

*Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana
do raportu HTA dla produktu leczniczego
Acarizax® w odpowiedzi na uwagi Prezesa
AOTMiT, znak [REDACTED]*

Instytut Arcana Sp. z o.o.

Ul. Płk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038

Kraków, 01.06.2017r.



Niniejszy dokument zawiera odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR) na uwagi zawarte w piśmie Prezesa AOTMiT ██████████ (AOTMiT) w sprawie niezgodności analiz przedłożonych do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Acarizax, standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego (dermatophagoides pteronyssinus, dermatophagoides farinae), liofilizat doustny, 12 SQ-HDM, 30 szt., kod EAN: 5909991257521 we wskazaniu: leczenie dorosłych (w wieku 18 do 65 lat) z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa spowodowanym kurzem domowym, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy oraz astmą oskrzelową wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną dobrze za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez kurz domowy.

Uwaga AOTMiT I.1:

I. Analiza kliniczna

1. Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia). Nie podano wskaźnika zapadalności (zachorowalności) dla umiarkowanego do ciężkiego alergicznego nieżytku nosa, spowodowanego kurzem domowym oraz astmy oskrzelowej, wywołanej alergią na kurz domowy, z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego nieżytem nosa.

Odpowiedź INAR:

W analizie problemu decyzyjnego przedstawiono przegląd najbardziej wiarygodnych oraz aktualnych danych epidemiologicznych, tj. dotyczących zapadalności oraz rozpowszechnienia alergicznego nieżytku nosa, spowodowanego kurzem domowym oraz astmy oskrzelowej, wywołanej alergią na kurz domowy (Rozdział 3.8. Analiza problemu decyzyjnego). W szczególności skoncentrowano się na polskich danych epidemiologicznych pochodzących z badania ECAP. Odsetek chorych z całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (CANN) w populacji polskiej, zgodnie z wynikami badania ECAP wynosi 15,2%. Następnie, w poparciu o powyższe dane przeprowadzono szczegółowe oszacowania dotyczące populacji docelowej, rozpatrywanej we wniosku.

Ze względu na brak szczegółowych danych dla populacji z podziałem na stopień ciężkości choroby, nie było możliwe przedstawienie wskaźników dotyczących zapadalności i rozpowszechnienia, precyzyjnie odpowiadającej populacji docelowej. Szczegółowe oszacowania odnośnie szacowanej populacji uwzględniono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego Acarizax¹, jak również w punkcie III niniejszego uzasadnienia (uzasadnienie do pisma Prezesa AOTMiT znak OT.4350.9.2017.AKR.3).

Uwaga AOTMiT I.2:

2. Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia). W charakterystyce interwencji opcjonalnych nie przedstawiono szczegółowych informacji odnośnie nierefundowanych immunoterapii oraz terapii stosowanych w leczeniu objawowym.

Odpowiedź INAR:

¹ Obrzut G., Augustyńska J., Walczak J. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego ACARIZAX® w leczeniu alergicznego nieżytku nosa i astmy oskrzelowej wywołanych przez roztocza kurzu domowego. Kraków 2017.

Szczegółowe informacje dotyczące opisu technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego w rozdziale 5.4 Charakterystyka interwencji opcjonalnych, jak również w załączniku do niniejszego dokumentu tj. Rozdział 10.1 Finansowanie technologii opcjonalnych. W ramach charakterystyki interwencji opcjonalnych nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących terapii nierefundowanych. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań², nie ma konieczności przedstawiania charakterystyki terapii nierefundowanych w rozpatrywanym wskazaniu, tym bardziej, iż nie są one rozpatrywane jako potencjalne komparatory dla produktu Acarizax.

Niemniej jednak, zestawienie interwencji nierefundowanych, stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Koszt nierefundowanych AIT³

Produkt	Opakowanie	Cena detaliczna [PLN]	Koszt NFZ/ opakowanie [PLN]	Koszt z perspektywy wspólnej [PLN]	Liczba opakowań w 1 roku terapii	Liczba opakowań w 2 i kolejnych latach terapii
Opakowania do leczenia początkowego						
Staloral	4 vials 0,1 IC/ml, 1 IC/ml, 10 IC/ml, 100 IC/ml lub 0,1 IR/ml, 1 IR/ml, 10 IR/ml, 100 IR/ml,	315,69	0,00	315,69	1,00	0,00
Staloral 300	1 vial 10 ml initial and 2 vials 10 ml (maintenance)	340,13	0,00	340,13	1,00	0,00
Alutard SQ	4 vials 5 ml	610,47	0,00	610,47	1,00	0,00
Novo Helisen Oral*	4 bottles 30 ml (0-3)	–	–	–	1,00	0,00
Opakowania do leczenia podtrzymującego						
Novo-Helisen Oral*	1 bottle 30 ml	–	–	–	6,00	7,00**
Staloral	2 vials 100 IC/ml lub 100 IR/ml	315,69	0,00	315,69	6,00	7,00**
Staloral 300	2 vials 10 ml (maintenance)	340,13	0,00	340,13	6,00	7,00**
Alutard SQ	1 vial 5 ml	610,47	0,00	610,47	1,86	2,61^
Purethal (50%/50%)	1 vial 3 ml	322,20	0,00	322,20	1,92	2,17^

* Nie zidentyfikowano ceny dla Novo-Helisen Oral, lecz z uwagi na brak sprzedaży tej szczepionki nie przekłada się to na wyniki analizy BIA

** Przyjęto zgodnie z informacją na stronie dr Kurzyca³ (jak dla produktu Staloral 300)

^ Zgodnie z ChPL Alutard SQ zalecana liczba iniekcji początkowych wynosi 15 oraz średnio 13,04 iniekcji w leczeniu podtrzymującym / rok (tj. średnio co 4 tygodni dawka podtrzymująca na poziomie 1 ml/podanie)

^^ Zgodnie z informacjami o dawkowaniu produktu Purethal zalecana liczba iniekcji początkowych wynosi 6 (w ramach leczenia początkowego) oraz średnio 13,04 iniekcji w leczeniu podtrzymującym /rok (tj. średnio co 4 tygodni dawka podtrzymująca na poziomie 0,5 ml/podanie)

² 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

³ Specjalistyczna Praktyka Lekarska lek. med. Zbigniew Kurzyca; Odczulanie – ogólnie <http://poradnia-alerlogiczna.pl/alerlogia/odczulanie-ogolnie.html> [data dostępu 30-01-2017];

Uwaga AOTMIT I.3:

3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia) oraz przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia). Analitycy Agencji zidentyfikowali badanie, dotyczące wnioskowanej interwencji: Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D, Konno A. Efficacy and Safety of the SQ House Dust Mite SLIT-tablet in Japanese Adults and Adolescents with House Dust Mite-induced Allergic Rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2016), doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.043.
- Powyzsze badanie nie zostało włączone do przeglądu, ani nie podano przyczyn jego wykluczenia.

Odpowiedź INAR:

Proces identyfikacji oraz selekcji publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy, uwzględniający opis procesu, liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji wraz z podaniem kryteriów wykluczenia publikacji na etapie pełnych tekstów publikacji został przedstawiony szczegółowo (zgodnie ze strategią wyszukiwania przedstawioną w dossier tj. aktualną na dzień jej przeprowadzenia wyszukiwania tj. 06-17.10.2016r.). Wyniki dotyczące procesu selekcji badań przedstawiono w analizie klinicznej w postaci diagramu PRISMA (rozdział 11.2. *Diagram wyszukiwania publikacji*), jak również w piśmiennictwie publikacji wyłączonych z przeglądu (rozdział 12.6. *Publikacje wyłączone na podstawie pełnych tekstów*).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania analitycy AOTMIT zidentyfikowali jedno badanie kliniczne Okubo 2016⁴, spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

Niniejsze badanie opublikowane zostało po dacie zakończenia wyszukiwania przeprowadzonego przez INAR, jednak przed datą złożenia wniosku, w związku z czym nie zostało uwzględnione w procesie selekcji badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy. W związku z powyższym, w ramach aktualizacji strategii wyszukiwania dla produktu Acarizax® analitycy INAR przeprowadzili powtórne wyszukiwanie publikacji w bazie Pubmed, Cochrane oraz Embase w dniu 23.05.2017 roku. W ramach aktualizacji wyszukiwania zastosowano strategię zaproponowaną w pierwotnej wersji analizy.

Szczegółowe dane dotyczące wyszukiwania przedstawiono poniżej.

⁴ Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D, Konno A. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov 15.



Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (23.05.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	Search "Rhinitis, Allergic"[Mesh]	19294
2.	Search ("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides")	25915
3.	Search ("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity")	702
4.	Search ("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory")	1540
5.	Search ("allergic asthma" OR "atopic asthma")	7213
6.	Search ("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy")	33579
7.	Search (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy"))) OR (("allergic asthma" OR "atopic asthma"))) OR (("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory"))) OR (("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity"))) OR (("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides"))) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh]	50336
8.	Search "Asthma"[Mesh]	1248
9.	Search ("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas")	164692
10.	Search "Hypersensitivity"[Mesh]	310387
11.	Search (hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)	460249
12.	Search ("Asthma"[Mesh]) OR (("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas"))	164938
13.	Search ("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic))	460249
14.	Search (((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)))) AND (("Asthma"[Mesh]) OR (("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas"))))	141490
15.	Search (((((((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)))) AND (("Asthma"[Mesh]) OR (("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas"))))) OR (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy"))) OR (("allergic asthma" OR "atopic asthma"))) OR (("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory"))) OR (("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity"))) OR (("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides"))) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh]	156608
16.	Search (("Immunotherapy"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) OR "Allergens"[Mesh]) OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh]	271001



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
17.	Search ("immunotherapy" OR desensiti* OR hyposensiti* OR "immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCIT)	340365
18.	Search (((("immunotherapy" OR desensiti* OR hyposensiti* OR "immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCIT))) OR (((("immunotherapy"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) OR "Allergens"[Mesh]) OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh]))	521724
19.	Search ("Pyroglyphidae"[Mesh] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Mesh] OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh]) OR "Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept]	4206
20.	Search (pteronysinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite)	24718
21.	Search (ACARIZAX OR phostal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed")	10946
22.	Search (((("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides pteronyssinus" OR "Dermatophagoides" OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot"))	6327
23.	Search ((((((("Pyroglyphidae"[Mesh] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Mesh] OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh]) OR "Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept])) OR ((pteronysinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite))) OR ((ACARIZAX OR phostal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed"))) OR ((Search (((("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides pteronyssinus" OR "Dermatophagoides" OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot"))	35695
24.	Search (((((((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)))) AND ((("Asthma"[Mesh]) OR ((("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas")))) OR (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy")) OR ((("allergic asthma" OR "atopic asthma")) OR ((("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory")) OR ((("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity")) OR ((("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides")) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh])))) AND (((("immunotherapy" OR desensiti* OR hyposensiti* OR "immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCIT))) OR (((("Immunotherapy"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) OR "Allergens"[Mesh]) OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh])))) AND (((((((("Pyroglyphidae"[Mesh] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Mesh] OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh]) OR "Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept])) OR ((pteronysinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite))) OR ((ACARIZAX OR phostal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed"))) OR ((Search (((("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides	6307

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	pteronysinus" OR Dermatophagoides OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot"))	
25.	Search ("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]	4329150
26.	Search (((((((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)))) AND ((("Asthma"[Mesh]) OR ((("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas")))) OR (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy")) OR ((("allergic asthma" OR "atopic asthma")) OR ((("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory")) OR ((("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity")) OR ((("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides")) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh])))) AND (((("immunotherapy" OR desensiti* OR hyposensiti* OR "immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCI)))) OR (((("Immunotherapy"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) OR "Allergens"[Mesh]) OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh])))) AND (((((((("Pyroglyphidae"[Mesh] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Mesh] OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh]) OR "Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept])) OR ((pteronyssinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite)) OR ((ACARIZAX OR phostal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed")) OR ((Search ((("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides pteronyssinus" OR Dermatophagoides OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot")))) NOT ((("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]))	5811
27.	Search random*	1114072
28.	Search (("double blind") OR "single blind") OR "randomized controlled trial"	511868
29.	Search (("Random Allocation"[Mesh]) OR "Single-Blind Method"[Mesh]) OR "Double-Blind Method"[Mesh]	241496
30.	Search randomized controlled trial[Publication Type]	433704
31.	Search (((random*) OR (((("double blind") OR "single blind") OR "randomized controlled trial")) OR (((("Random Allocation"[Mesh]) OR "Single-Blind Method"[Mesh]) OR "Double-Blind Method"[Mesh])) OR randomized controlled trial[Publication Type]	1151330
32.	Search (((((((random*) OR (((("double blind") OR "single blind") OR "randomized controlled trial")) OR (((("Random Allocation"[Mesh]) OR "Single-Blind Method"[Mesh]) OR "Double-Blind Method"[Mesh])) OR randomized controlled trial[Publication Type])) AND (((((((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)))) AND ((("Asthma"[Mesh]) OR ((("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas")))) OR (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy")) OR ((("allergic asthma" OR "atopic asthma")) OR ((("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory")) OR ((("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity")) OR ((("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR	872

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	<p>"eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides")) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh])) AND (((("immunotherapy" OR desensiti* OR hyposensiti* OR "immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCIT))) OR (((("immunotherapy"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) OR "Allergens"[Mesh]) OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh])) AND (((("Pyroglyphidae"[Mesh] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Mesh] OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh]) OR "Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept])) OR ((pteronyssinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite))) OR ((ACARIZAX OR postal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed")) OR ((Search ((("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides pteronyssinus" OR Dermatophagoides OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot")))) NOT ((("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]))</p>	
33.	<p>Search (((((("random") OR (((("double blind" OR "single blind") OR "randomized controlled trial") OR (((("Random Allocation"[Mesh]) OR "Single-Blind Method"[Mesh]) OR "Double-Blind Method"[Mesh])) OR randomized controlled trial[Publication Type])) AND (((((((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)))) AND ((("Asthma"[Mesh]) OR ((("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas")))) OR (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy")) OR ((("allergic asthma" OR "atopic asthma")) OR ((("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory")) OR ((("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity")) OR ((("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides")) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh])) AND (((("immunotherapy" OR desensiti* OR hyposensiti* OR "immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCIT))) OR (((("immunotherapy"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh]) OR "Allergens"[Mesh]) OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh])) AND (((("Pyroglyphidae"[Mesh] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Mesh] OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh]) OR "Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept])) OR ((pteronyssinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite))) OR ((ACARIZAX OR postal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed")) OR ((Search ((("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides pteronyssinus" OR Dermatophagoides OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot")))) NOT ((("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh])) Filters: Publication date from 2016/10/06</p>	14
34.	<p>Search (((((((("Hypersensitivity"[Mesh]) OR ((hypersensitivity OR allergy OR atopy OR atopic OR allergic)))) AND ((("Asthma"[Mesh]) OR ((("asthma" OR "bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmas")))) OR (((((((("allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy")) OR ((("allergic asthma" OR "atopic asthma")) OR ((("respiratory allergy" OR "allergy, respiratory")) OR ((("house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity")) OR ((("allergic rhinitis" OR "rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR</p>	1

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	<p>"eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides")) OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh])) AND (((("immunotherapy" OR desensiti* OR hyposensiti* OR "immune therapy" OR "immunological therapy" OR extract OR allergen OR "allergen immunotherapy" OR "sublingual immunotherapy" OR "subcutaneous immunotherapy" OR SLIT OR SCIT))) OR (((("Immunotherapy"[Mesh] OR "Desensitization, Immunologic"[Mesh] OR "Allergens"[Mesh] OR "Sublingual Immunotherapy"[Mesh])) AND (((("Pyroglyphidae"[Mesh] OR "Dermatophagoides pteronyssinus"[Mesh] OR "Dermatophagoides farinae"[Mesh] OR "Antigens, Dermatophagoides"[Mesh] OR "Novo-Helisen Depot" [Supplementary Concept])) OR ((pteronyssinus OR farinae OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR mite))) OR ((ACARIZAX OR phostal OR novohelisen OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed")) OR ((Search ((("Pyroglyphidae" OR "Dermatophagoides pteronyssinus" OR Dermatophagoides OR "Dermatophagoides farinae" OR "Antigens, Dermatophagoides" OR "Novo-Helisen Depot")))))) NOT ((("Animals"[Mesh]) NOT "Humans"[Mesh]) Filters: Systematic Reviews Publication date from 2016/10/06</p>	

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane* (23.05.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	2678
2.	"allergic rhinitis" or "rhinitis, allergic" or "allergic rhinopathy" or "eosinophilic rhinitis" or "eosinophile rhinitis" or "eosinophilous rhinitis" or "rhinitis allergica" or "rhinitis eosinophila" or "rhinoconjunctivitis" or "allergic rhinitides"	6763
3.	"house dust allergy" or "dust allergy" or "mite allergy" or "dust hypersensitivity" or "mite hypersensitivity"	212
4.	"respiratory allergy" or "allergy, respiratory"	165
5.	"allergic asthma" or "atopic asthma"	1452
6.	"allergy asthma" or "asthma, allergic" or "allergic, asthma" or "asthma, atopic" or "asthma, allergy"	4168
7.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	10120
8.	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	10008
9.	"asthma" or "bronchial asthma" or "asthma, bronchiale" or "bronchial, asthma" or "asthma pulmonale" or "asthmas"	27497
10.	#8 or #9	27503

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
11.	MeSH descriptor: [Hypersensitivity] explode all trees	16914
12.	hypersensitivity or allergy or atopy or atopic or allergic	30061
13.	#11 or #12	37289
14.	#13 and #10	16439
15.	#14 or #7	20869
16.	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	7818
17.	MeSH descriptor: [Desensitization, Immunologic] explode all trees	870
18.	desensiti*	2922
19.	hyposensiti*	258
20.	MeSH descriptor: [Allergens] explode all trees	1684
21.	MeSH descriptor: [Sublingual Immunotherapy] explode all trees	43
22.	MeSH descriptor: [Antigens, Dermatophagoides] explode all trees	252
23.	immunotherapy or "immune therapy" or "immunological therapy" or extract or allergen or "allergen immunotherapy" or "sublingual immunotherapy" or "subcutaneous immunotherapy" or SLIT or SCIT	22699
24.	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	30561
25.	MeSH descriptor: [Pyroglyphidae] explode all trees	208
26.	MeSH descriptor: [Dermatophagoides farinae] explode all trees	32
27.	MeSH descriptor: [Dermatophagoides pteronyssinus] explode all trees	59
28.	MeSH descriptor: [Antigens, Dermatophagoides] explode all trees	252
29.	pteronyssinus or farinae or "domestic dust" or "house dust" or "european house dust mite" or "american house dust mite" or "dermatophagoides pteronyssina" or mite	1760
30.	Pyroglyphidae or "Dermatophagoides pteronyssinus" or Dermatophagoides or "Dermatophagoides farinae" or "Antigens, Dermatophagoides"	816

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
31.	ACARIZAX or phostal or novohelisen or "novo helisen" or depot or sqhdm or "sq-hdm" or "novohelisen depot" or allergopharma or stallergenes or "alum adsorbed" or "alum absorbed" or "phosphate adsorbed" or "phosphate absorbed" or "novohelisen"	1882
32.	#25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30#31	3567
33.	#32 and #24 and #15	1249
34.	MeSH descriptor: [Random Allocation] explode all trees	20584
35.	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	158
36.	MeSH descriptor: [Single-Blind Method] explode all trees	120677
37.	MeSH descriptor: [Double-Blind Method] explode all trees	16291
38.	random*	721202
39.	"double blind" or "single blind" or "randomized controlled trial"	61907
40.	"randomized controlled trial":pt (Word variations have been searched)	404721
41.	#34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40	756285
42.	#33 and #41	994
43.	#42 in Trials, Publication Year from 2016	67
44.	#33 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments, Publication Year from 2016	31

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (23.05.2017)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'allergic rhinitis'/exp OR 'allergic rhinitis'	43821
2.	"rhinitis, allergic" OR "allergic rhinopathy" OR "eosinophilic rhinitis" OR "eosinophile rhinitis" OR "eosinophilous rhinitis" OR "rhinitis allergica" OR "rhinitis eosinophila" OR "rhinoconjunctivitis" OR "allergic rhinitides"	5537
3.	"house dust allergy"/exp OR "house dust allergy" OR "dust allergy" OR "mite allergy" OR "dust hypersensitivity" OR "mite hypersensitivity"	2768
4.	'respiratory allergy' OR 'allergy, respiratory'	2705
5.	"allergic asthma"/exp OR "allergic asthma"	26586
6.	"atopic asthma"/exp OR "atopic asthma"	26586
7.	"allergy asthma" OR "asthma, allergic" OR "allergic, asthma" OR "asthma, atopic" OR "asthma, allergy"	51608
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	92363
9.	'asthma'/exp OR 'asthma'	273485
10.	"bronchial asthma" OR "asthma, bronchiale" OR "bronchial, asthma" OR "asthma pulmonale" OR "asthmac"	25539
11.	'allergy'/exp OR 'allergy'	318205
12.	'atopy'/exp OR 'atopy'	24939
13.	atopic OR allergic	233661
14.	#11 OR #12 OR #13	440727
15.	#9 OR #10	273493
16.	#14 AND #15	125695
17.	#8 OR #16	149333
18.	'immunotherapy'/exp OR 'immunotherapy'	192399
19.	'desensitization'/exp OR 'desensitization'	34293
20.	'immune therapy' OR 'immunological therapy' OR 'desensiti*' OR 'hyposensiti*'	44861
21.	'extract'/exp OR 'extract'	352665
22.	'allergen'/exp OR 'allergen'	74563

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
23.	'allergen immunotherapy'	2192
24.	'sublingual immunotherapy'/exp OR 'sublingual immunotherapy'	2606
25.	'subcutaneous immunotherapy'/exp OR 'subcutaneous immunotherapy'	1719
26.	scit OR slit	26631
27.	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	634206
28.	'dermatophagoides'/exp OR 'dermatophagoides'	10759
29.	'dermatophagoides pteronyssinus'/exp OR 'dermatophagoides pteronyssinus'	5565
30.	'dermatophagoides farinae'/exp OR 'dermatophagoides farinae'	2678
31.	'house dust allergen'/exp OR 'house dust allergen'	5284
32.	"pteronyssinus" OR "farinae" OR "domestic dust" OR "house dust" OR "european house dust mite" OR "american house dust mite" OR "dermatophagoides pteronyssina" OR "mite"	30313
33.	'stallergen'/exp OR 'stallergen'	69
34.	ACARIZAX OR phostal OR "novohelisen" OR "novo helisen" OR depot OR sqhdm OR "sq-hdm" OR "novohelisen depot" OR allergopharma OR stallergenes OR "alum adsorbed" OR "alum absorbed" OR "phosphate adsorbed" OR "phosphate absorbed"	16982
35.	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	47267
36.	#17 AND #27 AND #35	11248
37.	'animal'/exp OR 'animal'	23438756
38.	'human'/exp OR 'human'	19016812
39.	#37 NOT #38	23427898
40.	#36 NOT #39	11248
41.	random*	1362555
42.	'randomization'/exp OR 'randomization'	92395
43.	'randomized controlled trial'/de	445795
44.	'single blind' OR 'double blind'	243551

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
45.	'single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure'	26841
46.	'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'	137675
47.	'randomized controlled trial'	575307
48.	#41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47	1420359
49.	#40 AND #48	1520
50.	#40 AND #48 AND [6-10-2016]/sd	163
51.	#40 AND [(cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [6-10-2016]/sd	5

WYNIKI AKTUALIZACJI WYSZUKIWANIA

W ramach aktualizacji wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne Okubo 2016⁵, porównujące efektywność kliniczną produktu Acarizax z placebo w japońskiej populacji pacjentów. Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku 12-64 lat.

Niniejsze badanie opublikowane zostało po dacie zakończenia wyszukiwania, przed datą złożenia wniosku, w związku z czym nie zostało uwzględnione w procesie selekcji badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Mając na uwadze fakt, iż jednym z kryteriów wyłączenia pacjentów z badania Okubo 2016 było współwystępowanie astmy, w tym stosowanie leków przeciwastmatycznych, jak również występowanie zaostrzeń w przebiegu astmy w ciągu dwóch ostatnich lat, niniejsze badanie nie zostało włączone do metaanalizy badań MERIT oraz P001, przedstawionej w ramach analizy głównej dossier. Wśród pacjentów uczestniczących w badaniach MERIT oraz P001 odsetek pacjentów z współwystępującą astmą zawierał się w zakresie od 31% do 48%.

Dodatkowo, należy zaznaczyć, iż odsetek pacjentów w wieku 12-17 lat, uczestniczących w badaniu Okubo 2016 wynosi 31,5% w grupie Acarizax oraz 28,8% wśród pacjentów stosujących PL.

Mając powyższe na uwadze, wyniki niniejszej próby klinicznej postanowiono przedstawić odrębnie, bez uwzględniania niniejszego badania w ramach metaanalizy z badaniami MERIT oraz P001.

Szczegółowe informacje dotyczące badania Okubo 2016 przedstawiono poniżej.

⁵ Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D, Konno A. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov 15.

Tabela 5. Charakterystyka badań Okubo 2016

Parametr	Okubo 2016	
Podtyp wg AOTMiT	IIA	
Ocena wiarygodności wg Cochrane Collaboration	Niskie ryzyko błędu (wysoka wiarygodność badania)	
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe: 90 ośrodków	
Metodyka	typ badania	RCT III fazy, trójramienne, w schemacie grup równoległych
	randomizacja	w stosunku 1:1:1
	zaślepienie	Tabletki zawierające placebo były identyczne jak tabletki zawierające ocenianą interwencję pod względem wyglądu, zapachu oraz smaku
	hipoteza badawcza	Nie zdefiniowano*
Oceniane punkty końcowe	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ TCRS (ang. <i>Total Combined Rhinitis Score</i>), łączna ocena objawów alergicznego nieżytu nosa oraz zużycia leków antyalergiczných <p><u>Drugorzędowe (kluczowe):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Jakość życia pacjentów wg kwestionariusza JRQLQ (<i>Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>) ➤ Dni wolne od objawów ➤ Dni z ciężkimi objawami choroby ➤ Bezpieczeństwo terapii 	
Okres obserwacji	12 miesięcy	
Utrata z badania	<p>W grupie ACARIZAX®20 000 JAU* leczenie przerwało sumarycznie 33/314 pacjentów (10,5%) natomiast w ramieniu placebo – 34/319 pacjentów (10,6%). Przyczyny przerwania leczenia przez pacjentów były następujące (ACARIZAX® vs PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ zdarzenia niepożądane: 5 pts vs 9 pts ➤ brak skuteczności leczenia: 0 pts 1 pts ➤ wycofanie zgody: 13 pts. vs 13 pts ➤ utrata z okresu obserwacji: 1 pt vs 2 pts ➤ ciąża: 1 pts vs 1pts ➤ inne przyczyny: 13pts vs 8 pts. 	
Analiza ITT	<p>W ocenie skuteczności: nie zachowano</p> <p>W ocenie bezpieczeństwa: zachowano</p>	
Źródła finansowania	Torii, Tokyo, Japan	
Identyfikator badania	Japic CTI nr 121848	

*W opinii analityków, ^ Japanese allergy units

Należy podkreślić, iż pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania Okubo 2016 zakwalifikowano do 1 z 3 grup interwencyjnych:

- Acarizax w dawce 20 000 JAU (*Japanese allergy units*)
- Acarizax w dawce 10 000 JAU (*Japanese allergy units*)
- Placebo (PLC).

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu Acarizax (tj. 12 SQ-HDM) oraz kryteria włączenia badań do przeglądu, analizę badania Okubo 2016 przeprowadzono z uwzględnieniem następujących grup pacjentów: Acarizax w dawce 20 000 JAU oraz placebo.

CHARAKTERYSTYKA POPULACJI

Do badania zakwalifikowano pacjentów w wieku 12-64 lat z umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym alergenami roztoczy kurzu domowego (HDM-AR).

HDM-AR zdefiniowano jako dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* lub obu (HDM \geq 3,5 kU/L) oraz potwierdzoną w wywiadzie co najmniej roczną terapię w zakresie AR.

Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia z badania Okubo 2016

Badanie	Okubo 2016 (najważniejsze kryteria)
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none">➤ wiek 18-64 lat;➤ alergiczny nieżyt nosa w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego tj. dodatni wynik testu dla swoistych IgE przeciwko <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>, <i>Dermatophagoides farinae</i> lub obu (HDM \geq 3,5 kU/L) oraz potwierdzona w wywiadzie co najmniej roczna terapia w zakresie AR.➤ Obecność co najmniej 2-3 objawów alergii w ciągu 5 minut od podania alergenu.➤ Występowanie \geq 7 objawów HDM-AR w ciągu dnia podczas co najmniej 7 z 14 dni okresu <i>run in</i>.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none">➤ Występowanie astmy, włączając zastosowanie w ciągu 2 ostatnich lat leków przeciwastmatycznych i/lub wystąpienie zaostrzeń astmy.➤ Pacjenci, u których przeprowadzono odczulanie w oparciu o wynik testu dla swoistych IgE \geq 50kU/L, uwzględniający m.in. następujące alergeny: cydr, cyprys, sierść kota lub psa.

Charakterystykę pacjentów uczestniczących w badaniu Okubo 2016 przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka pacjentów włączonych do badania Okubo 2016

Cecha populacji	Okubo 2016		
	Acarizax	PLC	
N	314	319	
Płeć (K)	169 (53,8)	187 (58,6)	
Wiek: średnia (SD)	26,8 (12,1)	26,8 (11,7)	
Liczba pacjentów w wieku 18-64 lata, n (%)	182 (58,0)*	193 (60,5)*	
Liczba pacjentów w wieku 12-17 lata, n (%)	99 (31,53)	92 (28,84)*	
Czas trwania terapii indukującej HDM-AR w latach, średnia (SD)	9,9 (9,0)	10,1 (8,7)	
Czas trwania HDM-AR w latach, średnia (SD)	15,9 (12,2)	15,7 (12,1)	
Nadwrażliwość na 1 alergen, n (%)	57 (18,2)	65 (20,4)	
Nadwrażliwość na wiele alergenów, n (%)	257 (81,8)	254 (79,6)	
Poziom IgE specyficznych dla D. farinae w kU/l, n (%)	< 17,5	114 (36,3)	114 (35,7)
	≥ 17,5 i < 50	118 (37,6)	102 (32,0)
	≥ 50 i < 100	36 (11,5)	63 (19,7)
	≥ 100	46 (14,6)	40 (12,5)
Poziom IgE specyficznych dla D. pteronyssinus w kU/L, n (%)	< 17,5	117 (37,3)	121 (37,9)
	≥ 17,5 i < 50	118 (37,6)	102 (32,0)
	≥ 50 i < 100	35 (11,1)	56 (17,6)
	≥ 100	44 (14,0)	40 (12,5)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Populacje pacjentów uczestniczących w badaniu Okubo 2016 są zbliżone pod względem ocenianych cech demograficznych oraz klinicznych.

CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI

Dane dotyczące zastosowanej interwencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka interwencji zastosowanych w badaniu Okubo 2016

Badanie	Interwencja	Skład	Dawkowanie i droga podania	Okres leczenia
Okubo 2016	ACARIZAX	standaryzowany wyciąg alergenowy dwóch gatunków roztoczy kurzu domowego <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> i <i>Dermatophagoides farinae</i> w stosunku 1:1, zawartość alergenów głównych Der p 1, Der f 1, Der p 2, Der f 2	1 tabletka/dziennie, podjęzykowo. Pacjenci przyjmowali pierwszą dawkę leku pod nadzorem lekarza i byli obserwowani przez ≥30 min.	52 tyg.
	PLC	placebo w postaci tabletki o takim samym wyglądzie, zapachu i smaku jak interwencja aktywna		

WYNIKI DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

1. Średnie zużycie leków antyalergicznymi i nasilenie objawów AR oceniane łącznie (TCRS)

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło łączne zużycie leków antyalergicznymi i nasilenie objawów AR w skali TCRS, oceniane w populacji, FAS, ITT oraz PPS.

Szczegółowe dane dotyczące ocenianego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. TCRS, ACARIZAX® vs PLC (Okubo 2016)

Populacja	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p-value	Różnica względna (95%CI), p-value [^]
FAS*	ACARIZAX®	281	4,14	0,99 (0,48; 1,50)	< 0,001	19% (10%; 28%)
	PLC	285	5,14			
ITT**	ACARIZAX®	307	4,14	1,00 (0,51; 1,49)	< 0,001	19% (10%; 28%)
	PLC	317	5,15			
PPS***	ACARIZAX®	274	4,16	0,96 (0,45; 1,48)	< 0,001	19% (9%; 27%)
	PLC	276	5,12			

*Populacja FAS - pacjenci, u których w elektronicznych kartach pacjenta podczas ostatnich 8 tygodni leczenia znajdowało się ≥ 80% wymaganych informacji dotyczących objawów choroby oraz zastosowanego leczenia

** Populacja ITT - pacjenci, u których podczas badania obserwowano objawy choroby oraz u których zastosowano ≥ 1 dawkę leku

*** Populacja PPS - pacjenci, w przypadku których nie odnotowano znaczącego naruszenia protokołu badania

[^] Istotna klinicznie różnica względna (vs placebo), zgodnie z rekomendacjami WAO, wynosi ≥20%.

Bez względu na analizowaną populację pacjentów, pomiędzy porównywanymi opcjami interwencyjnymi odnotowano istotne statystycznie różnice średnich w skali TCRS na korzyść produktu ACARIZAX®. Różnice

względne, bez względu na analizowaną populację wynosiły 19%, co świadczy o spójności obserwowanego efektu. Uzyskane różnice (Acarizax® w dawce 20 000 vs PLC) nie są istotne klinicznie.

2. Jakość życia pacjentów wg kwestionariusza JRQLQ (Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire).

W ramach niniejszego kwestionariusza analizowano następujące objawy w zakresie:

- Alergicznego nieżytu nosa (AR): katar, zatkały nos, kichanie oraz świąd nosa;
- Zapalenia spojówek: świąd oczu oraz łzawienie.

Podczas oceny każdego z objawów oceniano jego nasilenie w 5 stopniowej skali, gdzie 0 oznacza brak objawów, 1: łagodne objawy, 2: umiarkowane objawy, 3: ciężkie objawy, 4: bardzo ciężkie objawy.

Wyniki dla punktu końcowego przedstawiono z uwzględnieniem 52-tyg. okresu leczenia.

Dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Jakość życia pacjentów wg JRQLQ: ACARIZAX® vs PLC (Okubo 2016)

Jakość życia wg JRQLQ*	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)	p-value	Różnica względna (95%CI), p-value
Nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa (AR)	ACARIZAX®	281	3,87	0,87 (0,43; 1,32)	< 0,001	18% (10%; 27%)
	PLC	285	4,75			
Zużycie leków przeciwalergicznych w AR	ACARIZAX®	281	0,10	0,05 (-0,01; 0,11)	0,124	32% (-11%; 60%)
	PLC	285	0,15			
Nasilenie objawów AR oraz zużycie leków przeciwalergicznych	ACARIZAX®	281	0,97	0,34 (0,13; 0,55)	0,002	26% (11%; 39%)
	PLC	285	1,31			
Nasilenie objawów zapalenia spojówek	ACARIZAX®	281	0,85	0,29 (0,10; 0,47)	0,002	25% (10%; 38%)
	PLC	285	1,14			
Nasilenie objawów zapalenia spojówek i zużycie leków przeciwalergicznych	ACARIZAX®	281	0,04	0,03 (0,00; 0,05)	0,04	41% (2%; 65%)
	PLC	285	0,07			

*Oceniono w populacji FAS – pacjenci, u których w elektronicznych kartach pacjenta podczas ostatnich 8 tygodni leczenia znajdowało się ≥ 80% wymaganych informacji dotyczących objawów choroby oraz zastosowanego leczenia

Zastosowanie produktu Acarizax® istotnie statystycznie poprawia jakość życia pacjentów wg. kwestionariusza JRQLQ w zakresie następujących składowych, ocenianych w niniejszej skali:

- nasilenie objawów AR
- nasilenie objawów AR i zużycie leków przeciwalergicznych

- nasilenie objawów zapalenia spojówek
- oraz nasilenie objawów zapalenia spojówek i zużycie leków przeciwalergiczych.

3. Dni wolne od objawów

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Dni wolne od objawów: ACARIZAX® vs PLC (Okubo 2016)

Badanie	Interwencja	N	Szacowane prawdopodobieństwo* (%)	OR (95%CI), p-value
Okubo 2016	ACARIZAX®	281	33,9	1,46 (1,02;2,10), p=0,041
	PLC	285	26,0	

*Pacjenci, u których podczas co najmniej jednego dnia terapii nie odnotowano wystąpienia objawów choroby lub ciężkich objawów choroby

Obliczony przez autorów badania Okubo 2016 iloraz szans dla analizowanego punktu końcowego wynosił 1,46 (95% CI: 1,02;2,10). Szansa wystąpienia dnia wolnego od objawów w grupie leczonej produktem ACARIZAX® jest 1,46 razy wyższa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie placebo. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych ACARIZAX® (p=0,041).

4. Dni z ciężkimi objawami choroby

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Dni z ciężkimi objawami choroby: ACARIZAX® vs PLC (Okubo 2016)

Badanie	Interwencja	N	Szacowane prawdopodobieństwo (%)	OR (95%CI), p-value
Okubo 2016	ACARIZAX®	281	75,3	1,52 (1,04;2,20), p=0,029
	PLC	285	66,8	

Iloraz szans obliczony dla analizowanego punktu końcowego wynosił 1,52 (95% CI: 1,04;2,20). Uzyskany wynik nie jest znamieny statystycznie.

WYNIKI DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa produktu Acarizax przedstawiono poniżej.

Tabela 13 Wyniki dotyczące bezpieczeństwa: ACARIZAX® vs PLC (Okubo 2016)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	NNH (95% CI)
Utrata pacjentów z badania					
Ogółem	ACARIZAX®	314	33 (10,5) [^]	0,98 (0,59; 1,63) 0,95	-
	PLC	319	34 (10,6) [^]		
Z powodu zdarzeń niepożądanych	ACARIZAX®	314	5 (1,6) [^]	0,56 (0,18; 1,68) 0,30	-
	PLC	319	9 (2,82) [^]		

Z powodu braku skuteczności terapii	ACARIZAX®	314	0 (0) [^]	0,14 (0,003; 6,93) 0,32	
	PLC	319	1 (0,31) [^]		
Ciężkie zdarzenia niepożądane					
Ogółem	ACARIZAX®	314	5 (1,6)	1,70 (0,40; 7,19) 0,47	-
	PLC	319	3 (0,9)		
Zdarzenia niepożądane					
Ogółem	ACARIZAX®	314	284 (90,4)	2,33 (1,46; 3,71) <0,001	10 (7; 22)
	PLC	319	256 (80,3)		
Stopień umiarkowany	ACARIZAX®	314	30 (9,6)	1,30 (0,74; 2,28) P=0,36	-
	PLC	319	24 (7,5)		
Stopień poważny	ACARIZAX®	314	-	-	-
	PLC	319	-		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem					
Ogółem	ACARIZAX®	314	200 (63,7)	8,61 (5,93; 12,19) <0,001	3 (2; 3)
	PLC	319	54 (16,9)		
Stopień umiarkowany	ACARIZAX®	314	9 (2,9)	3,11 (0,83; 11,59) 0,09	-
	PLC	319	3 (0,9)		
Stopień poważny	ACARIZAX®	314	-	-	-
	PLC	319	-		
Istotne zdarzenia niepożądane					
Reakcja anafilaktyczna	ACARIZAX®	314	-	-	-
	PLC	319	1 (0,3)		
Asthma	ACARIZAX®	314	2 (0,6)	0,68 (0,11; 4,07) 0,67	-
	PLC	319	3 (0,9)		
Zdarzenia niepożądane prowadzące do utraty z leczenia*					
Ogółem	ACARIZAX®	314	5 (1,6)	0,56 (0,18; 1,68) 0,30	-
	PLC	319	9 (2,8)		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem prowadzące do utraty pacjentów z badania					

Ogółem	ACARIZAX®	314	14 (4,5)	2,93 (1,04; 8,24) 0,04	35 (19; 431)
	PLC	319	5 (1,6)		

*Włączając ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania : leczenia: 1 pacjent w grupie Acarizax oraz 1 pts w grupie PLC

^ Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród pacjentów leczonych produktem Acarizax® odnotowano niższą niż w grupie placebo częstość występowania utraty pacjentów z badania ogółem, utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, jak również z powodu braku skuteczności leczenia. Obliczone ilorazy szans nie są istotne statystycznie.

Pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Wśród pacjentów leczonych Acarizax® obserwowano wyższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie. Niemniej jednak, należy zaznaczyć, iż większość zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem miała łagodny charakter. Nie obserwowano przypadków występowania powyższych zdarzeń niepożądanych w stopniu poważnym. Obliczone ilorazy szans występowania zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu umiarkowanym nie wykazują istotności statystycznej.

Wśród pacjentów leczonych Acarizax® nie obserwowano przypadków występowania reakcji anafilaktycznych.

Pomiędzy porównywanymi interwencjami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z leczenia.

Podsumowując, Acarizax jest wysoce skuteczną oraz bezpieczną opcją terapeutyczną stosowaną w leczeniu pacjentów w wieku 12-64 lat, z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa wywołanym alergenami roztoczy kurzu domowego.



Ocena wiarygodności badania Okubo 2016

Tabela 14. Ocena wiarygodności badania Okubo 2016

Źródło błędu systematycznego	Ryzyko błędu	Uzasadnienie
błąd selekcji (<i>selection bias</i>)		
reguła alokacji (random sequence generation)	niejasne	zastosowanie metody losowej (randomizacja w stosunku 1:1:1)
utajnienie reguły alokacji (allocation concealment)	niejasne	brak opisu <i>allocation concealment</i>
błąd przeprowadzenia badania (<i>performance bias</i>)		
zaślepienie uczestników badania i personelu	niskie	podwójne zaślepienie. Placebo w postaci tabletki o takim samym wyglądzie, zapachu i smaku jak interwencja aktywna
błąd detekcji (<i>detection bias</i>)		
zaślepienie oceniających wyniki	niejasne	brak opisu
błąd utraty (<i>attrition bias</i>)		
utrata pacjentów/brak danych	niskie	szczegółowy opis, z podaniem przyczyn wykluczenia
błąd raportowania (<i>reporting bias</i>)		
wybiórczość raportowania	niskie	Punkty końcowe wskazane w metodyce (publikacja) zostały zaraportowane w dalszej części publikacji
inne		
inne czynniki	niskie	brak
Ogólne ryzyko błędu systematycznego: NISKIE		

Uwaga AOTMiT II.1a):

II. w ramach analizy ekonomicznej:

- I. W analizie wrażliwości pominięto istotne parametry modelu: nie testowano scenariusza uwzględniającego 3 letni czas trwania immunoterapii podawanej podskórnie, scenariusza uwzględniającego niższe koszty związane z dojazdem do poradni alergologicznej oraz nie przewidziano wariantu obliczenia wysokości dopłaty świadczeniobiorcy i NFZ przy uwzględnieniu, iż opakowanie leku Acarizax zawiera 30 tabletek leku, co pokrywa zapotrzebowanie miesięcznej terapii. Tym samym należy uznać, iż nie jest spełniony wymóg, o którym mowa w § 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia, tj. analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5.

Odpowiedź INAR:

Zgodnie z pracą Jutel 2005⁶ czas stosowania AIT nie powinien być krótszy niż 3 lata, ponieważ uważa się, że jest to minimalny okres niezbędny do utrwalenia skutecznej tolerancji antygeny, utrzymującej się po zaprzestaniu AIT, jednakże dla większości chorych optymalny czas stosowania AIT powinien wynosić co najmniej 5 lat. Ponadto zgodnie z zasadami immunoterapii swoistej⁷ decyzję o kontynuacji lub zaprzestaniu SCIT należy podjąć dopiero po upływie 3-5 lat stosowania, gdyż krótszy czas stosowania wiąże się z krótszym okresem bezobjawowym. W zakresie immunoterapii podjęzykowej należy stosować schemat zalecany przez producenta⁷.

Dodatkowo na forum ekspertów⁸ prof. B. Samoliński w odpowiedzi na pytanie 12 dotyczące możliwości kontynuacji AIT dłużej niż 5 lat, u pacjenta skutecznie leczonego immunoterapią na roztocze, stwierdza:

Prof. B. Samoliński: Nie widzę powodu, dla którego mielibyśmy przerwać odczulanie. Oczywiście jest taka grupa pacjentów, którzy się tego leczenia domagają. Uważają, że im to na tyle pomogło, że przerwanie byłoby dla nich pewnym ryzykiem nawrotu dolegliwości. Zdarza się też, że pacjent wraca do nas po pewnym czasie i ponownie podejmujemy immunoterapie, bo przestał istnieć efekt, który uzyskaliśmy w pierwszym okresie. Osobiscie uważam, że nie ma przeciwwskazań do wydłużania immunoterapii. Powiedziałbym więcej, sam bym rekomendował pacjentowi, żeby przedłużyć mu swoistą immunoterapie, zwłaszcza, gdy postać alergii była wielonarządowa, np. astma oskrzelowa z ciężkim katarem alergicznym. Jeśli pacjent miał bardzo dobry efekt leczenia, uważam że lepiej takiemu pacjentowi przedłużyć immunoterapie – jest to tańsze i bezpieczniejsze dla niego – niż gdyby miały wrócić objawy astmy. To jest oczywiście moje stanowisko.

Prof. K. Buczyłko: Wszystkie ulotki mówią, odczulac od 3 do 5 lat. Co z naszą odpowiedzialnością prawną?

Prof. B. Samoliński: To jest minimalny okres 3 - 5 lat, a nie okres zalecany. W związku z tym ja bym się nie obawiał odpowiedzialności prawnej. To nie jest ograniczenie, że możemy odczulać do 5 lat. To jest stwierdzenie, że nie powinniśmy odczulać krócej niż 3 lata.

Analogiczne zalecenia prezentuje dr med. Justyna Kościuch (specjalista alergolog): „Obecnie uznaje się, że odczulanie powinno trwać nie krócej niż 3 lata, zaleca się jednak okres 5 lat z uwagi na większą i dłużej trwającą skuteczność”⁹.

W oparciu o powyższe informacje w analizie podstawowej zasadane jest uwzględnienie minimum 5-letniego okresu leczenia SCIT, niemniej jednak zgodnie z prośbą Agencji (AOTMiT) w ramach niniejszego uzupełnienia przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przy założeniu „teoretycznego” wariantu z 3-letnim okresem stosowania SCIT.

⁶ Jutel M, Kowalski M, Kruszewski M, Rogala B, Bręborowicz A. Standardy w alergologii. Swoista immunoterapia alergenowa. *Przeegl Alergol* 2005;2:43-49

⁷ Rogala B. Zasady immunoterapii swoistej. W: (red.) Szczeklik A. *Interna Szczeklika-podręcznik chorób wewnętrznych*. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013

⁸ Forum dyskusyjne „Immunoterapia alergenowa – trudne pytania” (VIII Ogólnopolskie Sympozjum „Immunoterapia Alergenowa”) opracowanie J. Nizior-Mągsior; *Alergologia współczesna* 1 (25); 8-14; 2010

⁹ Centrum Medyczne Panorama sp. z o.o.; Dr med. Justyna Kościuch, specjalista alergolog; <http://cmpanorama.pl/alergie-mozna-wyleczyc/> [data dostępu 22-05-2017]

Table 15. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ACARIZAX® vs Novo-Helisen Depot – wariant z 3-letnim okresem stosowania SCIT

Wariant	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ + pacjent		
	ACARIZAX®	Novo-Helisen Depot	Koszt inkrementalny [PLN]	ACARIZAX®	Novo-Helisen Depot	Koszt inkrementalny [PLN]
Wyniki bez RSS						
Analiza podstawowa	██████	7 269,77	██████	██████	13 586,21	██████
3-letnim okresem stosowania SCIT	██████	4 755,41	██████	██████	8 951,72	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Uwaga AOTMiT II.1b):

II. w ramach analizy ekonomicznej:

1. W analizie wrażliwości pominięto istotne parametry modelu: nie testowano scenariusza uwzględniającego 3 letni czas trwania immunoterapii podawanej podskórną, scenariusza uwzględniającego niższe koszty związane z dojazdem do poradni alergologicznej oraz nie przewidziano wariantu obliczenia wysokości dopłaty świadczeniobiorcy i NFZ przy uwzględnieniu, iż opakowanie leku Acarizax zawiera 30 tabletek leku, co pokrywa zapotrzebowanie miesięcznej terapii. Tym samym należy uznać, iż nie jest spełniony wymóg, o którym mowa w § 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia, tj. analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5.

Odpowiedź INAR:

Analogicznie, jak w publikacji Rønborg 2016¹⁰ w ramach analizy CMA uwzględniono koszty z perspektywy pacjenta związane z dojazdem do poradni alergologicznej bazując na raporcie organizacji pacjenckich Kotarba-Kańczugowska 2014¹¹ oraz średni koszt za 1 km w oparciu o stawkę za 1km przebiegu pojazdu w 2016 roku na poziomie 0,8358 PLN¹².

W ramach szerokiego wyszukiwania (tzw. *google search*) danych do modelu nie zidentyfikowano alternatywnych parametrów dla kosztów transportu, niemniej jednak zgodnie z prośbą Agencji poniżej przedstawiono wyniki CMA (perspektywa wspólna, gdyż rozpatrywany parametr nie wpływa na wyniki z perspektywy NFZ) przy uwzględnieniu odpowiednio skrajnych wartości dotyczących odległości od miejsca zamieszkania do specjalisty: minimalnej – 5 km od ośrodka oraz maksymalnej – 100 km od ośrodka.

¹⁰ Rønborg S., Claus R. Johnsen, Sune Theilgaard, Anders Winther, Julie Hahn-Pedersen, Jakob Nørgaard Andreasen & Jens Olsen (2016): Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark, *Journal of Medical Economics*, DOI: 10.3111/13696998.2016.1158718

¹¹ Kotarba-Kańczugowska M. et al., JA PACJENT! Perspektywa Organizacji Pacjenckich na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce RAPORT; Warszawa 2014

¹² Stawka za 1 km przebiegu pojazdu – 2016; <http://poradnik.wfirma.pl/-stawka-za-1-km-przebiegu-pojazdu> [data dostępu 09-12-2016]

Table 16. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ACARIZAX® vs Novo-Helisen Depot – wariant z minimalnym oraz maksymalnym kosztem transportu z perspektywy pacjenta

Wariant	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ + pacjent		
	ACARIZAX®	Novo-Helisen Depot	Koszt inkrementalny [PLN]	ACARIZAX®	Novo-Helisen Depot	Koszt inkrementalny [PLN]
Wyniki bez RSS						
Analiza podstawowa	[REDACTED]	7 269,77	[REDACTED]	[REDACTED]	13 586,21	[REDACTED]
Minimalny koszt transportu pacjenta	[REDACTED]	7 269,77	[REDACTED]	[REDACTED]	8 106,73	[REDACTED]
Maksymalny koszt transportu pacjenta	[REDACTED]	7 269,77	[REDACTED]	[REDACTED]	22 979,61	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Uwaga AOTMiT II.1c):

II. w ramach analizy ekonomicznej:

1. W analizie wrażliwości pominięto istotne parametry modelu: nie testowano scenariusza uwzględniającego 3 letni czas trwania immunoterapii podawanej podskórnie, scenariusza uwzględniającego niższe koszty związane z dojazdem do poradni alergologicznej oraz nie przewidziano wariantu obliczenia wysokości dopłaty świadczeniobiorcy i NFZ przy uwzględnieniu, iż opakowanie leku Acarizax zawiera 30 tabletek leku, co pokrywa zapotrzebowanie miesięcznej terapii. Tym samym należy uznać, iż nie jest spełniony wymóg, o którym mowa w § 5 ust. 2 pkt 1 **Rozporządzenia**, tj. analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5.

Odpowiedź INAR:

Zgodnie z dotychczasowym podejściem Ministerstwa Zdrowia (MZ)¹³ do refundacji AIT w HDM w obliczeniach uwzględniono równoważność poszczególnych opakowań leków: 1 opakowanie ACARIZAX® = 1 opakowanie Novo-Helisen Depot = 1 opakowanie Phostal.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹³ <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>

██████████	+	+	+	+	+	+	+
██████████	-	-	-	-	-	-	-
██████████	-	-	-	-	-	-	-

██████████	-	-	-	-	-	-	-
██████████	-		-	-	-	-	
██████████	-		-	-	-	-	
██████████	-		-	-	-	-	

██████████

██████████

██████████

██████████

-	-	+	+	-	+	+
██████████	-	-	-	-	-	-
██████████	-	-	-	-	-	-
██████████	-	-	-	-	-	-
██████████	-	-	-	-	-	-
██████████	-	-	-	-	-	-
██████████	-	-	-	-	-	-



█	█	█	+	█	█	+
	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

Uwaga AOTMiT II.2 a):

- Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). Nie uzasadniono przyjętych odsetków dla compliance oraz założenia, iż 90% pacjentów kontynuuje SCIT przez 5 lat.

Odpowiedź INAR:

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 80% dla produktu ACARIZAX® zgodnie z pracą Rønberg 2016¹⁰, stąd w celu oszacowania wpływu zmiany powyższego parametru na wyniki analizy CMA uwzględniono alternatywne wartości poziomu przestrzegania zalecanego dawkowania.

W przypadku SCIT (produkty Novo-Helisen Depot oraz Phostal) każdorazowe podawanie odbywa się w ramach wizyty ambulatoryjnej – lekarz prowadzący dostosowuje i ustala optymalną dawkę – stąd brak możliwości niewłaściwego i/lub ograniczonego podania szczepionki, co przekłada się na 100% poziom *compliance* (zatem nie analizowano zmniejszonego zużycia SCIT)

Należy zauważyć, iż powyższe założenie jest podejściem wysoce konserwatywnym, gdyż ogranicza potencjalne dodatkowe koszty związane z czasowym przerwaniem leczenia (np. konieczność ponownego zakupu opakowania początkowego oraz cotygodniowe dostosowywanie dawki do optymalnej):

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Novo-Helisen Depot w przypadku przekroczenie zaleconego terminu wstrzyknięcia (w trakcie leczenia podtrzymującego):

- do 2 tygodni – ze względów bezpieczeństwa można kontynuować najwyżej połowę ostatnio podanej dawki
- ponad 2 tygodnie – można podać najwyżej 5% ostatniej dawki, co w praktyce oznacza konieczność zakupu przez pacjenta opakowania początkowego i cotygodniowe dochodzenie do optymalnej dawki SCIT

Analogiczne zalecenia dotyczące leczenia podtrzymującego znajdują się w charakterystyce produktu Phostal:

- Przerwa w leczeniu od ostatniego wstrzyknięcia do 6 tygodni – można kontynuować leczenie ostatnią dawką (o tym samym stężeniu)
- Przerwa w leczeniu od ostatniego wstrzyknięcia powyżej 6 tygodni – ponownie rozpocząć leczenie początkowe od 0,1ml z fiołki 1 IR/ml (lub 1 IC/ml), aż do osiągnięcia maksymalnej dawki tolerowanej. Następnie należy kontynuować leczenie podtrzymujące.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji w uaktualnionym modelu CMA umożliwiono zmianę poziomu *compliance* dla SCIT zakładając tym samym, iż pacjent, u którego nastąpiło przekroczenie zaleconego terminu



wstrzyknięcia o ponad 2 tygodnie (*non-compliant*) będzie zobligowany do zakupu nowego opakowania początkowego i ponownego leczenia początkowego (ustalenie optymalnej dawki).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki CMA przy założeniu (identycznego, jak dla produktu ACARIZAX®) poziomu *compliance* (80%) dla SCIT.

Tabela 19. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla 5-letniego horyzontu czasowego dla ACARIZAX® vs Novo-Helisen Depot – wariant z uwzględnieniem 80% poziomu *compliance* dla SCIT

Wariant	Perspektywa NFZ			Perspektywa NFZ + pacjent		
	ACARIZAX®	Novo-Helisen Depot	Koszt inkrementalny [PLN]	ACARIZAX®	Novo-Helisen Depot	Koszt inkrementalny [PLN]
Wariant analizy bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka (RSS)						
Analiza podstawowa	██████	7 269,77	██████	██████	13 586,21	██████
80% <i>compliance</i> dla SCIT	██████	7 996,92	██████	██████	14 862,76	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Uwaga AOTMiT II.2 b):

- Analiza wrażliwości nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia). Nie uzasadniono przyjętych odsetków dla *compliance* oraz założenia, iż 90% pacjentów kontynuuje SCIT przez 5 lat.

Odpowiedź INAR:

Zgodnie z przyjętą techniką analityczną (analiza minimalizacji kosztów, CMA) stworzono prosty model ekonomiczny pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. W modelu uwzględniono jedynie koszty różniące (koszty rozważanych technologii medycznych, koszt wizyt ambulatoryjnych, koszt transportu oraz koszt utraconej produktywności).

W analizie zdecydowano się na porównanie kosztów terapii „idealnej” grupy pacjentów stosujących AIT zgodnie z zalecanym okresem leczenia, stąd przyjęto konserwatywnie, że 100% pacjentów kontynuuje leczenie produktem ACARIZAX® przez pełne 3 lata, oraz 100% przez pełne 5 lat SCIT.

W celu oszacowania wpływu zmiany rozpatrywanego parametru na wyniki analizy CMA uwzględniono alternatywną wartość 90% dla SCIT wskazującą, że część chorych rezygnuje z odczulania po minimalnym 3-letnim okresie leczenia. Równocześnie nie rozważano zmiany w zakresie efektu terapeutycznego przyjmując, że utrzymuje się on u pacjentów po rezygnacji, co jest podejściem wysoce konserwatywnym zwiększającym łączny efekt SCIT przy braku uwzględnienia dodatkowych kosztów leczenia.



Uwaga AOTMiT II.3:

3. Ze względu na fakt, iż zdaniem Agencji analizę minimalizacji kosztów i analizę kosztów-użyteczności przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej należy traktować jako równoważne warianty podstawowe, przedstawione dla różnych komparatorów, analiza podstawowa dla porównania z leczeniem objawowym (analiza kosztów-użyteczności) nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia)

Odpowiedź INAR:

W ramach wariantu dodatkowego w celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania zastosowania leczenia produktu ACARIZAX® (SLIT) zamiast komparatora (leczenie objawowe; ST) w populacji docelowej przeprowadzono analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania w leczeniu produktu ACARIZAX® (SLIT) zamiast komparatora (leczenie objawowe; ST).

Wykorzystano dwa modele CUA dostarczone przez wnioskodawcę (arkusz kalkulacyjny Microsoft® Office Excel®: MT-04 AA DECISION_TREE_MODEL_POLAND_FINAL.xlsxsm oraz MT-06 AA DECISION_TREE_MODEL_POLAND_FINAL.xlsxsm) pozwalające oszacować koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY) w przypadku zastosowania w leczeniu produktu ACARIZAX® (SLIT) zamiast komparatora (leczenie objawowe; ST).

Struktura modelu CUA została oparta na badaniach MITRA (MT-04) oraz MERIT (MT-06) odpowiednio dla populacji chorych z AR+AA oraz AR (bez AA) i jest tożsama dla rozpatrywanych w niniejszym raporcie subpopulacji chorych z populacji docelowej. Pacjenci poddawani immunoterapii stosują ACARIZAX® przez 3 lata po czym w okresie kolejnych dwóch lat otrzymują jedynie leczenie objawowe (ST), zaś w grupie komparatora chorzy otrzymują przez cały okres tylko leczenie objawowe (ST). Szczegółowy opis modelu przedstawiono w pracy Hahn-Pedersen 2016¹⁴ (Niemcy) oraz Mazalova 2016¹⁵ (Czechy) i Babela 2016¹⁶ (Słowacja).

W oparciu o powyższe informacje należy zauważyć, iż analizę koszty-użyteczność (CUA) przedstawiono, jako dodatkowy wariant analizy ekonomicznej, stąd nie obliczano tzw. cen progowych, niemniej jednak z uwagi na prośbę Agencji w załączonej zaktualizowanej analizie CMA przedstawiono wyznaczone zgodnie z dostosowanymi modelami (patrz *Dodatkowe uwagi/sugestie AOTMiT 2*) ceny zbytu netto produktu ACARIZAX® przy których współczynnik ICUR jest równy wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: 130 002 PLN/QALY.

¹⁴ Hahn-Pedersen J., M. Worm, W. Green, J. Nørgaard Andreassen, M. Taylor, Cost utility analysis of the SQ® HDM SLIT-tablet in house dust mite allergic asthma patients in a German setting; Clin Transl Allergy (2016) 6:35 DOI 10.1186/s13601-016-0127-6

¹⁵ Mazalova M., Babela R., Hahn-Pedersen J., Dolezal T., Cost-Effectiveness Analysis of SQ® HDM SLIT-Tablet For House Dust Mite Respirator y Allergic Disease In Czech Republic; Value In Health 19 (2016) A554

¹⁶ Babela R., Hahn-Pedersen J., Pruzinec P., Uraz V., Cost-Effectiveness Evaluation of ACARIZAX® In Patients with House Dust Mites Induced Allergic Asthma And Allergic Rhinitis In Slovakia; Value In Health 19 (2016) A554-A555

Uwaga AOTMiT II.4:

4. Dokument elektroniczny analizy ekonomicznej nie daje możliwości powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1 – 4 i ust. 6 (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia). W modelu nie ma możliwości powtórzenia obliczeń, na podstawie których oszacowano wartości cen progowych. Koszty w modelu analizy kosztów użyteczności zostały podane w obcej walucie. Brak jest możliwości odtworzenia sposobu obliczeń zużycia zasobów w modelu CUA.

Odpowiedź INAR:

Wykorzystano w ramach wariantu dodatkowego dwa modele CUA dostarczone przez wnioskodawcę skonstruowano w programie Microsoft® Office Excel® (MT-04 AA DECISION_TREE_MODEL_POLAND_FINAL.xlsm oraz MT-04 AA DECISION_TREE_MODEL_POLAND_FINAL.xlsm), stąd istnieje możliwość modyfikacji dowolnego parametru i tym samym powtórzenia wszystkich oszacowań (m.in. cen progowych).

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca dostarczył własne model korporacyjne dostosowane do rynku europejskiego wszelkie koszty zostały podane w euro (EUR), niemniej jednak dostosowanie do warunków Polskich pozwala na automatyczne uzyskanie wyników w walucie polskiej (PLN).

Zalecane dawkowanie (zużycie zasobów) rozpatrywanych w modelu produktów (ACARIZAX® oraz leków dodatkowych wykorzystywanych w leczeniu objawowym) przyjęto zgodnie z badaniami MITRA (MT-04) oraz MERIT (MT-06) – szczegółowe wartości są przedstawione zarówno w dokumencie papierowym, jak i modelach CUA w postaci elektronicznej. Należy zauważyć, iż modele zostały bezpośrednio oparte na wynikach badań RCT, stąd „ręczna” zmiana (bez wiedzy w zakresie powiązań poszczególnych komórek w arkuszach) w plikach MS Excel parametrów dotyczących efektywności klinicznej oraz zużycia zasobów może doprowadzić do błędów w obliczeniach i tym samym powodować uzyskanie „niewiarygodnych wyników”.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji (patrz *Dodatkowe uwagi/sugestie AOTMiT 2*) zaimplementowano zgłoszone uwagi do modeli CUA i równocześnie uaktualniono (m.in. o nowe Obwieszczenie MZ) całość analizy ekonomicznej.

Uwaga AOTMiT III.1:

III. w ramach analizy wpływu na budżet:

1. W oszacowaniach rocznej liczebności populacji nie uwzględniono pacjentów niestosujących immunoterapii, którzy stanowią podstawową populację docelową. Tym samym należy stwierdzić, iż analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).

Odpowiedź INAR:

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) ACARIZAX® populację pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana stanowią osoby dorosłe w wieku 18-65 lat z:



- alergicznym nieżytem nosa o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztocami kurzu domowego (HDM; ang. house dust mite), utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy,
- astmą oskrzelową, wywołaną alergią na kurz domowy, niekontrolowaną za pomocą wziewnych kortykosteroidów z towarzyszącym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez roztocza kurzu domowego (przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie ocenić stan zaawansowania astmy u pacjenta),

u których rozpoznanie zostało postawione na podstawie wywiadu klinicznego oraz dodatniego testu alergicznego na roztocza kurzu domowego (punktowe testy skórne i/lub swoiste immunoglobuliny IgE).

W oparciu o zapisy ChPL ACARIZAX® subpopulacja pacjentów z astmą oskrzelową i współwystępującym umiarkowanym do ciężkiego alergicznym nieżytem nosa (ANN) wywołanym przez roztocza kurzu domowego zawiera się w grupie osób z ANN o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, wywołanym roztoczym kurzu domowego, utrzymującym się pomimo stosowania leków łagodzących objawy.

W ramach analizy wpływu na budżet (BIA) przedstawiono dokładne oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów dotychczas nie leczonych AIT. W tabeli poniżej przedstawiono krok po kroku oszacowanie liczebności populacji docelowej (w oparciu o przedłożoną analizę BIA).

Tabela 20. Oszacowanie liczebności populacji docelowej w oparciu o dane epidemiologiczne – analiza BIA

Liczebność populacji osób:		Wartość	Źródło / obliczenia
1	w wieku 18 – 65 lat	25 356 736	GUS
2	w wieku 18 – 65 lat z CANN	3 854 224	=15,2% x (1); Samoliński 2009 (ECAP)
3	w wieku 18 – 65 lat z CANN podejmujący aktywne leczenie	1 156 267	=30% x (2); Rapiejko 2014 (ECAP)
4	w wieku 18 – 65 lat z postacią przewlekłą CANN podejmujący aktywne leczenie	535 352	=46,3% x (3); Canonica 2007
5	w wieku 18 – 65 lat z postacią przewlekłą CANN o umiarkowanym do ciężkiego charakterze podejmujący aktywne leczenie	395 625	=73,9% x (4); Canonica 2007
6	w wieku 18 – 65 lat z postacią przewlekłą CANN o umiarkowanym do ciężkiego charakterze podejmujący aktywne leczenie podejmujący immunoterapię	25 716*	=6,5% x (5); Emeryk 2016 (ECAP)
7	w wieku 18 – 65 lat z postacią przewlekłą CANN o umiarkowanym do ciężkiego charakterze podejmujący aktywne leczenie podejmujący immunoterapię – nowi pacjenci rozpoczynający AIT w danym roku	5 815**	W oparciu o dane NFZ (liczba pacjentów stosujących refundowane SCIT) oraz dane IMS (AIT nierefundowane) dla roku 2015

* Oszacowanie uwzględnia zarówno pacjentów „nowych” (tj. rozpoczynających terapię w danym roku), jak i pacjentów kontynuujących immunoterapię rozpoczętą we wcześniejszych latach (np. 2-5 lat wcześniej)

** Oszacowanie uwzględnia tylko nowo rozpoczynających odczulanie

Analogiczne dane zostały zaprezentowane przez NFZ oraz wnioskodawcę (patrz rysunek poniżej).





Uwaga AOTMiT III.2:

2. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź INAR:

W dokumencie „papierowym” BIA w rozdziale 1.8.1.1. *Perspektywa płatnika publicznego (budżet NFZ) w Tabeli 25. Wpływ refundacji preparatu ACARIZAX® na budżet NFZ – bez uwzględnienia RSS* przedstawiono aktualne roczne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stąd uwaga Agencji wydaje się być bezpodstawna.

Uwaga AOTMiT III.3:

3. Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1 – 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia). Nie ma możliwości powtórzenia obliczeń dotyczących kosztów leczenia pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie odczulające przed wrześniem 2017 r.



Odpowiedź INAR:

W dokumencie „papierowym” BIA w rozdziale 1.5.7. *Koszty leczenia pacjentów kontynuujących terapie rozpoczętą w okresie wrzesień 2014 – sierpień 2017* oraz dostarczonym kalkulatorze *ACARIZAX.xlsm* zaprezentowano szczegółowe wyjaśnienie sposobu obliczenia wskazanej kategorii kosztów.

Zgodnie z prośbą Agencji w ramach niniejszego uzupełnienia dostarczono zaktualizowany model CMA (plik *ACARIZAX_Min_MoH.xlsm*) zawierający model BIA w którym wprowadzono informacje dodatkowe dotyczące sposobu kalkulacji rozważanej kategorii kosztów (patrz arkusz: *BIA_Market share*).

Z uwagi na brak różnic w zakresie cen/kosztów refundowanych SCIT pomiędzy Obwieszczeniem MZ z 23 lutego 2017 oraz 26 kwietnia 2017 wyniki analizy BIA pozostają nadal aktualne.

Uwaga AOTMiT IV:

IV. w ramach analizy racjonalizacyjnej:

1. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt. 1, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami. (§ 7 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).

Odpowiedź INAR:

Autorzy analizy racjonalizacyjnej po ponownym zweryfikowaniu dokumentu elektronicznego (plik MS Excel: *AR_ACARIZAX_20170301.xlsx*) nie zidentyfikowali wykazanych przez Agencję problemów z modyfikacją dowolnej wartości oraz dowolnego powiązania pomiędzy tymi wartościami, tym samym uwaga Agencji wydaje się być niezasadna.

Dodatkowe uwagi/sugestie AOTMiT 1:

Ponadto zwracam się z prośbą o udostępnienie wszystkich publikacji wykorzystanych w analizach, w tym publikacji Kotarba-Kończugowska 2014.

Odpowiedź INAR:

Wnioskodawca przedłożył komplet dokumentów, w szczególności w zakresie wykorzystanej literatury w raporcie HTA. Ponadto w każdej z przedłożonych Agencji analiz znajduje się rozdział „Piśmiennictwo” w którym w sposób jednoznaczny (i tym samym umożliwiający prosta identyfikację) opisano wykorzystane w analizach publikacje.

Niemniej jednak wraz z niniejszym uzupełnieniem przekazane zostaną Agencji ponownie wszystkie wykorzystane w raporcie HTA publikacje.



Dodatkowe uwagi/sugestie AOTMiT 2:

Proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych modeli dla analizy ekonomicznej tak, aby zaktualizowane wersje analiz przekazane w wersji papierowej były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych. Proszę również o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ.

Odpowiedź INAR:

Zgodnie z prośbą Agencji w ramach niniejszego uzupełnienia dostarczono zaktualizowaną analizę ekonomiczną (m.in. dostosowano do nowego Obwieszczenia Ministra Zdrowia) wraz z modelami farmakoekonomicznymi (pliki MS Excel):

- *CMA_CUA_ACARIZAX_01062017.pdf* – dokument tekstowy (tzw. wersja „papierowa”)
- *ACARIZAX_Min_MoH.xlsm* – model CMA
- *MT-04_AA_Min_MoH.xlsm* oraz *MT-06_AA_Min_MoH.xlsm* – modele CUA

Dodatkowe uwagi/sugestie AOTMiT 3:

Jednocześnie w związku z faktem, iż od dnia 16 lutego 2017 r. szczepionka Phostal, zgodnie z informacją dostępną na stronie producenta leku, jest dostępna w sprzedaży, w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet należy uwzględnić koszty powyższego leku. Ponadto zwracam się z prośbą o uzasadnienie przyjęcia w analizie wpływu na budżet założenia o braku przejęcia rynku leku Purethal.

Odpowiedź INAR:

Autorzy analizy problemu decyzyjnego mając na uwadze specyfikę problemu zdrowotnego, praktykę kliniczną i standardy postępowania terapeutycznego, wskazania do stosowania leku, jego charakterystykę oraz stan finansowania ze środków publicznych w Polsce i dostępność na rynku, jako właściwy komparator do analiz farmakoekonomicznych dla ocenianej interwencji ACARIZAX® uznano Novo-Helisen Depot® (komparator główny) oraz leczenie objawowe (jako komparator „dodatkowy”).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.:

- wykaz świadczeń gwarantowanych;
- analiza rynku sprzedaży leków;
- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi;;
- rejestry.

W oparciu o najbardziej aktualne dane sprzedażowe DGL NFZ (za okres sierpień 2016 – styczeń 2017 roku) brak w sprzedaży produktu Phostal (tj. 0,00 zrefundowanych opakowań początkowych EAN: 5909990820313 i tylko 5 zrefundowanych opakowań w lutym 2017 roku), stąd immunoterapia alergenowa za pomocą produktu Phostal nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej. W lutym 2017 roku analiza ekonomiczna została zakończona i przedłożona do Ministerstwa Zdrowia, stąd na dzień złożenia wniosku brak jakichkolwiek informacji dotyczących sprzedaży produktu Phostal. Produkcja Phostal została przerwana w grudniu 2015 roku i wszyscy specjaliści



zostali poinformowani o dalszej niedostępności tego leku na rynku lokalnym, co spowodowało przejście na Novo-Helisen Depot, który stał się **jedynym dostępnym, refundowanym AIT w HDM**. Wnioskodawca otrzymał wiele sygnałów/opinii od środowiska medycznego (lekarzy specjalistów) stwierdzających, iż z uwagi na wcześniejsze problemy z dostępem do szczepionki nie zamierzają oni zalecać pacjentom rozpoczynania leczenia produktem Phostal (potwierdzają to dane sprzedażowe). Dodatkowo wnioskodawca zwraca uwagę, iż aktualnie nie wiadomo jak wygląda dostępność do preparatów Phostal na HDM na rynku Polskim, gdyż na rynku słowackim i czeskim do kwietnia 2017 roku nie stwierdzono występowania w sprzedaży opakowań rozważanego SCIT (dane IMS). Ponadto wydaje się wysoce prawdopodobne, iż dotychczasowe długotrwałe problemy z dostępnością do szczepionki Phostal mogły w sposób **diametralny** zmienić podejście nie tylko personelu medycznego, lecz również pacjentów do rozważanej opcji terapeutycznej (np. pacjent leczony przez 2 lata z uwagi na brak produktu na rynku musiał rozpoczynać odczulanie inną szczepionką od początku, co w wielu przypadkach mogło spowodować brak chęci ze strony pacjentów do podejmowania immunoterapii).

W związku z powyższym, produkt leczniczy Phostal **nie stanowi właściwego komparatora dla ocenianej interwencji (ACARIZAX®)**.

Niemniej jednak, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji w ramach dostarczonej uaktualnionej wersji raportu ekonomicznego przeprowadzono analizę CMA dla „teoretycznego” porównania ACARIZAX® vs Phostal.

Dodatkowe uwagi/sugestie AOTMiT 4:

leku. Ponadto zwracam się z prośbą o uzasadnienie przyjęcia w analizie wpływu na budżet założenia o braku przejścia rynku leku Purethal.

Odpowiedź INAR:

Aktualnie produkt Purethal (roztocza; 50%/50%) **nie jest refundowany**, stąd pacjent zobligowany jest do zakupu po cenie rynkowej 322,20 PLN za opakowanie (=cena wykorzystana w BIA w oparciu o Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia: OSOZ.pl). Pomimo możliwości skorzystania z refundowanych szczepionek SCIT za minimalną dopłatą pacjenta (ryczałt), zgodnie z danymi IMS sprzedaż produktu Purethal utrzymywała się w okresie 08.2014 – 07.2016 na względnie stabilnym poziomie.

Wydaje się wysoce prawdopodobne, iż wykazana stabilność udziałów w rynku AIT wynika z możliwości tzw. „immunoterapii krótkotrwałej” szczepionką Purethal¹⁷ (tj. po leczeniu początkowym, podaje się tylko 6 dawek podtrzymujących co tydzień przez 5 tygodni), stąd pacjenci pomimo konieczności poniesienia znacznie wyższych (niż w przypadku refundowanych SCIT) nakładów finansowych na zakup szczepionki Purethal decyduje się na rozpoczęcie odczulania.

W oparciu o powyższe informacje w ramach analizy BIA **nie zakładano** przejścia rynku leku Purethal, przyjmując tym samym stały odsetek chorych z populacji docelowej wybierających wspomnianą nier refundowaną szczepionkę.

¹⁷ Purethal roztocza 50/50%, Hal Allergy https://www.pfm.pl/indexs_lekow/lek/aiergeny/purethairoztocza5050/V01/16784 [data dostępu 29-11-2016]

Dodatkowe uwagi/sugestie AOTMiT 5:

Biorąc pod uwagę, że lek został wprowadzony na rynki innych krajów europejskich, zwracam się z uprzejmą prośbą o przekazanie informacji dotyczącej dynamiki przejęcia rynku przez Acarizax w krajach, w których lek jest refundowany.

Odpowiedź INAR:

[REDACTED]

