aeq-ml,32039.html>

⁷ <https://www.gdziepolek.pl/produkty/65428/purethal-mites-roztocza-5050-iniekcja/apteki>

zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię. W odpowiedzi na prośbę, wyrażoną w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, o uwzględnienie ww. nierefundowanych terapii jako komparatorów wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo preparatów Staloral 300 i Purethal w ocenianej populacji a także przedstawił porównanie kosztowe w ramach analizy ekonomicznej. Jednocześnie wnioskodawca zaznaczył, że: *„we wszystkich zidentyfikowanych wytycznych dotyczących immunoterapii alergenowej w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wyodrębniono jedynie rodzaje poszczególnych immunoterapii, tj. immunoterapie podjęzykowe (SLIT) lub immunoterapie podskórne (SCIT), a nie poszczególne preparaty, na podstawie czego można sądzić, że stanowią one jednolitą grupę pod względem aktywności biologicznej, co prawdopodobnie przekłada się na ich zbliżone profile skuteczności i bezpieczeństwa. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Acarizax® w postaci SLIT i jedyne refundowanego obecnie preparatu Novo-Helisen Depot® w postaci SCIT (Obwieszczenie MZ) jest zatem zgodne z formalnymi wymogami i wystarczające do przeprowadzenia obiektywnej analizy.”*

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	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)	- niewłaściwa populacja (np. chorzy z sezonowym AR, analiza pacjentów z różnymi uczuleniami w ramach jednej grupy, ujemny wynik testu skórniego i/lub stężenia swoistych IgE, wszyscy pacjenci z astmą), - wiek chorych inny niż 5-11 lat, - populacja, w której rasa biała stanowi <50%,	-
Interwencja	Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego w dawce 12 SQ-HDM podawany podjęzykowo (SLIT)	niewłaściwa dawka preparatu Acarizax (np. 6 SQ-HDM),	-
Komparatory	- komparator główny: Novo-Helisen Depot (wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego) podawany podskórnie (SCIT), - komparator dodatkowy: leczenie objawowe alergicznego nieżytu nosa (placebo),	niewłaściwy komparator (np. inne preparaty SLIT lub SCIT albo preparaty alergenowe stosowane w celu odczulania na inne alergeny)	W ramach uzupełnienia analiz poszerzono zakres PICO i przeprowadzono wyszukiwanie badań oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo preparatów Staloral 300 i Purethal
Punkty końcowe	W ramach oceny skuteczności (oceniane razem lub oddzielnie): - nasilenie objawów i/lub zużycie leków przeciwalergicznych w alergicznym nieżycie nosa i/lub zapaleniu spojówek i/lub astmie, - odsetek dni bez objawów ANN i/lub z łagodnymi objawami ANN lub z zaostrzeniem ANN, - parametry związane z funkcjonowaniem dróg oddechowych (rynometria, spirometria, itp.), - odsetek zaostrzeń astmy, odsetek nocnych wybudzeń z powodu astmy, odsetek dni bez objawów astmy, - zużycie leków doraźnych i/lub leków stosowanych przewlekłe w astmie, - jakość życia, - stężenie przeciwciał IgE, IgG4, czynników blokujących IgE. W ramach oceny bezpieczeństwa: - zdarzenia niepożądane łącznie, - zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia, - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, - ciężkie zdarzenia niepożądane,		-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia; • zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu dla oceny bezpieczeństwa immunoterapii (m.in. reakcje anafilaktyczne, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, zdarzenia leczone adrenaliną/epinefryną, ciężki miejscowy obrzęk, obrzęk jamy ustnej i/lub gardła, eozynofilowe zapalenie przełyku), • miejscowe zdarzenia niepożądane, • zgony.		
Typ badań	1. Badania pierwotne spełniające następujące kryteria metodologiczne: • prospektywne, • z randomizacją, • z grupą kontrolną. 2. Badania w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – do oceny efektywności praktycznej: 3. Przeglądy wtórne – przeglądy systematyczne: • jasno określone pytanie kliniczne, • wyszukiwanie prowadzone niezależnie przez co najmniej dwóch analityków, • przeszukiwanie co najmniej dwóch baz danych informacji medycznej. 4. Raporty HTA oraz opracowania wtórne oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo Acarizax: w porównaniu z Novo-Helisen Depot lub leczeniem objawowym.	• pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, • badanie opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków), • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia, • doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),	-
Inne kryteria	Włączono publikacje w języku angielskim i polskim (bez ograniczenia językowego na etapie wyszukiwania).	publikacje w językach innych niż język polski i język angielski.	-

6 SQ-HDM –tabletką zawierającą 6 jednostek SQ alergenu roztoczy; 12 SQ-HDM – tabletką 12 jednostek SQ alergenu roztoczy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu identyfikacji badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania preparatu Acarizax w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków objawowych u dzieci w wieku 5–11 lat, dokonano przeszukania baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) oraz The Cochrane Library z datą odcięcia 15.05.2025 r. Przeprowadzono również przeszukiwanie pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (HTA), w tym na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych: NICE, SBU, CADTH, SMC oraz AWMMSG (dostęp z dnia 6 lutego 2025 r.).

Dodatkowo przeszukano bibliografię odnalezionych badań pierwotnych, wyszukiwarki internetowe oraz rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu), w celu identyfikacji badań zakończonych, lecz nieopublikowanych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Elsevier) z zastosowaniem haseł dotyczących immunoterapii podjęzykowej alergii na roztocza kurzu domowego. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 13.06.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją MATIC (Schuster 2024), które porównywało skuteczność i bezpieczeństwo 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax) z placebo (PLC) w populacji dzieci w wieku 5–11 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocze kurzu domowego.

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego oraz żadnego badania efektywności praktycznej, spełniającego kryteria włączenia do przeglądu. Nie odnaleziono też żadnego badania z udziałem Novo-Helisen Depot umożliwiającego przeprowadzenie porównania z lekiem Acarizax.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych wnioskodawca opisał 4 badania dla Novo-Helisen Depot:

- Bekis-Bozkurt 2023 – retrospektywne badanie, w którym analizowano dane pacjentów z ANN lub ANN i towarzyszącą astmą wywołanymi przez kurz domowy, leczonych za pomocą Novo-Helisen Depot lub Alutard-SQ.
- Li 2019 – badanie otwarte, randomizowane, w którym porównano 2 preparaty SCIT-HDM, tj. Novo-Helisen Depot i Alutard.
- Xiang 2021 – wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, obserwacyjne badanie fazy IV przeprowadzonym w 17 ośrodkach w Chinach, gdzie oceniono bezpieczeństwo produktu Novo-Helisen Depot u dzieci w wieku 5-11 lat i młodzieży w wieku 12-17 lat z ANN i/lub AA.
- Zhou 2024 – retrospektywne badanie dzieci w wieku 5-13 lat z astmą, ANN, astmą kaszlową lub astmą i ANN z zastosowaniem Novo-Helisen Depot.

Badania te nie spełniały predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Badanie Bekis-Bozkurt 2023 pominięto w niniejszej analizie ze względu na niezgodność populacji z założonym kryterium wieku 5–11 lat — mediana wieku uczestników w badaniu wynosiła 14 lat (IQR 13–17), co wskazuje na udział głównie młodzieży, a nie dzieci w zakładanym przedziale wiekowym.

W ramach uzupełniających dowodów naukowych dotyczących skuteczności terapii podskórnej (SCIT) i terapii podjęzykowej (SLIT) włączono opracowanie wtórne Yang 2023. Publikacja ta nie spełniała predefiniowanych kryteriów włączenia do głównego przeglądu systematycznego, ponieważ obejmowała populację pacjentów pediatrycznych w wieku <18 lat (a nie tylko 5–11 lat) oraz analizowała skumulowane dane dotyczące różnych alergenów, a nie wyłącznie roztoczy kurzu domowego (HDM). Niemniej jednak, jego wyniki mogą stanowić uzupełniające źródło informacji dotyczące porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa SLIT vs SCIT u dzieci z alergicznym nieżytem nosa.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań RCT, jak również badań RWE porównujących Acarizax z preparatami Staloral 300 lub Purethal w badanej populacji, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono ogólną charakterystykę włączonych badań do przeglądu wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MATIC (MT-12, NCT04145219, Schuster 2024) <u>Źródło finansowania:</u> ALK-Abelló A/S <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgło sili konflikt interesów	Typ: międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne 3 fazy Liczba ośrodków: 95 ośrodków 95 ośrodków w 11 krajach Europy i Ameryki Północnej Randomizacja: tak Zaślepienie: tak, podwójne Typ hipotezy: superiority Interwencja: 12 SQ-HDM SLIT (1 tabletką/dzień, podjęzykowo; pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min.) Komparator:	Kryteria włączenia: • dzieci w wieku 5–11 lat • wywiad kliniczny wskazujący na alergiczny nieżyt nosa/zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek (AR/C) wywołany przez roztocza kurzu domowego (HDM), z astmą lub bez, oraz utrzymujące się objawy alergicznego nieżytu nosa pomimo stosowania farmakoterapii przeciwalergicznej w ciągu roku poprzedzającego badanie przesiewowe • występowanie określonego poziomu objawów alergicznego nieżytu nosa (AR) w co najmniej 8 z ostatnich 14 dni okresu wyjściowego	<u>Pierwszorzędowy:</u> • TCRS (ang. Total Combined Rhinitis Score), łączna ocena objawów ANN oraz zużycia leków antyalergiczných <u>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</u> • Dzielne nasilenie objawów nieżytu nosa (DSS – Daily Symptom Score), • Dzielne zużycie leków na nieżyt nosa (DMS – Daily Medication Score), • Łączny wynik objawów i leczenia nieżytu nosa i

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	placebo (PLC) w postaci tabletki o takim samym wyglądzie, zapachu i smaku jak interwencja (1 tabletkę podjęzykowo na dzień, podanie dawki tożsame z interwencją) Od początku badania wszyscy uczestnicy mieli swobodny dostęp do leków łagodzących objawy. Stosowano leczenie objawowe alergicznego nieżyty nosa (ANN) i/lub zapalenia spojówek.⁸: - Objawy ANN: podawano doustne leki antyhistaminowe (desloratadyna, tabletki 5 mg) lub kortykosteroidy donosowe w postaci sprayu (budezonid, 64 µg/dawka), - Objawy ze strony oczu: stosowano antyhistaminowe krople do oczu (azelastyna 0,05% lub lodoksamid 0,1%), z wyjątkiem Serbii, gdzie stosowano doustne leki antyhistaminowe. Maksymalne dawki leczenia objawowego wynosiły: - doustne leki antyhistaminowe – 1 tabletkę dziennie, - kortykosteroidy donosowe – 2 rozpylenia do każdego otworu nosowego dziennie, - krople antyhistaminowe – 2 krople do każdego oka dziennie. Okres obserwacji: 12 mies. Liczba pacjentów: ogółem 1460 pacjentów: 12 SQ-HDM SLIT; N=729 (w tym 2 pacjentów nie otrzymało leczenia) - PLA 1; N=731	- stosowanie leków objawowych w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wywołanego przez roztocza kurzu domowego przez co najmniej 8 z ostatnich 14 dni okresu wyjściowego - dodatni wynik testu punktowego (SPT) i obecność swoistej IgE dla Dermatophagoides pteronyssinus lub Dermatophagoides farinae w trakcie badania przesiewowego - czynność płuc na poziomie co najmniej 70% wartości należnej Kryteria wykluczenia: - uczulenie i regularna ekspozycja na całoroczne alergeny inne niż HDM - jakiegokolwiek schorzenia nosa lub gardła, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo lub ocenę skuteczności - astma wymagająca leczenia dużymi dawkami wziewnych kortykosteroidów - istotny wywiad w kierunku ogólnoustrojowej reakcji alergicznej	spojówek (TCS – Total Combined Score). <u>Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe:</u> - Bezpieczeństwo i tolerancja leczenia, - Objawy nieżyty nosa i spojówek, - Stosowanie leków w leczeniu nieżyty nosa i spojówek, - Jakość życia związana z nieżytem nosa i spojówek (Rhinoconjunctivitis QoL), - Objawy astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych, - Zmiany parametrów immunologicznych.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziałach 5 i 6 AKL wnioskodawcy. Badania włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawione zostały w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane. Badanie MATIC uzyskało 5 punktów w skali Jadada oraz charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny „Inne czynniki”, w której uwzględniono nieznane ryzyko błędu systematycznego związane ze sponsorem badania, którym był podmiot odpowiedzialny leku Acarizax. Pomimo braku opisanego wyników dla kilku eksploracyjnych punktów końcowych ryzyko uznano za niskie, ze względu na dokładny opis wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego oraz wszystkich kluczowych i dodatkowych drugorzędowych punktów końcowych.

Do oceny opracowania wtórnego Yang 2023 zastosowano skalę AMSTAR 2. Jakość przeglądu oceniono na krytycznie niską, ze względu na braki w 3 krytycznych domenach: brak listy i uzasadnienia wykluczonych badań, nieuwzględnienie ryzyka błędu przy interpretacji oraz brak oceny błędu włączonych publikacji.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. (...) charakterystyka wyjściowa populacji wskazuje na udział w badaniu również pacjentów w wieku 4 lat.
2. Ocenę skuteczności w badaniu MATIC przeprowadzono w populacji FAS-O (ang. full analysis set-observed), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i mieli co najmniej jeden zapis w dzienniku elektronicznym w okresie oceny skuteczności (Ni=706, Nk=693). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono natomiast w populacji SAF (ang. safety

⁸ Stosowanie leków w leczeniu alergicznego nieżyty nosa: Leki antyhistaminowe: PLA 26 (3.6%), SQ HDM 25 (3.4%), kortykosteroidy donosowe: PLA 43 (5.9%), SQ HDM 43 (5.9%), Leki antyhistaminowe + kortykosteroidy donosowe: PLA 662 (90.6%), SQ HDM: 659 (90.6%).

analysis set), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (Ni=731, Nk=727).

- Większość pacjentów w badaniu MATIC była uczulona nie tylko na roztocze kurzu domowego, ale również inne alergeny, co mogło zaburzać wyniki analiz, przy czym przeprowadzona analiza post-hoc w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego wykazała istotny statystycznie efekt leczenia zarówno u pacjentów z monosensytyzacją, jak i polisensytyzacją. Ponadto, w badaniu brakowało pomiaru oraz kontroli ekspozycji na roztocze kurzu domowego i inne alergeny. Wpływ ekspozycji na alergeny u poszczególnych chorych, różniący się w zależności od sezonu, korzystania z klimatyzacji, rodzaju materaca, poszewek na materac lub poduszkę oraz innych czynników środowiskowych, mógł zakłócać wyniki badania.
- (...) badanie nie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia skuteczności w leczeniu astmy i pomimo wykazania redukcji objawów u chorych z astmą, w dalszym ciągu nie wiadomo, czy 12 SQ-HDM SLIT zmniejsza ryzyko zachorowania na astmę u pacjentów z AR/C.
- W badaniu brakuje również informacji, u jakiego odsetka dzieci nastąpiło całkowite ustąpienie objawów choroby i rezygnacja z leczenia objawowego.
- Pomimo wystarczającego do wykazania skuteczności i bezpieczeństwa okresu leczenia w ramach badania, wynoszącego ok. 12 miesięcy, nieznane jest działanie leku w dłuższym okresie obserwacji (AIT zazwyczaj trwa 3-5 lat) oraz utrzymywanie się efektu po zakończeniu leczenia.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Charakterystyka wyjściowa populacji wskazuje na udział pacjentów w wieku od 4 do 11 lat, jednak nie podano, jaki odsetek stanowili pacjenci najmłodsi, tj. w wieku 4 lat.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak jakichkolwiek badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego dla preparatu Novo-Helisen Depot®, tym samym uniemożliwiając przeprowadzenie porównania analizowanej interwencji (12 SQ-HDM SLIT) z wybranym komparatorem głównym w analizowanej populacji chorych.
- (...) analiza jest oparta głównie na porównaniu 12 SQ-HDM SLIT z komparatorem dodatkowym (tj. placebo) na podstawie 1 badania RCT – MATIC (MT- 12).
- Mając na uwadze znaczne różnice rozwojowe w populacji pediatrycznej oraz różnice w czasie trwania choroby, zakres wieku 5-11 lat jest dość szeroki i przydałaby się granulacja w celu odpowiedzi na Acarizax w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat pytanie, czy wcześniejsze zastosowanie AIT daje lepsze/gorsze wyniki skuteczności/bezpieczeństwa.
- Nie odnaleziono badań wtórnych oraz badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. badań, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax w analizowanej populacji chorych w porównaniu do preparatu Novo-Helisen Depot lub leczenia objawowego. Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych również nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.
- W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono 4 badania, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo preparatu Novo-Helisen Depot u dzieci, jednak żadne z nich nie spełniło kryteriów włączenia do części głównej przeglądu. Różnice w projekcie badań, wyjściowej charakterystyce chorych, jak również sposobie raportowania nie pozwala nawet na pośrednie porównanie z preparatem Acarizax.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W dokumentacji wnioskodawcy brakuje szczegółowej analizy zgodności pozostałych elementów wnioskowanego wskazania z charakterystyką populacji badania MATIC. Zgodnie z wnioskiem, wskazanie dotyczy dzieci w wieku 5–11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa (ANN) wywołanym uczuleniem na roztocze kurzu domowego (HDM), którego objawy utrzymują się pomimo stosowania leczenia objawowego. W badaniu MATIC nie przedstawiono rozkładu pacjentów według stopnia nasilenia ANN (umiarkowany vs ciężki), co uniemożliwia określenie, jaka część uczestników spełniała ten warunek. Ponadto, kryterium „utrzymywania się objawów pomimo leczenia objawowego” nie zostało jednoznacznie zdefiniowane. Z kryteriów włączenia wynika jedynie, że wymagano obecności objawów ANN przez co najmniej 8 z ostatnich 14 dni przed randomizacją, bez wskazania, czy objawy te utrzymywały się mimo optymalnego leczenia farmakologicznego.

Komentarz analityków:

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

Wnioskowane wskazanie dotyczy dzieci z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym uczuleniem na roztocza kurzu domowego, utrzymującym się pomimo leczenia objawowego, ale brak jest szczegółowych danych dotyczących stopnia nasilenia nieżyty oraz precyzyjnej definicji utrzymywania się objawów mimo leczenia.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Przedstawiono wyniki analiz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Acarizax względem placebo (+leczenie objawowe). W analizie wykorzystano wyniki pochodzące z randomizowanego badania MATIC (MT-12). Wszystkie wyniki zweryfikowane zostały przez analityków Agencji. Wyniki w tabelach, dla których uzyskano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszej analizie wyniki dla punktów końcowych z badania MATIC zaprezentowano dla populacji FAS-O (ang. full analysis set-observed), obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku i mieli co najmniej jeden zapis w dzienniku elektronicznym w okresie oceny skuteczności.

Badanie MATIC było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym fazy III, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo podjęzykowej immunoterapii alergenowej (tabletki SLIT 12 SQ-HDM) u dzieci w wieku 5–11 lat z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek wywołanym przez roztocza kurzu domowego, z astmą lub bez niej.

Do populacji FAS włączono łącznie 1458 pacjentów – 731 w grupie placebo i 727 w grupie otrzymującej produkt leczniczy SQ HDM SLIT.

W ramach przedmiotowej analizy przedstawiono poniżej wyniki dla wybranych, kluczowych punktów końcowych: pierwszorzędowego punktu końcowego – łącznej oceny objawów ANN oraz zużycia leków antyalergicznym (TCRS, ang. Total Combined Rhinitis Score) oraz kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych tj.: nasilenia objawów ANN (DSS, ang. daily symptoms score), zużycia leków przeciwalergicznym w ANN (DMS, ang. daily medication score), łącznej ocenie objawów oraz zużycia leków antyalergicznym w ANN +/- zapaleniu spojówek (TCS, ang. Total Combined Score), jakości życia zależnej od zdrowia zgodnie z kwestionariuszem RQLQ. Dane w analizie przypadków obserwowanych (observed case analysis) obejmowały następującą liczbę pacjentów: dla punktów końcowych TCRS, DSS, DMS oraz TCS: 706 pacjentów w grupie placebo oraz 693 pacjentów w grupie otrzymującej SQ HDM, dla oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza PRQLQ: 690 pacjentów w grupie placebo oraz 695 pacjentów w grupie SQ HDM.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy. TCRS, DSS nieżyty nosa, DMS nieżyty nosa oraz TCS oceniano w 8-tygodniowym okresie oceny skuteczności pierwotnej. PRQLQ oceniono na końcu badania.

Średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w nieżycie nosa i spojówek (TCRS)

Począwszy od 8 tygodnia odnotowano istotnie statystycznie niższe średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w nieżycie nosa (TCRS) w grupie SQ HDM SLIT w porównaniu do grupy placebo, bezwzględna różnica leczenia wyniosła -0,8 [95% CI: -1,5; -0,2], $p = 0,01$.

Pomiędzy 8. a 10. tygodniem zaobserwowano redukcję objawów i zużycia leków w nieżycie nosa o 12%, pomiędzy 16. a 18. tygodniem o 13,5%, natomiast w końcowym okresie obserwacji o 22%. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

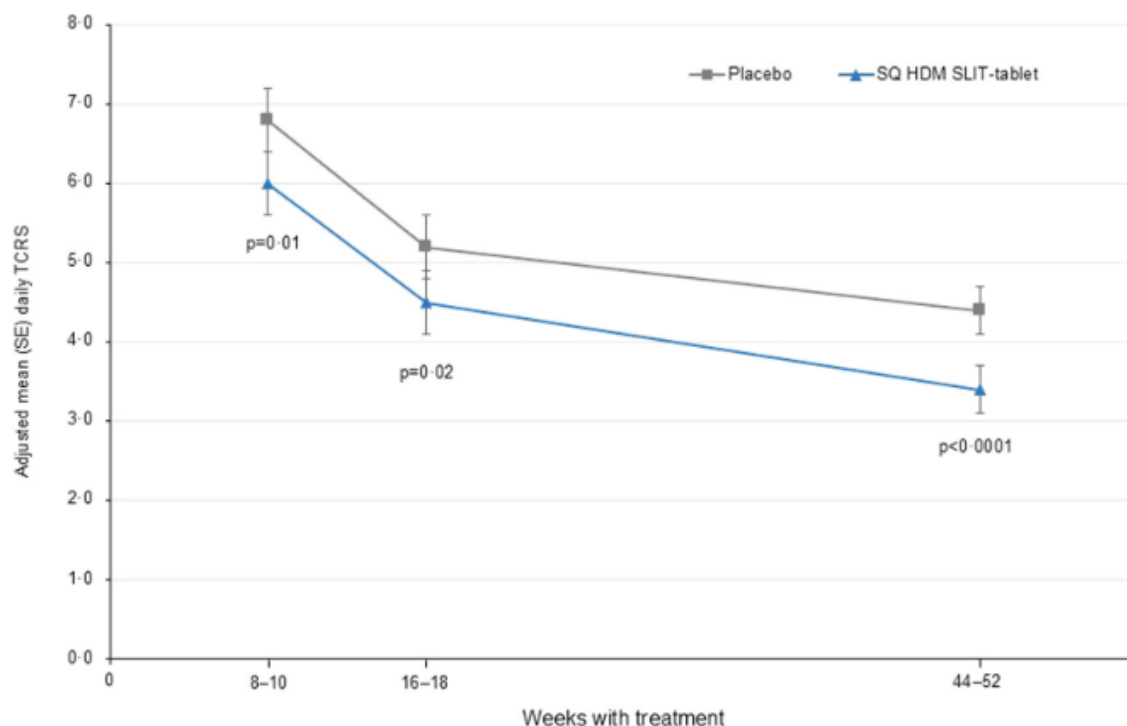
Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności średniego nasilenia objawów i zużycia leków przeciwalergicznym w nieżycie nosa i spojówek (TCRS) w poszczególnych okresach obserwacji w badaniu MATIC [Schuster 2024].

Okres obserwacji, N _{12SQ-HDM} VS N _{PLA}	12 SQ-HDM, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
8-10 tyg., 695 vs 705	6,0 (0,4)	6,8 (0,4)	-0,8 [-1,5; -0,2]	-12,1 [-20,4; -3,0]	0,0105

Okres obserwacji, N _{12SQ-HDM} VS N _{PLA}	12 SQ-HDM, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
16-18 tyg., 690 vs 709	4,5 (0,4)	5,2 (0,4)	-0,7 [-1,3; -0,1]	-13,5 [-23,4; -2,5]	0,0172
44-52 tyg., 693 vs 706	3,4 (0,3)	4,4 (0,3)	-1,0 [-1,4; -0,5]	-22,0 [-31,1; -12,0]	<0,0001

PLA – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error); N- liczebność w grupie, 12 SQ-HDM - tabletki zawierająca 12 jednostek SQ standaryzowanego ekstraktu HDM.

Wyniki dla średnich dziennych TCRS w poszczególnych tygodniach (8-10 tydz.; 16-18 tydz., 44-52 tydz.) badania przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 4. Średni dzienny TCRS w kolejnych tygodniach badania MATIC [Schuster 2024].

Tabela 14. Analiza skuteczności 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w populacji FAS-O w badaniu MATIC. TCRS - średnie nasilenie objawów i zużycie leków przeciwalergicznym w alergicznym nieżycie nosa – analiza w podgrupach (Schuster 2024).

Podgrupa	N _{12 SQ HDM} VS N _{PLA}	12 SQ-HDM, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
Bez astmy	442 vs 426	3,3 (0,3)	4,1 (0,4)	-0,8 [-1,4; -0,2]	-18,9 [-30,9; -5,1]	0,009
Z astmą	251 vs 280	3,6 (0,4)	4,9 (0,4)	-1,3 [-2,1; -0,5]	-25,7 [-38,8; -10,3]	0,002
Tylko HDM	327 vs 346	3,5 (0,3)	4,3 (0,4)	-0,8 [-1,5; -0,2]	-19,3 [-32,5; -4,0]	0,02
HDM+inne alergie	366 vs 360	3,4 (0,3)	4,5 (0,4)	-1,1 [-1,8; -0,4]	-24,4 [-36,3; -10,7]	0,0010

N- liczebność w grupie, 12 SQ-HDM - tabletki zawierająca 12 jednostek SQ standaryzowanego ekstraktu HDM; PLA – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error).

W badaniu MATIC wykazano statystycznie istotną poprawę w zakresie objawów alergicznego nieżyty nosa w porównaniu z placebo od 44. do 52. tygodnia badania w zakresie pierwotnego punktu końcowego TCRS, który był istotnie statystycznie niższy w grupie otrzymującej tabletki SQ HDM SLIT w porównaniu do grupy placebo. Bezwzględna różnica leczenia wyniosła -1,0 (95% CI: -1,4; -0,5; p < 0,0001), co odpowiada względnemu zmniejszeniu objawów i stosowania leków na nieżyt nosa o 22,0% (95% CI: -31,1; -12,0).

Istotna statystycznie poprawa w zakresie TCRS była obserwowana zarówno u pacjentów bez astmy (różnica średnia -0,8; p=0,009), jak i z astmą (-1,3; p=0,002). W grupie z astmą zaobserwowano największą bezwzględną i względną poprawę.

Również w podgrupach definiowanych na podstawie monosensytyzacji (tylko HDM) i polisensytyzacji (HDM + inne alergeny) uzyskano statystycznie istotną redukcję TCRS względem placebo. U dzieci uczulonych na więcej niż jeden alergen MD wyniosło -1,1 (95%CI: -1,8; -0,4 p=0,0010), a u dzieci z alergią tylko na kurz MD wyniosło -0,8; (95%CI: -1,5; -0,2; p=0,02).

Średnie nasilenie objawów nieżytu nosa (DSS)

Począwszy od 8. tygodnia badania nasilenie objawów nieżytu nosa (DSS), jednego z drugorzędowych punktów końcowych, uległo statystycznie istotnemu zmniejszeniu w grupie SQ HDM SLIT w porównaniu do grupy placebo w poszczególnych tygodniach obserwacji. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności średniego nasilenia objawów nieżytu nosa (DSS) w poszczególnych okresach obserwacji w badaniu MATIC [Schuster 2024].

Okres obserwacji, N _{12SQ-HDM} vs N _{PLA}	12 SQ-HDM, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
8-10 tyg., 695 vs 705	2,6 (0,2)	2,9 (0,2)	-0,3 [-0,6; -0,1]	-11,1 [-19,3; -2,2]	0,0162
16-18 tyg., 690 vs 709	2,0 (0,2)	2,3 (0,2)	-0,3 [-0,5; 0,0]	-12,4 [-21,8; -2,0]	0,0209
44-52 tyg., 693 vs 706	1,5 (0,1)	1,9 (0,1)	-0,4 (-0,6; -0,2]	-22,2 [-30,8; -12,8]	<0,0001

N- liczebność w grupie, 12 SQ-HDM - tabletka zawierająca 12 jednostek SQ standaryzowanego ekstraktu HDM; PLA – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error).

Średnie zużycie leków przeciwalergiczných (DMS)

Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie zużycia leków przeciwalergiczných (DMS) w grupie SQ HDM SLIT w porównaniu do grupy placebo w poszczególnych okresach obserwacji w badaniu MATIC. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności w zakresie średniego zużycia leków przeciwalergiczných (DMS) w poszczególnych tygodniach badania MATIC [Schuster 2024].

Okres obserwacji, N _{12SQ-HDM} vs N _{PLA}	12 SQ-HDM, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
8-10 tyg., 695 vs 705	2,8 (0,2)	3,3 (0,3)	-0,5 [-0,9; 0,0]	-14,7 [-26,5; -1,2]	0,0339
16-18 tyg., 690 vs 709	1,8 (0,2)	2,2 (0,2)	-0,4 [-0,7; 0,0]	-17,0 [-31,3; -0,3]	0,0463
44-52 tyg., 693 vs 706	1,4 (0,2)	1,9 (0,2)	-0,5 [-0,8; -0,2]	-25,3 [-38,3; -10,5]	0,0016

N- liczebność w grupie, 12 SQ-HDM - tabletka zawierająca 12 jednostek SQ standaryzowanego ekstraktu HDM; PLA – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error).

Łączny wynik objawów i leczenia nieżytu nosa i spojówek (TCS)

Zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie łącznego wyniku objawów i leczenia nieżytu nosa i spojówek (TCS) w grupie SQ HDM SLIT w porównaniu do grupy placebo w poszczególnych okresach obserwacji w badaniu MATIC. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności w zakresie łącznej oceny objawów i leczenia nieżytu nosa i spojówek (TCS) w poszczególnych tygodniach badania MATIC [Schuster 2024].

Okres obserwacji, N _{12SQ-HDM} vs N _{PLA}	12 SQ-HDM, średnia (SE)	PLA, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
8-10 tyg., 695 vs 704	7,1 (0,4)	8,0 (0,5)	-1,0 [-1,7; -0,2]	-12,4 [-20,7; -3,2]	0,0091
16-18 tyg., 690 vs 709	5,2 (0,4)	6,1 (0,4)	-0,8 [-1,5; -0,2]	-13,7 [-23,7; -2,6]	0,0167
44-52 tyg., 693 vs 706	4,0 (0,4)	5,2 (0,4)	-1,1 [-1,7; -0,6]	-22,2 [-31,5; -12,0]	<0,0001

N- liczebność w grupie, 12 SQ-HDM - tabletka zawierająca 12 jednostek SQ standaryzowanego ekstraktu HDM; PLA – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error).

Jakość życia

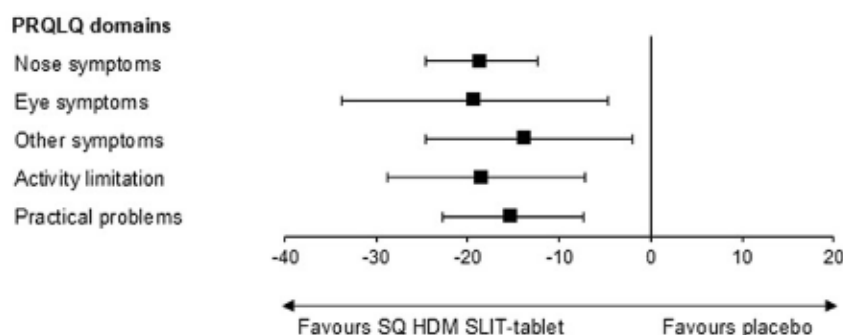
Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza PRQLQ (Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) w ostatnim okresie obserwacji, czyli pomiędzy 44. a 52. tygodniem badania. Wyniki kwestionariusza PRQLQ były statystycznie istotnie niższe w grupie pacjentów otrzymujących tabletki SLIT zawierające SQ HDM w porównaniu z grupą placebo. Dotyczyło to zarówno wyniku ogólnego, jak i wszystkich poszczególnych domen kwestionariusza. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia związanej z chorobą u pacjentów stosujących immunoterapię doustną SLIT z alergenem roztoczy kurzu domowego (SQ HDM). Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza PRQLQ w 44-52. tygodniu badania MATIC w populacji FAS-O [Schuster 2024].

Jakość życia	12 SQ-HDM, N=693, średnia (SE)	PLA, N=706, średnia (SE)	MD [95%CI]	Różnica względna, %	p
PRQLQ	0,8 (0,1)	1,0 (0,1)	-0,2 [-0,2; -0,1]	-16,6 [-24,0; -8,8]	<0,0001

N- liczebność w grupie, 12 SQ-HDM - tabletka zawierająca 12 jednostek SQ standaryzowanego ekstraktu HDM; PLA – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error), PRQLQ – pediatryczny kwestionariusz jakości życia (Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire);

Wyniki w poszczególnych domenach kwestionariusza przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 5. Wyniki dotyczące jakości życia w poszczególnych domenach kwestionariusza PRQLQ w grupie SQ HDM SLI i placebo w 44-52 tygodniu badania MATIC [Schuster 2024].

Drugorzędowe punkty końcowe związane z astmą

W odniesieniu do czterech drugorzędowych punktów końcowych związanych z astmą (ocenianych u pacjentów z astmą na początku badania) – skali nasilenia objawów astmy (DSS), tygodniowego zużycia SABA, liczby dni bez potrzeby stosowania SABA oraz nocnych przebudzeń z powodu astmy wymagających zastosowania SABA – dane przemawiały na korzyść tabletki podjęzykowej SQ HDM SLIT. Statystycznie istotne korzyści w porównaniu z placebo zaobserwowano dla skali DSS astmy oraz liczby nocnych przebudzeń wymagających zastosowania SABA. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Wcześniej określone punkty końcowe związane z astmą w okresie oceny skuteczności podstawowej (populacja FAS). [Schuster 2024].

Wskaźnik	12 SQ HDM (N=251)	Placebo (N=280)	Różnica bezwzględna (95% CI)	Różnica względna (95% CI)	OR (95% CI)	wartość p
Średni dzienny wynik objawów astmy (DSS)	0,3 (0,0)	0,4 (0,0)	-0,1 (-0,2; 0,0)	-27,8% (-45; -3,9)	—	0,026
Liczba dawek SABA w tygodniu	1,0 (0,2)	1,5 (0,2)	-0,4 (-0,1; 1,0)	-29,6% (-57,4; -10,8)	—	0,13
Procent dni bez potrzeby stosowania SABA	99,2%	98,6%	—	—	1,8 (1,0; 3,3)	0,053
Nocne przebudzenia wymagające zastosowania SABA	0,005	0,008	—	—	0,6 (0,4; 1,0)	0,028

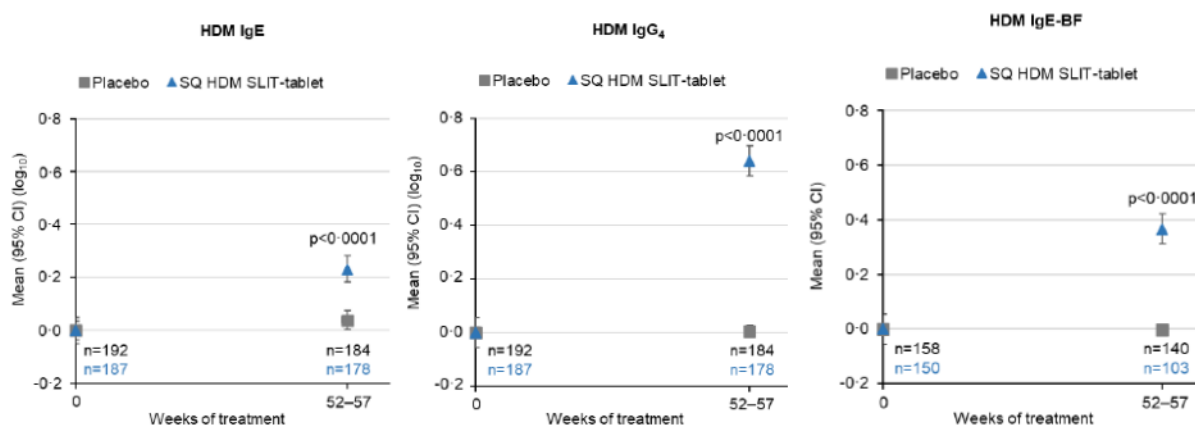
CI – przedział ufności (ang. confidence interval); DSS – dzienny wskaźnik objawów (ang. daily symptom score), FAS – pełna populacja analityczna (ang. full analysis set); HDM – roztocze kurzu domowego (ang. house dust mite); SABA – krótko działający beta2-mimetyk (ang. short-acting beta agonist); SE – błąd standardowy (ang. standard error); N- liczebność w grupie, 12 SQ-HDM - tabletka zawierająca 12 jednostek SQ standaryzowanego ekstraktu HDM; PLA – placebo, SE – błąd standardowy (ang. Standard Error), PRQLQ – pediatryczny kwestionariusz jakości życia (Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire);

Parametry immunologiczne

Parametry immunologiczne oceniano wyłącznie u dzieci rekrutowanych w Kanadzie i Polsce. Dane dotyczą *Dermatophagoides pteronyssinus*; podobne wyniki zaobserwowano dla *D. farinae* w zakresie HDM IgE i HDM IgG4 (HDM IgE-BF nie był oceniany dla *D. farinae*). Wartości p odnoszą się do różnic między grupami.

Roczne leczenie tabletką SQ HDM SLIT spowodowało istotne statystycznie zmiany w parametrach odpowiedzi immunologicznej, obejmujących stężenia swoistych dla roztoczy kurzu domowego (HDM) przeciwciał IgE, IgG4 oraz czynnika blokującego IgE (IgE-BF), które istotnie statystycznie różniły się od obserwowanych w grupie placebo

($p < 0,0001$). Wyniki przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 6. Średnia zmiana wartości parametrów immunologicznych od wartości wyjściowej do wizyty końcowej w badaniu MATIC ocenianych u dzieci rekrutowanych w Kanadzie i Polsce (populacja FAS). [Schuster 2024].

Uzupełniające dowody naukowe

Yang 2023

W odpowiedzi na zastrzeżenie dotyczące braku aktualnych danych porównawczych na temat bezpieczeństwa immunoterapii podskórnej (SCIT) względem podjęzykowej (SLIT), wnioskodawca uwzględnił przegląd systematyczny z metaanalizą autorstwa Yang 2023. Pomimo że publikacja ta nie spełnia predefiniowanych kryteriów włączenia, m.in. z uwagi na brak jednoznacznej monosensybilizacji pacjentów na roztocza kurzu domowego (HDM), została przedstawiona jako uzupełniające źródło danych klinicznych, ilustrujące szerszy kontekst stosowania obu metod immunoterapii u dzieci. Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SLIT i SCIT u dzieci z alergicznym nieżytem nosa. W analizie uwzględniono 15 randomizowanych badań klinicznych z udziałem 1098 dzieci w wieku poniżej 18 lat, pochodzących m.in. z Chin, Iranu i Korei Południowej. Choć większość pacjentów była uczulona na roztocza (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*), nie wszystkie badania dotyczyły wyłącznie monosensybilizacji. Zarówno SCIT, jak i SLIT wykazywały porównywalną skuteczność w zakresie łagodzenia objawów alergicznych oraz redukcji stosowania leków objawowych. Dodatkowo, obie metody wykazywały potencjał prewencyjny, m.in. w zapobieganiu rozwojowi astmy oraz nowych uczuleń. W populacji dzieci z alergicznym nieżytem nosa, w tym częściowo uczulonych na roztocza kurzu domowego, obie formy immunoterapii wykazują podobną skuteczność kliniczną.

Dodatkowe dowody naukowe

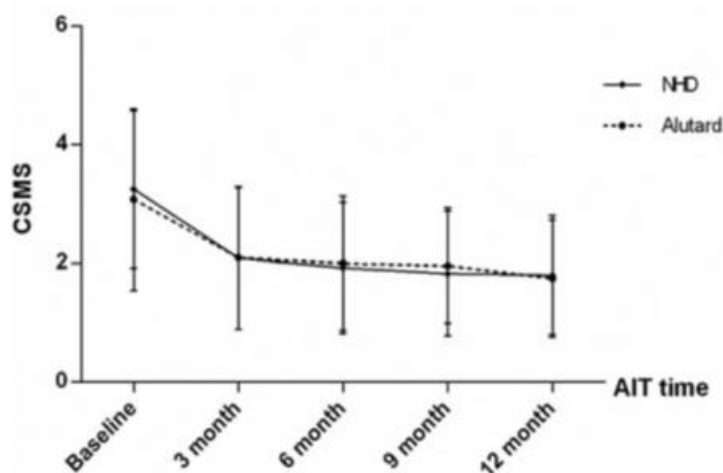
W ramach dodatkowych dowodów naukowych w niniejszej analizie uwzględniono 3 publikacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania komparatora głównego, preparatu Novo-Helisen Depot: Li 2019, Xiang 2021 oraz Zhou 2024. Żadne z ww. badań nie spełniło w pełni predefiniowanych kryteriów włączenia do zasadniczej części przeglądu systematycznego. Niemniej jednak, z uwagi na częściową zgodność z ustalonymi kryteriami, wybrane zostały te spośród nich, których charakterystyka populacji, interwencji i metodologii była najbardziej zbliżona do założeń przeglądu, w celu zapewnienia możliwie najbardziej relewantnego kontekstu dla oceny analizowanego produktu.

Li 2019

W ramach dodatkowych danych naukowych przedstawionych przez wnioskodawcę, uwzględniono otwarte badanie porównawcze, przeprowadzone w populacji chińskiej z alergicznym nieżytem nosa (AR) związanym z uczuleniem na roztocze kurzu domowego (HDM). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dwóch komercyjnych preparatów do podskórnej immunoterapii alergenowej: Alutard SQ oraz Novo-Helisen Depot.

Do badania włączono 230 pacjentów z AR, którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup terapeutycznych. Immunoterapia była prowadzona przez 1 rok, z regularnymi wizytami kontrolnymi co 3 miesiące. Pierwszorzędnym punktem końcowym była łączna punktacja objawów i stosowania leków – CSMS (ang. combined symptom and medication score). Dodatkowo analizowano zmiany w stężeniu swoistych przeciwciał IgE, IgG4 oraz czynnika blokującego IgE przed i po zakończeniu terapii.

W obu grupach zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie wartości CSMS w porównaniu z wartością wyjściową (dla Alutard SQ: z 3,1 do 1,8; dla NHD: z 3,3 do 1,8; $p < 0,001$). Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w zakresie skuteczności ($p > 0,05$). Leczenie było dobrze tolerowane – reakcje ogólnoustrojowe (SRs- ang. systemic reactions) wystąpiły u 14,8% pacjentów leczonych Alutard SQ oraz u 11,3% pacjentów w grupie Novo-Helisen Depot, bez przypadków anafilaksji. Po roku terapii odnotowano statystycznie istotny wzrost poziomów IgG4 i czynnika blokującego IgE dla obu głównych alergenów roztoczy (*D. pteronyssinus* i *D. farinae*).



Rysunek 7. Zmiany wartości łącznej punktacji objawów i leków – CSMS w różnych punktach czasowych immunoterapii alergenowej [Li 2019].

Xiang 2021

W badaniu wieloośrodkowym przeprowadzonym w Chinach oceniano bezpieczeństwo stosowania preparatu Novo-Helisen Depot u dzieci (w wieku 5–11 lat; N=200) oraz młodzieży (12–17 lat; N=50) z całorocznym alergicznym nieżytem nosa oraz astmą alergiczną. Badanie obejmowało 250 pacjentów, którzy otrzymali łącznie 3600 wstrzyknięć w trakcie 14-tygodniowego leczenia początkowego.

W populacji dzieci w wieku 5–11 lat otrzymujących preparat Novo-Helisen Depot, odnotowano 278 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Zdarzenia te wystąpiły u 79 dzieci, co stanowiło 39,5% tej grupy wiekowej. Spośród 3600 wszystkich wykonanych wstrzyknięć, 321 (8,9%) wywołało reakcje miejscowe, z czego większość (313 iniekcji, 8,7%) miała charakter łagodny, a jedynie 8 (0,2%) zaklasyfikowano jako silne reakcje miejscowe. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w tej grupie wiekowej należały: pokrzywka w miejscu iniekcji – 14,5%, świąd w miejscu iniekcji – 8,0%, rumień w miejscu iniekcji – 7,0%, wysypka w miejscu iniekcji – 5,0%. W trakcie badania jedno dziecko w wieku 11 lat doświadczyło ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE) godzinę po podaniu 0,4 ml preparatu NHD. Objawy obejmowały rozległą wysypkę na twarzy, szyi, klatkę piersiową i plecach. Pomimo podania doustnych leków przeciwhistaminowych objawy utrzymywały się przez 2 godziny, a ostatecznie konieczne było zastosowanie adrenaliny. Objawy ustąpiły po 30 minutach, bez cech zagrożenia życia ani pogorszenia parametrów oddechowych. Zdarzenie to zaklasyfikowano jako SAE i doprowadziło do redukcji dawki.

Zhou 2024

W tym badaniu retrospektywnym oceniano bezpieczeństwo immunoterapii podskórnej z użyciem preparatu Novo-Helisen Depot (NHD) u dzieci w wieku 5-13 lat uczulonych na roztocza kurzu domowego. Celem było określenie częstości i czynników ryzyka występowania działań niepożądanych, w tym reakcji miejscowych (LRs – ang. local reactions) i ogólnoustrojowych (SRs – ang. systemic reactions) zarówno we wczesnym, jak i późnym okresie leczenia.

Do analizy włączono 287 dzieci, które otrzymywały SCIT z NHD przez co najmniej 15 miesięcy. Dane obejmowały: wyniki testów punktowych skórnych (SPT) na roztocza *D. pteronyssinus* i *D. farinae*, poziomy swoistego IgE w surowicy, występowanie reakcji miejscowych (natychmiastowych i opóźnionych) oraz reakcji ogólnoustrojowych, choroby współistniejące (alergiczny nieżyt nosa i astma).

Wysoki wynik SPT na *D. pteronyssinus* był istotnie statystycznie związany z większym ryzykiem natychmiastowych reakcji miejscowych w fazie narastania dawki (OR = 1,53; 95% CI: 1,02–2,37) oraz opóźnionych reakcji miejscowych w fazie podtrzymującej (OR = 1,58; 95% CI: 1,05–2,46).

Wysoki wynik SPT na *D. farinae* był związany z większym ryzykiem: reakcji ogólnoustrojowych (OR = 3,22; 95% CI: 1,17–10,00), ciężkich reakcji ogólnoustrojowych (OR = 7,68; 95% CI: 1,13–109,50).

Wyższy poziom IgE dla *D. pteronyssinus* korelował ze zwiększonym ryzykiem SRs (OR = 1,01; 95% CI: 1,00–1,03).

Dzieci z jednoczesnym występowaniem astmy i alergicznego nieżytu nosa miały istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia SRs i ciężkich SRs ($p < 0,05$).

U dzieci, które miały przerwy w terapii, również zaobserwowano większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

SCIT z użyciem NHD jest ogólnie bezpieczna u dzieci uczulonych na roztocza, jednak określone cechy pacjenta — takie jak wysoka reaktywność w testach skórnych, wysokie poziomy IgE, współwystępowanie AR i astmy, oraz przerwy w terapii — mogą zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji niepożądanych, w tym ciężkich. Wyniki te podkreślają potrzebę szczególnej ostrożności i indywidualizacji leczenia w tej grupie pacjentów.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa preparatu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT w porównaniu z placebo przeprowadzono w badaniu MATIC, obejmującym dzieci w wieku 5–11 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztocząmi. Ocenę wykonano w populacji bezpieczeństwa (SAF), zgodnej z populacją ITT. Leczenie trwało 52 tygodnie, a analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w ostatnich 8 tygodniach terapii (tydzień 44–52).

Oceniano ogólną częstość i charakterystykę zdarzeń niepożądanych (AEs) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) – ich nasilenie, skutki, wpływ na terapię i częstość występowania (u $\geq 2\%$ pacjentów). Uwzględniono także zdarzenia o szczególnym znaczeniu dla bezpieczeństwa, takie jak reakcje anafilaktyczne, ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, użycie adrenaliny, ciężki obrzęk miejscowy czy eozynofilowe zapalenie przełyku. Tabletki SLIT zawierająca alergen roztoczy kurzu domowego (SQ HDM) wykazała korzystny profil bezpieczeństwa. Działania niepożądane związane z leczeniem (TRAE) zgłaszano u ponad połowy uczestników, przy czym ich częstość była wyższa w grupie otrzymującej lek w porównaniu do placebo. Mimo to, odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię z powodu TRAE, był niski i wyniósł 1,8% (13 z 727).

Większość zgłaszanych działań niepożądanych miała charakter łagodny i była przemijająca, ustępując zwykle w ciągu kilku dni bez konieczności zmiany leczenia (mediana czasu trwania: 1–2 dni). Najczęściej obserwowane objawy stanowiły miejscowe reakcje w miejscu podania, takie jak świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła oraz świąd uszu.

Reakcje alergiczne o charakterze ogólnoustrojowym były rzadkie, miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, nie wymagały podania adrenaliny, a wszyscy pacjenci w pełni wyzdrowieli. W trakcie badania nie odnotowano przypadków eozynofilowego zapalenia przełyku ani istotnych klinicznie zmian w badaniach laboratoryjnych, parametrach życiowych czy funkcji płuc. Nie zgłoszono żadnych zgonów związanych z leczeniem.

Tabela 20. Analiza bezpieczeństwa 12 SQ-HDM SLIT vs PLA w badaniu MATIC. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia ogółem (Wg AKL wnioskodawcy).

Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=727, n (%)	PLA, N=731, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
AEs łącznie	632 (86,9)	585 (80,0)	1,66 [1,25; 2,20]	0,0004	0,07 [0,03; 0,11]	0,0004	14 [9; 32]
- o łagodnym nasileniu	624 (85,8)	557 (76,2)	1,89 [1,45; 2,48]	<0,00001	0,10 [0,06; 0,14]	<0,00001	10 [7; 17]
- o umiarkowanym nasileniu	227 (31,2)	205 (28,0)	1,16 [0,93; 1,46]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	na
- o dużym nasileniu	15 (2,1)	6 (0,8)	2,55 [0,98; 6,60]	ns	0,01 [0,0002; 0,02]	0,05	80 [40; 5117]
Ciężkie AEs	16 (2,2)	6 (0,8)	2,72 [1,06; 6,99]	0,04	0,01 [0,001; 0,03]	0,03	72 [38; 775]
AEs - skutek							
- wyleczone	631 (86,8)	584 (79,9)	1,65 [1,25; 2,19]	0,0004	0,07 [0,03; 0,11]	0,0004	14 [9; 32]
- wyleczone z następstwami	2 (0,3)	0 (0,0)	5,04 [0,24; 105,19]	ns	0,00 [-0,002; 0,01]	ns	na
- niewyleczone	20 (2,8)	13 (1,8)	1,56 [0,77; 3,17]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na

Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=727, n (%)	PLA, N=731, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
- nieznan	10 (1,4)	2 (0,3)	5,08 [1,11; 23,28]	0,04	0,01 [0,002; 0,02]	0,02	90 [49; 573]
AEs – wpływ na leczenie							
- bez wpływu na leczenie	599 (82,4)	527 (72,1)	1,81 [1,41; 2,33]	<0,00001	0,10 [0,06; 0,15]	<0,00001	9 [6; 16]
- powodujące tymczasowe zmiany w podawaniu leku	234 (32,2)	237 (32,4)	0,99 [0,79; 1,23]	ns	-0,002 [-0,05; 0,05]	ns	na
- powodujące przerwanie leczenia	17 (2,3)	7 (0,1)	2,48 [1,02; 6,01]	0,04	0,01 [0,001; 0,03]	0,04	72 [37; 1333]
- brak danych	4 (0,6)	0 (0,0)	9,10 [0,49; 169,32]	ns	0,01 [-0,0005; 0,01]	ns	na

Skróty: 12 SQ-HDM – standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego; n (%) – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie, oraz odsetek tej liczby względem całkowitej liczby pacjentów w danej grupie; N – liczba pacjentów; NNH – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby u jednej osoby wystąpiło działanie niepożądane w porównaniu z grupą kontrolną (Number Needed to Harm); ns – brak istotności statystycznej; OR – iloraz szans (odds ratio); p – wartość p; PLA – placebo; RD – różnica ryzyka (risk difference).

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem, zgłoszonych u $\geq 2\%$ uczestników w grupie SLIT.

Tabela 21. Podsumowanie najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE), zgłoszonych u $\geq 2\%$ uczestników w grupie otrzymującej tabletkę SLIT z alergenem roztoczy kurzu domowego (Wg AKL wnioskodawcy).

Punkt końcowy	12 SQ-HDM, N=727, n (%)	PLA, N=731, n (%)	OR [95%CI]	p	RD [95% CI]	p	NNH [95% CI]
Świąd jamy ustnej	419 (57,6)	185 (25,3)	4,01 [3,21; 5,01]	<0,00001	0,32 [0,28; 0,37]	<0,00001	3 [2; 3]
Podrażnienie gardła	401 (55,2)	236 (32,3)	2,58 [2,08; 3,19]	<0,00001	0,23 [0,18; 0,28]	<0,00001	4 [3; 5]
Ból w nadbrzuszu	243 (33,4)	164 (22,4)	1,74 [1,38; 2,19]	<0,00001	0,11 [0,06; 0,16]	<0,00001	9 [6; 15]
Świąd ucha	242 (33,3)	135 (18,5)	2,20 [1,73; 2,81]	<0,00001	0,15 [0,10; 0,19]	<0,00001	6 [5; 9]
Zapalenie nosogardła	185 (25,4)	164 (22,4)	1,18 [0,93; 1,50]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
Obrzęk warg	151 (20,8)	38 (5,2)	4,78 [3,29; 6,94]	<0,00001	0,16 [0,12; 0,19]	<0,00001	6 [5; 8]
Pieczenie jamy ustnej	142 (19,5)	41 (5,6)	4,09 [2,84; 5,88]	<0,00001	0,14 [0,11; 0,17]	<0,00001	7 [5; 9]
Nudności	136 (18,7)	81 (11,1)	1,85 [1,37; 2,48]	<0,0001	0,08 [0,04; 0,11]	<0,0001	13 [8; 25]
Zaburzenia smaku	123 (16,9)	116 (15,9)	1,08 [0,82; 1,42]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Obrzęk jamy ustnej	99 (13,6)	27 (3,7)	4,11 [2,65; 6,38]	<0,00001	0,10 [0,07; 0,13]	<0,00001	10 [7; 14]
Obrzęk języka	99 (13,6)	20 (2,7)	5,60 [3,43; 9,17]	<0,00001	0,11 [0,08; 0,14]	<0,00001	9 [7; 12]
Biegunka	95 (13,1)	74 (10,1)	1,33 [0,97; 1,84]	ns	0,03 [-0,003; 0,06]	ns	na
Owrzodzenie jamy ustnej	93 (12,8)	53 (7,3)	1,88 [1,32; 2,67]	0,0005	0,06 [0,02; 0,09]	0,0004	18 [11; 40]
Obrzęk gardła	68 (9,4)	22 (3,0)	3,33 [2,03; 5,44]	<0,00001	0,06 [0,04; 0,09]	<0,00001	15 [11; 25]
Owrzodzenie języka	50 (6,9)	27 (3,7)	1,93 [1,19; 3,11]	0,007	0,03 [0,01; 0,05]	0,006	31 [18; 112]
Wymioty	49 (6,7)	33 (4,5)	1,53 [0,97; 2,41]	ns	0,02 [-0,001; 0,05]	ns	na
Utrata zębów	40 (5,5)	35 (4,8)	1,16 [0,73; 1,84]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
COVID-19	39 (5,4)	38 (5,2)	1,03 [0,65; 1,64]	ns	0,002 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zapalenie gardła	38 (5,2)	37 (5,1)	1,03 [0,65; 1,65]	ns	0,002 [-0,02; 0,02]	ns	na
Zapalenie oskrzeli	36 (5,0)	45 (6,2)	0,79 [0,51; 1,25]	ns	-0,01 [-0,04; 0,01]	ns	na
Infekcja dróg oddechowych	26 (3,6)	24 (3,3)	1,09 [0,62; 1,92]	ns	0,003 [-0,02; 0,02]	ns	na
Grypa	24 (3,3)	24 (3,3)	1,01 [0,57; 1,79]	ns	0,0002 [-0,02; 0,02]	ns	na
Infekcja górnych dróg oddechowych	22 (3,0)	37 (5,1)	0,59 [0,34; 1,003]	ns	-0,02 [-0,04; -0,0002]	0,05	na
Zapalenie migdałków	16 (2,2)	17 (2,3)	0,95 [0,47; 1,89]	ns	-0,001 [-0,02; 0,01]	ns	na

Skróty: 12 SQ-HDM – standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego; n (%) – liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie, oraz odsetek tej liczby względem całkowitej liczby pacjentów w danej grupie; N – liczba pacjentów; NNH – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby u jednej osoby wystąpiło działanie niepożądane w porównaniu z grupą kontrolną (Number Needed to Harm); ns – brak istotności statystycznej; OR – iloraz szans (odds ratio); p – wartość p; PLA – placebo; RD – różnica ryzyka (risk difference).

Tabela 22. Podsumowanie najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE), zgłoszonych u ≥2% uczestników w grupie otrzymującej tabletkę SLIT z alergenem roztoczy kurzu domowego [Schuster 2024].

Działanie niepożądane	Tabletka SLIT HDM (N = 727)	Placebo (N = 731)
Wszystkie TRAE	548 (75,4%)	391 (53,5%)
Świąd jamy ustnej	414 (56,9%)	175 (23,9%)
Podrażnienie gardła	397 (54,6%)	227 (31,1%)
Świąd uszu	238 (32,7%)	123 (16,8%)
Ból w nadbrzuszu	207 (28,5%)	118 (16,1%)
Obrzęk warg	148 (20,4%)	37 (5,1%)
Ból języka	140 (19,3%)	38 (5,2%)
Nudności	115 (15,8%)	66 (9,0%)
Zaburzenia smaku	115 (15,8%)	105 (14,4%)
Obrzęk języka	99 (13,6%)	19 (2,6%)
Obrzęk jamy ustnej	97 (13,3%)	24 (3,3%)
Owrzodzenia w jamie ustnej	71 (9,8%)	46 (6,3%)
Obrzęk gardła	67 (9,2%)	21 (2,9%)
Biegunka	59 (8,1%)	44 (6,0%)
Owrzodzenie języka	47 (6,5%)	25 (3,4%)
Wymioty	34 (4,7%)	17 (2,3%)

W analizach przedstawionych przez wnioskodawcę dane dotyczące działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE), zgłoszonych u ≥2% uczestników w grupie otrzymującej tabletkę SLIT z alergenem roztoczy kurzu domowego, zostały opracowane na podstawie wyników opublikowanych na portalu *ClinicalTrials.gov* (NCT01700192). Dane te różnią się od wyników zamieszczonych w recenzowanej publikacji Schuster 2024, opartej na tym samym badaniu klinicznym. Główne różnice pomiędzy danymi z *ClinicalTrials.gov* a publikacją Schuster 2024 obejmują zarówno wartości bezwzględne odsetków zgłoszeń TRAE, jak i ich rozkład w poszczególnych kategoriach działań niepożądanych. Wnioskodawca wskazuje na wyższe odsetki zdarzeń w grupie SLIT, a także – w niektórych przypadkach – w grupie placebo.

Największe rozbieżności dotyczą: biegunki, bólu w nadbrzuszu, nudności i owrzodzeń jamy ustnej.

Tabela 23. Porównanie odsetków działań niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) zgłoszonych u ≥2% uczestników w grupie otrzymującej 12 SQ-HDM lub placebo – AKL Wnioskodawcy (ClinicalTrials.gov) vs. publikacja Schuster 2024.

Działanie niepożądane	12 SQ-HDM – ClinicalTrials.gov	12 SQ-HDM – Schuster 2024	Różnica (pp)	Placebo – ClinicalTrials.gov	Placebo – Schuster 2024	Różnica (pp)
Biegunka	13,1%	8,1%	+5,0	10,1%	6,0%	+4,1
Ból w nadbrzuszu	33,4%	28,5%	+4,9	22,4%	16,1%	+6,3
Owrzodzenie jamy ustnej	12,8%	9,8%	+3,0	7,3%	6,3%	+1,0
Nudności	18,7%	15,8%	+2,9	11,1%	9,0%	+2,1
Wymioty	6,7%	4,7%	+2,0	4,5%	2,3%	+2,2

Skróty: pp - punkty procentowe

Warto zauważyć, że zarówno liczby bezwzględne, jak i wynikające z nich parametry statystyczne (np. OR, RD, NNH) w analizie wnioskodawcy mogą być zawyżone względem wyników opublikowanych.

Bezpieczeństwo terapii podskórnej

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących Acarizax z produktem leczniczym Purethal oraz badań umożliwiających porównanie pośrednie tych preparatów, nie ma jednoznacznych dowodów na przewagę immunoterapii podjęzykowej (SLIT) nad podskórną (SCIT).

Istnieją jednak dane wskazujące na ryzyko zgonów i reakcji zagrażających życiu po terapii SCIT.

W latach 1990-2001 udokumentowano 41 przypadków reakcji kończących się zgonem, (20 bezpośrednich i 21 pośrednich, zgłoszonych przez lekarzy) oraz 273 reakcje bliskie śmierci związane z terapią SCIT. Częstość zgonów oszacowało na 1 na 2,5 miliona wstrzyknięć co oznaczało 3,4 zgony rocznie [Bernstein 2004]. Wyniki te

były zbieżne z wcześniejszymi danymi raportowanymi przez innych badaczy: 1 na 2,8 miliona iniekcji (Lockey 1998.) oraz 1 na 2 miliony iniekcji (Reid 1993).

W celu monitorowania częstości występowania śmiertelnych i nieśmiertelnych reakcji ogólnoustrojowych związanych z immunoterapią podskórną i testami skórnymi na alergeny, w 2008 roku w Ameryce Północnej uruchomiono program nadzoru internetowego, który objął członków Amerykańskiej Akademii Alergii, Astmy i Immunologii (AAAAI) oraz Amerykańskiego Kolegium Alergii, Astmy i Immunologii (ACAAI). W latach 2008-2012 zebrano dane dotyczące 23,3 miliona wizyt związanych z iniekcjami. W 2009 roku odnotowano jeden potwierdzony przypadek śmiertelny. Ogólna częstość reakcji ogólnoustrojowych pozostała stabilna na poziomie 0,1%. Częstość bardzo ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, klasyfikowanych jako WAO stopień 4, była podobna do wcześniej zgłaszanych wskaźników reakcji zagrażających życiu, czyli 1 na 1 milion iniekcji (Epstein 2014)

Należy uwzględnić, że badania dotyczące bezpieczeństwa SCIT, na które się powołano, mają charakter retrospektywny, co wiąże się z ryzykiem niedoszacowania częstości występowania zgonów po zastosowaniu SCIT. Do czynników wpływających na wystąpienie reakcji prowadzących do śmierci należą m.in. błędy w dawkowaniu i podawaniu iniekcji, opóźnienia w podaniu lub brak podania epinefryny, wcześniejsze reakcje ogólnoustrojowe związane z SCIT, nieodpowiednie warunki podania SCIT, a także niewystarczający czas monitorowania pacjenta po iniekcji (Bernstein 2010). Warto jednak pamiętać, że omawiane badania dotyczą ogólnej grupy preparatów SCIT, które zawierają różne alergeny, takie jak pyłki traw, drzew, roztocza kurzu domowego czy sierść zwierząt.

Yang 2023

W odpowiedzi na zastrzeżenie dotyczące braku aktualnych danych porównawczych na temat bezpieczeństwa immunoterapii podskórnej (SCIT) względem podjęzykowej (SLIT), wnioskodawca uwzględnił przegląd systematyczny z metaanalizą autorstwa Yang 2023. Pomimo że publikacja ta nie spełnia predefiniowanych kryteriów włączenia, m.in. z uwagi na brak jednoznacznej monosensybilizacji pacjentów na roztocza kurzu domowego (HDM), została przedstawiona jako uzupełniające źródło danych klinicznych, ilustrujące szerszy kontekst stosowania obu metod immunoterapii u dzieci. Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SLIT i SCIT u dzieci z alergicznym nieżytem nosa. W analizie uwzględniono 15 randomizowanych badań klinicznych z udziałem 1098 dzieci w wieku poniżej 18 lat, pochodzących m.in. z Chin, Iranu i Korei Południowej. Choć większość pacjentów była uczulona na roztocza (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*), nie wszystkie badania dotyczyły wyłącznie monosensybilizacji. Zarówno SCIT, jak i SLIT wykazywały porównywalną skuteczność w zakresie łagodzenia objawów alergicznych oraz redukcji stosowania leków objawowych. SLIT wiązała się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu ze SCIT (OR 0,30; 95% CI: 0,11–0,81; $p = 0,02$). SLIT może być preferowaną metodą z uwagi na korzystniejszy profil bezpieczeństwa oraz większą akceptowalność w populacji pediatrycznej.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Brak

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

ChPL

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 5 do 11 lat leczonych produktem leczniczym ACARIZAX był podobny do obserwowanego u dorosłych i młodzieży. Większość działań niepożądanych miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i występowała u dzieci z podobną częstością, jak u dorosłych i (lub) u młodzieży. Ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci z astmą był podobny jak u dzieci bez astmy. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego ACARIZAX u dzieci opiera się przede wszystkim na danych pochodzących z międzynarodowych badań klinicznych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo (około 900 dzieci leczonych produktem leczniczym ACARIZAX), podczas których w ciągu pierwszych 28 dni leczenia zbierano aktywnie określone wcześniej miejscowe działania niepożądane.

Następujące działania niepożądane obserwowano z większą częstością w badaniach u dzieci, w porównaniu z badaniami u dorosłych i młodzieży:

Bardzo często ($\geq 1/10$): ból brzucha, biegunka, zaburzenia smaku, język, owrzodzenie jamy ustnej, nudności, obrzęk gardła i obrzęk języka. Wszystkie te działania stanowiły wcześniej określone, oczekiwane działania niepożądane.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): objawy alergicznego zapalenia spojówek.

URPL, EMA

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa (dostęp 12.06.2025).

FDA

W bazie FAERS (dostęp 12.06.2025) odnotowano łącznie 354 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 251 zdarzeń ciężkich oraz 1 przypadek zgonu. W grupie wiekowej 12–17 lat zgłoszono 2 przypadki zdarzeń niepożądanych.

Największy odsetek zgłoszeń dotyczył problemów związanych z niewłaściwym użyciem produktu (off-label, nieodpowiedni wiek, problemy z użyciem).

Wśród zgłaszanych objawów niepożądanych najczęściej występowały: duszność – 43 przypadki (12,15%), trudności w przełykaniu – 24 przypadki (6,78%), podrażnienie gardła oraz obrzęk jamy ustnej – po 22 przypadki każdego z tych objawów (6,21%), nudności oraz obrzęk gardła – po 20 przypadków (5,65%) oraz obrzęk warg – 19 przypadków (5,37%).

WHO

Na podstawie danych z bazy VigiAccess (dostęp 12.06.2025 r.) dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem alergenów roztoczy kurzu domowego, w tym preparatu Acarizax, zgłoszono łącznie 8727 przypadków działań niepożądanych. W grupie wiekowej 2–11 lat odnotowano 871 zgłoszeń działań niepożądanych (10%), natomiast w grupie 12–17 lat 929 przypadków (11%). Najczęściej zgłaszano zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia oddechowe, kłatki piersiowej i śródpiersia.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax) u dzieci w wieku 5–11 lat z alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczymi kurzu domowego opiera się na jednym badaniu randomizowanym kontrolowanym placebo – badaniu MATIC (MT-12). Wyniki tego badania wskazują na statystycznie istotną skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa po około 12 miesiącach leczenia.

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio 12 SQ-HDM SLIT z preparatami do immunoterapii podskórnej SCIT: Novo-Helisen Depot, Purethal, Staloral 300, nie jest możliwa ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa. Dostępne dane pozwalają jedynie na porównanie z placebo, a próby porównań pośrednich nie były możliwe ze względu na brak wspólnych, porównywalnych danych.

Badanie MATIC miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tabletek podjęzykowych SQ-HDM SLIT (12 SQ-HDM) u dzieci w wieku 5–11 lat z alergicznym nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek wywołanym przez roztocza kurzu domowego (HDM), z towarzyszącą astmą lub bez niej. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji FAS-O, obejmującej wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku oraz mieli przynajmniej jeden zapis w dzienniku elektronicznym w okresie oceny skuteczności.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był łączny wskaźnik objawów i stosowania leków przeciwhistaminowych w ANN (TCRS). Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: dzienny wynik nasilenia objawów ANN (DSS), dzienne zużycie leków (DMS), łączny wskaźnik objawów i leczenia ANN i/lub zapalenia spojówek (TCS), a także jakość życia ocenianą przy pomocy kwestionariusza PRQLQ.

W 8-tygodniowym okresie oceny skuteczności pierwotnej wykazano statystycznie istotnie niższe wartości TCRS w grupie SQ-HDM SLIT w porównaniu z placebo. W tygodniach 44–52 bezwzględna różnica średnich TCRS wyniosła $-1,0$ (95% CI: $-1,4$; $-0,5$; $p < 0,0001$), co odpowiadało względnej redukcji o 22,0%. W analizie podgrup wykazano statystycznie istotne zmniejszenie TCRS zarówno u dzieci z astmą (MD: $-1,3$; $p = 0,002$), jak i bez astmy (MD: $-0,8$; $p = 0,009$), a także u pacjentów monosensytyzowanych (MD: $-0,8$; $p = 0,02$) i polisensytyzowanych (MD: $-1,1$; $p = 0,0010$).

W odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy SQ-HDM SLIT względem placebo: DSS: różnica względna od $-11,1\%$ (tyg. 8–10; $p = 0,0162$) do $-22,2\%$

(tyg. 44–52; $p < 0,0001$), DMS: od $-14,7\%$ (tyg. 8–10; $p = 0,0339$) do $-25,3\%$ (tyg. 44–52; $p = 0,0016$), TCS: od $-12,4\%$ (tyg. 8–10; $p = 0,0091$) do $-22,2\%$ (tyg. 44–52; $p < 0,0001$).

Na podstawie wyników kwestionariusza PRQLQ wykazano również statystycznie istotną poprawę jakości życia w grupie otrzymującej SQ-HDM SLIT w porównaniu z placebo.

Wyniki badania wskazują na statystycznie istotną skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa po około 12 miesiącach leczenia.

Nie zidentyfikowano badań RCT oraz badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które umożliwiłyby porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Acarizax z preparatami do immunoterapii podskórnej (SCIT), takimi jak: Novo-Helisen Depot, Purethal czy Staloral 300. W uzupełnieniu danych klinicznych, wnioskodawca przedstawił wyniki czterech badań retrospektywnych dotyczących preparatu SCIT Novo-Helisen Depot, które – mimo że nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego – wykazały poprawę objawów oraz dobrą tolerancję leczenia. Nie jest możliwa zatem ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa obu metod leczenia. Dostępne dane umożliwiają jedynie porównanie z placebo, a próby porównań pośrednich nie były możliwe z powodu braku wspólnych danych referencyjnych.

Badanie MATIC obejmowało dzieci w szerokim przedziale wiekowym, w tym również w wieku 4 lat, a większość uczestników była polisensytyzowana. Okres 12-miesięcznej obserwacji nie pozwala na ocenę trwałości efektów ani potencjalnego działania prewencyjnego wobec astmy. Brakuje danych o utrzymywaniu się korzyści po zakończeniu terapii oraz o odsetku dzieci z całkowitą remisją objawów i zaprzestaniem leczenia objawowego.

Analiza bezpieczeństwa oparta na badaniu MATIC wykazała przewagę korzyści nad ryzykiem stosowania SQ-HDM SLIT. Działania niepożądane były częste, jednak miały głównie łagodny, przejściowy charakter – najczęściej były to reakcje miejscowe w obrębie jamy ustnej i gardła. Odsetek przerw leczenia z powodu działań niepożądanych był niski, co potwierdza dobrą akceptowalność terapii. Rzadkie zdarzenia ogólnoustrojowe miały łagodny przebieg i nie wymagały podania adrenaliny.

W 2024 roku Acarizax (12 SQ-HDM SLIT) był przedmiotem oceny AOTMiT w populacji dorosłych (18–65 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa i/lub astmą wywołaną roztoczymi. Prezes Agencji wydał rekomendację warunkową (Rekomendacja nr 63/2024 z 27 czerwca 2024 r.), zależną od pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Natomiast Rada Przejrzystości wydała opinię negatywną (Stanowisko nr 60/2024 z 24 czerwca 2024 r.), wskazując m.in. na brak danych porównawczych z komparatorami, gorszy profil bezpieczeństwa względem leków objawowych oraz brak możliwości bezpośredniej kontroli reakcji ogólnoustrojowych w warunkach domowych.

W aktualnej ocenie preparatu 12 SQ-HDM SLIT (Acarizax) u dzieci w wieku 5–11 lat, podobnie jak w przypadku poprzedniej oceny wskazuje się na brak danych porównawczych z immunoterapią podskórną (SCIT). Jednocześnie należy podkreślić, że wyniki badania MATIC wskazują na statystycznie istotną skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa preparatu w populacji pediatrycznej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania produktu 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).

Technika analityczna

Dla porównania z komparatorem głównym (preparat Novo-Helisen Depot) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA), natomiast dla porównania z leczeniem objawowym przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Jako komparator dla wnioskowanej technologii (leku Acarizax) przyjęto preparat Novo-Helisen Depot (komparator główny) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy).

Na prośbę analityków Agencji wyrażoną w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych przedstawiono również porównanie z preparatami nierefundowanymi (dostępnymi w ramach rynku prywatnego) Staloral 300 (SLIT) oraz Purethal (SCIT).

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

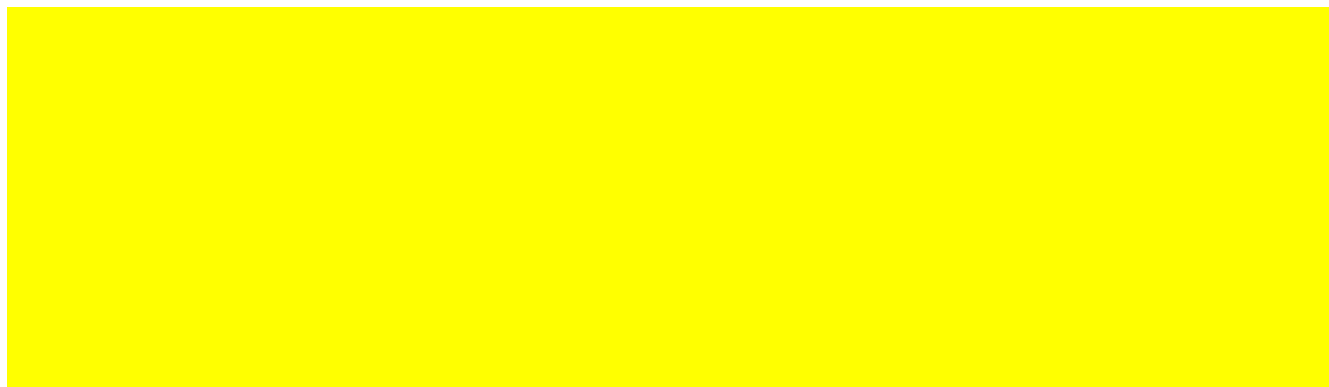
W analizie CUA przyjęto 5-letni horyzont czasowy (w analizie wrażliwości testowano przyjęcie 9-letniego horyzontu czasowego), natomiast w ramach analizy CMA przyjęto 3-letni horyzont czasowy (testowano 5-letni).

Model analizy minimalizacji kosztów

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, w którym uwzględniono koszty leczenia produktem leczniczym Acarizax i preparatem Novo-Helisen Depot, koszty transportu pacjenta do poradni (w ramach analizy wrażliwości) oraz koszty wizyt ambulatoryjnych. W ramach perspektywy społecznej uwzględniono dodatkowo koszty utraconej produktywności.

Model analizy kosztów-użyteczności

W analizie kosztów użyteczności wykorzystano model ekonomiczny wykonany w oprogramowaniu Microsoft Excel, w którym uwzględniono koszty leczenia produktem Acarizax oraz koszty leczenia objawowego. Do modelowania wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności z randomizowanego badania klinicznego MATIC.



Rysunek 8. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA) przyjęto podobną skuteczność wnioskowanego produktu leczniczego (Acarizax) i komparatora (preparatu Novo-Helisen Depot).

Wyniki skuteczności klinicznej wnioskowanej terapii oraz komparatora (leczenia objawowego) wykorzystano jedynie w zakresie analizy kosztów użyteczności (CUA). Wyniki te pochodziły z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania MATIC (MT-12, Schuster 2024), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Acarizax w leczeniu dzieci w wieku 5-11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym roztoczymi kurzu domowego (HDM), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, w porównaniu z placebo, przy czym w obu ramionach dopuszczono możliwość stosowania leczenia objawowego.

Wyniki badania 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. Szczegółowe dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono w ramach analizy klinicznej oraz w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (rozdz. 5.2.2).

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie:

- koszty leków,
- koszty wizyt ambulatoryjnych,
- koszty transportu ze względu na konieczność ambulatoryjnych wizyt pacjenta,
- koszty utraconej produktywności pacjentów (w ramach analizy wrażliwości - perspektywa społeczna).

Koszt leków

W analizie przyjęto, że wnioskowany lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece w ramach istniejącej grupy limitowej 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego w ramach katalogu A1 przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%. Koszt miesięcznej terapii produktem leczniczym Acarizax spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30%, jednak uwzględniając fakt, że wnioskowane wskazanie, obejmuje populację poniżej 18. roku życia oraz to, że lek spełnia warunki umieszczenia w wykazie D1 (Leki przysługujące bezpłatnie świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia), w analizie podstawowej przyjęto, że będzie on wydawany pacjentom bezpłatnie (tak jak komparator, preparat Novo-Helisen Depot, który obecnie znajduje się w wykazie D1 Obwieszczenia MZ). W ramach analizy wrażliwości testowano przyjęcie zasad finansowania Acarizax zgodnie z katalogiem A1 Obwieszczenia MZ.

Tabela 24. koszty produktu Acarizax przyjęte w analizie wnioskodawcy

Zawartość opakowania	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	Koszt dla NFZ [PLN]
Acarizax, 12 SQ-HDM, 30 liofilizatów doustnych	330,00	356,40	377,78	398,54	292,04	194,11*	

* przy wnioskowanej 30% odpłatności

** przy uwzględnieniu RSS i uwzględnieniu na wykazie D1 (leki wydawane bezpłatnie do 18 r. ż.). Przy uwzględnieniu 30% odpłatności pacjentów oraz RSS koszt dla NFZ wyniósłby

Zalecane dawkowanie przyjęto zgodnie z ChPL Acarizax (1 opakowanie produktu wystarcza na 30 dni terapii, czyli na rok zużywanych jest 12,2 opak.) i ChPL Novo-Helisen Depot (zużycie preparatu wyniosło 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). Przyjęto konieczność zakupu pełnych opakowań ww. produktów leczniczych.

Tabela 25. Koszty produktów leczniczych Novo-Helisen Depot wykorzystane w analizie wnioskodawcy

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))	409,65	409,65
Podtrzymująca (2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3)*)	1162,20	1162,20
Analiza wrażliwości (katalog A1 – przy obecnej podstawie limitu)		
Początkowa (3 fiol. po 4,5 ml (stężenia 1-3))	390,24	409,65
Podtrzymująca (2 fiol. po 4,5 ml (stężenie 3)*)	1128,59	1 162,20
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)*)	662,71	1 152,87

* 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-grudzień 2024 r.

Dodatkowo, na prośbę analityków Agencji wyrażoną w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił porównanie z preparatami nierefundowanymi Staloral 300 (SLIT) oraz Purethal (SCIT), których koszt oszacowano na podstawie Indeksu Leków MP.

Tabela 26. Koszt nierefundowanych preparatów Staloral 300 i Purethal (wg Indeksu leków MP)

Nazwa, postać, opakowanie	Cena detaliczna, PLN	Koszt NFZ, PLN	Koszt pacjenta, PLN
Staloral 300 (brzoza 100% - kod 615), roztwór do stos. podjęzykowego o aktywności 10 IR/ml (1 fiol.) i 300 IR/ml (2 fiol.), 3 fiol. 10 ml + 3 pompki dozujące, leczenie podstawowe	301,24	0,00	300,00
Staloral 300 (brzoza 100% - kod 615), roztwór do stos. podjęzykowego o aktywności 300 IR/ml, 2 fiol. 10 ml + 2 pompki dozujące, leczenie podtrzymujące	301,24	0,00	300,00
Purethal Roztacza 50/50%, 1 fiol. 3 ml	430,00	0,00	430,00

W analizie podstawowej przyjęto pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (100% compliance) dla SLIT i SCIT. W ramach analizy wrażliwości CMA uwzględniono 2 alternatywne warianty — 80% compliance dla SLIT i SCIT oraz 80% dla produktu leczniczego Acarizax (zgodnie z analizą Rønborg 2016a) i 100% dla Novo-Helisen Depot (z uwagi na każdorazowe podanie tego preparatu w ramach wizyty ambulatoryjnej).

W analizie CUA 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 wykorzystano Obwieszczenie MZ z 19 marca 2025 r., przyjmując średni, ważony udziałem w rynku koszt na podstawie najnowszego Raportu refundacyjnego za 2024 rok. W przypadku leków nierefundowanych w Polsce (olopatadyna) wykorzystano dane przedstawione w serwisie Medycyna Praktyczna (Indeks leków MP), przyjmując średnią arytmetyczną.

Tabela 27. Koszty leczenia w modelu CUA – analiza podstawowa

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	
Loratadyna, tabletki 10 mg	tabletki	0,53	0,53	
Olopatadyna, krople do oczu, 1 mg/ml	kropla (100 kropeł=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 z d. 19 marca 2025 r.
Skróty: SABA - krótko działające β2-mimetyki (ang. short acting beta agonists).

Koszt wizyt ambulatoryjnych

Koszt wizyty specjalistycznej (77,35 zł) wyznaczono przyjmując 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 zł (średnia z 5 ośrodków o najwyższych wartościach umów pochodzących z 5 różnych województw dla „Świadczenia w zakresie alergologii dla dzieci”).

W przypadku preparatu Acarizax przyjęto 2 wizyty ambulatoryjne w ciągu roku oraz dodatkowo jedną wizytę związaną z rozpoczęciem leczenia w pierwszym roku terapii.

W przypadku Novo-Helisen Depot przyjęto 14 dawek początkowych zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki oraz średni okres czasu pomiędzy kolejnymi dawkami (1,0 ml) w leczeniu podtrzymującym na poziomie 5 tygodni. Zatem łączna liczba wizyt pacjentów stosujących ten preparat wyniosła 22 w I roku leczenia oraz 10 w II i kolejnych latach.

W analizie CUA założono, 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.

Koszty transportu do poradni alergologicznej

W scenariuszu analizy wrażliwości AE z perspektywy wspólnej uwzględniono również koszty transportu związane z wizytą ambulatoryjną. Wyznaczono je w oparciu o raport organizacji pacjenckiej (Kotarba 2017), przyjmując, że średnią odległość pacjentów z wnioskowanej populacji od miejsca zamieszkania do specjalisty jest równa analogicznej odległości pacjentów z chorobami reumatycznymi i wynosi około 42,15 km, natomiast średni koszt za 1 km wyznaczono jako stawkę przebiegu pojazdu, obowiązującą od 17.01.2023 r., na poziomie 1,15 zł/1km.

Tabela 28. Przyjęty w analizie wnioskodawcy koszt transportu ponoszony przez pacjentów

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

* 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)

Użyteczności stanów zdrowia

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 analizie minimalizacji kosztów nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia.

Tabela 29. Wartości użyteczności przyjęte w modelu CUA

Parametr	Użyteczność	Źródło
Leczenie produktem Acarizax	(SA: 0,919)	

Parametr	Użyteczność	Źródło
Leczenie objawowe	(SA: 0,898)	Badanie MATIC – Schuster 2024 (SA: badanie MERIT – Demoly 2016)
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.

Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych (dla CUA).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA).

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej CMA z uwzględnieniem RSS

Kategoria kosztu	Acarizax	Novo-Helisen Depot	Staloral 300	Purethal
Perspektywa NFZ				
Koszt zakupu leków, PLN		3 899	0	0
Koszt wizyt, PLN		3 173	520	3 347
Koszt całkowity, PLN		7 072	520	3 347
Koszt inkrementalny, PLN	-			
Perspektywa wspólna				
Koszt zakupu leków, PLN		3 899	4 867	2 456
Koszt wizyt, PLN		3 173	520	3 347
Koszt całkowity, PLN		7 072	5 387	5 804
Koszt inkrementalny, PLN	-			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie z RSS stosowanie produktu leczniczego Acarizax generuje większe wydatki w porównaniu do komparatorów zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i wspólnej. Koszt 3-letniej terapii preparatem Acarizax jest o ok. wyższy od kosztu terapii preparatem Novo-Helisen Depot (zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej) oraz wyższy z perspektywy wspólnej od terapii preparatem Staloral 300 i od terapii preparatem Purethal.

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej CMA bez RSS

Kategoria kosztu	Acarizax	Novo-Helisen Depot	Staloral 300	Purethal
Perspektywa NFZ				
Koszt zakupu leków, PLN	13 865	3 899	0	0
Koszt wizyt, PLN	520	3 173	520	3 347
Koszt całkowity, PLN	14 385	7 072	520	3 347
Koszt inkrementalny, PLN	-	7 313	13 865	11 038
Perspektywa wspólna				
Koszt zakupu leków, PLN	13 865	3 899	4 867	2 456
Koszt wizyt, PLN	520	3 173	520	3 347

Kategoria kosztu	Acarizax	Novo-Helisen Depot	Staloral 300	Purethal
Koszt całkowity, PLN	14 385	7 072	5 387	5 804
Koszt inkrementalny, PLN	-	7 313	8 998	8 581

W wariantcie bez RSS koszty 3-letniej terapii preparatem Acarizax są również wyższe od analogicznych kosztów dla komparatorów niezależnie od przyjętej perspektywy. W porównaniu do terapii preparatem Novo-Helisen Depot koszt jest wyższy o ok. 7,3 tys. zł (zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej) natomiast z perspektywy wspólnej jest wyższy o ok. 9 tys. zł od terapii preparatem Staloral 300 i o ok. 8,6 tys. zł od terapii preparatem Purethal.

Analiza kosztów konsekwencji (CCA).

Poniżej przedstawiono, wykonane przez wnioskodawcę, porównanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych produktu leczniczego Acarizax z komparatorami.

Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji – perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna

Punkt końcowy	Acarizax	Novo-Helisen Depot	Staloral 300	Purethal
Konsekwencje zdrowotne: Acarizax vs Novo-Helisen Depot vs Staloral 300 vs Purethal				
Skuteczność 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 pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. średniego dobowego nasilenia objawów AR oraz zużycia leków przeciwalergicznym 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 przeciwalergicznym w AR oraz średnie dobowe nasilenie objawów ARC i średnie dobowe zużycie leków przeciwalergicznym w ARC łącznie. Dla pierwszorzędnego 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. Preparaty Novo-Helisen Depot®, Staloral 300® i Purethal® są aktualnie stosowane 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®, Staloral 300® i Purethal®. Biorąc pod uwagę miejsce wspomnianych technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez roztocze kurzu domowego.				
Bezpieczeństwo Na podstawie danych przedstawionych w AKL Acarizax oraz przeglądu systematycznego Yang 2023 można uznać, że preparaty SLIT do immunoterapii podjęzykowej cechują 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 preparatów, PLN		3 899 / 3 899	0 / 4 867	0 / 2 456
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	520 / 520	3 173 / 3 173	520 / 520	3 347 / 3 347
Koszt całkowity, PLN		7 072 / 7 072	520 / 5 387	3 347 / 5 804

Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej CUA

Koszty	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Acarizax	Leczenie objawowe	Acarizax	Leczenie objawowe
Z RSS				
Efekt leczenia, QALY				
Efekt inkrementalny, QALY				
Koszt leczenia, PLN				
Koszt inkrementalny, PLN				

Koszty	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Acarizax	Leczenie objawowe	Acarizax	Leczenie objawowe
ICUR, PLN/QALY				
Bez RSS				
Koszt leczenia, PLN				
Koszt inkrementalny, PLN				
ICUR, PLN/QALY	140 115		139 798	

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że zastosowanie produktu leczniczego Acarizax pozwala na wydłużenie życia [] w porównaniu do komparatora, ale jednocześnie generuje w horyzoncie 5-letnim większe wydatki. Wskaźnik ICUR w wariancie z RSS wyniósł ok. [] z perspektywy NFZ oraz [] z perspektywy wspólnej. W wariancie bez RSS ICUR wyniósł ok. 140,1 tys. zł z perspektywy NFZ oraz ok. 139,8 tys. zł z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się [] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analiza CMA

Dla analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca wykonał analizę progową w sposób zgodny z § 5 ust. 4 rozporządzenia ws. wymagań minimalnych, tj. przedstawiając oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której różnica między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnych jest równa zero. Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe są [] od cen wnioskowanych. W przypadku CUR, ze względu na założenie porównywalnej skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii (co wpływa na uzyskanie jednakowej wartości QALY w przypadku obu porównywanych schematów leczenia), ceny progowe są tożsame jak w przypadku CMA.

Tabela 34. Wyniki analizy progowej (CMA)

Produkt	Acarizax vs NHD [PLN]		Acarizax vs Staloral 300 [PLN]		Acarizax vs Purethal [PLN]	
	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS	Z RSS	Bez RSS
Acarizax, 12 SQ-HDM, 30 liofilizatów doustnych	Perspektywa NFZ					
	[]	146,37	[]	18,14	[]	52,86
	Perspektywa wspólna					
	[]	146,37	[]	104,07	[]	114,54

W związku z nieprzedstawieniem przez wnioskodawcę randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku Acarizax nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (preparatem Novo-Helisen Depot), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę w wariancie z perspektywy wspólnej spełnia jednocześnie kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Cena wnioskowanej technologii zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi [] w wariancie z RSS oraz 146,37 zł w wariancie bez RSS.

Analiza CUA

W wariancie podstawowym z RSS analizy z perspektywy NFZ w porównaniu z leczeniem objawowym, aby współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) był równy ustawowemu progowi opłacalności (217 641 PLN/QALY) należałoby cenę zbytu netto produktu leczniczego Acarizax [] natomiast w przypadku analizy z perspektywy wspólnej – [] Natomiast w wariancie bez RSS z perspektywy NFZ, aby współczynnik ICUR był równy progowi należałoby cenę zbytu netto Acarizax [] a w przypadku perspektywy wspólnej – []

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Zarówno w ramach analizy CMA jak i CUA wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, jednocześnie wskazując, iż: „Model zastosowany w niniejszej analizie kosztów-użyteczności jest modelem uproszczonym, dlatego odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości”. W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 35. Scenariusze testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości

Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)
CMA		
Dyskontowanie kosztów	5% (AOTMiT 2016)	0% (AOTMiT 2016)
Długość leczenia SLIT i SCIT	3 lata	5 lat
<i>Compliance</i>	Pełne przestrzeganie zaleceń	Poziom <i>compliance</i> dla Acarizax® i Novo-Helisen Depot® 80%
<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
Dawkowanie preparatu Novo-Helisen Depot®	Standardowy schemat zwiększania dawki	Schemat zwiększania dawki jednym stężeniem
		Schemat zwiększania dawki dla wysoce wrażliwych pacjentów
Koszty Acarizax i Novo-Helisen Depot	Katalog D1	Katalog A1 – aktualne Obwieszczenie MZ
		Katalog A1 – zmiana podstawy limitu w grupie 214.1
Koszt transportu	Nie uwzględniono	Średni koszt transportu pacjenta (średnia odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)
		Minimalny koszt transportu pacjenta (minimalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)
		Maksymalny koszt transportu pacjenta (maksymalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)
Koszty transportu i utraconej produktywności	Nie uwzględniono	Uwzględniono średni koszt transportu pacjenta i koszty utraconej produktywności
CUA		
Horyzont czasowy analizy	5-letni	3-letni
		9-letni
Dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych	5% i 3,5% (AOTMiT 2016)	0% i 0% (AOTMiT 2016)
Przerywanie leczenia w związku z brakiem skuteczności	brak (założenie jak w opublikowanych modelach ekonomicznych)	20% przerywa leczenie produktem Acarizax® po roku (założenie arbitralne)
<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
Koszt Acarizax	Katalog D1	Katalog A1
Koszt leczenia objawowego	Zgodnie z obecnymi cenami	Zmniejszone o 10% (zał. arbitralne)
		Zwiększone o 10% (zał. arbitralne)
Liczba wizyt ambulatoryjnych dla produktu Acarizax®	1 w I roku, 0 w kolejnych latach	3 w I roku i 2 w II i III
		0
Wzrost użyteczności w grupie Acarizax®	5% wzrost użyteczności	Mniejszy wzrost użyteczności (2,5%)
		Większy wzrost użyteczności (7,5%)
Użyteczność	Acarizax: I. objawowe: 	Acarizax: 0,919 I. objawowe: 0,898

W przypadku CMA największy wpływ na wyniki miało:

- wydłużenie horyzontu analizy CMA do 5 lat -
- uwzględnienie w analizie kosztu transportu do poradni alergologicznej -

W przypadku CUA największy wpływ na wyniki miało:

- skrócenie horyzontu analizy do 3 lat
- uwzględnienie 20% przerywania leczenia produktem Acarizax po pierwszym roku leczenia
- uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności
- wydłużenie horyzontu analizy CUA do 9 lat

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowany lek porównano z preparatem Novo-Helisen Depot (komparator główny) oraz leczeniem objawowym (komparator dodatkowy). Ponadto przedstawiono porównanie z preparatami nierefundowanymi (dostępnymi w ramach rynku prywatnego) Staloral 300 (SLIT) oraz Purethal (SCIT)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dla porównania z preparatem Novo-Helisen Depot przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA), natomiast dla porównania z leczeniem objawowym przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie CUA przyjęto 5-letni horyzont czasowy, natomiast w ramach analizy CMA przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Przyjęte horyzonty są zgodne z opiniami ankietowanych przez AOTMiT ekspertów klinicznych. Wg prof. Jahnz-Różyk: „Leczenie odczulające drogą podskórna trwa od 3-5 lat, a podjęzykową 3 lata.”
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 8):C

1. 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.

Komentarz analityków Agencji:

Ze względu na brak możliwości oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów w tym wskazaniu jako podstawową technikę analityczną należałoby uznać analizę kosztów-konsekwencji.

2. 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® wydaje się być podejściem wysoce konserwatywnym, biorąc pod uwagę, że uwzględnienie ciężkich zdarzeń niepożądanych mogłoby w sposób istotny zwiększyć koszty po stronie komparatora oraz zmniejszyć poziom jakości życia pacjentów stosujących SCIT.
3. 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 - upraszczając założono, że każda wizyta w celu podania leku jest związana z utraconą produktywnością.

Komentarz analityków Agencji:

Jak wskazano w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych, w opinii analityków Agencji, wyniki podstawowego scenariusza analizy ekonomicznej nie powinny uwzględniać kosztu transportu do poradni alergologicznej, natomiast taki koszt może być uwzględniony w wynikach z perspektywy społecznej. W związku z powyższym w niniejszej AWA w scenariuszu podstawowym przedstawiono wyniki nie uwzględniające kosztu transportu ani kosztu utraconej produktywności. Koszty te zawarto w odpowiednich scenariuszach analizy wrażliwości i wynikach z perspektywy społecznej (AE wnioskodawcy rozdz. 6.1.2 i 6.2.2).

W opinii wnioskodawcy koszt transportu: „w analizowanym problemie decyzyjnym to koszt, który pacjent ponosi przy okazji każdej wizyty w poradni i który w sposób istotny różnicuje analizowane interwencje. Brak uwzględnienia kosztów transportu spowoduje znaczne niedoszacowanie rzeczywistych wydatków ponoszonych przez pacjenta związanych z terapią preparatami SCIT, w tym Novo-Helisen Depot® i Puretha®.” Należy zwrócić uwagę, że uwzględnienie kosztu transportu w wynikach CMA z perspektywy wspólnej powoduje

4. 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.
5. 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).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej dla preparatu Novo-Helisen Depot przyjęto 14 dawek początkowych zgodnie ze standardowym schematem zwiększania dawki wg ChPL. Należy zwrócić uwagę, że preparat ten podawany jest w różnych schematach (dostosowywanych indywidualnie do pacjenta), tj. dodatkowo schematem zwiększania dawki jednym stężeniem (6 dawek) oraz schematem dla wysoce wrażliwych pacjentów (23 dawki). Testowane w ramach analizy wrażliwości alternatywne dawkowanie preparatu NHD wykazało
2. Należy zwrócić uwagę, że zaproponowana przez wnioskodawcę i uwzględniona w analizach cena zbytu netto jest zgodna z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego i na dzień aktualizacji analiz. Natomiast zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 17 czerwca 2025 r. CZN produktu Acarizax obowiązująca od 1 lipca 2025 roku dla aktualnie refundowanych wskazań będzie niższa niż cena zaproponowana przez wnioskodawcę (o ok. 6%)⁹. Ponieważ nie zmienia się Wysokość Limitu Finansowania wyniki analizy z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu niższej CZN pozostałyby niezmienione, natomiast niższe byłyby koszty ponoszone przez pacjentów.

⁹ Od 1 lipca 2025 r. CZN produktu leczniczego Acarizax zgodnie z Obwieszczeniem MZ będzie wynosić 309 PLN (CD: 374,50 PLN), <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2025/39/>

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 8):

- 1. 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).
- 2. 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).

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W koszcie wizyty specjalistycznej w poradni alergologicznej (którą wnioskodawca wyznaczył dla świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11, kod świadczenia: 5.30.00.0000011) nie uwzględniono korekcji o współczynnik równy 1,3 dla świadczeń realizowanych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Uwzględnienie tego współczynnika zwiększa koszt pojedynczej wizyty o 30% (do 100,56 zł) i w wynikach analizy CMA

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem wnioskowanej interwencji w populacji ocenianej. W wyniku przeglądu odnaleziono 4 publikacje pełnotekstowe i 8 abstraktów konferencyjnych. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę analiz ekonomicznych

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 €;

Badanie/Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		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 łączne (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.
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).
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; <i>compliance</i>: bd (czyli najprawdopodobniej 100%);	<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 €;

Badanie/Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
	- uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne i koszty dojazdów, z perspektywy płatnika publicznego i chorego (koszt utraty produktywności z perspektywy społecznej w analizie wrażliwości); - dyskontowanie: bd.	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 publicznego (koszty pośrednie [absenteizm] w analizie scenariuszowej); - zużycie zasobów na podstawie badania MT-06; - okres stosowania SQ HDM SLIT: 3 lata; - compliance: bd (czyli najprawdopodobniej 100%); - horyzont czasowy 9 lat; - dyskontowanie na poziomie 3% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	<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 €/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 wariantcie 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); - compliance: bd (czyli najprawdopodobniej 100%); - horyzont czasowy: 5 lat;	<u>ICUR:</u> 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
	dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	
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%); - horyzont czasowy: 5 lat; - dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych.	<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 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 alergicznej: 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 alergicznej: 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.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca odstąpił od przeprowadzania walidacji zewnętrznej, ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań pozwalających na porównanie ich wyników z wynikami modelu. Wg wnioskodawcy: „*model został skonstruowany w oparciu o duże, wysokiej jakości randomizowane badanie kliniczne MATIC, w którym analizowana populacja w pełni odpowiadała wnioskowanemu wskazaniu*”.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził ocenę opłacalności stosowania leku Acarizax (podawanego w ramach immunoterapii podjęzykowej, SLIT) stosowanego 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). Dla porównania z komparatorem głównym (preparat Novo-Helisen Depot) oraz komparatorami dodatkowymi dostępnymi w ramach rynku prywatnego (Staloral 300 oraz Purethal) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizę konsekwencji kosztów (CCA), natomiast dla porównania z leczeniem objawowym przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę CMA w wariancie z RSS stosowanie produktu leczniczego Acarizax generuje większe wydatki w porównaniu do komparatorów zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej. Koszt 3-letniej terapii preparatem Acarizax jest o ok. [redacted] wyższy od kosztu terapii preparatem Novo-Helisen Depot (zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej) oraz wyższy z perspektywy wspólnej [redacted] od terapii preparatem Staloral 300 i [redacted] od terapii preparatem Purethal. W wariancie bez RSS koszty 3-letniej terapii preparatem Acarizax są również wyższe od analogicznych kosztów dla komparatorów niezależnie od przyjętej perspektywy. W porównaniu do terapii preparatem Novo-Helisen Depot koszt jest wyższy o ok. 7,3 tys. zł (zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej) natomiast z perspektywy wspólnej jest wyższy o ok. 9 tys. zł od terapii preparatem Staloral 300 i o ok. 8,6 tys. zł od terapii preparatem Purethal.

W scenariuszu uwzględniającym wnioskowane warunki, tj. 30% odpłatność pacjenta za lek Acarizax, koszt inkrementalny względem komparatora głównego z perspektywy NFZ [redacted] ([redacted]). Natomiast w wariancie bez RSS koszt terapii Acarizax [redacted] w 3-letnim horyzoncie.

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że zastosowanie produktu leczniczego Acarizax pozwala na wydłużenie życia [redacted] w porównaniu do komparatora, ale jednocześnie generuje w horyzoncie 5-letnim większe wydatki. Wskaźnik ICUR w wariancie z RSS wyniósł ok. [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. W wariancie bez RSS ICUR wyniósł ok. 140,1 tys. zł z perspektywy NFZ oraz ok. 139,8 tys. zł z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe względem wszystkich komparatorów przyjętych w CMA są [redacted] od cen wnioskowanych. Ceny produktu Acarizax, przy której zrównano koszt stosowania preparatów Acarizax i Novo-Helisen Depot wyniosły w wariancie z RSS [redacted], natomiast w wariancie nieuwzględniającym RSS - 146,37 zł. W przypadku analizy CUA cena progowa Acarizax, przy której współczynnik ICUR jest równy ustawowemu progowi opłacalności (217 641 PLN/QALY) wynosi [redacted]. W wariancie bez RSS z perspektywy NFZ, cena progowa Acarizax wynosi [redacted].

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę w wariancie z perspektywy wspólnej spełnia jednocześnie kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Cena wnioskowanej technologii zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi [redacted] w wariancie z RSS oraz 146,37 zł w wariancie bez RSS.

W przypadku CMA największy wpływ na wyniki miało: wydłużenie horyzontu analizy CMA do 5 lat () oraz uwzględnienie w analizie kosztu transportu do poradni alergologicznej (). W przypadku CUA największy wpływ na wyniki miało: skrócenie horyzontu analizy do 3 lat () oraz uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności ().

Głównym ograniczeniem AE jest brak badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax z komparatorami przyjętymi w ramach CMA, przez co wnioskowanie o przewadze którejkolwiek z immunoterapii (podjęzykowej lub podskórnej) jest ograniczone. Zdaniem wnioskodawcy „*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*”. Wg analityków Agencji ze względu na brak możliwości oceny względnej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów w tym wskazaniu jako podstawową technikę analityczną należałoby uznać analizę kosztów-konsekwencji (która została przedstawiona w niniejszej AWA).

Kosztem, który w największy sposób wpływa na wyniki analizy względem komparatora głównego jest koszt transportu do poradni alergologicznej, który w opinii wnioskodawcy powinien zostać uwzględniony w ramach scenariusza podstawowego CMA: „*Brak uwzględnienia kosztów transportu spowoduje znaczne niedoszacowanie rzeczywistych wydatków ponoszonych przez pacjenta związanych z terapią preparatami SCIT, w tym Novo-Helisen Depot® i Purethal®.*” Wg analityków Agencji, wyniki podstawowego scenariusza analizy ekonomicznej nie powinny uwzględniać kosztu transportu, ponieważ koszt ten jest właściwy dla analizy z perspektywy społecznej. Należy jednak zwrócić uwagę, że uwzględnienie kosztu transportu w wynikach CMA z perspektywy wspólnej powoduje ().

Ponadto w wynikach analizy wnioskodawca nie doszacował kosztu wizyty ambulatoryjnej (o współczynnik korekcji dla świadczeń realizowanych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat). Uwzględnienie tego współczynnika zwiększa koszt pojedynczej wizyty o 30% (do 100,56 zł) i w wynikach analizy CMA ().

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy (zaktualizowanymi wynikami przedstawionymi w aneksie do analiz, przekazanym w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych).

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania produktu leczniczego standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (Acarizax®) w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżyty 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).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy wspólnej (tj. perspektywa płatnika publicznego i perspektywa pacjenta). Ponadto w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant z perspektywy społecznej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy (lata 2026-2028).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji produktu leczniczego Acarizax w ocenianym wskazaniu (chorzy leczeni refundowanym preparatem Novo-Helisen Depot® oraz nierefundowanymi produktami Staloral 300® i Purethal®), oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację produktu leczniczego Acarizax w ramach refundacji aptecznej (chorzy leczeni produktem leczniczym Acarizax®, preparatem Novo-Helisen Depot® oraz produktami Staloral 300® i Purethal®¹⁰).

Warianty analizy

Dla scenariusza nowego przyjęto 3 główne warianty (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), które różnią się szacowaną wielkością populacji docelowej. Ponadto przedstawiono 14 wariantów dodatkowych uwzględniających alternatywne wartości dla pozostałych parametrów.

Koszty wnioskowanego produktu leczniczego przedstawiono w oparciu o dane wnioskodawcy i przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Acarizax zakładają finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej (214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie [redacted] dotyczących liczby sprzedanych opakowań stosowanych w immunoterapii alergenowej alergenami kurzu domowego z uwzględnieniem danych sprzedażowych NFZ (Raporty refundacyjne) oraz długości leczenia i dawkowania leków zgodnie z charakterystykami analizowanych produktów leczniczych. W przypadku AIT nie jest praktyką zmiana dotychczas stosowanego preparatu, w związku z czym w szacowaniu populacji dla produktu

¹⁰ Produkt leczniczy Purethal Roztocza 50/50% aktualnie sprowadzany w ramach importu docelowego bez refundacji (patrz rozdz. 3.5)

leczniczego Acarizax® uwzględniono tylko nowych chorych (na podstawie udziału opakowań do leczenia początkowego).

Tabela 38. Populacja, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.

Rok	Wariant podstawowy			Wariant minimalny			Wariant maksymalny		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Nowi chorzy (populacja docelowa)									
Przejmowanie rynku nowych chorych									
Acarizax – nowi chorzy z:									
- Novo-Helisen Depot									
- Purethal									
- Staloral									

Koszty

W BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty różniące:

- koszty leków (wnioskowanego leku oraz technologii opcjonalnych)
- koszty wizyt ambulatoryjnych
- koszty transportu (związane z wizytą ambulatoryjną) z perspektywy pacjenta (w ramach wariantu analizy wrażliwości)
- koszty utraconej produktywności (w ramach wariantu analizy wrażliwości – w perspektywie społecznej)

Poszczególne kategorie kosztowe zostały przedstawione w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz w analizie AE Wnioskodawcy.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że chorzy stosują refundowany w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem MZ – preparat Novo-Helisen Depot oraz produkty nierefundowane Staloral i Purethal stosowane w immunoterapii alergenowej alergenami roztoczy kurzu domowego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa spowodowanego kurzem domowym, utrzymującego się pomimo stosowania leków łagodzących objawy u dzieci w wieku 5-11 lat.

W scenariuszu nowym przyjęto stosowanie produktu leczniczego Acarizax® i przejmowanie rynku terapii stosowanych w immunoterapii alergenowej alergenami kurzu domowego. W oparciu o [redacted] odpowiednio w I, II i III roku analizy (założono proporcjonalne przejmowania z innych AIT zgodnie z ich obecnym udziałem w rynku).

Tabela 39. Udział leków stosowanych w immunoterapii chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego.

Rok	Udział	2026	2027	2028	Nowe opak./rok
Staloral					
Purethal					
Novo-Helisen Depot					
Acarizax					
Pozostałe					
Łącznie					

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)	III rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

* dane dotyczące populacji wnioskowanej, tj. dzieci w wieku 5-11 lat (młodzież w wieku 12-17 lat: 2 836; dorośli w wieku 18-65 lat: 679)

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]						
Koszty pozostałe [PLN]						
Koszty sumaryczne [PLN]						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]						
Koszty pozostałe [PLN]						
Koszty sumaryczne [PLN]						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]						
Koszty pozostałe [PLN] *						
Koszty sumaryczne [PLN]	4 187 790	15 950 499	34 625 958			

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Acarizax we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariantcie z RSS

natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 4,2 mln PLN w 1. roku refundacji, ok. 16,0 mln w 2. roku refundacji i ok. 34,6 mln w 3. roku refundacji.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]						
Koszty pozostałe [PLN]						
Koszty sumaryczne [PLN]						
Scenariusz nowy						

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)			Perspektywa wspólna (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty wnioskowanego leku [PLN]						
Koszty pozostałe [PLN]						
Koszty sumaryczne [PLN]						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku [PLN]						
Koszty pozostałe [PLN] *						
Koszty sumaryczne [PLN]	3 237 555	12 533 262	27 504 218			

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki z perspektywy wspólnej związane refundacją leku Acarizax we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariancie z RSS , natomiast w wariancie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 3,2 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 12,5 mln PLN w 2. roku refundacji, 27,5 mln PLN w 3. roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	BIA nie zawiera wariantu, w którym liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych. Populacja docelowa oszacowana przez wnioskodawcę może być zaniżona. Oszacowania dokonano w oparciu o dane sprzedażowe Dane CeZ pozyskane przez Agencję wskazują, że komparator – Novo Helisen Depot stosowany był w 2024 r. u 2,2 tys. pacjentów w leczeniu początkowym i 4,8 tys. w leczeniu podtrzymującym. Liczba nowych pacjentów dla refundowanego komparatora wydaje się zatem być Niemniej jednak jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów oszacował populację docelową na znacznie wyższym poziomie, tj. 15 tys. osób (przy liczbie nowych zachorowań rocznie na poziomie 20 tys. osób). Według drugiego z ekspertów liczebność populacji w tej grupie wiekowej jest trudna do oszacowania, a liczba nowych przypadków alergicznego nieżytu nosa z uczuleniem na roztocza kurzu domowego może się wahać od 7,4 tys., do 44,4 tys. osób. Należy jednak zwrócić uwagę, że wg danych NFZ liczba pacjentów w wieku 5-11 lat z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym) J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa w 2024 r. wyniosła 51,5 tys. osób. Dane te obejmują wszystkich pacjentów, u których sprawozdano inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, bez względu na rodzaj alergenu. Zatem szacunki ekspertów mogą być zawyżone. Ponadto biorąc pod uwagę dane CeZ, wydaje się, że na immunoterapię decyduje się znacznie mniejsza liczba pacjentów, niż to mogłoby wynikać z danych epidemiologicznych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Ankietowani przez Agencję eksperci nie oszacowali przejmowania rynku technologii opcjonalnych przez ocenianą interwencję. Wg jednego z ekspertów jest to trudne do przewidzenia. Wartości podane przez drugiego z ekspertów sugerują, że ekspert oszacował odsetek pacjentów z ocenianym wskazaniem stosujących dany lek obecnie i odsetek pacjentów, którzy ten lek stosowaliby po objęciu go refundacją. Oszacowanie nie dotyczy przejmowania rynku przez Acarizax od technologii opcjonalnych. Wg pierwszego z ekspertów aktualnie rynek dzielony jest mniej więcej po połowie pomiędzy refundowany po Novo-Helisen depot i nierefundowany populacji Staloral 300. A tylko nieznaczny odsetek pacjentów (0,03%) stosuje nierefundowany Acarizax. Drugi z ekspertów wskazał, że spośród pacjentów z ocenianym wskazaniem ok. 5% stosuje Novo-Helisen depot, natomiast <5% pacjentów stosuje pozostałe produkty lecznicze: nierefundowane Staloral 300, Purethal i Acarizax.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego), a także testował przyjęcie alternatywnych wartości innych kluczowych parametrów analizy.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wg wnioskodawcy (rozdz. 7 BIA):

Wzrost kosztów związany z wprowadzeniem finansowania produktu leczniczego Acarizax® we wnioskowanym wskazaniu oszacowano uwzględniając koszt nabycia (...). Uwzględniono również koszt wizyt ambulatoryjnych (...), koszt transportu do poradni (związany z wizytą ambulatoryjną) oraz koszt utraconej produktywności pacjentów związany z czasem poświęconym na wizytę u specjalisty w ramach leczenia AIT (w ramach wariantu analizy wrażliwości). Ograniczeniem dotyczącym kosztów pośrednich jest brak danych co do struktury zatrudnienia opiekunów pacjentów - upraszczająco założono, że każda wizyta w celu podania leku jest wiązana z utraconą produktywnością.

Oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych jest obarczone bardzo dużą niepewnością, ze względu na brak precyzyjnych danych epidemiologicznych (w szczególności polskich) (...) W związku z tym uznano, że bardziej wiarygodnym źródłem dla oszacowań populacji będą dane sprzedażowe, pokazujące rzeczywiste zużycie AIT w Polsce w analizowanej populacji chorych.

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie [redacted] dotyczących liczby sprzedanych opakowań stosowanych w immunoterapii alergenowej alergenami kurzu domowego [redacted] z uwzględnieniem danych sprzedażowych NFZ (Raporty refundacyjne) oraz długości leczenia i dawkowania leków zgodnie z charakterystykami analizowanych produktów leczniczych.

Ze względu na dostępność tylko 1 refundowanego preparatu AIT w odczulaniu na roztocze kurzu domowego (SCIT – Novo-Helisen Depot®), wielu pacjentów jest odczulanych w ramach rynku prywatnego, stąd w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Acarizax® ze środków publicznych, część pacjentów, którzy dotychczas zdecydowałiby się na zakup preparatu z rynku prywatnego (m.in. ze względu na brak aktualnie finansowanych w odczulaniu na roztocze kurzu domowego preparatów SLIT), rozpocznie terapię refundowanym preparatem Acarizax®. Dlatego też, [redacted] obejmowały zarówno refundowany Novo-Helisen Depot®, jak i leki nierefundowane, takie jak Purethal®, Staloral 300®, Acarizax® i inne. (...)

Przyjęto tak, jak w poprzednich Zleceniach dla produktu leczniczego Acarizax® (patrz Zlecenie nr 57/2017, Zlecenie nr 108/2020 i 72/2024), że jeden chory rozpoczynający terapię AIT stosuje tylko jedno opakowanie odpowiedniego preparatu do terapii początkowej (zgodnie ze schematami leczenia zamieszczonymi w odpowiednich Charakterystykach Produktu Leczniczego).

Ograniczeniem danych wykorzystanych w niniejszej analizie jest łączne raportowanie liczby opakowań, tj. bez wyszczególnienia wskazania, w którym dany produkt/preparat do immunoterapii został sprzedany. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku większości wskazań są to choroby często współwystępujące z alergicznym nieżytem nosa (alergiczne zapalenie spojówek, astma oskrzelowa), dlatego przyjęto, że dane wykorzystane do oszacowania docelowej populacji chorych odpowiadają sprzedaży we wnioskowanym wskazaniu. Jest to ograniczenie analizy, ale założenie jest konserwatywne (...) (może przeszacowywać potencjalną populację docelową dla produktu leczniczego Acarizax®).

[redacted] (założono że chorzy, którzy są już leczeni w schemacie podtrzymującym, będą kontynuować leczenie z poprzednich lat)¹¹

¹¹ W przypadku AIT nie jest praktyką zmiana stosowanego preparatu — w związku z czym w szacowaniu populacji dla produktu leczniczego Acarizax® istotny jest udział opakowań początkowych odzwierciedlających liczbę nowych pacjentów.

w odniesieniu do długości leczenia i zużycia opakowań zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych (w przypadku Novo-Helisen Depot® skorzystano z danych sprzedażowych NFZ w celu obliczenia odsetka leczenia początkowego).

zgodnie z ChPL wszystkich analizowanych produktów leczniczych bardzo mało prawdopodobne jest rozpoczynanie odczulania u chorych w wieku poniżej 5 rż.

W związku z tym, że dla preparatu Acarizax® dotyczą wyłącznie pacjentów w wieku 12-65 lat (rejestracja leku wyłącznie u młodzieży i dorosłych) przyjęto brak przejmowania pacjentów dotychczas leczonych preparatem Acarizax® - założono, że liczba dzieci w wieku 5-11 lat, która rozpocznie leczenie nierefundowanym produktem Acarizax® po zarejestrowaniu leku w tej grupie wiekowej i przed wprowadzeniem refundacji będzie pomijalnie mała.

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że chorzy stosują produkty refundowane w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem MZ oraz produkty nierefundowane stosowane w immunoterapii alergenowej alergenami kurzu domowego, pomimo braku uwzględnienia produktów nierefundowanych w analizie klinicznej i ekonomicznej (zgodnie z Rozporządzeniem MZ komparatorem w pierwszej kolejności powinny być technologie refundowane). Niemniej, uwzględnienie wszystkich technologii zawierających alergeny kurzu domowego, w tym nierefundowanych, było niezbędne w celu wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej.

W scenariuszu nowym przyjęto stosowanie produktu leczniczego Acarizax® i przejmowanie rynku terapii stosowanych w immunoterapii alergenowej alergenami kurzu domowego. W oparciu o

odpowiednio w I, II i III roku analizy (założono proporcjonalne przejmowania z innych AIT zgodnie z ich obecnym udziałem w rynku). W związku z niepewnością założenia w ramach analizy wrażliwości rozpatrywano

— odpowiednio wariant minimalny i maksymalny analizy.

Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku w analizie podstawowej oszacowano na odpowiednio w I, II i III roku analizy. Przejmowanie rynku przez produkt leczniczy Acarizax® przyjęto na poziomie w kolejnych latach analizy. Liczbę chorych rozpoczynających leczenie refundowanym produktem leczniczym Acarizax® w wariancie podstawowym analizy oszacowano zatem na chorych odpowiednio w I, II i III roku analizy. Zużycie leków oraz koszty szacowano przy założeniu stopniowego (liniowego) rozpoczynania leczenia przez chorych w ciągu roku (co miesiąc leczenie rozpoczyna 1/12 całkowitej liczby nowych chorych w danym roku).

Mając na uwadze założenie o podobnej skuteczności SLIT oraz SCIT (AKL Acarizax) założono, że zużycie leków objawowych w przypadku stosowania różnych preparatów do immunoterapii alergenowej jest na takim samym poziomie, w związku z czym w niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia objawowego (koszt nieróżnicujący). Pominięto również koszty zdarzeń niepożądanych, co jest założeniem konserwatywnym, ponieważ zgodnie z wytycznymi światowymi, krople lub tabletki alergenowe charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje; ARIA 2019).

Dodatkowe ograniczenia wg analityków

1. Oszacowania przejęcia rynku innych terapii stosowanych w immunoterapii alergenowej alergenami roztoczy kurzu domowego cechują się dużą niepewnością. Na trudność wykonania takiego oszacowania wskazał jeden z ekspertów klinicznych. Ponadto należy zwrócić uwagę, że oszacowany przez wnioskodawcę odsetek pacjentów aktualnie przyjmujących jedną z technologii opcjonalnych, tj. produkt leczniczy Purethal na 11,8%, wydaje się być zawyżony biorąc pod uwagę stanowiska eksperckie (jeden z ekspertów nie wskazał produktu wśród technologii opcjonalnych, drugi wskazał na niewielki odsetek) i aktualny status rejestracyjny. Aktualnie dopuszczone do obrotu w Polsce prezentacje produktu Purethal nie zawierają alergenów roztoczy kurzu domowego, a jedynie alergeny pyłków roślin¹². Zawierający alergeny roztoczy kurzu domowego produkt leczniczy Purethal Roztocza 50/50% sprowadzany jest w ramach procedury importu i wg danych MZ dotyczy to tylko kilku zgód, mimo że liczba sprowadzonych fiolek w 2024 r. wyniosła 13 000 (patrz rozdz. 3.5).

2. Należy zwrócić uwagę, że zaproponowana przez wnioskodawcę i uwzględniona w analizach cena zbytu netto jest zgodna z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego i na dzień aktualizacji analiz. Natomiast zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dn. 17 czerwca 2025 r. CZN produktu Acarizax obowiązująca od 1 lipca 2025 roku dla aktualnie refundowanych wskazań będzie niższa niż cena zaproponowana przez wnioskodawcę (o ok. 6%)¹³.

¹² <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>

¹³ Od 1 lipca 2025 r. CZN produktu leczniczego Acarizax zgodnie z Obwieszczeniem MZ będzie wynosić 309 PLN (CD: 374,50 PLN), <https://dziennikmz.mz.gov.pl/legalact/2025/39/>, podczas gdy CZN zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi 330 PLN

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości wnioskodawca przedstawił minimalny i maksymalny wariant analizy, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto przedstawiono łącznie 13 scenariuszy analizy wrażliwości dla alternatywnych wartości dotyczących następujących parametrów: liczebność wyjściowej populacji chorych, Liczba nowych pacjentów leczonych NHD, przerywanie leczenia po 1. roku, compliance, dawkowanie preparatu Novo-Helisen Depot®, koszty Acarizax® i Novo-Helisen Depot, koszty transportu. Jako 14. scenariusz analizy wrażliwości przedstawiono wyniki analizy z perspektywy społecznej, w którym uwzględniono średni koszt transportu pacjenta i koszty utraconej produktywności.

Szczegóły dotyczące wartości przyjętych dla parametrów testowanych w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdz. 6 (Tab. 14) aneksu do analiz i w rozdz. 3 BIA wnioskodawcy.

Tabela 44. Wybrane warianty analizy wrażliwości – perspektywa NFZ

Wariant	Wariant bez RSS			Wariant z RSS		
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji
Podstawowy	4 187 790	15 950 499	34 625 958			
Minimalny *	2 791 860	11 634 521	26 976 461			
Maksymalny **	5 583 719	20 266 477	42 275 454			
Poziom odpłatności	1 014 918	4 398 823	10 331 735			

**

Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie maksymalnym z RSS wykazały dodatkowe wydatki płatnika wynoszące odpowiednio w I, II i III roku analizy, zatem spadek wydatków względem wariantu podstawowego odpowiednio o . W wariantcie bez RSS dodatkowe wydatki wynoszą 5,6 mln PLN, 20,3 mln PLN i 42,3 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy, zatem następuje spadek wydatków względem wariantu podstawowego odpowiednio o .

Z perspektywy NFZ największy wpływ na wyniki miało nieuwzględnienie preparatu Acarizax na liście D1 Obwieszczenia MZ – tj. refundacja na poziomie 30% (wariant SA 9). Przyjęcie tego wariantu generuje oszczędności w wariantcie z RSS .

W wariantcie bez RSS przyjęcie tego scenariusza obniża dodatkowe wydatki i wynoszą one 1,0 mln PLN, 4,4 mln PLN, 10,3 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy, zatem następuje względem wariantu podstawowego.

Tabela 45. Wybrane warianty analizy wrażliwości – perspektywa wspólna

Wariant	Wariant bez RSS			Wariant z RSS		
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji	3. rok refundacji
Podstawowy	3 237 555	12 533 262	27 504 218			
Minimalny *	2 158 370	9 129 263	21 393 689			
Maksymalny **	4 316 740	15 937 261	33 614 747			
Średni koszt transportu (SA 11) ***	1 564 779	7 293 932	17 791 925			
Maksymalny koszt transportu (SA 13) ****	-731 070	103 060	4 462 004			
Perspektywa społeczna (SA 14)	-3 372 598	-8 170 516	-10 874 955			

Wyniki analizy wrażliwości w wariancie maksymalnym z RSS z perspektywy wspólnej wykazały dodatkowe wydatki płatnika wynoszące [REDAKTOWANE] odpowiednio w I, II i III roku analizy, zatem spadek wydatków względem wariantu podstawowego odpowiednio o [REDAKTOWANE]. W wariancie bez RSS dodatkowe wydatki wynoszą 4,3 mln PLN, 16,0 mln PLN i 33,6 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy, zatem następuje spadek wydatków względem wariantu podstawowego odpowiednio o [REDAKTOWANE].

Uwzględnienie średniego kosztu transportu z perspektywy wspólnej powoduje zmianę wnioskowania w I roku refundacji i wariancie RSS generuje oszczędności [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W wariancie bez RSS dodatkowe wydatki wynoszą 1,6 mln PLN, 7,3 mln PLN i 17,8 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy, zatem następuje spadek wydatków względem wariantu podstawowego odpowiednio o 52%, 42% i 35%.

Największy wpływ na wyniki z perspektywy wspólnej ma uwzględnienie maksymalnych kosztów transportu, powodując w wariancie z RSS zmianę wnioskowania i generując oszczędności [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W wariancie bez RSS powoduje zmianę wnioskowania tylko w I roku refundacji i generuje oszczędności w wysokości 0,7 mln PLN, natomiast w II i III roku analizy obniża wydatki do 0,1 mln PLN i 4,5 mln PLN, zatem następuje spadek wydatków względem wariantu podstawowego odpowiednio o 123%, 99% i 84%.

Największy wpływ na wyniki ma przyjęcie perspektywy społecznej. Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności opiekunów pacjentów) powoduje zmianę wnioskowania i w wariancie z RSS generuje oszczędności wysokości [REDAKTOWANE] odpowiednio w I, II i III roku analizy. W wariancie bez RSS oszczędności wynoszą 3,4 mln PLN, 8,2 mln PLN i 10,9 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania produktu leczniczego standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (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).

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Acarizax we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariancie z RSS [REDAKTOWANE], natomiast w wariancie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 4,2 mln PLN w 1. roku refundacji, ok. 16,0 mln w 2. roku refundacji i ok. 34,6 mln w 3. roku refundacji.

Wydatki z perspektywy wspólnej związane refundacją leku Acarizax we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariancie z RSS [REDAKTOWANE], natomiast w wariancie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 3,2 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 12,5 mln PLN w 2. roku refundacji, 27,5 mln PLN w 3. roku refundacji.

Należy zwrócić uwagę, że oszacowania w analizie podstawowej wnioskodawcy przeprowadzono przy założeniu, że produkt leczniczy Acarizax spełnia warunki umieszczenia w wykazie D1 (Leki przysługujące świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia; Obwieszczenie MS) [REDAKTOWANE] podobnie jak refundowany komparator – produkt leczniczy Novo-Helisen Depot. W analizie wrażliwości przedstawiono scenariusz zakładający nieuwzględnienie preparatu Acarizax na liście D1

Obwieszczenia MZ – tj. refundację na poziomie 30% zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. Przyjęcie tego wariantu generuje oszczędności płatnika w wariantcie z RSS w wysokości [REDACTED]

[REDACTED] W wariantcie bez RSS przyjęcie tego scenariusza obniża dodatkowe wydatki i wynoszą one 1,0 mln PLN, 4,4 mln PLN, 10,3 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy, zatem następuje spadek wydatków odpowiednio o 70-76% względem wariantu podstawowego.

Głównym ograniczeniem analizy są szacunki dotyczące wielkości populacji. Populacja docelowa oszacowana przez wnioskodawcę w oparciu o dane sprzedażowe [REDACTED]

[REDACTED], może być zaniżona. Co prawda dane CeZ pozyskane przez Agencję wskazują, że komparator – Novo Helisen Depot stosowany był w 2024 u 2,2 tys. w leczeniu początkowym i 4,8 tys. w leczeniu podtrzymującym. Liczba nowych pacjentów dla refundowanego komparatora wydaje się zatem być [REDACTED]

[REDACTED] Niemniej jednak jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów oszacował populację docelową na znacznie wyższym poziomie, tj. 15 tys. osób (przy liczbie nowych zachorowań rocznie na poziomie 20 tys. osób). Według drugiego z ekspertów liczebność populacji w tej grupie wiekowej jest to trudna do oszacowania. Należy jednak zwrócić uwagę, że wg danych NFZ liczba pacjentów w wieku 5-11 lat z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym) J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa w 2024 r. wyniosła 51,5 tys. osób. Dane te obejmują wszystkich pacjentów, u których sprawozdano inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, bez względu na rodzaj alergenu. Zatem szacunki ekspertów mogą być nieco zawyżone. Ponadto biorąc pod uwagę dane CeZ, wydaje się, że na immunoterapię decyduje się znacznie mniejsza liczba pacjentów, niż to mogłoby wynikać z danych epidemiologicznych.

Niepewność dotyczy także oszacowań przejęcia rynku innych terapii stosowanych w immunoterapii alergenowej alergenami roztoczy kurzu domowego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.fhi.no/en/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.05.2025 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe Acarizax, 12 SQ-HDM SLIT, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania produktu Acarizax u dzieci w wieku 5-11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym.

Na stronie brytyjskiej Agencji NICE odnaleziono informację, iż rekomendacja dotycząca tego preparatu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu w populacji dzieci w wieku 5-11 lat jest obecnie procedowana¹⁴, ale nie podano daty opublikowania rekomendacji.

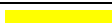
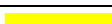
Ponadto odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania wnioskowanego leku w populacji młodzieży w wieku 12-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym (ZIN 2017, HAS 2019, NICE 2025). Rekomendacja holenderska i francuska zostały opisane w AWA Acarizax 2020¹⁵.

¹⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11635>

¹⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/108/AWA/108_OT.4330.10.2020_Acarizax_BIP.pdf

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Belgia	92%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Bułgaria	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Chorwacja	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Cypr	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Czechy	87%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Dania	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Estonia	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Finlandia	50%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Francja	85%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Grecja	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Hiszpania	50%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Holandia	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Irlandia	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Islandia	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Litwa	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Luksemburg	80%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Łotwa	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Malta	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Niemcy	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Norwegia	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Portugalia	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Rumunia	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowacja	85%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Słowenia	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Szwajcaria	90%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Szwecja	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	
Węgry	Produkt nierefundowany	Nie dotyczy	
Włochy	100%	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach zgodnie z CHPL	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na 28.02.2025 r.) lek Acarizax jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Poziom refundacji wynosi od 50% do 100%. We wszystkich krajach, w których wydano pozytywną decyzję refundacyjną, Acarizax jest finansowany we wskazaniach zarejestrowanych, zgodnie z CHPL.  Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.03.2025 r., znak PLR.4500.440.2025.2.RBO (data wpływu do AOTMiT 13.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: leczenie 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).

Obecnie Acarizax jest refundowany w ramach grupy limitowej 214.7, Alergeny kurzu domowego - produkty do stosowania doustnego, we wskazaniach:

- Leczenie młodzieży w wieku od ukończonego 12. roku życia do ukończonego 18. roku życia z umiarkowanym lub ciężkim alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy, u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E);
- Leczenie dorosłych chorych (w wieku od 18 do 65 lat), u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocze kurzu domowego (punktowe testy skórne lub swoiste immunoglobuliny E) oraz co najmniej jednego z poniższych stanów:
 - umiarkowany do ciężkiego alergiczny nieżyt nosa spowodowany kurzem domowym, utrzymujący się pomimo stosowania leków łagodzących objawy;
 - astma oskrzelowa wywołana alergią na kurz domowy, niekontrolowana dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

Wniosek dotyczy rozszerzenia pierwszego ze wskazań o populację dzieci w wieku 5-11 lat i jest zgodny ze wskazaniem rejestracyjnym.

Problem zdrowotny

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

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla wnioskowanej technologii (leku Acarizax) w zdefiniowanej populacji przyjęto preparat Novo-Helisen Depot (komparator główny) oraz leczenie objawowe (komparator dodatkowy). Ponadto na prośbę analityków Agencji wyrażoną w piśmie dotyczącym niespełnienia wymagań minimalnych przedstawiono również porównanie z preparatami nierefundowanymi (dostępnymi w ramach rynku prywatnego) Staloral 300 (SLIT) oraz Purethal (SCIT).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi celem leczenia alergicznego nieżytu nosa (ANN) jest odpowiednia kontrola objawów i zmniejszenie stanu zapalnego. Wśród głównych metod postępowania wskazuje się unikanie ekspozycji na alergeny, farmakoterapię (głównie GKSw lub leki przeciwhistaminowe) oraz immunoterapię alergenową (AIT). Immunoterapia powinna być dostosowana indywidualnie do pacjenta, traktowana jako leczenie uzupełniające i prowadzona pod kontrolą alergologa. Wśród AIT wytyczne wyróżniają immunoterapię podskórną (SCIT) oraz immunoterapię podjęzykową (SLIT). Oba rodzaje są rekomendowane w leczeniu ANN.

Immunoterapia alergenowa jest skuteczną metodą leczenia alergii u dzieci powyżej 5. roku życia, a immunoterapia podskórna wydaje się wykazywać największą skuteczność, podczas gdy dane na temat immunoterapii podjęzykowej są mniej pewne (PTA, PTChP, PTMR 2023). Natomiast wg wytycznych ICAR-AR 2023 zalecana jest immunoterapia alergenowa, zarówno SCIT, jak i SLIT. Zaleca się stosowanie immunoterapii SLIT u dzieci i dorosłych z sezonowym i/lub całorocznym alergicznym nieżytem nosa, którzy chcą zmniejszyć swoje objawy i zużycie leków, a także ewentualnie zmniejszyć ryzyko rozwoju astmy lub nowych alergii. Korzyści leczenia SLIT są na ogół większe niż w przypadku farmakoterapii pojedynczym lekiem, choć mogą być mniejsze niż w przypadku SCIT (dowody niskiej jakości).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją MATIC. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego oraz żadnego badania efektywności praktycznej, spełniającego kryteria włączenia do przeglądu. Nie odnaleziono też żadnego badania z udziałem Novo-Helisen Depot umożliwiającego przeprowadzenie porównania z lekiem Acarizax. W ramach dodatkowych dowodów naukowych opisano 4 badania dla Novo-Helisen Depot: Bekis-Bozkurt 2023, Li 2019, Xiang 2021, Zhou 2024. Badanie MATIC uzyskało 5 punktów w skali Jadada oraz charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego według skali Cochrane w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny „Inne czynniki”, w której uwzględniono nieznane ryzyko błędu systematycznego związane ze sponsorem badania, którym był podmiot odpowiedzialny leku Acarizax

Badanie MATIC to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo podjęzykowej immunoterapii (SLIT 12 SQ-HDM) u dzieci 5–11 lat z alergicznym nieżytem nosa (ANN) i/lub zapaleniem spojówek wywołanym przez roztocza kurzu domowego, z lub bez astmy. Do badania włączono 1460 pacjentów (731 placebo, 729 SLIT) Do populacji FAD włączono 1458 pacjentów – 731 w grupie placebo i 727 w grupie otrzymującej produkt leczniczy SQ HDM SLIT. Okres obserwacji wynosił 12 miesięcy.

W badaniu MATIC pierwszorzędnym punktem końcowym była łączna ocena objawów ANN oraz zużycia leków antyalergicznym (TCRS, ang. Total Combined Rhinitis Score), a wśród kluczowych, drugorzędowych punktów końcowych oceniano: nasilenie objawów ANN (DSS, ang. daily symptoms score), zużycie leków przeciwalergicznym w ANN (DMS, ang. daily medication score), łączną ocenę objawów oraz zużycia leków antyalergicznym w ANN i zapaleniu spojówek (TCS, ang. Total Combined Score), jakość życia, objawy astmy i stosowanie leków przeciwastmatycznych, a także zmiany parametrów immunologicznych. Dane w analizie przypadków obserwowanych (observed case analysis) obejmowały następującą liczbę pacjentów: dla punktów końcowych TCRS, DSS, DMS oraz TCS: 706 pacjentów w grupie placebo oraz 693 pacjentów w grupie otrzymującej SQ HDM, dla oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza PRQLQ: 690 pacjentów w grupie placebo oraz 695 pacjentów w grupie SQ HDM. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy. TCRS, DSS nieżyty nosa, DMS nieżyty nosa oraz TCS oceniano w 8-tygodniowym okresie oceny skuteczności pierwotnej. Jakość życia oceniono na końcu badania.

Począwszy od 8. tygodnia terapii obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję objawów ANN i zużycia leków (TCRS) w grupie SQ HDM SLIT w porównaniu do placebo (różnica -0,8; 95% CI: -1,05; -0,2; $p = 0,01$). W kolejnych analizowanych okresach uzyskano 12% (8-10 tydzień) i 13,5% (16-19 tydzień) redukcji TCRS względem placebo. W okresie od 44. do 52. tygodnia leczenia pierwotny punkt końcowy – łączna ocena objawów i zużycia leków (TCRS) – był istotnie niższy w grupie SQ HDM SLIT w porównaniu do placebo. Bezwzględna różnica między grupami wyniosła -1,0 (95% CI: -1,4; -0,5; $p < 0,0001$), co odpowiada względnemu zmniejszeniu TCRS o 22,0% (95% CI: -31,1; -12,0).

Od 8. tygodnia leczenia obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie średniego nasilenia objawów ANN (DSS) w grupie SQ HDM SLIT w porównaniu z placebo. Największą różnicę odnotowano w tygodniach 44–52, gdzie bezwzględna różnica wyniosła 0,4 (95% CI: -0,6; -0,2; $p < 0,0001$), co odpowiada względnemu zmniejszeniu o 22,2%.

Również w zakresie zużycia leków (DMS) obserwowano statystycznie istotną redukcję w grupie SQ HDM SLIT. W końcowym okresie badania (tygodnie 44–52) bezwzględna różnica wyniosła -0,5 (95% CI: -0,8; -0,2; $p = 0,0016$), co przełożyło się na względną redukcję o 25,3%.

Podobnie, całkowity wynik TCS uległ istotnej poprawie w grupie aktywnej. W tygodniach 44–52 różnica wyniosła -1,1 (95% CI: -1,7; -0,6; $p < 0,0001$), co odpowiada względnemu zmniejszeniu o 22,2%.

W badaniu MATIC oceniano jakość życia dzieci z alergicznym nieżytem nosa i spojówek związaną z chorobą, wykorzystując walidowany kwestionariusz PRQLQ w końcowym okresie obserwacji (tygodnie 44–52). Wyniki wykazały statystycznie istotną poprawę jakości życia w grupie otrzymującej immunoterapię alergenową (tabletki SQ HDM SLIT) w porównaniu z placebo. Dotyczyło to zarówno ogólnego wyniku PRQLQ, jak i wszystkich analizowanych domen kwestionariusza (np. objawy, ograniczenia aktywności, funkcjonowanie emocjonalne).

Średni ogólny wynik PRQLQ był istotnie niższy w grupie SQ HDM SLIT: 0,8 (SE: 0,1) vs 1,0 (SE: 0,1) dla placebo. Względna poprawa jakości życia wyniosła 16,6% (95% CI: -24,0; -8,8).

W populacji dzieci z astmą, stosowanie SQ HDM SLIT wiązało się z istotną redukcją dziennego nasilenia objawów astmy (DSS; -27,8%, $p = 0,026$) oraz mniejszą liczbą nocnych przebudzeń wymagających użycia SABA (OR: 0,6; $p = 0,028$). Pozostałe wskaźniki (zużycie SABA, dni bez potrzeby stosowania SABA) również przemawiały na korzyść terapii, choć nie osiągnęły istotności statystycznej.

Roczna terapia SQ HDM SLIT prowadziła do istotnych statystycznie zmian immunologicznych: wzrostu stężeń HDM IgG4, czynnika blokującego IgE (IgE-BF) oraz różnic w poziomach IgE specyficznych dla roztoczy kurzu domowego w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych wnioskodawca przedstawił cztery publikacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Novo-Helisen Depot: Bekis-Bozkurt 2023, Li 2019, Xiang 2021 oraz Zhou 2024. Żadne z ww. badań nie spełniło w pełni predefiniowanych kryteriów włączenia do zasadniczej części przeglądu systematycznego. Niemniej jednak, z uwagi na częściową zgodność z ustalonymi kryteriami, wybrane zostały te spośród nich, których charakterystyka populacji, interwencji i metodologii była najbardziej zbliżona do założeń przeglądu. Badanie Li 2019 wykazało istotne zmniejszenie łącznego wskaźnika objawów i stosowania leków (CSMS ang. Combined Symptom and Medication Score) po roku terapii zarówno dla Novo-Helisen Depot, jak i Alutard SQ ($p < 0,001$), bez różnic między grupami. Obie terapie były dobrze tolerowane – SRs odnotowano u 11,3% pacjentów leczonych Novo-Helisen Depot. W badaniu Xiang 2021 odnotowano 278 zdarzeń niepożądanych u 39,5% dzieci. Większość reakcji miała charakter łagodny. Opisano 1 ciężkie działanie niepożądane wymagające podania adrenaliny, bez zagrożenia życia. Retrospektywna analiza Zhou 2024 wykazała, że czynniki ryzyka SRs i ciężkich SRs obejmują: wysoką reaktywność w testach skórnych, wysoki poziom IgE, współwystępowanie astmy i ANN oraz przerwy w terapii. Ogólny profil bezpieczeństwa oceniono jako akceptowalny, z zaleceniem indywidualizacji terapii.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa preparatu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM SLIT została przeprowadzona w badaniu MATIC, które objęło dzieci w wieku od 5 do 11 lat cierpiące na alergiczny nieżyt nosa wywołany roztoczymi. Ocena bezpieczeństwa oparta była na populacji bezpieczeństwa (SAF), odpowiadającej populacji całkowitej badanej (ITT). Terapia trwała 52 tygodnie, natomiast szczegółowa analiza bezpieczeństwa skoncentrowała się na ostatnich ośmiu tygodniach leczenia (tydzień 44–52). W trakcie badania monitorowano ogólną częstość oraz charakterystykę zdarzeń niepożądanych (AEs), ze szczególnym uwzględnieniem zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE), oceniając ich nasilenie, skutki, wpływ na dalsze podawanie leku oraz częstość występowania u co najmniej 2% uczestników.

Tabletka zawierająca alergen roztoczy kurzu domowego wykazała korzystny profil bezpieczeństwa. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u ponad połowy uczestników, a ich częstość była wyższa w grupie leczonej preparatem w porównaniu do placebo. Mimo to, odsetek pacjentów, którzy musieli przerwać terapię z powodu działań niepożądanych, był niski i wyniósł zaledwie 1,8%. Większość działań niepożądanych miała charakter łagodny, była krótkotrwała i ustępowała zwykle w ciągu kilku dni bez konieczności zmiany leczenia, ze średnim czasem trwania wynoszącym 1–2 dni. Najczęściej zgłaszanymi objawami były miejscowe reakcje w miejscu podania, takie jak świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła oraz świąd uszu.

Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, w tym reakcje anafilaktyczne, były rzadkie i miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Nie wymagały one podania adrenaliny, a wszyscy pacjenci z takimi zdarzeniami w pełni wyzdrowieli. W badaniu nie odnotowano przypadków eozynofilowego zapalenia przełyku ani istotnych zmian klinicznych w badaniach laboratoryjnych, parametrach życiowych czy funkcji płuc. Nie zgłoszono również żadnych zgonów powiązanych z leczeniem.

Analiza statystyczna potwierdziła istotnie wyższą częstość działań niepożądanych ogółem oraz o łagodnym nasileniu w grupie leczonej 12 SQ-HDM w porównaniu do placebo. Wśród zgłaszanych działań dominowały objawy miejscowe, które choć były częstsze niż w grupie kontrolnej, miały zwykle łagodny przebieg i nie wpływały znacząco na kontynuację terapii. Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem obejmowały świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła, ból w nadbrzuszu, świąd uszu, obrzęk warg oraz pieczenie jamy ustnej.

Wyniki z bazy ClinicalTrials.gov wykazały nieco wyższe odsetki zgłoszeń zdarzeń niepożądanych w porównaniu z publikacją Schuster z 2024 roku, choć oba źródła potwierdzały podobny profil bezpieczeństwa. Rozbieżności dotyczyły przede wszystkim takich objawów jak biegunka, ból w nadbrzuszu, nudności oraz owrzodzenia jamy ustnej. Pomimo tych różnic, żadna z analiz nie wykazała nowych, nieznanych zagrożeń bezpieczeństwa.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę CMA w wariancie z RSS stosowanie produktu leczniczego Acarizax generuje większe wydatki w porównaniu do komparatorów zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i wspólnej. Koszt 3-letniej terapii preparatem Acarizax jest o ok. [] wyższy od kosztu terapii preparatem Novo-Helisen Depot (zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej) oraz wyższy z perspektywy wspólnej [] od terapii preparatem Staloral 300 i [] od terapii preparatem Purethal. W wariancie bez RSS koszty 3-letniej terapii preparatem Acarizax są również wyższe od analogicznych kosztów dla komparatorów niezależnie od przyjętej perspektywy. W porównaniu do terapii preparatem Novo-Helisen Depot koszt jest wyższy o ok. 7,3 tys. zł (zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej) natomiast z perspektywy wspólnej jest wyższy o ok. 9 tys. zł od terapii preparatem Staloral 300 i o ok. 8,6 tys. zł od terapii preparatem Purethal.

W scenariuszu uwzględniającym wnioskowane warunki, tj. 30% odpłatność pacjenta za lek Acarizax, koszt inkrementalny względem komparatora głównego z perspektywy NFZ []. Natomiast w wariancie bez RSS koszt terapii Acarizax [] w 3-letnim horyzoncie.

Wyniki analizy użyteczności kosztów wskazują, że zastosowanie produktu leczniczego Acarizax pozwala na wydłużenie życia [] w porównaniu do komparatora, ale jednocześnie generuje w horyzoncie 5-letnim większe wydatki. Wskaźnik ICUR w wariancie z RSS wyniósł ok. [] z perspektywy NFZ oraz [] z perspektywy wspólnej. W wariancie bez RSS ICUR wyniósł ok. 140,1 tys. zł z perspektywy NFZ oraz ok. 139,8 tys. zł z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (217 641 PLN/QALY).

Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe względem wszystkich komparatorów przyjętych w CMA są [] od cen wnioskowanych. Ceny produktu Acarizax, przy której zrównano koszt stosowania preparatów Acarizax i Novo-Helisen Depot wyniosły w wariancie z RSS [], natomiast w wariancie nieuwzględniającym RSS - 146,37 zł. W przypadku analizy CUA cena progowa Acarizax, przy której współczynnik ICUR jest równy ustawowemu progowi opłacalności (217 641 PLN/QALY) wynosi [].

[]. W wariancie bez RSS z perspektywy NFZ, cena progowa Acarizax wynosi [].

W opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowania różnicy w kosztach wynoszącej 0 przeprowadzone przez wnioskodawcę w wariancie z perspektywy wspólnej spełnia jednocześnie kryteria kalkulacji wymaganej przez art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Cena wnioskowanej technologii zgodne z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi [] w wariancie z RSS oraz 146,37 zł w wariancie bez RSS.

W przypadku CMA największy wpływ na wyniki miało: wydłużenie horyzontu analizy CMA do 5 lat ([]) oraz uwzględnienie w analizie kosztu transportu do poradni alergologicznej ([]). W przypadku CUA największy wpływ na wyniki miało: skrócenie horyzontu analizy do 3 lat [] oraz uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności [].

Głównym ograniczeniem AE jest brak badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Acarizax z komparatorami przyjętymi w ramach CMA, przez co wnioskowanie o przewadze którejkolwiek z immunoterapii (podjęzykowej lub podskórnej) jest ograniczone, w związku z czym jako podstawową technikę analityczną należałoby uznać analizę kosztów-konsekwencji.

Kosztem, który w największy sposób wpływa na wyniki analizy względem komparatora głównego jest koszt transportu do poradni alergologicznej, który w opinii wnioskodawcy powinien zostać uwzględniony w ramach scenariusza podstawowego CMA. Wg analityków Agencji, wyniki podstawowego scenariusza analizy ekonomicznej nie powinny uwzględniać kosztu transportu, ponieważ koszt ten jest właściwy dla analizy z perspektywy społecznej. Należy jednak zwrócić uwagę, że uwzględnienie kosztu transportu w wynikach CMA z perspektywy wspólnej powoduje [].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), wprowadzenia finansowania produktu leczniczego standaryzowanego wyciągu alergenowego roztoczy kurzu domowego 12 SQ-HDM (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).

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane refundacją leku Acarizax we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariantcie z RSS [REDAKTOWANE], natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 4,2 mln PLN w 1. roku refundacji, ok. 16,0 mln w 2. roku refundacji i ok. 34,6 mln w 3. roku refundacji.

Wydatki z perspektywy wspólnej związane refundacją leku Acarizax we wnioskowanym wskazaniu wyniosą w wariantcie z RSS [REDAKTOWANE], natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 3,2 mln PLN w 1. roku refundacji i ok. 12,5 mln PLN w 2. roku refundacji, 27,5 mln PLN w 3. roku refundacji.

Należy zwrócić uwagę, że oszacowania w analizie podstawowej wnioskodawcy przeprowadzono przy założeniu, że produkt leczniczy Acarizax spełnia warunki umieszczenia w wykazie D1 (Leki przysługujące świadczeniobiorcom poniżej 18. roku życia; Obwieszczenie MS) [REDAKTOWANE] podobnie jak refundowany komparator – produkt leczniczy Novo-Helisen Depot. W analizie wrażliwości przedstawiono scenariusz zakładający nieuwzględnienie preparatu Acarizax na liście D1 Obwieszczenia MZ – tj. refundację na poziomie 30% zgodnie ze złożonym wnioskiem refundacyjnym. Przyjęcie tego wariantu generuje oszczędności płatnika w wariantcie z RSS w wysokości [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W wariantcie bez RSS przyjęcie tego scenariusza obniża dodatkowe wydatki i wynoszą one 1,0 mln PLN, 4,4 mln PLN, 10,3 mln PLN odpowiednio w I, II i III roku analizy, zatem następuje spadek wydatków odpowiednio [REDAKTOWANE]

Głównym ograniczeniem analizy są szacunki dotyczące wielkości populacji. Populacja docelowa oszacowana przez wnioskodawcę w oparciu o dane sprzedażowe [REDAKTOWANE], może być zaniżona. Co prawda dane CeZ pozyskane przez Agencję wskazują, że komparator – Novo Helisen Depot stosowany był w 2024 u 2,2 tys. w leczeniu początkowym i 4,8 tys. w leczeniu podtrzymującym. Liczba nowych pacjentów dla refundowanego komparatora wydaje się zatem być [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Niemniej jednak jeden z ankietowanych przez Agencję ekspertów oszacował populację docelową na znacznie wyższym poziomie, tj. 15 tys. osób (przy liczbie nowych zachorowań rocznie na poziomie 20 tys. osób). Według drugiego z ekspertów liczebność populacji w tej grupie wiekowej jest trudna do oszacowania. Należy jednak zwrócić uwagę, że wg danych NFZ liczba pacjentów w wieku 5-11 lat z rozpoznaniem wg ICD-10 (głównym lub współistniejącym) J30.3 Inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa w 2024 r. wyniosła 51,5 tys. osób. Dane te obejmują wszystkich pacjentów, u których sprawozdano inne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, bez względu na rodzaj alergenu. Zatem szacunki ekspertów mogą być nieco zawyżone. Ponadto biorąc pod uwagę dane CeZ, wydaje się, że na immunoterapię decyduje się znacznie mniejsza liczba pacjentów, niż to mogłoby wynikać z danych epidemiologicznych.

Niepewność dotyczy także oszacowań przejęcia rynku innych terapii stosowanych w immunoterapii alergenowej alergenami roztoczy kurzu domowego.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania produktu Acarizax u dzieci w wieku 5-11 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym.

Na stronie brytyjskiej Agencji NICE odnaleziono informację, iż rekomendacja dotycząca tego preparatu stosowanego we wnioskowanym wskazaniu w populacji dzieci w wieku 5-11 lat jest obecnie procedowana, ale nie podano daty opublikowania rekomendacji. Ponadto odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania wnioskowanego leku w populacji młodzieży w wieku 12-17 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym (ZIN 2017, HAS 2019, NICE 2025). Rekomendacja holenderska i francuska zostały opisane w AWA Acarizax 2020.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Bekis Bozkurt 2023** Bekis Bozkurt H, et al. Effects of allergen extract change in children receiving house dust mite immunotherapy: Real-Life Data. *Pediatric Allergy and Immunology* 34: e13916, No. 2, Feb 2023.
- Bernstein 2010** Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K, Liss GM. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010 Jun;104(6):530-5.
- Epstein 2014** Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Mar-Apr;2(2):161-7.
- Li 2019** Li J, Wu Y, Yang Y, et al. The efficacy and safety of two commercial house dust mite extracts for allergic rhinitis: a head-to-head study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9:876–882.
- Lockey 1987** Lockey R. F., Benedict L. M., Turkeltaub P. C., Bukantz S. C., Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST), *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1987, 79, 4, 660-677.
- Reid 1993** Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol.* 1993 Jul;92(1 Pt 1):6-15.
- 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. *Lancet Reg Health Eur.* 2024 Nov 26;48:101136
- Xiang 2021** Xiang L, Liu F, Zhi L, Jiang W, Liu C, Xie H, Zhou X, Sun Y, Zheng Y, Zhu R, Tao Z, Xia W, Lai H, Wei Q, Cheng L, Tang Y, Xu R, Huang H, Zhou Q, Chang P. Safety of semi-depot house dust mite allergen extract in children and adolescents with allergic rhinitis and asthma. *Immunotherapy.* 2021 Feb;13(3):227-239. doi: 10.2217/imt-2020-0232. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33317341.
- Yang 2023** Yang J and Lei S (2023) Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Front. Immunol.* 14:1274241. doi: 10.3389/fimmu.2023.1274241
- Zhou 2024** Zhou Q, Liu S, Dai B, Chen L, Han L, Zhang Q, Shen W, Shan L. Safety of subcutaneous immunotherapy with Novo-Helisen-Depot in the children: a retrospective analysis from a single center in Northern China. *Front Pediatr.* 2024 Apr 25;12:1370224. doi: 10.3389/fped.2024.1370224. PMID: 38725990; PMCID: PMC11079119.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAAAI ACAAI 2020** Dykewicz MS, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Oct;146(4):721-767. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.007. Epub 2020 Jul 22.
- AAO-HNSF 2024** Gurgel, R. K., et al. Executive Summary of Clinical Practice Guideline on Immunotherapy for Inhalant Allergy. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 170(3), 635–667. <https://doi.org/10.1002/ohn.650>. 2024.
- ARIA 2019** Bousquet J et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jan;145(1):70-80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049. Epub 2019 Oct 15. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jun;149(6):2180.
- ARIA 2019 Polska** Samoliński B, Krzych-Falta E, Piekarska B, et al. 2019 ARIA 2019– zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa – Polska Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology. 2019;6(4):111-126. doi:10.5114/pja.2019.91214.
- ARIA 2024** Bousquet J et al. Concepts for the Development of Person-Centered, Digitally Enabled, Artificial Intelligence-Assisted ARIA Care Pathways (ARIA 2024). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024 Oct;12(10):2648-2668.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2024.06.040. Epub 2024 Jul 4. PMID: 38971567.
- ARIA, EAACI 2021** Bousquet J, et al. ARIA-EAACI care pathways for allergen immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Transl Allergy.* 2021 Jun 9;11(4):e12014. doi: 10.1002/ctt2.12014. eCollection 2021 Jun.

DGAKI 2022	Pfaar O, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). Allergo J Int. 2014;23(8):282-319. doi: 10.1007/s40629-014-0032-2. PMID: 26120539; PMCID: PMC4479478.
EUFOREA 2021	Scadding GK et al (2021) Allergic Rhinitis in Childhood and the New EUFOREA Algorithm. Front. Allergy 2:706589.doi: 10.3389/falgy.2021.706589
HAS 2019	Haute Autorité de santé, Commission de la Transparence, Acarizax, November, 2018. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/acarizax_eit_summary_ct16945.pdf
ICAR-AR 2023	Wise SK,. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. Int Forum Allergy Rhinol. 2023 Apr;13(4):293-859. doi: 10.1002/alr.23090. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36878860.
PTA/PTChP/PTMR 2023	Pawliczak R, Emeryk A, Kupczyk M, Chorostowska-Wynimko J, Kuna P, Kulus M. Standardy rozpoznawania i leczenia astmy Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (STAN3T); Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology 2023; 10, 1: 1–14 DOI: https://doi.org/10.5114/pja.2023.125458
ZIN 2017	Zorginstituut Nederland. Acarizax, 26.06.2017. https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2017/06/26/acarizax-in-cases-of-allergic-rhinitis-due-to-house-dust-mite
Pozostałe publikacje	
ChPL Acarizax	Charakterystyka Produktu Leczniczego Acarizax (aktualizacja 20.02.2025 r.)
AWA Acarizax 2020	Wniosek o objęcie refundacją leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego – Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa. Analiza weryfikacyjna AOTMiT https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/108/AWA/108_OT.4330.10.2020_Acarizax_BIP.pdf
AWA Acarizax 2024	Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego, D. pteronyssinus, D. farina) we wskazaniu alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa Analiza weryfikacyjna AOTMiT https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/072/AWA/2024%2006%2012%20OT%20AWA%20Acarizax%20MZ%20BIA-REOPTR.pdf
Emeryk 2017	Postępowanie w alergicznym nieżycie nosa u dzieci 2017. http://alergia.org.pl/wp-content/uploads/2017/08/Post%C4%99powanie-w-alergicznym-nie%C5%BCycie-nosa-u-dzieci.pdf

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] 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. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2025.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] .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. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2025.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] 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. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2025.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] .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 wpływu na budżet. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2025.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] 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. Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań. HealthQuest sp. z o.o. Warszawa 2025.