

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza ekonomiczna

Institut Arcana

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, maj 2015



SPIS TREŚCI

| | |
|---|----------|
| Spis Treści | 2 |
| Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy..... | 4 |
| Indeks skrótów..... | 5 |
| Streszczenie | 6 |
| 1. Analiza ekonomiczna | 8 |
| 1.1. Metodyka | 8 |
| 1.1.1. Cel analizy..... | 8 |
| 1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego | 8 |
| 1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej..... | 9 |
| 1.1.4. Perspektywa | 9 |
| 1.1.5. Horyzont czasowy..... | 9 |
| 1.1.6. Dyskontowanie | 10 |
| 1.1.7. Technika analityczna | 10 |
| 1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej | 10 |
| 1.1.7.2. Analiza wrażliwości..... | 10 |
| 1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu | 10 |
| 1.1.7.4. Walidacja konwergencji..... | 11 |
| 1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna | 11 |
| 1.2. Model decyzyjny..... | 11 |
| 1.2.1. Opis modelu..... | 11 |
| 1.3. Parametry modelu..... | 13 |
| 1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu | 13 |
| 1.3.2. Długość sezonu pylenia traw w Polsce..... | 14 |
| 1.3.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej: prawdopodobieństwa przejść | 15 |
| 1.3.3.1. Odsetki pacjentów rezygnujących z leczenia AIT..... | 15 |
| 1.3.3.2. Ryzyko wystąpienia astmy..... | 16 |
| 1.3.3.3. Ryzyko zgonu | 16 |
| 1.3.4. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów | 16 |
| 1.3.4.1. Koszt produktu Oralair® (wnioskowana technologia medyczna) | 17 |
| 1.3.4.2. Koszty refundowanych preparatów stosowanych w SCIT | 18 |
| 1.3.4.3. Koszty leczenia objawowego (kortykosteroidy donosowe oraz antyhistaminowe leki doustne)..... | 21 |
| 1.3.4.4. Koszty wizyt ambulatoryjnych | 23 |
| 1.3.4.5. Koszty leczenia astmy | 27 |
| 1.3.4.6. Koszty utraconej produktywności | 28 |
| 1.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu | 29 |
| 1.5. Metodyka przeprowadzenia analizy progowej | 30 |
| 1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji..... | 32 |
| 1.6.1. Perspektywa płatnika publicznego | 32 |
| 1.6.2. Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)..... | 33 |
| 1.7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów..... | 35 |
| 1.7.1. Analiza podstawowa | 35 |
| 1.7.1. Perspektywa płatnika publicznego | 35 |
| 1.7.1. Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)..... | 36 |
| 1.7.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza progowa | 36 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1.7.2.1. | Populacja dorosłych..... | 38 |
| 1.7.2.2. | Populacja dzieci | 42 |
| 1.7.1. | <i>Wielkokierunkowa analiza wrażliwości – scenariusze skrajne</i> | 46 |
| 1.7.2. | <i>Analiza progowa przeprowadzona zgodnie z §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [44]</i> | 47 |
| 1.7.2.1. | Analiza progowa przeprowadzona zgodnie z §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [44]: analiza wrażliwości | 49 |
| 1.8. | Przegląd analiz ekonomicznych | 51 |
| 1.9. | Ograniczenia analizy..... | 51 |
| 1.10. | Dyskusja i wnioski..... | 52 |
| 2. | Załączniki | 55 |
| 2.1. | Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych | 55 |
| 2.1.1. | <i>Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych</i> | 60 |
| 2.1.2. | <i>Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu</i> | 61 |
| 2.2. | Strategie wyszukiwania użyteczności | 63 |
| 2.2.1. | <i>Diagram wyszukiwania użyteczności</i> | 66 |
| 2.2.2. | <i>Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu</i> | 67 |
| 2.3. | Oszacowanie użyteczności stanów zdrowia w modelu Markowa | 67 |
| 2.4. | Śmiertelność w populacji ogólnej..... | 71 |
| 3. | Piśmiennictwo | 74 |
| 4. | Spis tabel | 77 |
| 5. | Spis Wykresów i diagramów | 79 |

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

| Imię i nazwisko | Funkcja | Udział |
|-----------------|------------|---|
| [REDAKTOWANE] | Analitik | Analiza ekonomiczna |
| [REDAKTOWANE] | Analitik | Przegląd systematyczny, wyszukiwanie publikacji |
| [REDAKTOWANE] | Konsultant | Współtworzenie koncepcji merytorycznej |
| [REDAKTOWANE] | Ekspert | Współtworzenie koncepcji merytorycznej |

Eksperti kliniczni

| Imię i nazwisko | Miejsce pracy/Stnowisko |
|-----------------|-------------------------|
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

Data zakończenia analizy: maj 2015 r.

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: Stallergenes Polska Sp. z o.o.

INDEKS SKRÓTÓW

| | |
|--------|--|
| AIT | Immunoterapia alergenowa |
| ANN | Alergiczny nieżyt nosa |
| AOTMIT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |
| CUR | Współczynnik Koszty-Użyteczność (ang. Cost-Utility Ratio) |
| ECAP | Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce |
| GUS | Główny Urząd Statystyczny |
| HICP | Zharmonizowane wskaźniki cen konsumpcyjnych (ang. The Harmonised Index of Consumer Prices) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment) |
| ICD-9 | Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych (ang. A international classification system for surgical, diagnostic and therapeutic procedures) |
| ICUR | Inkrementalny Współczynnik Koszty-Użyteczność (ang. Incremental Cost-Utility Ratio) |
| LYG | Zyskane Lata Życia (ang. Life Years Gained) |
| MZ | Minister Zdrowia |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| QALY | Zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality Adjusted Life Years) |
| RSS | Instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme) |
| RTSS | Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (skala oceniająca nasilenie objawów ANN) |
| RQLQ | Rhinitis Symptom Utility Index |
| SCIT | Immunoterapia podskórna (ang. Subcutaneous immunotherapy) |
| SG | Standard Gamble |
| SLIT | Immunoterapia podjęzykowa (ang. Sublingual immunotherapy) |
| SMD | Standaryzowana różnica średnich (ang. standardised mean difference) |
| SS | Symptoms score |
| VAS | Visual Analogue Scale |

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Oralair® (tabletki podjęzykowe) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (ANN), postać umiarkowana lub ciężka, z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) oraz u dorosłych, z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórno i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Stallergenes Polska Sp. z o.o.

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności finansowania z środków płatnika publicznego produktu Oralair® w porównaniu z podskórną immunoterapią swoistą (SCIT, produkty refundowane w Polsce) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (ANN), wywołanego przez alergeny pyłków traw.

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [22] porównanie pośrednie Oralair® vs SCIT z wykorzystaniem grupy wspólnej placebo wykazało brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy skutecznością interwencji i komparatora, dlatego jako wynik analizy przedstawiono różnicę pomiędzy kosztami obu technologii, tj. przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skonstruowany w programie *Excel 2007* model Markova *Cost-effectiveness Model for Oralair® in Patients with Seasonal Grass Allergic Rhinitis* [9] dostarczony przez Wnioskodawcę, który został dostosowany do warunków polskich. Model szacuje koszty i wyniki zdrowotne osobno dla dwóch wyróżnionych kohort pacjentów: dzieci i dorosłych. Charakterystyka wyjściowa obu grup odpowiada charakterystyce populacji występującej w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [22].

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy (pacjenta).

W analizie przyjęto horyzont czasowy równy 9 lat, zakładając że wpływ stosowania immunoterapii alergenowej na wyniki zdrowotne pacjentów będzie utrzymywał się po zakończeniu leczenia, na podstawie wyników długookresowych badań klinicznych.

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty produktów stosowanych w immunoterapii alergenowej w populacji pacjentów z uczuleniem na alergeny pyłków traw (Oralair®, refundowane SCIT),
- Koszty leczenia objawowego (kortykosteroidy donosowe oraz antyhistaminowe leki doustne),
- Koszty wizyt ambulatoryjnych: kontrolnych oraz związanych z przyjmowaniem immunoterapii alergenowej (iniekcje w przypadku SCIT),
- Koszty leczenia astmy (dla modelu z populacją dzieci).

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (jednokierunkową i wielokierunkową), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

Wyniki analizy

Perspektywa płatnika publicznego

Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla populacji dorosłych pacjentów z ANN wskazują, że różnica kosztów całkowitych pomiędzy terapią produktem Oralair®, a leczeniem refundowanymi w Polsce produktami SCIT wynosi

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza ekonomiczna

Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ANN w wieku poniżej 18 roku życia wskazują, że różnica kosztów całkowitych pomiędzy terapią produktem Oralair®, a leczeniem refundowanymi w Polsce produktami SCIT wynosi [REDACTED]

Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla populacji dorosłych pacjentów z ANN wskazują, że różnica kosztów całkowitych pomiędzy terapią produktem Oralair®, a leczeniem refundowanymi w Polsce produktami SCIT wynosi [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej przeprowadzonej dla populacji pacjentów z ANN w wieku poniżej 18 roku życia wskazują, że różnica kosztów całkowitych pomiędzy terapią produktem Oralair®, a leczeniem refundowanymi w Polsce produktami SCIT wynosi [REDACTED]

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów, wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy [REDACTED] pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że [REDACTED] w populacji pacjentów chorych na alergiczny nieżyt nosa wywołany przez alergeny pyłków traw.

Pacjenci stosujący produkt Oralair® nie otrzymują iniekcji podskórnych (droga podania leku: podjęzykowo), co w porównaniu do leczenia produktami SCIT powoduje zmniejszenie liczby porad ambulatoryjnych związanych z podaniem szczepionki. Terapia produktem Oralair® indukuje niższe koszty leczenia objawowego oraz porad ambulatoryjnych (wraz z badaniami diagnostycznymi i kontrolnymi), niż terapia z udziałem refundowanych w Polsce produktów SCIT.

Sposób podawania rozważanej technologii medycznej wpływa na poprawę komfortu pacjenta stosującego immunoterapię alergenową. Chory poddany immunoterapii swoistej z udziałem produktu Oralair® przyjmuje tylko pierwszą tabletkę pod kontrolą lekarza, a dalszą część terapii może prowadzić w domu. Oznacza to dla pacjenta uniknięcie uciążliwych dojazdów do poradni oraz dotrzymywania terminów licznych wizyt lekarskich, które mają miejsce w przypadku stosowania podskórnej immunoterapii swoistej.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu Oralair® (tabletki podjęzykowe) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa (ANN), postać umiarkowana lub ciężka, z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) oraz u dorosłych, z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy Stallergenes Polska Sp. z o.o.

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Schemat PICO analizy ekonomicznej został zaprezentowany w tabeli poniżej.

Tabela 1. Problem zdrowotny dla analizy ekonomicznej

| Składnik problemu decyzyjnego | Opis składnika problemu decyzyjnego | Komentarz/uzasadnienie |
|-------------------------------------|---|---|
| Populacja | Dzieci i młodzież (w wieku 6-18 lat) oraz dorośli (w wieku ≥ 18 lat) z postacią umiarkowaną lub ciężką alergicznego nieżyty nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw. | Populacja docelowa zawiera się w populacji występującej w Charakterystyce produktu leczniczego Oralair [35]. |
| Interwencja | Podjęzykowa immunoterapia swoista (SLIT) produktem Oralair® z wykorzystaniem opakowań stosowanych w leczeniu początkowym (<i>Oralair 100 & 300 IR, 100 IR / 300 IR, tabletki podjęzykowe, Leczenie wstępne.</i>) oraz w leczeniu podtrzymującym (<i>Oralair 300 IR, tabletki podjęzykowe, Kontynuacja leczenia.</i>). | Interwencja zgodna z Charakterystyką produktu leczniczego Oralair [35]. |
| Komparator (technologia opcjonalna) | Podskórna immunoterapia swoista (SCIT) prowadzona z użyciem refundowanych produktów dostępnych na rynku polskim. | Zgodnie z Wytycznymi AOTM [1] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych [44]) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania, z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Obecnie żadna z dostępnych w Polsce szczepionek stosowanych podjęzykowo w immunoterapii ANN wywołanego przez alergeny pyłków traw (SLIT) nie jest refundowana, w związku z powyższym w analizie ograniczono się do porównania z grupą refundowanych szczepionek podawanych podskórnie (SCIT). |

| Składnik problemu decyzyjnego | Opis składnika problemu decyzyjnego | Komentarz/uzasadnienie |
|-------------------------------|---|--|
| Wyniki zdrowotne | Brak (podstawowy wynik analizy minimalizacji kosztów to różnica kosztów pomiędzy porównywanymi interwencjami) | Porównanie pośrednie Oralair® vs SCIT z wykorzystaniem grupy wspólnej placebo wykazało brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy skutecznością interwencji i komparatora [22], dlatego, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [44], jako wynik analizy przedstawiono różnicę pomiędzy kosztami obu technologii. |
| | Lata życia (LYG, ang. Life-Years Gained) | Uzyskane efekty zdrowotne zaprezentowano w ramach analizy koszty-konsekwencje |

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przewiduje się trzy strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Na podstawie wiarygodnej analizy ekonomicznej, badającej rozważany problem decyzyjny (np. wykonanej w innym kraju),
- Na podstawie aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny), wykonanej za granicą lub w Polsce,
- Na podstawie opracowanej uprzednio przez wykonawcę analizy efektywności klinicznej.

Niniejsza analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wcześniej wykonanej analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego [22], następnie uzyskane wyniki wprowadzono do modelu *Cost-effectiveness Model for Oralair® in Patients with Seasonal Grass Allergic Rhinitis* [9] dostarczonym przez Wnioskodawcę, który został dostosowany do warunków polskich. Oryginalny model szacuje efektywność kosztową terapii produktem Oralair® w warunkach belgijskich.

1.1.4. Perspektywa

Niniejszą analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) i świadczeniobiorcy (pacjenta). Przyjęcie powyższych perspektyw analizy jest zgodne z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [44].

1.1.5. Horyzont czasowy

W niniejszej analizie przyjęto horyzont czasowy równy 9 lat. Przyjmuje się, że horyzont czasowy powinien obejmować całość potencjalnych kosztów i wyników zdrowotnych związanych ze stosowaniem interwencji i komparatora. Zgodnie z wynikami licznych długookresowych badań klinicznych po trzech latach stosowania immunoterapii wpływ tego leczenia na wyniki zdrowotne pacjentów będzie utrzymywał się co najmniej przez 6 kolejnych lat ([31, 15, 25, 17, 16, 50, 27, 10]). Obserwacje te zostały potwierdzone również przez ekspertów uczestniczących w procesie tworzenia modelu [9].

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej argumenty, dostosowując model do warunków polskich, uznano, iż powyższy horyzont jest wystarczająco długi, by możliwa była wiarygodna ocena różnic między kosztami ocenianej technologii medycznej i komparatorów.

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 44]. W ramach analizy wrażliwości rozważono dyskontowanie na poziomie [1]:

- 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów;
- 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów.

1.1.7. Technika analityczna

1.1.7.1. Wybór techniki analitycznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest koszt inkrementalny, wyrażający różnicę w kosztach porównywanych metod terapii.

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [22] porównanie pośrednie Oralair® vs SCIT z wykorzystaniem grupy wspólnej placebo wykazało brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy skutecznością interwencji i komparatora, dlatego, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [44], jako wynik analizy przedstawiono różnicę pomiędzy kosztami obu technologii, tj. przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Jest to najodpowiedniejszy typ analizy ekonomicznej w sytuacji, kiedy nie obserwuje się znamienych różnic dotyczących efektów porównywanych interwencji.

Wynikiem analizy minimalizacji kosztów jest różnica pomiędzy kosztami (tzw. koszt inkrementalny) stosowania immunoterapii produktem Oralair® (interwencja) oraz kosztami stosowania immunoterapii refundowanymi produktami SCIT (komparator; szczepionki podawane podskórnie). Różnicę kosztów obliczono według następującej standardowej formuły matematycznej:

$$\text{Koszt inkrementalny} = \text{koszt}_{(\text{Oralair})} - \text{koszt}_{(\text{SCIT})}$$

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto, że wyniki zdrowotne dla terapii produktem Oralair® oraz produktami SCIT będą sobie równe.

1.1.7.2. Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (jednokierunkową i wielokierunkową), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

1.1.7.3. Walidacja wewnętrzna modelu

Przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu służy uniknięciu błędów w strukturze modelu oraz błędów w obliczeniach przeprowadzanych przez model.

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

1.1.7.4. Walidacja konwergencji

Przeprowadzenie walidacji konwergencji ma na celu zestawienie wyników modelowania z wynikami innych analiz ekonomicznych oraz dyskusję ewentualnych podobieństw lub różnic w metodykach modelowania.

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem produktu Oralair® w analizowanym wskazaniu (szczegóły patrz rozdział Przegląd analiz ekonomicznych). W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery analizy ekonomiczne spełniające powyższe kryterium, porównanie ich wyników z rezultatami uzyskanymi w bieżącej analizie znajduje się w rozdziale Dyskusja i wnioski.

1.1.7.5. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu odnosi się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Konstrukcję modelu oparto na założeniu, iż wpływ stosowania immunoterapii alergenowej na wyniki zdrowotne pacjentów będzie utrzymywał się po zakończeniu leczenia (przez co najmniej przez 6 kolejnych lat), co jest zgodne z wynikami licznych długookresowych badań klinicznych ([31, 15, 25, 17, 16, 50, 27, 10]). Jednakże żadne z tych badań nie oceniało wyników zdrowotnych związanych ze stosowaniem produktu Oralair®. Dodatkowo przeprowadzona analiza jest analizą minimalizacji kosztów, tj. porównującą wyłącznie koszty leczenia interwencji i komparatora. Mając na uwadze powyższe uwarunkowania nie przeprowadzono dodatkowej analizy zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi.

1.2. Model decyzyjny

1.2.1. Opis modelu

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano skonstruowany w programie *Excel 2007* model Markowa *Cost-effectiveness Model for Oralair® in Patients with Seasonal Grass Allergic Rhinitis* [9] dostarczony przez Wnioskodawcę, który został dostosowany do warunków polskich.

Model Markowa uwzględnia stany zdrowia związane z modelowanym przebiegiem życia, określając rozkład pacjentów pomiędzy poszczególnymi stanami, w kolejnych wyodrębnionych przedziałach czasowych (zdefiniowanych długością cyklu modelu) i przyporządkowuje im koszty oraz efekty zdrowotne. W kolejnych cyklach pacjenci mogą pozostać w danym stanie zdrowotnym lub przejść do innych stanów.

Model szacuje koszty i wyniki zdrowotne osobno dla dwóch wyróżnionych kohort pacjentów: dzieci i dorosłych. Charakterystyka wyjściowa obu grup odpowiada charakterystyce populacji występującej w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [22].

W modelu dla kohorty dorosłych zostały wyróżnione następujące stany zdrowotne:

- *on immunotherapy* (pacjenci otrzymujący immunoterapię produktem Oralair lub SCIT),
- *on STD [symptomatic drug treatment] alone* (pacjenci otrzymujący wyłącznie leczenie objawowe),
- *death* (zgon),

W modelu dla kohorty dzieci zostały wyróżnione następujące stany zdrowotne:

- *IT [immunotherapy] + asthma* (pacjenci otrzymujący immunoterapię, u których występuje astma),
- *IT [immunotherapy] + no asthma* (pacjenci otrzymujący immunoterapię, u których nie występuje astma)
- *STD [symptomatic drug treatment] + asthma* (pacjenci otrzymujący wyłącznie leczenie objawowe, u których występuje astma),

- *STD [symptomatic drug treatment] + no asthma* (pacjenci otrzymujący wyłącznie leczenie objawowe, u których nie występuje astma),
- *death* (zgon).

Pacjenci wchodzą do modelu wraz z rozpoczęciem immunoterapii alergenowej z wykorzystaniem interwencji lub komparatora (Oralair® lub SCIT; stany zdrowotne *on immunotherapy*). Po zakończeniu lub przerwaniu immunoterapii kontynuowane jest wyłącznie leczenie objawowe (chorzy trafiają do stanu *on STD*).

Pacjenci mogą przerwać AIT po pierwszym lub drugim roku. Tylko u pacjentów, którzy otrzymywali immunoterapię przez pełne 3 lata efekt zdrowotny związany z leczeniem utrzyma się do końca horyzontu czasowego analizy, tj. dziewiątego roku. W przypadku dyskontynuacji po 1 lub 2 roku leczenia AIT przyjęto, że w tej grupie pacjentów nie wystąpi dodatkowa korzyść zdrowotna związana z otrzymywaniem terapii.

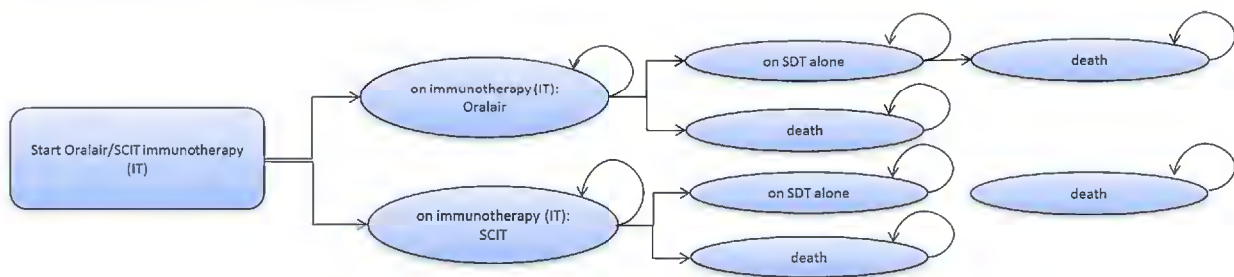
Po dyskontynuacji immunoterapii alergenowej lub po jej zakończeniu pacjenci stosują wyłącznie leczenie objawowe (leczenie to jest przyjmowane także w trakcie trwania AIT). W zależności od rodzaju otrzymywanego leczenia (SLIT, SCIT, wyłącznie objawowe) zużycie zasobów, a zatem koszty terapii są różne.

Ponieważ zidentyfikowano dowody kliniczne wskazujące, że otrzymywanie immunoterapii przez dzieci ma wpływ na zapobieganie rozwojowi astmy przewlekłej [29], do modelu z kohortą dzieci włączone zostały dodatkowe stany zdrowotne. W każdym ze stanów modelu istnieje prawdopodobieństwo rozwoju astmy. Chory przechodzi wtedy do stanu *IT + asthma* lub *STD + asthma*, które to stany są stanami terminalnymi (brak możliwości remisji astmy). Dla populacji dorosłych brak jest wystarczająco rzetelnych dowodów na prewencyjny efekt immunoterapii w stosunku do astmy i dlatego w modelu dla tej kohorty stany zdrowotne z astmą nie zostały uwzględnione.

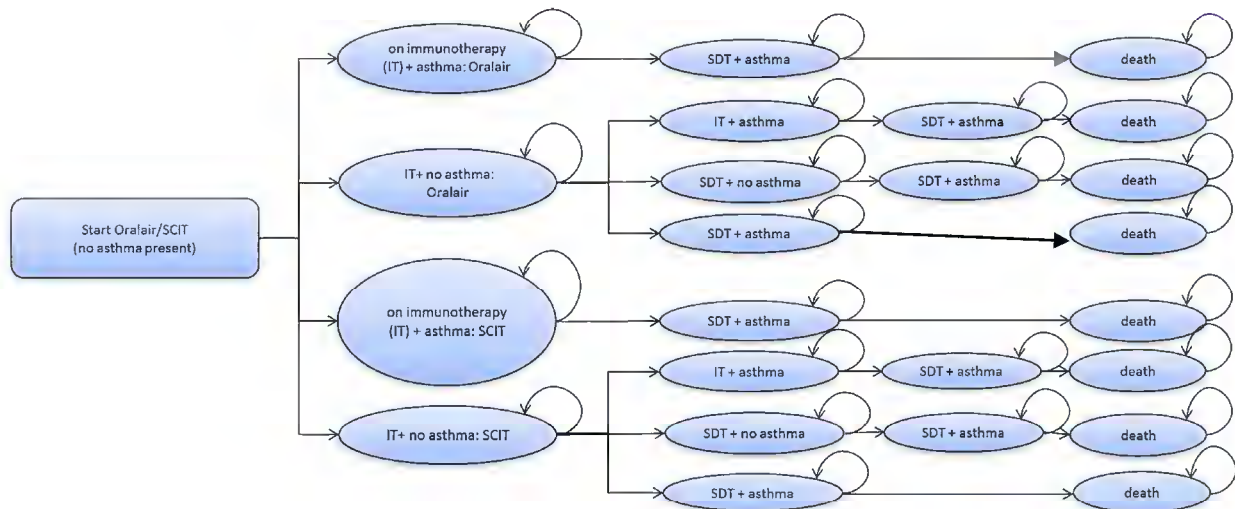
W każdym ze stanów zdrowotnych występuje ryzyko zgonu (który jest stanem absorbującym modelu).

Struktura modelu w wersji dla populacji dorosłych i dzieci została przedstawiona na poniższych rysunkach.

Rysunek 1. Struktura modelu – populacja dorosłych



Rysunek 2. Struktura modelu – populacja dzieci



Długość cyklu zdefiniowano jako jeden rok (w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu). Przyjęta długość odzwierciedla przebieg ANN (cykliczne występowanie sezonu pylenia traw co roku) oraz jest zgodna z okresami dla których raportowane są wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność immunoterapii alergenowej.

W oparciu o wielkość kosztów całkowitych generowanych w poszczególnych stanach zdrowotnych dla obu ramion modelu (interwencji i komparatora) oraz przyjęte prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami oszacowano koszty całkowite terapii produktem Oralair® oraz terapii SCIT w 9-letnim horyzoncie czasowym, co pozwoliło obliczyć różnicę kosztów interwencja vs komparator, tj. wynik analizy minimalizacji kosztów.

Poniżej wymieniono parametry modelu, które zostały dostosowane do warunków polskich:

- Dane kosztowe oraz o zużyciu zasobów medycznych,
- Długość sezonu pylenia traw,
- Wielkość stóp dyskontowych,
- Śmiertelność w populacji ogólnej,
- Średni wiek początkowy pacjentów oraz odsetek mężczyzn występujące w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [22],
- Wartości *symptom scores* występujące w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [22] (parametry bez wpływu na podstawowy wynik analizy minimalizacji kosztów).

W modelu istnieje także możliwość oszacowania całkowitych efektów zdrowotnych dla obu porównywanych interwencji, wyrażonych w QALY (ang. *Quality Adjusted Life Years*, zyskane lata życia skorygowane o jakość), jednakże ponieważ bieżąca analiza to analiza minimalizacji kosztów, dlatego wartości te nie mają wpływu na jej wyniki.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

W modelu uwzględniono populację pacjentów z postacią umiarkowaną lub ciężką alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw, z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw. W momencie

rozpoczęcia immunoterapii alergenowej u żadnego z pacjentów nie występuje astma. Charakterystyka wyjściowa populacji odzwierciedla charakterystyki pacjentów raportowane w badaniach włączonych do analizy efektywności klinicznej [22].

Średni wiek początkowy pacjentów oraz odsetek mężczyzn w kohortach modelu oszacowano na podstawie danych z randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność produktu Oralair® oraz refundowanych w Polsce produktów SCIT. Uwzględniono wyłącznie pacjentów z ramion interwencji (SLIT lub SCIT).

Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

| Badanie kliniczne | Liczba pacjentów (ramię SLIT lub SCIT) | Liczba mężczyzn | Odsetek mężczyzn | Średni wiek pacjentów |
|----------------------|--|-----------------|---------------------|--------------------------|
| Populacja dorosłych | | | | |
| Didier 2007 [12] | 136 | 74 | 54,4% | 28,7 |
| Cox 2012 [11] | 228 | 119 | 52,2% | 36,8 |
| Brewczyński 1999 [5] | 10 | 5 | 50,0% | 22,1 |
| Corrigan 2005 [8] | 77 | 35 | 45,5% | 35,0 |
| Didier 2011 [13] | 188 | 122 | 64,9% | 30,9 |
| Razem | 639 | 355 | 55,6% | 32,9 |
| Populacja dzieci | | | | |
| Wahn 2009 [55] | 131 | 86 | 65,6% | 10,5 |

1.3.2. Długość sezonu pylenia traw w Polsce

Wyznaczenie jednej, średniej wartości długości sezonu pylenia traw w Polsce może mieć wyłącznie charakter orientacyjny, ponieważ istnieją następujące czynniki wpływające na niepewność takiego oszacowania:

- Istnienie różnych stref klimatycznych na terytorium Polski, o odmiennym przebiegu sezonu pylenia,
- Warunki pogodowe w kolejnych latach, które mogą znacząco wpływać na zmiany długości sezonu pylenia traw, a także na wysokość utrzymującego się poziomu stężenia alergenów,
- Stopień reakcji na utrzymujące się w powietrzu stężenie pyłków traw jest zróżnicowany i zależy od indywidualnej wrażliwości pacjentów.

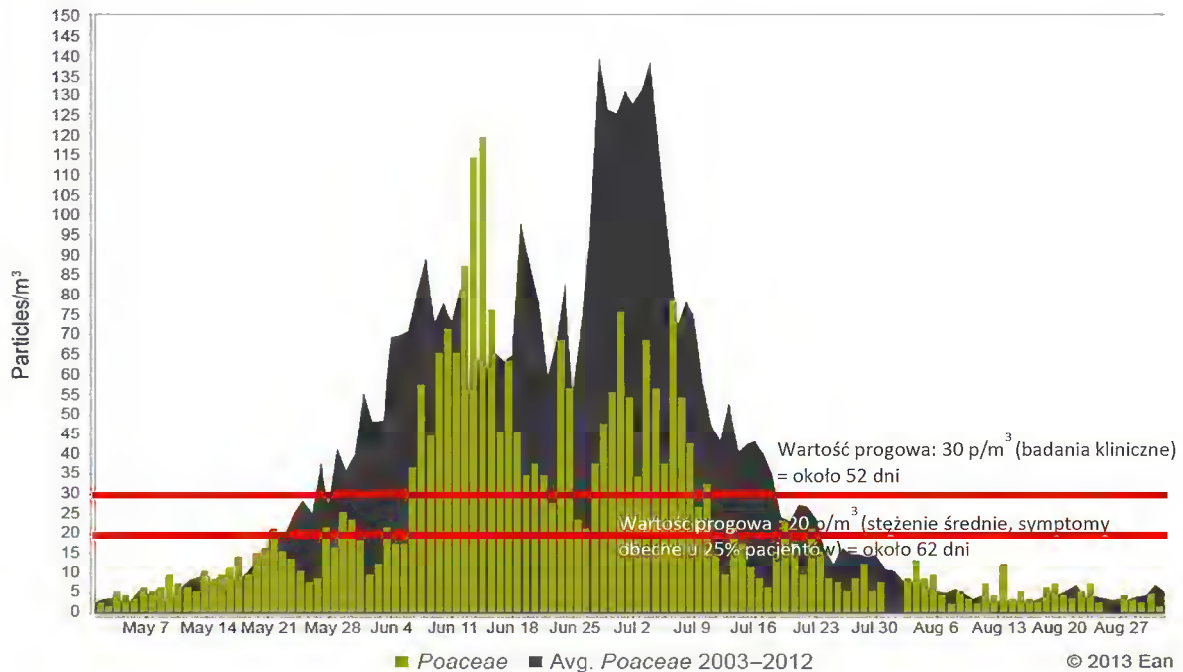
W analizie przyjęto, że długość sezonu pylenia traw w Polsce wynosi 60 dni, opierając się na informacjach zawartych w publikacjach Rapiejko 2003 [42], Rapiejko 2007 [41] oraz Rapiejko 2013 [40] oraz badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [22].

Zgodnie z wynikami polskich badań klinicznych [42, 41] pierwsze objawy chorobowe u pacjentów z ANN uczulonych na pyłek traw, występują przy ekspozycji na stężenie 20 ziaren pyłku traw w 1 m³ powietrza (pod postacią wodnistej wydzieliny z nosa, świądu i kichania oraz świądu, zaczerwienienia i łzawienia oczu). Dla omawianej wartości progowej objawy te pojawiają się u 25% chorych. uczulonych na pyłek traw. Ekspozycję na stężenie 20 ziaren pyłku traw w 1 m³ powietrza przyjmuje się jako dolną granicę średniego poziomu stężenia.

W badaniach klinicznych wartość progowa, wyznaczająca początek i koniec sezonu pylenia traw została określona na wyższym poziomie. W publikacji Didier 2007 [12] sezon pylenia zdefiniowany został jako pierwszy dzień z kolejnych trzech dni, w których stężenie przekroczyło 30 ziaren pyłku traw w 1 m³ powietrza (w analogiczny sposób wyznaczono koniec sezonu: ostatni dzień przed kolejnymi trzema dniami ze stężeniem poniżej 30 ziaren/m³)

Powyższe wartości progowe, określające najniższy istotny klinicznie poziom stężenia pyłków traw w powietrzu zestawiono z danymi o średnim stężeniu pyłków traw w Warszawie w okresie 2003-2013 raportowanymi w publikacji Rapiejko 2013 [40]. Na rysunku wielkość średnich stężeń w poszczególnych dniach została zaznaczona kolorem czarnym, natomiast wartości progowe w postaci poziomych czerwonych linii.

Rysunek 3. Średnie stężenie pyłków traw w Warszawie w okresie 2003-2013 oraz wartości progowe stężenia (opracowano wykorzystując Rycinę 4 z publikacji Rapiejko 2013 [40])



Przyjmując wartość progową równą 20 ziaren pyłku traw w 1 m³ powietrza długość sezonu pylenia traw wynosi około 62 dni, natomiast dla wartości progowej równej 30 ziaren/ m³ – około 52 dni. Podsumowując należy stwierdzić, że długość sezonu w Warszawie wynosi około dwa miesiące, co oznacza, że w sezonie pylenia pacjent leczony produktem Oralair® zużyje dwa opakowania podtrzymujące szczepionki (zawierają one po 30 tabletek). Wartość tą przyjęto w analizie jako średnią wartość dla Polski (60 dni).

1.3.3. Dane dotyczące skuteczności klinicznej: prawdopodobieństwa przejść

1.3.3.1. Odsetki pacjentów rezygnujących z leczenia AIT

Odsetki pacjentów rezygnujących z leczenia immunoterapią alergenową oszacowano na podstawie danych wyznaczających odsetek pacjentów z *persistence* (kontynuujących terapię zgodnie z zaleceniami lekarza), opublikowanych w artykule Sieber 2011 [47] na podstawie analizy wykupionych recept w grupie 1 399 stosujących AIT. Wartości wykorzystane w analizie zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 3. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych latach AIT

| Rok terapii | Interwencja | |
|-------------|-------------|------|
| | SLIT | SCIT |
| I rok | I | I |
| II rok | 0,71 | 0,55 |
| III rok | 0,51 | 0,34 |

Na podstawie przedstawionych w tabeli danych oszacowano prawdopodobieństwa przejścia ze stanu *on immunotherapy* (oraz dla populacji dzieci *IT [immunotherapy] + asthma* oraz *IT [immunotherapy] + no asthma*) do stanu *on STD alone* (dla populacji dzieci do stanów *STD alone + asthma* oraz *STD alone + no asthma*) po pierwszym i drugim cyklu (tj. po pierwszym i drugim roku przyjmowania AIT).

1.3.3.2. Ryzyko wystąpienia astmy

W celu oszacowania ryzyka wystąpienia astmy w populacji dzieci z ANN oparto się na danych z badania PAT [24], w którym, w okresie 10 lat, obserwacją zostało objętych 117 dzieci. Astma została zdiagnozowana u 45% chorych (24/53) leczonych wyłącznie objawowo oraz u 25% chorych (16/64) stosujących immunoterapię alergenową. W oparciu o powyższe dane, korzystając ze standardowych wzorów pozwalających obliczyć ryzyka zdarzeń dla różnych okresów czasowych [39], oszacowano:

- 10 letnie prawdopodobieństwa wystąpienia astmy w grupie leczonej wyłącznie objawowo oraz w grupie stosujących immunoterapię,
- Roczne prawdopodobieństwo wystąpienia astmy w obu grupach.

Tabela 4. Oszacowanie rocznego ryzyka wystąpienia astmy

| Parametr | Leczenie objawowe | AIT |
|------------------------------------|-------------------|---------------|
| 10 letnie ryzyko wystąpienia astmy | 0,453 (24/53) | 0,250 (16/64) |
| Roczne ryzyko wystąpienia astmy | 0,059 | 0,028 |

Ryzyka zdarzeń oszacowane w powyższej tabeli wyznaczają w modelu dla populacji dzieci prawdopodobieństwa przejścia ze stanów bez obecnej astmy do stanów z występującą astmą.

1.3.3.3. Ryzyko zgonu

Ryzyko zgonu wyznaczające prawdopodobieństwo przejścia z każdego ze stanów modelu do stanu terminalnego *death* obliczono w oparciu o opublikowane przez GUS Tablice Trwania Życia w 2013 roku w Polsce [20]. Wartości użyte w modelu zostały zaprezentowane w załączniku 2.4. Śmiertelność w populacji ogólnej.

1.3.4. Dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- Koszty produktów stosowanych w immunoterapii alergenowej w populacji pacjentów z uczuleniem na alergeny pyłków traw (Oralair®, SCIT),
- Koszty leczenia objawowego (kortykosteroidy donosowe oraz antyhistaminowe leki doustne),
- Koszty wizyt ambulatoryjnych w poradni alergologicznej (a także, w przypadku grupy pacjentów leczonych wyłącznie objawowo, w poradni laryngologicznej lub w ramach opieki lekarza POZ): kontrolnych (w ramach których wykonywane są testy diagnostyczne) oraz związanych z przyjmowaniem immunoterapii alergenowej (w tym w celu wykonania iniekcji SCIT);
- koszty leczenia astmy (dla modelu z populacją dzieci).

Dodatkowo (w ramach analizy wrażliwości) rozpatrywano wariant uwzględniający koszty utraconej produktywności.

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto dwie perspektywy: płatnika publicznego oraz wspólną (NFZ + pacjent).

1.3.4.1. Koszt produktu Orlair® (wnioskowana technologia medyczna)

Cenę zbytu netto produktu Orlair® przyjęto na podstawie informacji otrzymanych od Wnioskodawcy. Wynosi ona 312,00 PLN zarówno dla opakowania *Orlair 100 & 300 IR, 100 IR / 300 IR, tabletki podjęzykowe, Leczenie wstępne.*, jak i opakowania *Orlair 300 IR, tabletki podjęzykowe, Kontynuacja leczenia.*

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [34] zakres wskazań objętych refundacją dla wszystkich refundowanych szczepionek stosowanych w leczeniu pacjentów z ANN wywołanym przez alergeny pyłów traw określono jako „we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”.

Populację docelową dla produktu Orlair® wskazaną we wniosku stanowią:

- dzieci i młodzież (w wieku 6-18 lat) z postacią umiarkowaną lub ciężką alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw,
- dorośli (w wieku ≥ 18 lat) z postacią umiarkowaną lub ciężką alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw.

Biorąc pod uwagę powyższe uwarunkowania, nie są spełnione warunki kwalifikacji produktu Orlair® do grup limitowych, w których znajdują się refundowane produkty stosowane w immunoterapii alergenowej ANN wywołanego przez alergeny pyłków traw wymienione w Art. 15. Ust. 2. Ustawy o refundacji leków [53], ponieważ produkt Orlair® nie posiada tych samych wskazań refundacyjnych co pozostałe szczepionki.

W analizie przyjęto, że po wpisaniu produktu Orlair® na listę leków refundowanych utworzone zostaną nowe grupy limitowe dla produktu Orlair®, w których wysokość limitu finansowania jest równa cenie detalicznej leku. Szersze uzasadnienie konieczności wyznaczenia nowych grup limitowych (odwołujące się do zapisów zawartych w Art. 15. Ust. 3. Punkt 1. Ustawy o refundacji leków [53]) zostało zaprezentowane w opracowaniu *Orlair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza wpływu na system ochrony zdrowia* [48] oraz w analizie efektywności klinicznej [22]. Podobnie jak w przypadku dotychczas finansowanych preparatów stosowanych w immunoterapii alergenowej w grupie chorych z ANN wywołanym uczuleniem na pyłki traw, przyjęto utworzenie dwóch odrębnych grup limitowych: dla leczenia wstępnego oraz podtrzymującego.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Orlair® [35] wskazuje, że leczenie wstępne (w którym wykorzystane zostaje opakowanie *Orlair 100 & 300 IR, 100 IR / 300 IR, tabletki podjęzykowe, Leczenie wstępne.*) trwa 30 dni, zatem zgodnie z Art. 14. Ust. 1. Punkt 3. Ustawy o refundacji leków [53] odpłatność za opakowanie zużywane w tym leczeniu wynosi 50%. Kontynuacja leczenia z użyciem opakowania *Orlair 300 IR, tabletki podjęzykowe, Kontynuacja leczenia.* wymaga stosowania szczepionki dłużej niż 30 dni (kolejne trzy miesiące przez sezonem pylenia oraz w trakcie sezonu pylenia [35]), a ponieważ jego miesięczny koszt stosowania przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby wartość 87,50 PLN, tj. 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 roku [45], więc zostanie zakwalifikowane do odpłatności ryczałtowej (Art. 14. Ust. 1. Punkt 2. Ustawy o refundacji leków [53]).

W tabeli poniżej przedstawiono wnioskowane warunki refundacji produktu Orlair®.

Tabela 5. Warunki refundacji produktu Orlair®

| Nazwa preparatu | Grupa limitowa | Poziom odpłatności |
|--|--|--------------------|
| Orlair 100 & 300 IR, 100 IR / 300 IR, tabletki podjęzykowe, Leczenie wstępne | Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego podawane podjęzykowo | 50% |
| Orlair 300 IR, tabletki podjęzykowe, Kontynuacja leczenia | Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego podawane podjęzykowo | ryczałt |

W oparciu o cenę zbytu netto produktu Orlair®, kwalifikację dostępnych opakowań Orlair® do nowych grup limitowych oraz określony zgodnie z Ustawą o refundacji leków [53] poziom odpłatności oszacowano cenę

detaliczną produktu oraz koszt refundacji NFZ. W obliczeniach przyjęto obowiązującą wysokość podatku VAT [33], a także wartość marży hurtowej i detalicznej [53].

Tabela 6. Koszty refundacji produktu Oralair®

| Nazwa, postać i dawka leku | Koszt jednostkowy [PLN] | | | | | | |
|----------------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | Cena zbytu netto | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Wysokość dopłaty pacjenta | Koszt refundacji NFZ [PLN] |
| Oralair 100 & 300 IR | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Oralair 300 IR | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

Liczbę zużytych opakowań produktu Oralair® przypadających na okres jednego roku oszacowano zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Oralair [35]: „leczenie powinno być rozpoczęte około 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia i powinno być kontynuowane do zakończenia sezonu pylenia”. Przyjmując średnią długość sezonu pylenia traw w Polsce wynoszącą 60 dni, tj. dwa miesiące [42, 41, 40], w wariancie podstawowym analizy założono, że na jednego pacjenta na rok, przypada jedno zużyte opakowanie początkowe *Oralair 100 & 300 IR* oraz 5 zużytych opakowań podtrzymujących *Oralair 300 IR* (trzy przed rozpoczęciem sezonu, kolejne dwa w jego trakcie).

Tabela 7. Oszacowanie rocznego kosztu terapii produktem Oralair®

| Perspektywa analizy | Koszt dla 1 roku terapii [PLN] | Koszt dla kolejnych lat terapii [PLN] |
|---|--------------------------------|---------------------------------------|
| Perspektywa płatnika publicznego | ■ | ■ |
| Perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent) | ■ | ■ |

1.3.4.2. Koszty refundowanych preparatów stosowanych w SCIT

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2015 [34] w Polsce dostępnych jest 13 preparatów SCIT (obejmujących 7 nazw handlowych) zawierających alergeny lub alergoidy pyłków traw, wpisanych na listę leków refundowanych. W tabeli poniżej zostały zebrane ich ceny, wysokości limitu finansowania z środków płatnika publicznego wraz z poziomem i wartością odpłatności pacjenta oraz kosztem refundacji NFZ za opakowanie.

Tabela 8. Koszty refundowanych SCIT

| Nazwa, postać i dawka leku | Koszt jednostkowy [PLN] | | | | | | |
|---|-------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|---------------------------|----------------------------|
| | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty pacjenta | Koszt refundacji NFZ [PLN] |
| Allergovit , zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie: A - 1000 TU/ml; B - 10000 TU/ml | 304,82 | 320,06 | 335,57 | 155,75 | ryczałt | 183,02 | 152,55 |
| Allergovit , zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie B - 10000 TU/ml | 287,88 | 302,27 | 320,44 | 244,97 | ryczałt | 78,67 | 241,77 |
| Catalet T , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 25 JS/ml; 2 - 250 JS/ml; 3 - 2500 JS/ml | 77,86 | 81,75 | 97,26 | 97,26 | ryczałt | 3,20 | 94,06 |
| Catalet T , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 4 - 10000 JS/ml | 70,03 | 73,53 | 91,70 | 91,70 | ryczałt | 3,20 | 88,50 |

| Nazwa, postać i dawka leku | Koszt jednostkowy [PLN] | | | | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|--------------------|---|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finanso- wania | Poziom odpłatno- ści | Wysokość dopłaty pacjenta | Koszt refundacji NFZ [PLN] |
| Novo-Helisen Depot , zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie: 1 - 50 TU/ml lub 25 PNU/ml; 2 - 500 TU/ml lub 250 PNU/ml; 3 - 5000 TU/ml lub 2500 PNU/ml | 397,12 | 416,98 | 432,49 | 155,75 | ryczałt | 279,94 | 152,55 |
| Novo-Helisen Depot , zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 2500 PNU/ml | 414,10 | 434,81 | 452,98 | 244,97 | ryczałt | 211,21 | 241,77 |
| Phostal , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 0,01 IR/ml; 0,1 IR/ml; 1 IR/ml; 10 IR/ml lub stężenie 0,01 IC/ml; 0,1 IC/ml; 1 IC/ml; 10 IC/ml * | 133,56 | 140,24 | 155,75 | 155,75 | ryczałt | 3,20 | 152,55 |
| Phostal , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 10 IR/ml lub 10 IC/ml * | 133,56 | 140,24 | 158,41 | 158,41 | ryczałt | 3,20 | 155,21 |
| Pollinex+Rye , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 600 SU/ml; 2 - 1600 SU/ml; 3 - 4000 SU/ml | 133,56 | 140,24 | 155,75 | 155,75 | ryczałt | 3,20 | 152,55 |
| Pollinex+Rye , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 3 - 4000 SU/ml | 133,56 | 140,24 | 158,41 | 158,41 | ryczałt | 3,20 | 155,21 |
| Purethal , zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml** | 216,00 | 226,80 | 244,97 | 244,97 | ryczałt | 3,20 | 241,77 |
| Phostal , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 0,01 IR/ml; 0,1 IR/ml; 1 IR/ml; 10 IR/ml lub stężenie 0,01 IC/ml; 0,1 IC/ml; 1 IC/ml; 10 IC/ml | 133,56 | 140,24 | 155,75 | 155,75 | ryczałt | 3,20 | 152,55 |
| Phostal , zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 10 IR/ml lub 10 IC/ml | 133,56 | 140,24 | 155,75 | 155,75 | ryczałt | 3,20 | 152,55 |

** Obwieszczenie MZ [34] wymienia także preparat Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml o kodzie EAN 5909990975310 refundowany w ramach grupy limitowej Alergeny pyłków roślin, jednak zgodnie z danymi NFZ o liczbie sprzedanych opakowań za rok 2013 [52] produkt ten zawierał pojedynczy alergen brzozy (brak danych szczegółowych dla pozostałych lat z okresu 2011-2014), dlatego niniejszy preparat nie został uwzględniony w analizie.

W wariantach podstawowym analizie koszt terapii SCIT oszacowano w oparciu o koszty produktów stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [22] (Allergovit oraz Purethal). Średni koszt terapii SCIT obliczono korzystając z wag przyporządkowanym kosztom każdemu z wymienionych produktów, skalkulowanych w oparciu o liczbę pacjentów leczonych produktami Allergovit oraz Purethal w randomizowanych próbach klinicznych (następnie koszty ważone obu szczepionek zostały zsumowane).

Tabela 9. Produkty, których koszty zostały uwzględnione w kalkulacji średniego kosztu SCIT w analizie podstawowej

| Próba kliniczna | SCIT | Liczba pacjentów | Waga |
|----------------------|------------|------------------|---------------|
| Brewczynski 1999 [5] | Purethal | 10 | 11,5% (10/87) |
| Corrigan 2005 [8] | Allergovit | 77 | 88,5% (77/87) |

Dawkowanie produktów SCIT ustalane jest przez lekarza w oparciu o poszczególne Charakterystyki Produktów Leczniczych, jednakże indywidualnie dla każdego pacjenta. Jest to związane z faktem, iż nie ma jednej standardowej wielkości maksymalnej dawki podtrzymującej dobrze tolerowanej. Co więcej dla większości produktów istnieją różne schematy immunoterapii (na przykład skrócona, podtrzymująca przedsezonowa, podtrzymująca całoroczna).

Mając na uwadze różnorodność sposobów podawania SCIT w analizie przyjęto, że:

- 1) Szczepionki te przyjmowane są przez pacjentów w schemacie całorocznym,
- 2) Opakowanie początkowe zużywane jest raz, przy rozpoczęciu terapii (pierwszy rok),

- 3) Leczenie podtrzymujące polega na przyjmowaniu maksymalnej dawki dobrze tolerowanej (określonej przez Charakterystyki Produktów Leczniczych [32, 36, 37, 38, 27]) raz w miesiącu,
- 4) W pierwszym roku immunoterapii leczenie podtrzymujące rozpoczyna się po zakończeniu sezonu pylenia, tj. w połowie lipca i trwa 5,5 miesiąca, w sezonach kolejnych 10 miesięcy (cały rok z wyłączeniem sezonu pylenia traw),
- 5) W okresie sezonu pylenia traw następuje redukcja przyjmowanej dawki podtrzymującej,
- 6) Redukcja powyższa wynosi 50% (założenie).

Należy podkreślić, że dopuszczalne są także inne schematy dawkowania, na przykład przedsezonowe, zgodnie z którymi opakowanie początkowe podawane jest pacjentowi w każdym kolejnym roku immunoterapii. Przykładowo, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Pollinex [22] leczenie podstawowe zawsze powinno być powtarzane w kolejnych latach immunoterapii. Dlatego dla szczepionki Pollinex przyjęto, że we wszystkich latach immunoterapii zużywane jest jedno opakowanie początkowe oraz jedno opakowanie podtrzymujące.

Liczbę maksymalnych dobrze tolerowanych dawek przypadających na opakowanie podtrzymujące szczepionek oszacowano zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych ([32, 36, 37, 38, 27]).

Tabela 10. Liczba zużytych opakowań produktów SCIT na pacjenta na rok

| Produkt SCIT | Liczba iniekcji na opakowanie | 1 rok terapii | Kolejne lata terapii | Całkowita liczba opakowań dla 3 lat immunoterapii |
|---|-------------------------------|---------------|----------------------|---|
| Allergovit, opakowanie początkowe | 7 | 1 | 0 | 1,00 |
| Allergovit, opakowanie podtrzymujące | 5 | 1,3 | 2,2 | 5,70 |
| Catalet T, opakowanie początkowe | 5 | 1 | 0 | 1,00 |
| Catalet T, opakowanie podtrzymujące | 2 | 3,3 | 5,5 | 14,25 |
| Novo-Helisen depot, opakowanie początkowe | 14 | 1 | 0 | 1,00 |
| Novo-Helisen depot, opakowanie podtrzymujące | 9 | 0,8 | 1,3 | 3,50 |
| Phostal alerg. poch.roślin. , opakowanie początkowe | 17 | 1 | 0 | 1,00 |
| Phostal alerg. poch.roślin. , opakowanie podtrzymujące | 6 | 1,1 | 1,8 | 4,75 |
| Pollinex+Rye, opakowanie początkowe | 3 | 1 | 1 | 3,00 |
| Pollinex+Rye, opakowanie podtrzymujące | 3 | 1 | 1 | 3,00 |
| Purethal mieszan.alerg. | 6 | 2,1 | 1,8 | 5,75 |
| Phostal alerg. rośl.roztocz.grzyb. , opakowanie początkowe | 17 | 1 | 0 | 1,00 |
| Phostal alerg. rośl.roztocz.grzyb. , opakowanie podtrzymujące | 6 | 1,1 | 1,8 | 4,75 |

Na podstawie danych o kosztach jednostkowych za opakowania produktów SCIT oraz oszacowanej liczbie zużytych opakowań przypadającej na pacjenta na jeden rok terapii obliczono roczny koszt leczenia produktami SCIT.

Tabela 11. Oszacowanie rocznego kosztu terapii produktami SCIT

| Produkt | Koszt dla 1 roku terapii [PLN] | Koszt dla kolejnych lat terapii [PLN] |
|---|--------------------------------|---------------------------------------|
| Perspektywa płatnika publicznego | | |
| SCIT (Allergovit+Purethal, średnia ważona) | 471,09 | 521,70 |
| Allergovit | 466,85 | 531,89 |
| Catalet T | 381,69 | 486,75 |
| Novo-Helisen Depot | 354,03 | 322,36 |
| Phostal | 320,69 | 284,55 |
| Pollinex+Rye | 307,76 | 307,76 |
| Purethal | 503,69 | 443,25 |
| Phostal, mixtures | 317,81 | 279,68 |
| Perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent) | | |
| SCIT (Allergovit+Purethal, średnia ważona) | 724,35 | 675,56 |
| Allergovit | 752,14 | 704,97 |
| Catalet T | 395,29 | 504,35 |
| Novo-Helisen Depot | 809,97 | 603,97 |
| Phostal | 327,36 | 290,42 |
| Pollinex+Rye | 314,16 | 314,16 |
| Purethal | 510,35 | 449,11 |
| Phostal, mixtures | 324,48 | 285,54 |

1.3.4.3. Koszty leczenia objawowego (kortykosteroidy donosowe oraz antyhistaminowe leki doustne)

Koszty leczenia objawowego obejmują stosowanie w okresie sezonu pylenia traw kortykosteroidów donosowych oraz antyhistaminowych leków doustnych.

Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami z obu rozpatrywanych grup leków zostały oszacowane w oparciu o informacje uzyskane od trzech polskich ekspertów klinicznych [redacted]. Na podstawie otrzymanych od każdego z lekarzy odpowiedzi wyznaczono średnie arytmetyczne wykorzystane w analizie.

Tabela 12. Odsetki pacjentów stosujących kortykosteroidy donosowe w zależności od rodzaju przyjmowanej terapii

| Substancja | Rodzaj leczenia | | |
|---|-----------------------------|------|------|
| | Wyłącznie leczenie objawowe | SCIT | SLIT |
| Beklometazon | ■ | ■ | ■ |
| Budesonid | ■ | ■ | ■ |
| Furoinian flutykazonu | ■ | ■ | ■ |
| Propionian flutykazonu | ■ | ■ | ■ |
| Mometazon | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie pacjenci stosujący kortykosteroidy donosowe | ■ | ■ | ■ |

Tabela 13. Odsetki pacjentów stosujących doustne leki antyhistaminowe w zależności od rodzaju przyjmowanej terapii

| Substancja | Rodzaj leczenia | | |
|---|-----------------------------|------|------|
| | Wyłącznie leczenie objawowe | SCIT | SLIT |
| Bilastyna | ■ | ■ | ■ |
| Cetyryzyna | ■ | ■ | ■ |
| Desloratadyna | ■ | ■ | ■ |
| Feksofenadyna | ■ | ■ | ■ |
| Lewocetyryzyna | ■ | ■ | ■ |
| Loratadyna | ■ | ■ | ■ |
| Łącznie pacjenci stosujący doustne leki antyhistaminowe | ■ | ■ | ■ |

W celu kalkulacji całkowitego kosztu terapii kortykosteroidami donosowymi zidentyfikowano najtańsze, z perspektywy pacjenta opakowania zawierające poszczególne substancje stosowane w warunkach polskich.

Koszty produktów refundowanych oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23) [34], natomiast produktów nierefundowanych korzystając z informacji udostępnionych w Bazie Leków portalu Medycyna praktyczna mp.pl, (<http://bazalekow.mp.pl/>) [28].

Tabela 14. Roczny koszt terapii kortykosteroidami donosowymi w zależności od rodzaju przyjmowanej terapii

| Substancja | Nazwa handlowa | Koszt za opakowanie [PLN] = koszt za roczną terapię | |
|------------------------|-----------------|---|---|
| | | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent) |
| Beklometazon | Beclonasal Aqua | 0,00 | 22,08 |
| Budesonid | Tafen Nasal | 8,79 | 17,59 |
| Furoinian flutykazonu | Fanipos | 11,78 | 23,56 |
| Propionian flutykazonu | Avamys | 0,00 | 40,19 |
| Mometazon | Nasehaler | 0,00 | 25,23 |

Przyjęto, że pacjent zużywa jedno opakowanie na sezon pylenia traw, natomiast odsetki pacjentów stosujące leczenie poszczególnymi substancjami zaczerpnięto zgodnie z danymi przedstawionymi w oparciu o opinie ekspertów klinicznych. Na podstawie powyższych danych obliczono średni ważony roczny koszt terapii kortykosteroidami donosowymi.

Tabela 15. Oszacowanie rocznego ważonego kosztu terapii kortykosteroidami donosowymi

| Terapia | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent) |
|-----------------------------|----------------------------------|---|
| Wyłącznie leczenie objawowe | ■ | ■ |
| SCIT | ■ | ■ |
| SLIT | ■ | ■ |

Analogiczny sposób kalkulacji średniego ważonego rocznego kosztu terapii przeprowadzono dla doustnych leków antyhistaminowych. Zidentyfikowano najtańsze z perspektywy pacjenta opakowania zawierające poszczególne substancje stosowane w warunkach polskich, których koszt oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. [34], oraz Bazy Leków portalu Medycyna praktyczna mp.pl [28]. Przyjęto, że pacjent zużywa jedno opakowanie na sezon pylenia traw, zawierające co najmniej 30 dawek dziennych (w przypadku produktu FexoGen tabl. powł. 120 mg 20 tabl. zużyte zostaną dwa opakowania leku).

Tabela 16. Roczny koszt terapii doustnymi lekami antyhistaminowymi w zależności od rodzaju przyjmowanej terapii

| Substancja | Nazwa handlowa | Koszt za opakowanie [PLN] = koszt za roczną terapię | |
|----------------|--|---|---|
| | | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent) |
| Bilastyna | Clatra tabl. 20 mg 30 tabl. | 0,00 | 38,81 |
| Cetyryzyna | Cetirizine Genoptim tabl. powł., 10 mg 30 szt. | 9,98 | 14,26 |
| Desloratadyna | Dynid tabl., 5 mg 30 tabl. | 10,49 | 14,98 |
| Feksofenadyna | FexoGen tabl. powł. 120 mg 20 tabl. | 0,00 | 20,18 (10,09 *2) |
| Lewocetyryzyna | Lirra tabl. powł., 5 mg 56 tabl. | 19,75 | 31,76 |
| Loratadyna | Loratadyna Galena tabl., 10 mg 60 tabl. | 21,15 | 31,42 |

Tabela 17. Oszacowanie rocznego ważonego kosztu terapii doustnymi lekami antyhistaminowymi

| Terapia | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent) |
|-----------------------------|----------------------------------|---|
| Wyłącznie leczenie objawowe | ■ | ■ |
| SCIT | ■ | ■ |
| SLIT | ■ | ■ |

1.3.4.4. Koszty wizyt ambulatoryjnych

Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta na rok dla poszczególnych rodzajów terapii uwzględnionych w modelu została oszacowana na podstawie informacji uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych [redacted]. Zgodnie z obecną praktyką kliniczną z reguły lekarz przepisuje jedno opakowanie produktu Oralair® podczas wizyty ambulatoryjnej (decyduje koszt opakowania szczepionki z perspektywy pacjenta), co oznacza jedną wizytę w miesiącu. W analizie przyjęto, że po uzyskaniu refundacji przez produkt Oralair® nastąpi znaczący spadek wydatków pacjentów na zakup opakowań produktu Oralair® (opłata pacjenta za opakowanie podtrzymujące Oralair® 300 IR wyniesie 3,20 PLN), w związku z czym dla leczenia podtrzymującego wizyty ambulatoryjne będą odbywały się co dwa miesiące (w celu kontroli pacjentów), co oznacza średnio 3,5 wizyty / rok w grupie leczonej produktem Oralair®.

Tabela 18. Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych na rok

| Produkt SCIT | 1 rok terapii | 2 rok terapii | 3 rok terapii | Po zakończeniu AIT |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------------|
| Wyłącznie leczenie objawowe | ■ | ■ | ■ | ■ |
| SCIT | ■ | ■ | ■ | ■ |
| SLIT | 3,5 | 3,5 | 3,5 | 0,75 |

Leczenie pacjentów stosujących immunoterapię alergenową w Polsce odbywa się w poradniach alergologii. Pacjenci leczeni wyłącznie objawowo mogą pozostawać również pod kontrolą lekarza POZ (w tym pediatry) bądź laryngologa. Odsetki chorych leczonych w poszczególnych typach poradni przedstawiono w tabeli poniżej (zgodnie z informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych: [redacted]).

Tabela 19. Odsetki pacjentów leczonych ambulatoryjnie: rodzaje poradni

| Substancja | Wyłącznie leczenie objawowe | | AIT (dorośli i dzieci) |
|-----------------------------|-----------------------------|--------|---------------------------|
| | Dorośli | Dzieci | |
| Poradnia alergologiczna | ■ | ■ | 100% |
| Poradnia otolaryngologiczna | ■ | ■ | 0% |
| Poradnia lekarza POZ | ■ | ■ | 0% |
| Poradnia pediatrii | ■ | ■ | 0% |

Wizyta ambulatoryjna przeprowadzana jest w celu:

- W przypadku leczenia SCIT:
 - podania szczepionki poprzez wykonanie iniekcji podskórnej,
 - podania szczepionki poprzez wykonanie iniekcji podskórnej wraz z badaniami diagnostycznymi i kontrolnymi
- W przypadku leczenia SLIT:
 - rozpoczęcia leczenia (zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Oralair® pierwsza tabletkowa powinna być przyjęta w obecności lekarza i pacjent powinien pozostać pod obserwacją przez 30 minut [35]),
 - otrzymania recepty na zakup kolejnego (bądź kolejnych) opakowania otrzymywanej szczepionki (jednocześnie jest to wizyta kontrolna w ramach której mogą zostać wykonane badania diagnostyczne i kontrolne),
- W przypadku wyłączenia leczenia objawowego:
 - otrzymania recepty na leki (z lub bez badań diagnostycznych i kontrolnych).

Wykonaniu szczepienia w przypadku alergii przyporządkowana jest następująca procedura ICD-9: 99.129, *Zabiegi diagnostyczne i terapeutyczne - różne (87-99), Inne zabiegi nieoperacyjne, Wstrzyknięcie lub wlew substancji leczniczej lub profilaktycznej, Szczepienia w przypadku alergii, Odczulanie – inne*. Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [59] nie zawiera procedury ICD-9: 99.129, dlatego w analizie przyjęto, że rozliczenie podania podskórnego produktów stosowanych w SCIT odbywa się jako Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, w ramach świadczeń z zakresu alergologii. Ten sam typ świadczenia jest raportowany w przypadku wizyty ambulatoryjnej związanej z leczeniem SLIT, w ramach której nie zostają przeprowadzane badania kontrolne.

Zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych u pacjentów z ANN przeprowadzane są następujące badania:

Tabela 20. Zestawienie badań diagnostycznych i kontrolnych przeprowadzanych w ANN

| Nazwa badania | Kod ICD-9 | Lista (zgodnie z Charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [59]) |
|---------------------------|-----------------|---|
| Badanie spirometryczne | 89.383 | W8 Badania dodatkowe - grupa 7 |
| Testy alergiczne (skórne) | 99.801 / 99.808 | W2 Badania dodatkowe - grupa 1 |
| Immunoglobuliny E swoiste | L91 | W5 Badania dodatkowe - grupa 4 |
| Rhinomanometria | 89.121 | W2 Badania dodatkowe - grupa 1 |

Zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ [59]) istnieją różne możliwości wyceny punktowej wizyt ambulatoryjnych w ANN.

Tabela 21. Wycena punktowa wizyt ambulatoryjnych w ANN

| Nazwa wizyty | Wycena punktowa | Opis |
|---|-----------------|--|
| W02 Świadczenie receptowe | 1 | Wizyta w celu otrzymania przez pacjenta recepty na leki |
| W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu | 3,5 | Wizyta kontrolna |
| | | Wizyta związana z podaniem SCIT |
| W12 Świadczenie specjalistyczne 5-go typu | 5 | Wizyta z badaniem spirometrycznym |
| W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu | 7 | Wizyta z alergicznymi testami skórnymi |
| | | Wizyta z badaniem immunoglobulin E swoistych (do 2 testów) |
| | | Wizyta z rinomanometrią |
| W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu | 13 | Wizyta z badaniem spirometrycznym oraz alergicznymi testami skórnymi |
| | | Wizyta z badaniem spirometrycznym oraz rinomanometrią |
| | | Wizyta z alergicznymi testami skórnymi oraz rinomanometrią |

W tabeli poniżej przedstawiono, oszacowane na podstawie wskazań ekspertów klinicznych [redacted], odsetki pacjentów, u których wykonywane są poszczególne badania oraz ich liczbę w roku.

Tabela 22. Odsetki pacjentów u których wykonywane są badania diagnostyczno-kontrolne oraz liczba procedur na rok

| Badanie | Rodzaj terapii | Odsetek pacjentów | Liczba wizyt / rok |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------|
| Badanie spirometryczne | Wyłącznie leczenie objawowe | ■ | ■ |
| | 1 rok AIT | ■ | ■ |
| | 2 rok AIT | ■ | ■ |
| | 3 rok AIT | ■ | ■ |
| | Po zakończeniu AIT | ■ | ■ |
| Testy alergiczne (skórne) | Wyłącznie leczenie objawowe | ■ | ■ |
| | 1 rok AIT | ■ | ■ |
| | 2 rok AIT | ■ | ■ |
| | 3 rok AIT | ■ | ■ |
| | Po zakończeniu AIT | ■ | ■ |
| Immunoglobuliny E swoiste | Wyłącznie leczenie objawowe | ■ | ■ |
| | 1 rok AIT | ■ | ■ |
| | 2 rok AIT | ■ | ■ |
| | 3 rok AIT | ■ | ■ |
| | Po zakończeniu AIT | ■ | ■ |
| Rhinomanometria | Wyłącznie leczenie objawowe | ■ | ■ |
| | 1 rok AIT | ■ | ■ |
| | 2 rok AIT | ■ | ■ |
| | 3 rok AIT | ■ | ■ |
| | Po zakończeniu AIT | ■ | ■ |

Biorąc pod uwagę mnogość wariantów wyceny punktowej wizyt ambulatoryjnych, a także odmienną liczbę badań diagnostyczno-kontrolnych na rok dla każdego z wykonywanych w ANN oraz odmiennie odsetki pacjentów, u których badanie te są wykonywane w analizie przyjęto, że:

- Średnia wycena punktowa porady ambulatoryjnej w grupie leczonej wyłącznie objawowo wynosi 7 punktów (w ramach analizy wrażliwości można testować inne wartości punktowe),
- Liczba wizyt ambulatoryjnych, w ramach których wykonywane są badania diagnostyczno-kontrolne w grupie pacjentów stosujących immunoterapię alergenową wynosi dwa na rok, przy czym wizyty te przeprowadzane są u ■■■ chorych w pierwszym roku AIT, ■■■ chorych w 2 roku, ■■■ w trzecim roku oraz u ■■■ po zakończeniu leczenia. Średnia wycena punktowa tych wizyt również wynosi 7,
- Pozostałe wizyty ambulatoryjne w grupie leczonej SLIT rozliczane są wyceną punktową 3,5 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, w ramach świadczeń z zakresu alergologii),
- Rozliczenie podania podskórnego produktów stosowanych w SCIT odbywa się jako Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, w ramach świadczeń z zakresu alergologii (wycena punktowa 3,5) – są to pozostałe wizyty ambulatoryjne w grupie leczonej SCIT.

Średnią cenę punktu dla świadczeń z zakresu alergologii, alergologii dziecięcej, otolaryngologii oraz otolaryngologii dziecięcej wyznaczono na podstawie Informatora o umowach NFZ, zawierającego dane o liczbie i wartości umów zawartych w 2015 roku przez Oddział Mazowiecki NFZ [23].

Tabela 23. Kalkulacja kosztu wizyty ambulatoryjnej w poradni alergologicznej

| Rodzaj świadczeń | Średnia cena punktu [PLN] |
|---|---------------------------|
| Świadczenia w zakresie alergologii | 10,18 |
| Świadczenia w zakresie alergologii dziecięcej | 10,35 |
| Świadczenia w zakresie otolaryngologii | 9,49 |
| Świadczenia w zakresie otolaryngologii dziecięcej | 9,85 |

W przypadku pacjentów z ANN pozostających pod opieką lekarza POZ (lub pediatry) roczny koszt porad ambulatoryjnych wyznaczają wielkości stawek kapitacyjnych występujące w Zarządzeniu Nr 86/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2014 r. [57]:

- 136,80 PLN – pacjenci dorośli,
- 164,16 PLN pacjenci w wieku 7-19 lat (zastosowano współczynnik korygujący 1,2 [60]).

Na podstawie danych o liczbie wizyt ambulatoryjnych na rok, odsetkach pacjentów leczonych w poszczególnych typach poradni, wycenie punktowej wizyt oraz średnich cenach punktów oszacowano roczny koszt wizyt ambulatoryjnych w przypadku pacjentów z ANN.

Tabela 24. Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych

| Rodzaj terapii | Roczny koszt [PLN] | |
|-----------------------------|--------------------|---------------------|
| | Populacja dzieci | Populacja dorosłych |
| Wyłącznie leczenie objawowe | ■■■ | ■■■ |
| 1 rok SCIT | ■■■ | ■■■ |
| 2 rok SCIT | ■■■ | ■■■ |
| 3 rok SCIT | ■■■ | ■■■ |
| 1 rok SLIT | ■■■ | ■■■ |
| 2 rok SLIT | ■■■ | ■■■ |

| Rodzaj terapii | Roczny koszt [PLN] | |
|--------------------|--------------------|---------------------|
| | Populacja dzieci | Populacja dorosłych |
| 3 rok SLIT | ■ | ■ |
| Po zakończeniu AIT | ■ | ■ |

1.3.4.5. Koszty leczenia astmy

W celu oszacowania średniego rocznego kosztu leczenia astmy oszacowano przybliżony koszt farmakoterapii oraz koszt leczenia zaostrzeń choroby.

Zgodnie z literaturą medyczną przyjmuje się, że najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi spośród leków kontrolujących astmę są wziewne glikokortykosteroidy, które podaje się jako terapię pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłej astmy (zgodnie z rekomendacjami *Global Initiative For Asthma*) [49]. U większości pacjentów obok leczenia przeciwzapalnego wziewnymi glikokortykosteroidami konieczne jest zastosowanie rozkurczowych leków β_2 -adrenergicznych: standardem w nowoczesnej farmakoterapii astmy jest terapia skojarzona długodziałającymi β_2 -mimetykami stosowanymi z odpowiednią dawką glikokortykosteroidów. Leczenie to polepsza funkcję płuc, zmniejsza objawy astmy, zmniejsza zużycie leków doraźnych i redukuje liczbę zaostrzeń. [49]

W oparciu o informacje przedstawione powyżej, w analizie przyjęto, że pacjenci znajdujący się w stanach z astmą otrzymują terapię skojarzoną (wziewny glikokortykosteroid + długodziałający β_2 -mimetyk). Koszt leczenia został wyznaczony na podstawie kosztu preparatu Fostex, zawierającego beklometazon oraz formoterol (produkt złożony) obliczonego na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. [34]. Założono, że w ciągu jednego roku zużytych zostaje 6 opakowań preparatu Fostex (dawkowanie 1-2 inhalacje dwa razy dziennie [49]).

Tabela 25. Koszt jednostkowy preparatu Fostex

| Nazwa, postać i dawka leku | Koszt jednostkowy [PLN] | | | | | | |
|--|-------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------|---------------------------|----------------------------|
| | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Cena detaliczna | Wysokość limitu finansowania | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty pacjenta | Koszt refundacji NFZ [PLN] |
| Fostex, aerozol inhalacyjny, roztwór, 0,1+6 mg+ μ g/dawkę inhalacyjną, 180 daw. (1 poj.) | 162,00 | 170,10 | 186,25 | 176,04 | ryczałt | 15,01 | 171,24 |

Roczny koszt terapii preparatem Fostex wynosi:

- 1 027,44 PLN z perspektywy płatnika publicznego,
- 1 117,50 PLN z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Koszty leczenia zaostrzeń zaczerpnięto z publikacji Kokot 2004 [26]. W oparciu o dane rynkowe z roku 2001 oszacowano w niej koszty leczenia zaostrzenia choroby w Polsce w warunkach szpitalnych, które wyniosły 3 988,30 PLN. Korzystając z publikowanych przez GUS zharmonizowanych wskaźników cen konsumpcyjnych (HICP) [19] powyższą wartość dostosowano do poziomu cen z 2014 roku (przy wyjściowym poziomie cen z 2005 roku równym 100 wartości dla lat 2001 i 2014 wynoszą odpowiednio 92,0 oraz 125,6; skorygowany dla poziomu cen z 2014 roku koszt leczenia zaostrzenia w warunkach szpitalnych wynosi 5 444,90 PLN).

Częstość występowania zaostrzeń astmy w roku, przypadających na jednego pacjenta została przyjęta na podstawie publikacji Morell 2008 [30], zgodnie z którą na jeden dzień przypada 8,2 epizodów zaostrzenia choroby na 100 000 pacjentów z astmą. Oznacza to, że średnio na jednego pacjenta rocznie występuje 0,030 takich epizodów.

W analizie przyjęto, że wszystkie zaostrzenia leczone są w warunkach szpitalnych. Uzyskany roczny koszt leczenia zaostrzeń wynosi zatem 162,97 PLN dla obu perspektyw rozpatrywanych w analizie. W tabeli poniżej zaprezentowano całkowity średni roczny koszt leczenia astmy przyjęty w modelu.

Tabela 26. Koszt leczenia astmy

| Kategoria kosztów | Roczny koszt [PLN] | |
|--------------------------|----------------------------------|---|
| | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent) |
| Koszt farmakoterapii | 1 027,44 | 1 117,50 |
| Koszt leczenia zaostrzeń | 162,97 | 162,97 |
| Razem | 1 190,41 | 1 280,47 |

1.3.4.6. Koszty utraconej produktywności

Koszty utraconej produktywności zostały oszacowane zgodnie z metodologią przyjętą w oryginalnym modelu [9], w którym skorzystano z założeń opisanych w publikacji Zuberbier 2014 [61]:

- Liczba dni z absencją w pracy spowodowaną ANN wynosi 3 dni / rok (*absenteeism*),
- Liczba dni z utraconą produktywnością pracownika obecnego w pracy spowodowaną ANN wynosi 15% dni, z okresu, w którym obecne są objawy ANN (*presenteeism*).

Długość sezonu pylenia traw w Polsce wynosi 60 dni, a średnia liczba dni pracy w roku, z uwzględnieniem urlopu w wymiarze 26 dni wynosi 226 dni (dane dla 2015). Liczba dni utraconej produktywności została obliczona w następujący sposób:

$$3 \text{ dni [absenteeism]} + (35,3 \text{ dni [liczba dni pracujących przypadających na 57 dni, tj. długość sezonu pylenia pomniejszoną o 3 dni {absenteeism}] * 15\% [presenteeism])$$

Otrzymana wartość (8,29 dni) odpowiada liczbie dni utraconej produktywności dla grupy pacjentów leczonych wyłącznie objawowo. W modelu (oryginalna wersja kalkulatora zawiera opisywaną możliwość) w celu oszacowania utraconej produktywności dla grup pacjentów stosujących immunoterapię alergenową wykorzystano procentową różnicę dni bez objawów (*Symptoms Free Days*, punkt końcowy występujący w badaniach klinicznych) pomiędzy grupą pacjentów stosujących produkt Oralair® a grupą leczoną wyłącznie objawowo (9,95%). Różnica ta była dostępna tylko dla porównania Oralair® vs leczenie objawowe, dlatego przyjęto, że dla pary SCIT vs leczenie objawowe jej wartość pozostanie taka sama. Liczba dni utraconej produktywności dla grupy pacjentów stosujących immunoterapię alergenową wynosi 7,47.

Według danych GUS przeciętne miesięczne wynagrodzenie brutto w gospodarce narodowej w czwartym kwartale 2014 roku wyniosło 3 942,67 PLN [18]. Przyjmując średnią liczbę dni roboczych w miesiącu równą 21, wielkość przeciętnego wynagrodzenia za 1 dzień pracy to 187,75 PLN. Korzystając z danych zaprezentowanych powyżej można zatem obliczyć roczny koszt utraconej produktywności dla grupy pacjentów stosujących immunoterapię alergenową oraz leczonych wyłącznie objawowo.

Tabela 27. Koszty utraconej produktywności

| Rodzaj terapii | Roczny koszt utraconej produktywności [PLN] |
|-----------------------------|---|
| Wyłącznie leczenie objawowe | 1 557,16 |
| Immunoterapia alergenowa | 1 402,19 |

1.4. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W tabeli poniżej zestawiono parametry wejściowe modelu. Koszty i ryzyka zdarzeń odpowiadają okresowi jednego roku, tj. długości cyklu modelu.

Tabela 28. Parametry wejściowe modelu

| Parametr | Opis | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent) |
|---|---|----------------------------------|---|
| Koszt SLIT (Oralair®) [PLN] | Wszystkie lata stosowania | ■ | ■ |
| Koszt SCIT [PLN] | 1 rok SCIT | 471,09 | 724,35 |
| | Kolejne lata AIT | 521,70 | 675,56 |
| Koszty leczenia objawowego [PLN] | Kortykosteroidy donosowe, grupa leczona SCIT | ■ | ■ |
| | Kortykosteroidy donosowe, grupa leczona SLIT | ■ | ■ |
| | Kortykosteroidy donosowe, wyłącznie leczenie objawowe | ■ | ■ |
| | Antyhistaminowe leki doustne, grupa leczona SCIT | ■ | ■ |
| | Antyhistaminowe leki doustne, grupa leczona SLIT | ■ | ■ |
| | Antyhistaminowe leki doustne, wyłącznie leczenie objawowe | ■ | ■ |
| Koszty wizyt ambulatoryjnych: populacja dorosłych [PLN] | 1 rok SLIT | ■ | ■ |
| | 2 rok SLIT | ■ | ■ |
| | 3 rok SLIT | ■ | ■ |
| | Po zakończeniu SLIT | ■ | ■ |
| | 1 rok SCIT | ■ | ■ |
| | 2 rok SCIT | ■ | ■ |
| | 3 rok SCIT | ■ | ■ |
| | Po zakończeniu SCIT | ■ | ■ |
| | Wyłącznie leczenie objawowe | ■ | ■ |
| | Koszty wizyt ambulatoryjnych: populacja dzieci [PLN] | 1 rok SLIT | ■ |
| 2 rok SLIT | | ■ | ■ |
| 3 rok SLIT | | ■ | ■ |
| Po zakończeniu SLIT | | ■ | ■ |
| 1 rok SCIT | | ■ | ■ |
| 2 rok SCIT | | ■ | ■ |
| 3 rok SCIT | | ■ | ■ |
| Po zakończeniu SCIT | | ■ | ■ |
| Wyłącznie leczenie objawowe | | ■ | ■ |
| Koszty leczenia astmy [PLN] | | Populacja dzieci | 1 190,41 |
| Koszty utraconej produktywności [PLN] | SLIT | 1 402,19 | 1 402,19 |
| | SCIT | 1 402,19 | 1 402,19 |
| | Wyłącznie leczenie objawowe | 1 557,16 | 1 557,16 |

| Parametr | Opis | Perspektywa płatnika publicznego | Perspektywa wspólna (płatnik publiczny + pacjent) |
|--|---------------------------------|----------------------------------|---|
| Stopy dyskontowe | Koszty | | 5,0% |
| | Efekty zdrowotne | | 3,5% |
| Odsetek mężczyzn | Populacja dorosłych | | 55,6% |
| | Populacja dzieci | | 65,6% |
| Wiek początkowy | Populacja dorosłych | | 33 |
| | Populacja dzieci | | 10 |
| Długość sezonu pylenia traw | Liczba dni | | 60 |
| Ryzyko dyskontynuacji AIT | II rok terapii SLIT | | 29,0% |
| | III rok terapii SLIT | | 28,2% |
| | II rok terapii SCIT | | 45,0% |
| | III rok terapii SCIT | | 38,2% |
| Ryzyko wystąpienia astmy, populacja dzieci | AIT | | 0,059 |
| | Wyłącznie leczenie objawowe | | 0,028 |
| Śmiertelność w populacji ogólnej | W zależności od wieku pacjentów | | Patrz Załącznik 2.4 |

1.5. Metodyka przeprowadzenia analizy progowej

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [44] metodyka przeprowadzenia analizy progowej uzależniona jest od:

- dostępności randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących interwencję oraz technologię opcjonalną (§5 ust. 2 pkt 4., §5 ust. 6 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych);
- różnicy w wynikach zdrowotnych (§5 ust. 4 Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych).

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [22]:

1. nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktu Oralair® oraz refundowanych w Polsce produktów SCIT,
2. porównanie pośrednie Oralair® vs SCIT z wykorzystaniem grupy wspólnej placebo wykazało brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy skutecznością interwencji i komparatora.

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej uwarunkowania w ramach analizy progowej wyznaczono cenę zbytu netto produktu Oralair® dla której różnica kosztów Oralair® vs SCIT wynosi 0,00 PLN, a także cenę zbytu netto produktu Oralair®, dla której koszt interwencji nie przekracza kosztu refundowanego w Polsce SCIT, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. W poniższej tabeli przedstawiono metodykę przeprowadzenia analizy progowej wraz z uzasadnieniem przyjętej metody obliczeniowej.

Tabela 29. Uzasadnienie metodyki przeprowadzenia analizy progowej

| Technika analityczna | Wynik analizy progowej | Zapis w Rozporządzeniu w sprawie wymagań minimalnych |
|-------------------------------|--|--|
| Analiza minimalizacji kosztów | Cena zbytu netto produktu Oralair® stosowanego w leczeniu ANN wywołanego przez alergeny pyłków traw, dla której koszt całkowity terapii z użyciem szczepionki Oralair® jest równy kosztowi całkowitemu stosowania SCIT. Koszty oszacowano w przeliczeniu na jednego pacjenta w 9-letnim horyzoncie czasowym. | §5 ust. 4 |
| | Cena zbytu netto produktu Oralair® stosowanego w leczeniu ANN wywołanego przez alergeny pyłków traw, dla której iloraz kosztu oraz wyniku zdrowotnego stosowania terapii z użyciem szczepionki Oralair® nie jest wyższy od ilorazu kosztu oraz wyniku zdrowotnego stosowania refundowanego w Polsce produktu SCIT o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Koszty oraz wyniki zdrowotne (wyrażone liczbą lat życia skorygowanych o jakość) oszacowano w przeliczeniu na jednego pacjenta w 9-letnim horyzoncie czasowym. | §5 ust. 6 |

1.6. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W poniższych tabelach zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego. Konsekwencje zdrowotne dla porównania Oralair® vs SCIT przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla 9-letniego horyzontu czasowego. Dane są rezultatem obliczeń przeprowadzonych w modelu.

1.6.1. Perspektywa płatnika publicznego

Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla populacji dorosłych:

Tabela 30. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Oralair® vs SCIT: populacja dorosłych

| Parametr | Oralair | SCIT |
|----------------------------------|------------|--------|
| Koszty [PLN] | | |
| Koszty immunoterapii alergenowej | ██████████ | 745,67 |
| Koszty leczenia objawowego | ██████ | ██████ |
| Koszty porad ambulatoryjnych | ██████ | ██████ |
| Efekty zdrowotne | | |
| LYG (zyskane lata życia) | 7,8324 | 7,8324 |



Na wykresie poniżej porównano udział poszczególnych składowych kosztów w całkowitym koszcie analizowanych interwencji.



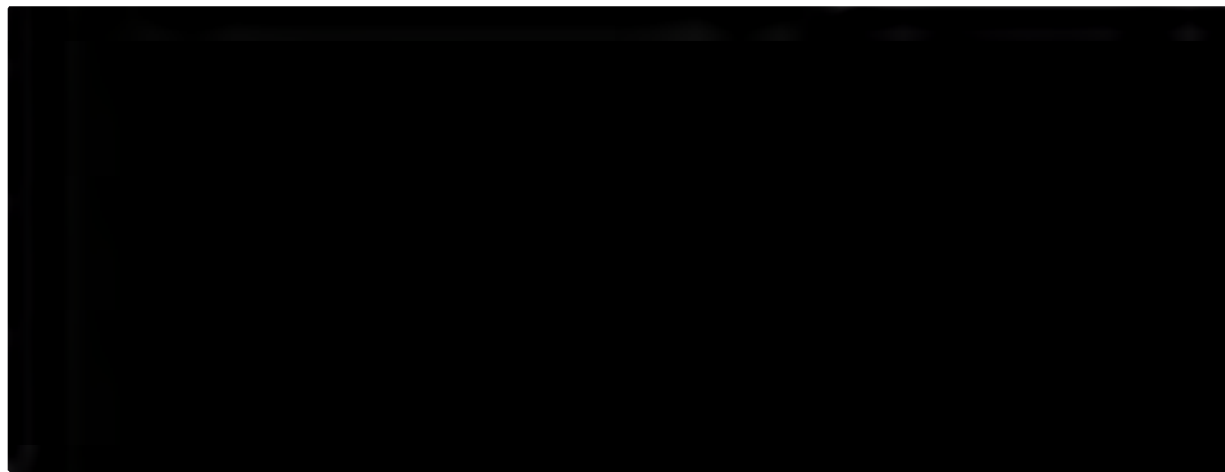
Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla populacji dzieci:

Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Oralair® vs SCIT: populacja dzieci

| Parametr | Oralair | SCIT |
|----------------------------------|----------|----------|
| Koszty [PLN] | | |
| Koszty immunoterapii alergenowej | ██████ | 746,92 |
| Koszty leczenia objawowego | ██████ | ██████ |
| Koszty porad ambulatoryjnych | ██████ | ██████ |
| Koszty leczenia astmy | 1 291,78 | 1 409,52 |
| Efekty zdrowotne | | |
| LYG (zyskane lata życia) | 7,8676 | 7,8676 |



Na wykresie poniżej porównano udział poszczególnych składowych kosztów w całkowitym koszcie analizowanych interwencji.



1.6.2. Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

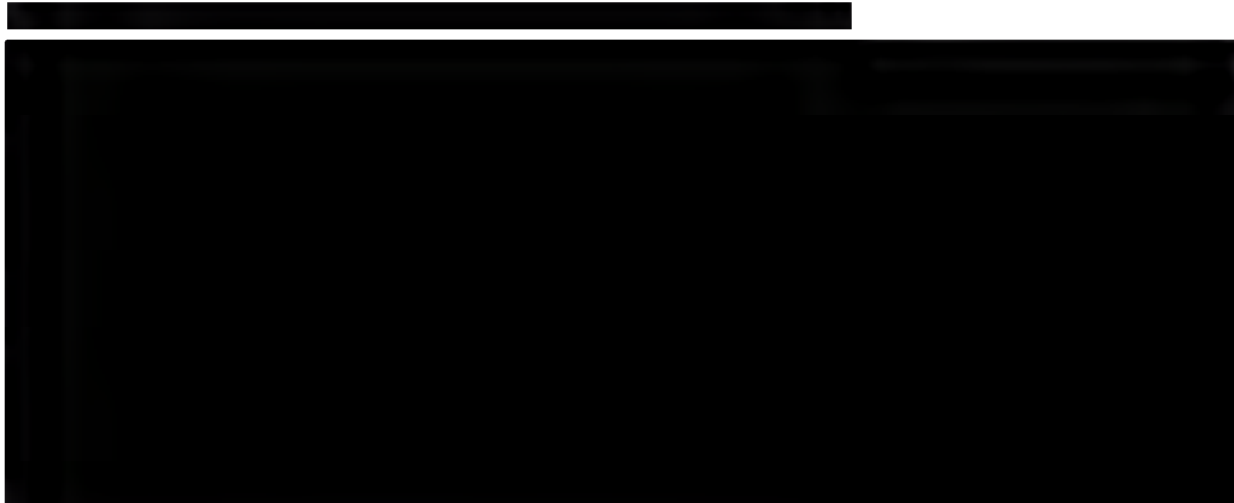
Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla populacji dorosłych:

Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Oralair® vs SCIT: populacja dorosłych

| Parametr | Oralair | SCIT |
|----------------------------------|---------|----------|
| Koszty [PLN] | | |
| Koszty immunoterapii alergenowej | ██████ | 1 054,13 |
| Koszty leczenia objawowego | ██████ | ██████ |
| Koszty porad ambulatoryjnych | ██████ | ██████ |
| Efekty zdrowotne | | |
| LYG (zyskane lata życia) | 7,8324 | 7,8324 |



Na wykresie poniżej porównano udział poszczególnych składowych kosztów w całkowitym koszcie analizowanych interwencji.



Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla populacji dzieci:

Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Oralair® vs SCIT: populacja dzieci

| Parametr | Oralair | SCIT |
|----------------------------------|----------|----------|
| Koszty [PLN] | | |
| Koszty immunoterapii alergenowej | █ | 1 055,79 |
| Koszty leczenia objawowego | █ | █ |
| Koszty porad ambulatoryjnych | █ | █ |
| Koszty leczenia astmy | 1 389,50 | 1 516,15 |
| Efekty zdrowotne | | |
| LYG (zyskane lata życia) | 7,8676 | 7,8676 |



Na wykresie poniżej porównano udział poszczególnych składowych kosztów w całkowitym koszcie analizowanych interwencji.



1.7. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

1.7.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów. Różnice kosztów obliczono porównując skalkulowane koszty całkowite dla przyjętego horyzontu czasowego na ramieniu modelu, w których stosowano terapię produktem Oralair® z ramieniem modelu, w którym stosowano immunoterapię SCIT. Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto dla obu dostępnych opakowań produktu Oralair®, dla której koszt inkrementalny Oralair® vs SCIT jest równy 0,00 PLN.

1.7.1. Perspektywa płatnika publicznego

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego dla populacji dorosłych pacjentów z ANN przedstawione zostały poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: populacja dorosłych, perspektywa płatnika publicznego

| Parametr | Oralair | SCIT |
|--|------------|------------|
| Koszty immunoterapii alergenowej [PLN] | ██████████ | 745,67 |
| Koszty całkowite [PLN] | ██████████ | 2 520,70 |
| Koszt inkrementalny [PLN] | | ██████████ |
| Cena zbytu netto produktu Oralair® dla której różnica kosztów Oralair® vs SCIT jest równa 0 PLN (Oralair® 100&300 oraz Oralair® 300) | | ██████████ |

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że różnica kosztów całkowitych pomiędzy terapią produktem Oralair®, a leczeniem refundowanymi w Polsce produktami SCIT wynosi ██████████

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego dla populacji pacjentów poniżej 18 roku życia z ANN przedstawione zostały poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: populacja dzieci, , perspektywa płatnika publicznego

| Parametr | Oralair | SCIT |
|--|----------|----------|
| Koszty immunoterapii alergenowej [PLN] | ████████ | 746,92 |
| Koszty całkowite [PLN] | ████████ | 3 999,27 |
| Koszt inkrementalny [PLN] | | ████████ |
| Cena zbytu netto produktu Oralair® dla której różnica kosztów Oralair® vs SCIT jest równa 0 PLN (Oralair® 100&300 oraz Oralair® 300) | | ████████ |

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że różnica kosztów całkowitych pomiędzy terapią produktem Oralair®, a leczeniem refundowanymi w Polsce produktami SCIT wynosi ██████████

1.7.1. Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy wspólnej dla populacji dorosłych pacjentów z ANN przedstawione zostały poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: populacja dorosłych, perspektywa wspólna

| Parametr | Oralair | SCIT |
|--|----------|----------|
| Koszty immunoterapii alergenowej [PLN] | ████████ | 1 054,13 |
| Koszty całkowite [PLN] | ████████ | 3 044,83 |
| Koszt inkrementalny [PLN] | | ████████ |
| Cena zbytu netto produktu Oralair® dla której różnica kosztów Oralair® vs SCIT jest równa 0 PLN (Oralair® 100&300 oraz Oralair® 300) | | ████████ |

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że różnica kosztów całkowitych pomiędzy terapią produktem Oralair®, a leczeniem refundowanymi w Polsce produktami SCIT wynosi ██████████

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej dla populacji pacjentów poniżej 18 roku życia z ANN przedstawione zostały poniżej.

Tabela 37. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: populacja dzieci, perspektywa wspólna

| Parametr | Oralair | SCIT |
|--|----------|----------|
| Koszty immunoterapii alergenowej [PLN] | ████████ | 1 055,79 |
| Koszty całkowite [PLN] | ████████ | 4 631,39 |
| Koszt inkrementalny [PLN] | | ████████ |
| Cena zbytu netto produktu Oralair® dla której różnica kosztów Oralair® vs SCIT jest równa 0 PLN (Oralair® 100&300 oraz Oralair® 300) | | ████████ |

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że różnica kosztów całkowitych pomiędzy terapią produktem Oralair®, a leczeniem refundowanymi w Polsce produktami SCIT wynosi ██████████

1.7.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości oraz analiza progowa

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości, oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

W tabeli poniżej przedstawiono opis zmiennych testowanych w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 38. Parametry testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

| Parametr | Opis |
|--|--|
| Ryzyko dyskontynuacji AIT | W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne wartości prawdopodobieństwa dyskontynuacji terapii produktami SLIT (Oralair®) oraz SCIT w drugim i trzecim roku leczenia. Odsetki pacjentów rezygnujących z leczenia immunoterapią alergenową w analizie podstawowej oszacowano na podstawie danych z publikacji Sieber 2011 [47]. W analizie wrażliwości przyjęto, że ryzyko dyskontynuacji opisywane jest rozkładem beta. Znając średnie wartości dyskontynuacji dla poszczególnych lat oraz wielkości badanych grup pacjentów (leczonych SLIT lub SCIT) wyznaczono wartości błędów standardowych, a następnie wartości współczynników rozkładu beta, na podstawie których obliczono minimalne i maksymalne wartości ryzyka dyskontynuacji terapii. |
| Koszt SCIT | W wariancie podstawowym analizie koszt terapii SCIT oszacowano w oparciu koszty produktów stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [22] (Allergovit oraz Purethal). Średni koszt terapii SCIT obliczono korzystając z wag przyporządkowanym kosztom każdemu z wymienionych produktów, skalkulowanych w oparciu o liczbę pacjentów leczonych produktami Allergovit oraz Purethal w randomizowanych próbach klinicznych (następnie koszty ważone obu szczepionek zostały zsumowane). W analizie wrażliwości testowano warianty, w których koszt SCIT wyznaczony jest przez refundowane w Polsce produkty o najniższym i najwyższym rocznym koszcie terapii podtrzymującej, tj. Phostal mieszanki alergenów oraz Allergovit. |
| Koszty utraconej produktywności | W analizie podstawowej wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). W analizie wrażliwości zaprezentowano koszty z perspektywy społecznej, uwzględniającej koszty utraconej produktywności. Metodologia, która przyjęto w kalkulacjach tej kategorii kosztów została opisana w rozdziale 1.3.4.6. |
| Częstotliwość wizyt ambulatoryjnych w grupie leczonych Oralair® | W analizie podstawowej przyjęto, że podczas leczenia podtrzymującego (w przypadku gdy po zakończeniu leczenia początkowego nie wystąpią poważne działania niepożądane związane z terapią) pacjent otrzymuje receptę na 2 opakowania podtrzymujące produktu Oralair®, co oznacza, że częstotliwość wizyt ambulatoryjnych wyniesie 1 / 2 miesiące. W analizie wrażliwości rozpatrywano wariant minimalny i maksymalny liczby porad ambulatoryjnych: częstotliwość wizyt ambulatoryjnych 1 / 3 miesiące oraz 1 na miesiąc (tj. stan zgodny z obecną praktyką kliniczną czyli sytuacją, w której produkt Oralair® nie jest refundowany z środków płatnika publicznego). |
| Średnia wycena punktowa wizyty ambulatoryjnej w leczeniu objawowym | Biorąc pod uwagę mnogość wariantów wyceny punktowej wizyt ambulatoryjnych, a także odmienną liczbę badań diagnostyczno-kontrolnych na rok dla każdego z badań wykonywanych w ANN oraz odmiennie odsetki pacjentów, u których badania te są wykonywane, w analizie podstawowej przyjęto, że średnia wycena punktowa porady ambulatoryjnej w grupie leczonej wyłącznie objawowo wynosi 7 punktów. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości punktowe: 5 oraz 10. Powyższe zmiany wyceny punktowej w modelu dotyczą także wizyt ambulatoryjnych, w ramach których wykonywane są badania diagnostyczno-kontrolne w grupie pacjentów stosujących AIT. |
| Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych / rok w leczeniu objawowym | Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych przypadających na pacjenta leczonego wyłącznie objawowo na rok została oszacowana na podstawie informacji uzyskanych od polskich ekspertów klinicznych [redacted]. W analizie podstawowej przyjęto średnią ze wskazań ekspertów, natomiast w analizie wrażliwości wartości podane przez każdego z nich (osobno). |
| Stopy dyskontowe | W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 44]. Zgodnie z Wytycznymi AOTM w ramach analizy wrażliwości należy testować dyskontowanie na poziomie: 1) 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych; 2) 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów; 3) 5% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów. Ponieważ przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, zmiana wielkości stopy dyskontowej dla efektów zdrowotnych nie wpływa na zmianę różnicy kosztów Oralair® vs SCIT (wynik analizy), dlatego rezultaty wariantów dotyczących zmian stóp dyskontowych przedstawiono jedynie dla scenariusza zakładającego brak dyskontowania. |

Dla każdego z rozpatrywanych wariantów analizy wrażliwości zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto dla obu dostępnych opakowań produktu Oralair®, dla której koszt inkrementalny Oralair® vs SCIT jest równy 0,00 PLN.

1.7.2.1.1. Populacja dorosłych

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania Oralair® vs SCIT w populacji dorosłych pacjentów z ANN zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; populacja dorosłych

| Parametr testowany | Wartość średnia w analizie podstawowej | Wartość średnia w analizie wrażliwości | Perspektywa NFZ | | | | Perspektywa NFZ+pacjent | | | |
|--|---|--|-----------------------|-----------|-----------------------|---------------------|-------------------------|------|-----------------------|---------------------|
| | | | Koszt całkowity [PLN] | | Różnica kosztów [PLN] | Progowa CZN * [PLN] | Koszt całkowity [PLN] | | Różnica kosztów [PLN] | Progowa CZN * [PLN] |
| | | | Oralair | SCIT | | | Oralair | SCIT | | |
| Analiza podstawowa | - | - | 2 520,70 | 2 520,70 | 0 | 3 044,83 | 3 044,83 | 0 | 3 044,83 | |
| Ryzyko dyskontynuacji SLIT 2 rok | 0,290 | 0,210 | 2 520,70 | 2 520,70 | 0 | 3 044,83 | 3 044,83 | 0 | 3 044,83 | |
| Ryzyko dyskontynuacji SLIT 3 rok | 0,282 | 0,377 | 2 520,70 | 2 520,70 | 0 | 3 044,83 | 3 044,83 | 0 | 3 044,83 | |
| Ryzyko dyskontynuacji SCIT 2 rok | 0,450 | 0,202 | 2 520,70 | 2 520,70 | 0 | 3 044,83 | 3 044,83 | 0 | 3 044,83 | |
| Ryzyko dyskontynuacji SCIT 3 rok | 0,382 | 0,369 | 2 520,70 | 2 520,70 | 0 | 3 044,83 | 3 044,83 | 0 | 3 044,83 | |
| Koszt SCIT (patrz Tabela 11) | | 0,413 | 2 566,43 | 2 566,43 | 0 | 3 101,24 | 3 101,24 | 0 | 3 101,24 | |
| | | 0,487 | 2 474,64 | 2 474,64 | 0 | 2 988,00 | 2 988,00 | 0 | 2 988,00 | |
| | | 0,346 | 2 530,77 | 2 530,77 | 0 | 3 058,04 | 3 058,04 | 0 | 3 058,04 | |
| | | 0,418 | 2 510,45 | 2 510,45 | 0 | 3 031,38 | 3 031,38 | 0 | 3 031,38 | |
| | Allergovit + Purethal (średnia wazonowa liczbą pacjentów z badaniami RCT) | Phostal mieszanek alergenów | 2 225,33 | 2 225,33 | 0 | 2 450,44 | 2 450,44 | 0 | 2 450,44 | |
| | | Allergovit | 2 524,86 | 2 524,86 | 0 | 3 087,82 | 3 087,82 | 0 | 3 087,82 | |
| Koszty utraconej produktywności / rok | 0 PLN | 1 402,19 PLN (AIT); 1 557,16 PLN (l. objawowe) | 13 608,78 | 13 608,78 | 0 | 14 132,91 | 14 132,91 | 0 | 14 132,91 | |
| Częstość wizyt ambulatoryjnych w grupie leczonych Oralair / miesiąc (leczenie podtrzymujące) | 0,5 | 1 | 2 520,70 | 2 520,70 | 0 | 3 044,83 | 3 044,83 | 0 | 3 044,83 | |
| | | 0,33 | 2 520,70 | 2 520,70 | 0 | 3 044,83 | 3 044,83 | 0 | 3 044,83 | |

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza ekonomiczna

| Parametr testowany | Wartość średnia w analizie podstawowej | Wartość średnia w analizie wrażliwości | Perspektywa NFZ | | | | Perspektywa NFZ+pacjent | | | |
|---|--|--|-----------------------|------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|---|--|
| | | | Koszt całkowity [PLN] | | Różnica kosztów [PLN] | Koszt całkowity [PLN] | | Różnica kosztów [PLN] | | |
| | | | Oralair | SCIT | | Oralair | SCIT | | | |
| Średnia wycena punktowa wizyty ambulatoryjnej (leczenie objawowe) | 7 | 5 | 2 329,79 | █ | █ | █ | 2 853,91 | █ | █ | |
| | | 10 | 2 807,07 | █ | █ | █ | 3 331,20 | █ | █ | |
| Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych / rok (leczenie objawowe) | 2,5 | 1,5 | 2 304,88 | █ | █ | █ | 2 829,01 | █ | █ | |
| | | 3,5 | 2 736,52 | █ | █ | █ | 3 260,65 | █ | █ | |
| Stopa dyskontowa: koszty i efekty zcirowotne 0% | 5% | 0% | 2 768,10 | █ | █ | █ | 3 345,53 | █ | █ | |

* Progowa CNZ = cena zbytu netto produktów Oralair 100 & 300 IR oraz Oralair 300 IR, dla której różnica kosztów Oralair® vs SCIT jest równa 0 PLN.

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów, wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi

| |
|---|
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości dla populacji dorosłych.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.7.2.2. Populacja dzieci

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania Oralair® vs SCIT w populacji pacjentów poniżej 18 roku życia z ANN zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej; populacja dzieci

| Parametr testowany | Wartość średnia w analizie podstawowej | Wartość średnia w analizie wrażliwości | Perspektywa NFZ | | | | Perspektywa NFZ+pacjent | | | | |
|--|---|--|-----------------------|-----------|-----------------------|---------------------|-------------------------|-----------|-----------------------|---------------------|---|
| | | | Koszt całkowity [PLN] | | Różnica kosztów [PLN] | Progowa CZN * [PLN] | Koszt całkowity [PLN] | | Różnica kosztów [PLN] | Progowa CZN * [PLN] | |
| | | | Oralair | SCIT | | | Oralair | SCIT | | | |
| Analiza podstawowa | - | - | █ | 3 999,27 | █ | █ | █ | 4 631,39 | █ | █ | █ |
| Ryzyko dyskontynuacji SLIT 2 rok | 0,290 | 0,210 | █ | 3 999,27 | █ | █ | █ | 4 631,39 | █ | █ | █ |
| | | 0,377 | █ | 3 999,27 | █ | █ | █ | 4 631,39 | █ | █ | █ |
| Ryzyko dyskontynuacji SLIT 3 rok | 0,282 | 0,202 | █ | 3 999,27 | █ | █ | █ | 4 631,39 | █ | █ | █ |
| | | 0,369 | █ | 3 999,27 | █ | █ | █ | 4 631,39 | █ | █ | █ |
| Ryzyko dyskontynuacji SCIT 2 rok | 0,450 | 0,413 | █ | 4 025,32 | █ | █ | █ | 4 666,73 | █ | █ | █ |
| | | 0,487 | █ | 3 973,03 | █ | █ | █ | 4 595,79 | █ | █ | █ |
| Ryzyko dyskontynuacji SCIT 3 rok | 0,382 | 0,346 | █ | 3 997,93 | █ | █ | █ | 4 632,41 | █ | █ | █ |
| | | 0,418 | █ | 4 000,64 | █ | █ | █ | 4 630,36 | █ | █ | █ |
| Koszt SCIT (patrz Tabela 11) | Allergovit + Purethal (średnia wazona liczbą pacjentów z badaniami RCT) | Phostal mieszanek alergenów | █ | 3 703,35 | █ | █ | █ | 4 036,05 | █ | █ | █ |
| | | Allergovit | █ | 4 003,45 | █ | █ | █ | 4 674,46 | █ | █ | █ |
| Koszty utraconej produktywności | 0 PLN | 1 402,19 PLN (AIT) | █ | 15 135,83 | █ | █ | █ | 15 767,95 | █ | █ | █ |
| | | 1 557,16 PLN (l. objawowe) | █ | | █ | █ | █ | | █ | █ | █ |
| Częstość wizyt ambulatoryjnych w grupie leczonych Oralair / miesiąc (leczenie podtrzymujące) | 0,5 | 1 | █ | 3 999,27 | █ | █ | █ | 4 631,39 | █ | █ | █ |
| | | 0,33 | █ | 3 999,27 | █ | █ | █ | 4 631,39 | █ | █ | █ |

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza ekonomiczna

| Parametr testowany | Wartość średnia w analizie podstawowej | Wartość średnia w analizie wrażliwości | Perspektywa NFZ | | | | Perspektywa NFZ+pacjent | | | |
|---|--|--|-----------------------|------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|---|--|
| | | | Koszt całkowity [PLN] | | Różnica kosztów [PLN] | Koszt całkowity [PLN] | | Różnica kosztów [PLN] | | |
| | | | Oralair | SCIT | | Oralair | SCIT | | | |
| Średnia wycena punktowa wizyty ambulatoryjnej (leczenie objawowe) | 7 | 5 | 3 804,01 | █ | █ | █ | 4 436,13 | █ | █ | |
| | | 10 | 4 292,17 | █ | █ | █ | 4 924,29 | █ | █ | |
| Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych / rok (leczenie objawowe) | 2,5 | 1,5 | 3 778,31 | █ | █ | █ | 4 410,43 | █ | █ | |
| | | 3,5 | 4 220,24 | █ | █ | █ | 4 852,36 | █ | █ | |
| Stopa dyskontowa: koszty i efekty zcirowotne 0% | 5% | 0% | 4 685,62 | █ | █ | █ | 5 403,61 | █ | █ | |

* Progowa CNZ = cena zbytu netto produktów Oralair 100 & 300 IR oraz Oralair 300 IR, dla której różnica kosztów Oralair® vs SCIT jest równa 0 PLN.

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów, wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi

| |
|---|
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |
| █ |

Poniżej przedstawiono graficzną prezentację wyników analizy wrażliwości dla populacji dzieci.

[Redacted text]

[Redacted text]



1.7.1. Wielokierunkowa analiza wrażliwości – scenariusze skrajne

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ jednoczesnych zmian kilku parametrów modelu na wyniki analizy. Rozpatrywano dwa warianty:

- Scenariusz minimalny, w którym założono:
 - Maksymalne ryzyko dyskontynuacji w grupie leczonej Oralair® (2 rok),
 - Minimalne ryzyko dyskontynuacji w grupie leczonej SCIT (2 rok),
 - Maksymalny koszt terapii SCIT,
 - Częstotliwość wizyt ambulatoryjnych w grupie Oralair®: 1 / 3 miesiące.
- Scenariusz maksymalny, w którym założono:
 - Minimalne ryzyko dyskontynuacji w grupie leczonej Oralair® (2 rok),
 - Maksymalne ryzyko dyskontynuacji w grupie leczonej SCIT (2 rok),
 - Minimalny koszt terapii SCIT,
 - Czas stosowania AIT: 5 lat.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania Oralair® vs SCIT zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości

| Parametr testowany | Perspektywa NFZ | | | | Perspektywa NFZ+pacjent | | | |
|-----------------------|-----------------------|----------|-----------------------|-------------------|-------------------------|----------|-----------------------|---------------------|
| | Koszt całkowity [PLN] | | Różnica kosztów [PLN] | Progowa CNZ [PLN] | Koszt całkowity [PLN] | | Różnica kosztów [PLN] | Progowa CNZ [PLN] * |
| | Oralair | SCIT | | | Oralair | SCIT | | |
| Populacja dorosłych | | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | ■ | 2 520,70 | ■ | ■ | ■ | 3 044,83 | ■ | ■ |
| Scenariusz minimalny | ■ | 2 524,86 | ■ | ■ | ■ | 3 087,82 | ■ | ■ |
| Scenariusz maksymalny | ■ | 2 305,64 | ■ | ■ | ■ | 2 532,44 | ■ | ■ |
| Populacja dzieci | | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | ■ | 3 999,27 | ■ | ■ | ■ | 4 631,39 | ■ | ■ |
| Scenariusz minimalny | ■ | 4 003,45 | ■ | ■ | ■ | 4 674,46 | ■ | ■ |
| Scenariusz maksymalny | ■ | 3 783,98 | ■ | ■ | ■ | 4 118,37 | ■ | ■ |

* Progowa CNZ = cena zbytu netto produktów Oralair 100 & 300 IR oraz Oralair 300 IR, dla której różnica kosztów Oralair® vs SCIT jest równa 0 PLN.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów, wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi

1.7.2. Analiza progowa przeprowadzona zgodnie z §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [44]

Ponieważ zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji leków [53] przeprowadzono analizę progową, w ramach której oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt (ang. *cost-utility ratio*, CUR) Oralair® nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR wyznaczonych dla wszystkich refundowanych w Polsce w leczeniu ANN wywołanego przez alergeny pyłków traw produktów SCIT.

Koszty całkowite rozpatrywanych interwencji oszacowano zgodnie z wynikami modelowania. Efekty zdrowotne wyrażono w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY). Dostarczony przez Wnioskodawcę model Markova (*Cost-effectiveness Model for Oralair® in Patients with Seasonal Grass Allergic Rhinitis* [9]) zawiera możliwość kalkulacji QALY, co wykorzystano przeprowadzając niniejszą analizę progową. Krótki opis metodologii zastosowanej w modelu w celu oszacowania efektów zdrowotnych oraz opis wyszukiwania systematycznego użyteczności, w oparciu o które obliczono liczby QALY dla terapii produktem Oralair® oraz refundowanych w Polsce SCIT, znajduje się w Załącznikach 2.3 oraz 2.2, 2.2.1 i 2.2.2.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Oralair® przy której współczynnik koszt/efekt dla terapii z udziałem produktu Oralair® nie jest wyższy od współczynników koszt/efekt dla terapii z udziałem refundowanych w Polsce produktów SCIT, dla populacji dorosłych pacjentów z ANN wywołanym przez alergeny pyłków traw.

Tabela 42. Wyniki analizy progowej: $CUR_{Oralair} \leq CUR_{SCIT}$, populacja dorosłych

| Wariant (refundowany SCIT jako źródło danych kosztowych) | CUR [PLN/QALY] | | Koszt całkowity [PLN] | | QALY całkowite | | Progowa CZN [PLN] |
|--|----------------|--------|-----------------------|----------|----------------|--------|----------------------|
| | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | |
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | ■ | 358,13 | ■ | 2 520,70 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Allergovit | ■ | 358,72 | ■ | 2 524,86 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Catalet T | ■ | 344,66 | ■ | 2 425,95 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Novo-Helisen Depot | ■ | 324,57 | ■ | 2 284,53 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Phostal | ■ | 316,98 | ■ | 2 231,12 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Pollinex+Rye | ■ | 317,97 | ■ | 2 238,04 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Purethal | ■ | 353,58 | ■ | 2 488,68 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Phostal, mieszanki alergenów | ■ | 316,16 | ■ | 2 225,33 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Perspektywa wspólna | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | ■ | 432,59 | ■ | 3 044,83 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Allergovit | ■ | 438,70 | ■ | 3 087,82 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Catalet T | ■ | 378,63 | ■ | 2 664,99 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Novo-Helisen Depot | ■ | 434,59 | ■ | 3 058,89 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Phostal | ■ | 348,97 | ■ | 2 456,23 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Pollinex+Rye | ■ | 349,98 | ■ | 2 463,34 | ■ | 7,0386 | ■ |
| Purethal | ■ | 385,56 | ■ | 2 713,80 | ■ | 7,0386 | ■ |

| Wariant (refundowany SCIT jako źródło danych kosztowych) | CUR [PLN/QALY] | | Koszt całkowity [PLN] | | QALY całkowite | | Progowa CZN [PLN] |
|--|----------------|--------|-----------------------|----------|----------------|--------|----------------------|
| | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | |
| Phostal, mieszanki alergenów | ■ | 348,14 | ■ | 2 450,44 | ■ | 7,0386 | ■ |

Cena zbytu netto produktów Oralair® (Oralair 100 & 300 IR oraz Oralair 300 IR), dla której współczynnik CUR dla produktu Oralair® nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR dla refundowanych w Polsce SCIT wynosi ■

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy progowej wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Oralair® przy której współczynnik koszt/efekt dla terapii z udziałem produktu Oralair® nie jest wyższy od współczynników koszt/efekt dla terapii z udziałem refundowanych w Polsce produktów SCIT, dla populacji pacjentów poniżej 18 roku życia z ANN wywołanym przez alergeny pyłków traw.

Tabela 43. Wyniki analizy progowej: CUR Oralair ≤ CUR SCIT, populacja dzieci

| Wariant (refundowany SCIT jako źródło danych kosztowych) | CUR [PLN/QALY] | | Koszt całkowity [PLN] | | QALY całkowite | | Progowa CZN [PLN] |
|--|----------------|--------|-----------------------|----------|----------------|--------|----------------------|
| | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | |
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | ■ | 565,22 | ■ | 3 999,27 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Allergovit | ■ | 565,81 | ■ | 4 003,45 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Catalet T | ■ | 551,81 | ■ | 3 904,41 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Novo-Helisen Depot | ■ | 531,78 | ■ | 3 762,65 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Phostal | ■ | 524,22 | ■ | 3 709,15 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Pollinex+Rye | ■ | 525,20 | ■ | 3 716,11 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Purethal | ■ | 560,67 | ■ | 3 967,11 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Phostal, mieszanki alergenów | ■ | 523,40 | ■ | 3 703,35 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Perspektywa wspólna | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | ■ | 654,56 | ■ | 4 631,39 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Allergovit | ■ | 660,64 | ■ | 4 674,46 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Catalet T | ■ | 600,81 | ■ | 4 251,07 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Novo-Helisen Depot | ■ | 656,53 | ■ | 4 645,35 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Phostal | ■ | 571,24 | ■ | 4 041,85 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Pollinex+Rye | ■ | 572,25 | ■ | 4 049,00 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Purethal | ■ | 607,70 | ■ | 4 299,81 | ■ | 7,0756 | ■ |
| Phostal, mieszanki alergenów | ■ | 570,42 | ■ | 4 036,05 | ■ | 7,0756 | ■ |

Cena zbytu netto produktów Oralair® (Oralair 100 & 300 IR oraz Oralair 300 IR), dla której współczynnik CUR dla produktu Oralair® nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR dla refundowanych w Polsce SCIT wynosi ■

1.7.2.1. Analiza progowa przeprowadzona zgodnie z §5 ust. 6 Rozporządzenia o minimalnych wymaganiach [44]: analiza wrażliwości

Dodatkowo przeprowadzono również analizę wrażliwości w ramach której oszacowano alternatywną cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik koszt/efekt (ang. *cost-utility ratio*, CUR) Oralair® nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR wyznaczonych dla wszystkich refundowanych w Polsce w leczeniu ANN wywołanego przez alergeny pyłków traw produktów SCIT.

Dostarczony przez Wnioskodawcę model Markova (*Cost-effectiveness Model for Oralair® in Patients with Seasonal Grass Allergic Rhinitis* [9]) zawiera możliwość kalkulacji QALY, w oparciu o użyteczności oszacowane na podstawie wartości RSUI z publikacji Revicki 1998 [43] (wariant podstawowy – wyniki przedstawiono w poprzednim rozdziale), a także wariant, w którym przyjęto alternatywne użyteczności z analizy Bachert 2007 [3]: wartości te wykorzystano w niniejszej analizie wrażliwości.

W tabeli poniżej zestawiono wartości użyteczności przyjęte w wariantach podstawowym i alternatywnym (analiza wrażliwości).

Tabela 44. Użyteczności wykorzystane w analizie progowej

| Stan modelu | Wariant podstawowy | Analiza wrażliwości |
|--|------------------------|---------------------|
| <i>on immunotherapy</i> | 0,809 | 0,976 |
| <i>on STD [symptomatic drug treatment] alone</i> | 0,732 / 0,717 / 0,711* | 0,947 |
| <i>death</i> | 0,000 | 0,000 |

* w zależności od roku od rozpoczęcia leczenia

W analizie przeprowadzonej dla populacji dzieci wartość użyteczności podczas okresu pylenia traw jest dodatkowo skorygowana dla pacjentów z astmą zgodnie z danymi z publikacji Brügggenjürgen 2008 [6] (wartość użyteczności średnio spada o 0,023 gdy astma współistnieje razem objawami ANN).

Dodatkowo dla obu rozpatrywanych populacji w modelu użyteczności zostały skorygowane biorąc pod uwagę średni poziom jakości życia w populacji ogólnej w Polsce w zależności od wieku (na podstawie badania Golicki 2010 [21]).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizy progowej wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Oralair® przy której współczynnik koszt/efekt dla terapii z udziałem produktu Oralair® nie jest wyższy od współczynników koszt/efekt dla terapii z udziałem refundowanych w Polsce produktów SCIT, dla populacji dorosłych pacjentów z ANN wywołanym przez alergeny pyłków traw.

Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy progowej: $CUR_{Oralair} \leq CUR_{SCIT}$, populacja dorosłych

| Wariant (refundowany SCIT jako źródło danych kosztowych) | CUR [PLN/QALY] | | Koszt całkowity [PLN] | | QALY całkowite | | Progowa CZN [PLN] |
|--|----------------|--------|-----------------------|----------|----------------|--------|-------------------|
| | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | |
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | ■ | 335,65 | ■ | 2 520,70 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Allergovit | ■ | 336,20 | ■ | 2 524,86 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Catalet T | ■ | 323,03 | ■ | 2 425,95 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Novo-Helisen Depot | ■ | 304,20 | ■ | 2 284,53 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Phostal | ■ | 297,09 | ■ | 2 231,12 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Pollinex+Rye | ■ | 298,01 | ■ | 2 238,04 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Purethal | ■ | 331,38 | ■ | 2 488,68 | ■ | 7,5100 | ■ |

| Wariant (refundowany SCIT jako źródło danych kosztowych) | CUR [PLN/QALY] | | Koszt całkowity [PLN] | | QALY całkowite | | Progowa CZN [PLN] |
|--|----------------|--------|-----------------------|----------|----------------|--------|----------------------|
| | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | |
| Phostal, mieszanki alergenów | ■ | 296,32 | ■ | 2 225,33 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Perspektywa wspólna | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | ■ | 405,44 | ■ | 3 044,83 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Allergovit | ■ | 411,16 | ■ | 3 087,82 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Catalet T | ■ | 354,86 | ■ | 2 664,99 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Novo-Helisen Depot | ■ | 407,31 | ■ | 3 058,89 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Phostal | ■ | 327,06 | ■ | 2 456,23 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Pollinex+Rye | ■ | 328,01 | ■ | 2 463,34 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Purethal | ■ | 361,36 | ■ | 2 713,80 | ■ | 7,5100 | ■ |
| Phostal, mieszanki alergenów | ■ | 326,29 | ■ | 2 450,44 | ■ | 7,5100 | ■ |

Cena zbytu netto produktów Oralair® (Oralair 100 & 300 IR oraz Oralair 300 IR), dla której współczynnik CUR dla produktu Oralair® nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR dla refundowanych w Polsce SCIT wynosi

■

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizy progowej wyznaczającej cenę zbytu netto produktu Oralair® przy której współczynnik koszt/efekt dla terapii z udziałem produktu Oralair® nie jest wyższy od współczynników koszt/efekt dla terapii z udziałem refundowanych w Polsce produktów SCIT, dla populacji pacjentów poniżej 18 roku życia z ANN wywołanym przez alergeny pyłków traw.

Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy progowej: $CUR_{Oralair} \leq CUR_{SCIT}$, populacja dzieci

| Wariant (refundowany SCIT jako źródło danych kosztowych) | CUR [PLN/QALY] | | Koszt całkowity [PLN] | | QALY całkowite | | Progowa CZN [PLN] |
|--|----------------|--------|-----------------------|----------|----------------|--------|----------------------|
| | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | |
| Perspektywa płatnika publicznego | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | ■ | 530,14 | ■ | 3 999,27 | ■ | 7,5437 | ■ |
| Allergovit | ■ | 530,70 | ■ | 4 003,45 | ■ | 7,5437 | ■ |
| Catalet T | ■ | 517,57 | ■ | 3 904,41 | ■ | 7,5437 | ■ |
| Novo-Helisen Depot | ■ | 498,78 | ■ | 3 762,65 | ■ | 7,5437 | ■ |
| Phostal | ■ | 491,69 | ■ | 3 709,15 | ■ | 7,5437 | ■ |
| Pollinex+Rye | ■ | 492,61 | ■ | 3 716,11 | ■ | 7,5437 | ■ |
| Purethal | ■ | 525,88 | ■ | 3 967,11 | ■ | 7,5437 | ■ |
| Phostal, mieszanki alergenów | ■ | 490,92 | ■ | 3 703,35 | ■ | 7,5437 | ■ |
| Perspektywa wspólna | | | | | | | |
| Analiza podstawowa | ■ | 613,94 | ■ | 4 631,39 | ■ | 7,5437 | ■ |
| Allergovit | ■ | 619,65 | ■ | 4 674,46 | ■ | 7,5437 | ■ |
| Catalet T | ■ | 563,52 | ■ | 4 251,07 | ■ | 7,5437 | ■ |

| Wariant (refundowany SCIT jako źródło danych kosztowych) | CUR [PLN/QALY] | | Koszt całkowity [PLN] | | QALY całkowite | | Progowa CZN [PLN] |
|--|----------------|--------|-----------------------|----------|----------------|--------|----------------------|
| | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | Oralair | SCIT | |
| Novo-Helisen Depot | ████ | 615,79 | ████ | 4 645,35 | ████ | 7,5437 | ████ |
| Phostal | ████ | 535,79 | ████ | 4 041,85 | ████ | 7,5437 | ████ |
| Pollinex+Rye | ████ | 536,74 | ████ | 4 049,00 | ████ | 7,5437 | ████ |
| Purethal | ████ | 569,98 | ████ | 4 299,81 | ████ | 7,5437 | ████ |
| Phostal, mieszanek alergenów | ████ | 535,02 | ████ | 4 036,05 | ████ | 7,5437 | ████ |

Cena zbytu netto produktów Oralair® (Oralair 100 & 300 IR oraz Oralair 300 IR), dla której współczynnik CUR dla produktu Oralair® nie jest wyższy od żadnego ze współczynników CUR dla refundowanych w Polsce SCIT wynosi

1.8. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania interwencji w ocenianej populacji pacjentów. Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- Embase,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*),
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych w analizowanym wskazaniu, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych *MeSH (Medical Subject Headings)*. W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoznacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy *MeSH* pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię.

Kryterium włączenia zdefiniowano jako publikacje opisujące wyniki analiz ekonomicznych (*cost-effectiveness, -utility, -minimization* lub *-consequences*), oceniające opłacalność stosowania produktu Oralair® w leczeniu ANN.

Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych w poszczególnych bazach, diagram prezentujący wyniki wyszukiwania analiz oraz charakterystykę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w rozdziałach: Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych, Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych, Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.

1.9. Ograniczenia analizy

Zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej [22] porównanie pośrednie Oralair® vs SCIT z wykorzystaniem grupy wspólnej placebo wykazało brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy skutecznością interwencji i komparatora, dlatego przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Jest to najodpowiedniejszy typ analizy ekonomicznej w sytuacji, kiedy nie obserwuje się znamienych różnic dotyczących efektów porównywanych

interwencji. W sytuacji kiedy rezultaty badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [22] determinują sposób wykonania oceny ekonomicznej należy wspomnieć o jakości tych prób klinicznych.

Ograniczeniem analizy jest w tym przypadku jakość badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii komparatorem – SCIT. W badaniu Corrigan 2005 [8] liczba pacjentów leczonych produktem Allergovit wynosi 77, zaś w badaniu Brewczynski 1999 [5] liczba pacjentów leczonych produktem Purethal wynosi 10. Niewielkie liczebnie próby kliniczne mogą prowadzić do niedoszacowania uzyskanych efektów. Praca Brewczynski 1999 [5] uzyskała 2 na 5 możliwych punktów w skali Jadad co oznacza, iż jest próbą kliniczną o niskiej wiarygodności. Oba badania kliniczne oceniają efektywność kliniczną SCIT po I roku immunoterapii dlatego też w ramach porównania pośredniego Oralair® vs SCIT nie wykorzystano dostępnych dla produktu Oralair® wyników raportujących skuteczność leczenia po III roku immunoterapii (podczas gdy przyjmuje się, że leczenie SLIT oraz SCIT musi trwać co najmniej 3 lata, aby uzyskać efekt kliniczny w postaci zmniejszenia objawów ANN).

Podsumowując należy stwierdzić, że mimo swoich ograniczeń, badania Brewczynski 1999 [5] oraz Corrigan 2005 [8] są jedynymi próbami klinicznymi opisującymi rezultaty stosowania refundowanych w Polsce produktów SCIT, których wyniki można w wiarygodny sposób porównać z wynikami badań oceniających efektywność kliniczną produktu Oralair®.

W analizie ekonomicznej, zgodnie z założeniami przyjętymi w dostarczonym przez Wnioskodawcę modelu Markova (*Cost-effectiveness Model for Oralair® in Patients with Seasonal Grass Allergic Rhinitis* [9]) dla populacji pacjentów poniżej 18 roku życia dopuszczono możliwość wystąpienia astmy. Ryzyko zachorowania w grupie stosującej immunoterapię alergenową (a zatem SLIT lub SCIT) oraz w grupie leczonej wyłącznie objawowo oszacowano korzystając z wyników badania PAT [24], w którym, w okresie 10 lat, obserwacją zostało objętych 117 dzieci. Jednak w badaniu PAT [24] chorzy stosowali wyłącznie alergenową immunoterapię podskórną (SCIT), a zatem w bieżącej analizie przyjęto domyślne założenie, że skuteczność SLIT i SCIT w zapobieganiu wystąpienia astmy w porównaniu z leczeniem objawowym jest taka sama.

1.10. Dyskusja i wnioski

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności finansowania produktu Oralair® stosowanego w leczeniu alergicznego nieżytu nosa (ANN), postać umiarkowana lub ciężka, z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) oraz u dorosłych, z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.

Opłacalność stosowania produktu Oralair® oceniano w porównaniu z refundowanymi w Polsce szczepionkami SCIT (ang. *subcutaneous immunotherapy*, immunoterapia podskórna). Wyniki porównania pośredniego Oralair® vs SCIT z wykorzystaniem grupy wspólnej placebo przeprowadzonego w analizie efektywności klinicznej [22] wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy skutecznością interwencji i komparatora, dlatego przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, tj. ograniczono się do porównania kosztów terapii produktami Oralair® oraz SCIT.

Zgodnie z wynikami analizy minimalizacji kosztów, dla wszystkich rozpatrywanych wariantów (leczenie ANN w populacji dorosłych lub dzieci, z perspektywy płatnika publicznego lub wspólnej) terapia produktem Oralair® jest [REDACTED] jej stosowanie wiąże się z ograniczeniem liczby porad ambulatoryjnych, które w przypadku immunoterapii podskórnej mają miejsce zawsze wraz z wykonaniem iniekcji. Pacjenci stosujący produkt Oralair® nie otrzymują iniekcji podskórnych (inna droga podania leku), co jest szczególnie istotne dla populacji dzieci.

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych odnaleziono publikacje opisujące wyniki innych opracowań, w których szacowano opłacalność stosowania produktu Oralair® w leczeniu ANN. W publikacji Ruggeri 2013 [46] badaną interwencję określono jako *5-grass pollen tablets*, bez wymieniania nazwy handlowej

Oralair®, dodatkowo porównywano jej skuteczność z leczeniem objawowym ANN (inny komparator niż w bieżącej analizie), dlatego zostanie pominięta w niniejszej dyskusji.

W publikacjach Westerhout 2012 [56] i Verheggen 2015 [54] szacowano opłacalność stosowania produktu Oralair® w leczeniu ANN w ramach analizy koszty-użyteczność. Oznacza to, że na podstawie dostępnych badań klinicznych stwierdzono istnienie różnic istotnych statystycznie między skutecznością terapii produktem Oralair® a komparatorem, którym były produkty SCIT. W analizie Verheggen 2015 [54] wartości RTSS przyjęte w modelu farmakoekonomicznym wynoszą: 3,26 dla szczepionki Oralair® oraz 3,64 dla SCIT, natomiast w analizie Westerhout 2012 [56] wartości RTSS po transformacji (z SMD) wynoszą 2,21 dla szczepionki Oralair® oraz 2,28 dla SCIT (w obu przypadkach terapia produktem Oralair® jest leczeniem bardziej skutecznym od SCIT). Różnice powyższych wyników w porównaniu z rezultatami analizy efektywności klinicznej [22], na podstawie której przeprowadzono niniejszą analizę są spowodowane włączeniem odmiennych badań klinicznych do przeprowadzonych przeglądów systematycznych. W analizie efektywności klinicznej Gomułka-Piłat 2015 [22] rozpatrywano wyłącznie badania kliniczne dla SCIT, w których w grupie aktywnej stosowano produkty obecnie refundowane w Polsce. W rezultacie do analizy włączono dwa badania – Corrigan 2005 [8] i Brewczynski 1998 [5] oceniające skuteczność produktów Allergovit oraz Purethal. Do przeglądu systematycznego, z którego wyników korzystano w analizie ekonomicznej Verheggen 2015 [54] oprócz wymienionych powyżej badań włączono trzy inne próby kliniczne, oceniające skuteczność produktów SCIT nierefundowanych w Polsce: Depiquick oraz Pollinex Quattro. Z kolei w analizie Westerhout 2012 [56] efekty kliniczne SCIT określono na podstawie dwóch badań oceniających skuteczność produktu Alk Depot SQ (również nierefundowany w Polsce).

Podobne wyniki – na korzyść terapii produktem Oralair® w stosunku do leczenia z udziałem SCIT – otrzymano w publikacji Dranitsaris 2014 [14] (zestawiono w niej wyniki zdrowotne i koszty bez liczenia współczynników efektywności kosztów). Raportowano różnicę istotną statystycznie Oralair® vs SCIT dla miary efektu wyrażonej w SMD (-0,21, granice przedziału ufności -0,36 oraz -0,066). Po stronie SCIT do przeglądu systematycznego włączono siedem badań klinicznych, z czego tylko jedno (Corrigan 2005 [8]) zostało uwzględnione w bieżącej analizie efektywności klinicznej [22].

Należy podkreślić, że zgodnie z wynikami analiz Westerhout 2012 [56] i Verheggen 2015 [54], a także publikacji Dranitsaris 2014 [14] terapia produktem Oralair® jest bardziej skuteczna od leczenia produktami SCIT. Oznacza to, że w przypadku włączenia do polskiej analizy efektywności klinicznej produktów SCIT obecnie nierefundowanych prawdopodobne byłoby uzyskanie wyników zdrowotnych na korzyść ocenianej interwencji. Dlatego bieżącą analizę minimalizacji kosztów należy traktować jako wiarygodny, konserwatywny sposób porównania produkt Oralair® vs SCIT, w ramach którego przyjęto założenie o jednakowej efektywności klinicznej interwencji i komparatora. W przypadku uzyskania refundacji w Polsce przez nowe produkty SCIT liczba włączonych do przeglądu systematycznego badań RCT oceniających skuteczność tej terapii może ulec zmianie.

Porównanie kosztów całkowitych terapii produktem Oralair® oraz SCIT w bieżącej analizie minimalizacji kosztów z wynikami odnalezionych analiz ekonomicznych również wskazuje na [REDACTED]

[REDACTED] W analizie Verheggen 2015 [54] przeprowadzonej z perspektywy płatnika w Niemczech (uwzględniono koszty związane z ustawowym ubezpieczeniem zdrowotnym oraz ponoszone przez ubezpieczycieli) [REDACTED]

[REDACTED] różnice w kosztach całkowitych Oralair® vs SCIT [REDACTED] (€ 2100,10 vs € 1449,60).

W publikacji Westerhout 2012 [56] (Niemcy perspektywa wspólna płatników) dane kosztowe [REDACTED]

[REDACTED] roczny koszt terapii produktem Oralair® (€ 706,37) jest niższy niż koszt leczenia SCIT, biorąc pod uwagę okres trzyletni (dla pierwszego roku €1 018,76, dla lat kolejnych €613,94). Z kolei w analizie Dranitsaris 2014 [14] (Kanada, perspektywa społeczna) koszt terapii produktem Oralair® jest wyższy w porównaniu do SCIT podawanego przez cały rok oraz niższy w porównaniu do SCIT podawanego sezonowo. Podsumowując, porównanie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych z wynikami bieżącej analizy wskazuje na rozbieżności dotyczące obszaru kosztów immunoterapii alergenowej.

Podsumowanie wyników

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (Oralair® vs SCIT):

- Wariant dla populacji dorosłych, perspektywa płatnika publicznego: różnica kosztów Oralair® vs SCIT wynosi [REDACTED]
- Wariant dla populacji dorosłych, perspektywa wspólna (NFZ + pacjent): różnica kosztów Oralair® vs SCIT wynosi [REDACTED]
- Wariant dla populacji dzieci, perspektywa płatnika publicznego: różnica kosztów Oralair® vs SCIT wynosi [REDACTED]
- Wariant dla populacji dzieci, perspektywa wspólna (NFZ + pacjent): różnica kosztów Oralair® vs SCIT wynosi [REDACTED]

Analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy minimalizacji kosztów, wykazała stabilność wyników, zgodnie z którymi podstawowy wniosek analizy [REDACTED] pozostaje bez zmian dla wszystkich testowanych wariantów.

Wnioski końcowe

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że [REDACTED]

Pacjenci stosujący produkt Oralair® nie otrzymują iniekcji podskórnych (droga podania leku: podjęzykowo), co w porównaniu do leczenia produktami SCIT powoduje zmniejszenie liczby porad ambulatoryjnych związanych z podaniem szczepionki. Terapia produktem Oralair® indukuje niższe koszty leczenia objawowego oraz porad ambulatoryjnych (wraz z badaniami diagnostycznymi i kontrolnymi), niż terapia z udziałem refundowanych w Polsce produktów SCIT.

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania produktu Oralair® w immunoterapii alergenowej ANN wywołanego przez pyłki traw.

Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1. | "Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Mesh] | 12429 |
| 2. | "allergic rhinitis" | 22492 |
| 3. | "Rhinitis, Allergic"[Mesh] | 17532 |
| 4. | "hay fever" | 3425 |
| 5. | rhinitides | 34835 |
| 6. | pollinosis | 13559 |
| 7. | "pollen allergy" | 1045 |
| 8. | pollinoses | 13060 |
| 9. | pollenosis | 13094 |
| 10. | pollenoses | 5 |
| 11. | rhinoconjunctivitis | 1732 |
| 12. | "rhino conjunctivitis" | 151 |
| 13. | hayfever | 13188 |
| 14. | seasonal OR intermittent OR summer OR spring | 305144 |
| 15. | ("allergic rhinitis") OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh] | 22492 |
| 16. | ((("allergic rhinitis") OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh])) AND (seasonal OR intermittent OR summer OR spring) | 13173 |
| 17. | "seasonal allergic rhinitis" | 1517 |
| 18. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #16 OR #17 | 37172 |
| 19. | "immune therapy" | 1124 |
| 20. | immunotherapy | 234344 |
| 21. | "Immunotherapy"[Mesh] | 212143 |
| 22. | "immunological therapy" | 123 |
| 24. | "sublingual immunotherapy" | 936 |
| 25. | "subcutaneous immunotherapy" | 464 |
| 26. | "Sublingual Immunotherapy"[Mesh] | 65 |
| 27. | desensitization | 27070 |
| 28. | desensiti* | 32484 |
| 29. | hyposensitization | 9178 |
| 30. | hyposensitisation | 8923 |
| 31. | hyposensiti* | 1867 |
| 32. | "grass pollen extract, alum-adsorbed" [Supplementary Concept] | 10 |

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza ekonomiczna

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 33. | "pollen extract" | 855 |
| 34. | "grass pollen extract" | 212 |
| 35. | "grass pollen" | 2426 |
| 36. | plant antigen | 26789 |
| 37. | "plant antigen" | 26789 |
| 38. | allergen | 52012 |
| 39. | #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 | 320822 |
| 40. | grass | 95191 |
| 41. | grass* | 44519 |
| 42. | poaceae | 84337 |
| 44. | poaceae[MeSH Terms] | 83651 |
| 45. | gramineae | 84572 |
| 46. | "phleum pratense" | 490 |
| 47. | timothy | 3402 |
| 48. | "anthoxanthum odoratum" | 37 |
| 49. | "lolium perenne" | 1124 |
| 50. | "poa pratensis" | 191 |
| 51. | "dactylis glomerata" | 309 |
| 52. | oralair | 11 |
| 53. | phostal | 3 |
| 54. | purethal | 6 |
| 55. | pollinex | 135 |
| 56. | catalet | 8 |
| 57. | allergovit | 20 |
| 58. | alutard | 40 |
| 59. | "novo helisen" | 18 |
| 60. | #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 | 122785 |
| 61. | #39 AND #18 | 11855 |
| 62. | #60 AND #61 | 2497 |

Data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2015 r.

Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---------------------|---------------------|
| 1. | "allergic rhinitis" | 4321 |
| 2. | "hay fever" | 591 |
| 3. | rhinitides | 0 |
| 4. | pollinosis | 246 |
| 5. | "pollen allergy" | 268 |
| 6. | pollenosis | 31 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 7. | pollenoses | 0 |
| 8. | rhinoconjunctivitis | 841 |
| 9. | "rhino conjunctivitis" | 35 |
| 10. | hayfever | 96 |
| 11. | MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees | 2165 |
| 12. | MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic, Seasonal] explode all trees | 1597 |
| 13. | seasonal or intermittent or summer or spring | 16019 |
| 14. | #1 OR #11 | 5097 |
| 15. | #14 AND #13 | 2776 |
| 16. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #15 | 5975 |
| 17. | "immune therapy" | 64 |
| 18. | immunotherapy | 4691 |
| 19. | MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees | 6904 |
| 20. | "immunological therapy" | 7 |
| 21. | "sublingual immunotherapy" | 522 |
| 22. | "subcutaneous immunotherapy" | 197 |
| 23. | desensitization | 2028 |
| 24. | desensiti* | 2522 |
| 25. | hyposensitization | 162 |
| 26. | hyposensitisation | 31 |
| 27. | hyposensiti* | 242 |
| 28. | MeSH descriptor: [Plant Extracts] explode all trees | 5788 |
| 29. | "pollen extract" | 197 |
| 30. | "grass pollen extract" | 86 |
| 31. | "plant antigen" | 1 |
| 32. | allergen | 3200 |
| 33. | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 | 19434 |
| 34. | #16 AND #33 | 1900 |
| 35. | "novo helisen | 7 |
| 36. | alutard | 41 |
| 37. | allergovit | 16 |
| 38. | catalet | 7 |
| 39. | pollinex | 22 |
| 40. | purethal | 14 |
| 41. | oralair:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 7 |
| 42. | "dactylis glomerata" | 18 |
| 43. | "poa pratensis" | 8 |
| 44. | "lolium perenne" | 14 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 45. | "anthoxanthum odoratum" | 4 |
| 46. | timothy | 335 |
| 47. | "phleum pretense" | 103 |
| 48. | gramineae | 4 |
| 49. | poaceae | 316 |
| 50. | grass | 1368 |
| 51. | grass* | 2195 |
| 52. | MeSH descriptor: [Poaceae] explode all trees | 1111 |
| 53. | #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 | 3352 |
| 54. | #16 AND #33 AND #53 | 694 |

Data ostatniego wyszukiwania 20.02.2015r.

Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Embase

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1. | 'hay fever'/exp | 9397 |
| 2. | 'pollen allergy' | 6149 |
| 3. | 'pollinosis' | 98 |
| 4. | pollenosis | 201 |
| 5. | pollenoses | 8 |
| 6. | 'rhinoconjunctivitis'/exp | 3259 |
| 7. | 'pollinosis' | 2449 |
| 8. | rinitides | 14 |
| 9. | 'hay fever' | 10128 |
| 10. | rhinoconjunctivitis | 4236 |
| 11. | hayfever | 450 |
| 12. | 'rhino conjunctivitis' | 290 |
| 13. | 'allergic rhinitis'/exp | 30941 |
| 14. | 'allergic rhinitis' | 26712 |
| 15. | seasonal OR intermittent OR summer OR spring | 424148 |
| 16. | #13 OR #14 | 33842 |
| 17. | #15 AND #16 | 4857 |
| 18. | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #17 | 41237 |
| 19. | 'immune therapy' | 1894 |
| 20. | 'immunotherapy'/exp | 135273 |
| 21. | 'immunotherapy' | 118480 |
| 22. | 'immunological therapy' | 177 |
| 23. | 'sublingual immunotherapy' | 1932 |
| 24. | 'subcutaneous immunotherapy' | 1218 |
| 25. | 'desensitization'/exp | 17582 |

Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza ekonomiczna

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| 26. | 'desensitization' | 31028 |
| 27. | desensiti* | 36572 |
| 28. | hyposensitization | 1414 |
| 29. | hyposensitisation | 136 |
| 30. | hyposensiti* | 2554 |
| 31. | 'pollen extract'/exp | 1316 |
| 32. | 'pollen extract' | 2479 |
| 33. | 'grass pollen extract' | 772 |
| 34. | 'grass pollen' | 5189 |
| 35. | 'plant antigen'/exp | 367 |
| 36. | 'plant antigen' | 369 |
| 37. | allergen | 63052 |
| 38. | 'grass' | 24144 |
| 39. | grass* | 55461 |
| 40. | 'poaceae'/exp | 101454 |
| 41. | 'poaceae' | 9156 |
| 42. | 'gramineae' | 650 |
| 43. | 'phleum pratense' | 1143 |
| 44. | timothy | 81736 |
| 45. | 'anthoxanthum odoratum' | 61 |
| 46. | 'lolium perenne' | 1193 |
| 47. | 'poa pratensis' | 245 |
| 48. | 'dactylis glomerata' | 426 |
| 49. | 'pollen allergy' | 6149 |
| 50. | oralair | 78 |
| 51. | 'phostal' | 31 |
| 52. | purethal | 35 |
| 53. | catalet | 13 |
| 54. | pollinex | 184 |
| 55. | allergovit | 93 |
| 56. | 'novo helisen' | 60 |
| 57. | alutard | 213 |
| 58. | #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 | 247961 |
| 59. | #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 | 225352 |
| 60. | #18 AND #58 AND #59 | 4596 |
| 61. | #60 AND [embase]/lim | 4251 |

Data ostatniego wyszukiwania: 19.02.2015r.

Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie CRD

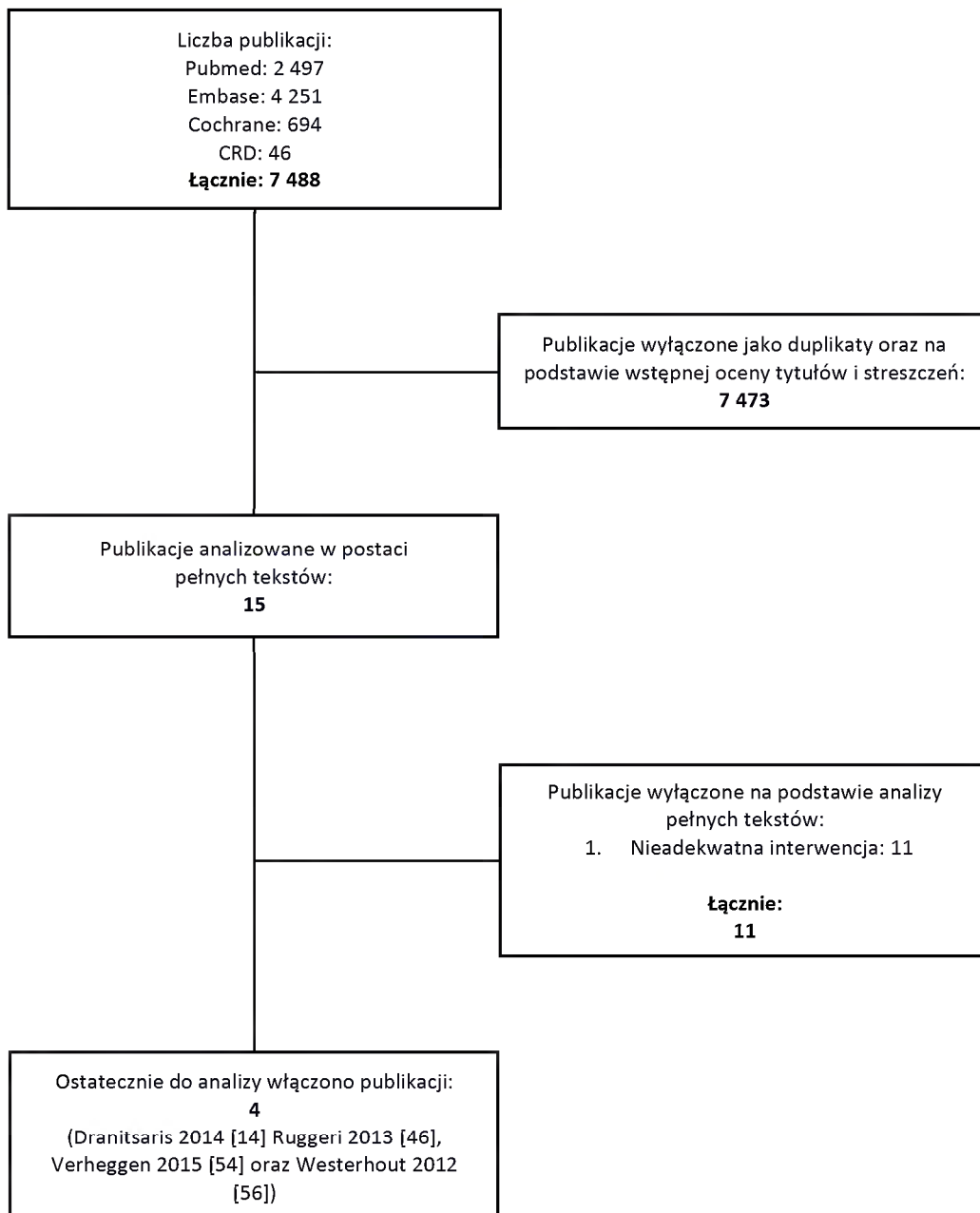
| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1. | "allergic rhinitis"" [bazy NHS EED oraz HTA] | 46 |

Data ostatniego wyszukiwania: 20.02.2015r.

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych

Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 51. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

| Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych | |
|--|--|
| Westerhout 2012 [56] | |
| Interwencje | Orair, Grazax, Alk Depot SQ, leczenie objawowe |
| Populacja | Pacjenci z alergią wywołaną pyłkami traw, bez współwystępowania astmy. |
| Technika analityczna | Model Markowa, analiza typu koszty-użyteczność |
| Horyzont | /9- letni horyzont czasowy |
| Dyskontowanie | /brak dyskontowania |
| Kraj | Niemcy |
| Waluta | /€ |
| Perspektywa | /perspektywa wspólna płatnika prywatnego i płatnika publicznego |
| Składowe kosztów | Koszty: ceny leków, koszty leczenia objawowego, koszty wizyt lekarskich, koszty leczenia, koszty diagnostyki oraz koszty związane z astmą. |
| Punkty końcowe (kliniczne) | <i>Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (RTSS)</i> , dni wolne od objawów (<i>Symptom free- days SFD</i>) |
| Wyniki i wnioski | <p>Koszt inkrementalny :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Orair vs Grazax: - € 1,142 2. Orair vs Alk Depot SQ: - € 54 3. Orair vs Leczenie objawowe: € 1,356 <p>Różnica QALY:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Orair vs Grazax: 0.015 2. Orair vs Alk Depot SQ: 0.027 3. Orair vs Leczenie objawowe: 0.092 <p>ICER [€/QALY]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Orair vs: Grazax: dominujący 2. Orair vs: Alk Depot SQ: dominujący 3. Orair vs Leczenie objawowe: € 14,728 <p>Zgodnie z wynikami analizy terapia produktem Orair jest kosztowo- efektywna w porównaniu do produktu Grazax, produktu Alk Depot SQ oraz leczenia objawowego.</p> |
| Verheggen 2015 [54] | |
| Interwencje | Orair, „mieszanka alergenów” podawanych podskórnie: Allergovit, Depiquick, Pollinex, Quattro oraz Purethal, leczenie objawowe. |
| Populacja | Chorzy na alergię spowodowaną pyłkami traw bez współtowarzyszącej astmy |
| Technika analityczna | Model Markowa, analiza typu koszty-użyteczność |
| Horyzont | / 9- letni horyzont czasowy |
| Dyskontowanie | / 3% rocznie dla kosztów i efektów zdrowotnych |
| Kraj | Niemcy |
| Waluta | /€ |
| Perspektywa | /perspektywa wspólna płatnika prywatnego i płatnika publicznego |
| Składowe kosztów | Koszty: ceny leków, koszty leczenia objawowego, koszt wizyt u specjalistów, diagnostyki |
| Punkty końcowe (kliniczne) | <i>Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (RTSS)</i> |

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych

| | |
|---|---|
| Wyniki i wnioski | Koszt inkrementalny: |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Oralair vs „mieszanka alergenów”: € 458 2. Oralair vs leczenie objawowe: € 1,385 |
| | Różnica QALY: |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Oralair vs „mieszanka alergenów”: 0.036 2. Oralair vs leczenie objawowe: 0.081 |
| | ICER [€/QALY]: |
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. Oralair vs mieszanka alergiczna: € 12,593 2. Oralair vs leczenie objawowe: € 17,007 |
| Na podstawie otrzymanych wyników Oralair jest terapią kosztowo- efektywną w porównaniu do mieszanki „alergenów” oraz do leczenia objawowego. | |
| Ruggeri 2013 [46] | |
| Interwencje | Immunoterapia swoista podjęzykowa określana jako „5- Grass pollen tablets”, placebo |
| Populacja | Pacjenci z alergią na pyłki traw |
| Technika analityczna | Model decyzyjny, analiza typu koszty-użyteczność |
| Horyzont | \ 4- letni horyzont czasowy |
| Dyskontowanie | \3% dla kosztów i efektów zdrowotnych |
| Kraj | Włochy |
| Waluta | \ € |
| Perspektywa | \perspektywa płatnika publicznego oraz perspektywa płatnika prywatnego |
| Składowe kosztów | Koszty: leki, testy alergiczne, wizyty specjalistyczne, koszty pośrednie związane z utratą efektywności w pracy w wyniku absencji w pracy. |
| Punkty końcowe (kliniczne) | Avarage Adjusted Syptom Score (AAdSS) |
| Wyniki i wnioski | <ol style="list-style-type: none"> 1. Perspektywa płatnika publicznego |
| | Koszt inkrementalny: 5- Grass pollen tablet vs placebo <ol style="list-style-type: none"> a) Pacjenci z niskim AAdSS € 208 b) Pacjenci z średnim AAdSS € 130 c) Pacjenci z wysokim AAdSS € 148 |
| | Różnica QALY: 5- Grass pollen tablet vs placebo <ol style="list-style-type: none"> a) Pacjenci z niskim AAdSS 0,000 b) Pacjenci z średnim AAdSS 0,127 c) Pacjenci z wysokim AAdSS 0,143 |
| | ICER [€/QALY]: 5- grass pollen tablet vs placebo <ol style="list-style-type: none"> a) Pacjenci z niskim AAdSS terapia zdominowana b) Pacjenci z średnim AAdSS € 1 024 c) Pacjenci z wysokim AAdSS € 1 035 |
| Wyniki i wnioski | <ol style="list-style-type: none"> 2. Perspektywa pacjenta |
| | Koszt inkrementalny: 5- Grass pollen tablet vs placebo <ol style="list-style-type: none"> a) Pacjenci z niskim AAdSS € 232 b) Pacjenci z średnim AAdSS € 87 c) Pacjenci z wysokim AAdSS € 119 |
| | Różnica QALY: 5- Grass pollen tablet vs placebo <ol style="list-style-type: none"> a) Pacjenci z niskim AAdSS 0,000 b) Pacjenci z średnim AAdSS 0,127 c) Pacjenci z wysokim AAdSS 0,143 |
| | ICER [€/QALY]: 5- grass pollen tablet vs placebo <ol style="list-style-type: none"> a) Pacjenci z niskim AAdSS terapia zdominowana b) Pacjenci z średnim AAdSS € 685 c) Pacjenci z wysokim AAdSS € 832 |
| W wyniku przeprowadzonej analizy, immunoterapia swoista podjęzykowa jest kosztowo- efektywna dla pacjentów z średnim oraz wysokim poziomem AAdSS w porównaniu do terapii stosowanej dotychczas. | |

| Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych | |
|--|---|
| Dranitsaris 2014 [14] | |
| Interwencje | Oralair, Grazax, immunoterapia swoista podskórna (SCIT) |
| Populacja | Pacjenci cierpiący na sezonowy nieżyt nosa |
| Technika analityczna | Przegląd literatury oraz meta- analiza badań randomizowanych, analiza pośrednia przedstawionych interwencji, analiza kosztów |
| Horyzont | /3- letni horyzont czasowy |
| Dyskontowanie | /brak dyskontowania |
| Kraj | Kanada |
| Waluta | /\$ |
| Perspektywa | /perspektywa społeczna |
| Składowe kosztów | Koszty bezpośrednie: koszty leków, koszty wizyt lekarskich, koszty sporządzenia leków. Koszty pośrednie: koszt związany z podróżami do lekarza, koszty związane z utratą produktywności spowodowane czasem wolnym od pracy |
| Punkty końcowe (kliniczne) | <i>Allergic rhinitis symptom score</i> |
| Wyniki i wnioski | Zestawienie kosztów całkowitych w pierwszym roku leczenia: <ol style="list-style-type: none"> 1. Oralair vs SCIT (całoroczna terapia): \$1003 vs \$3474 2. Oralair vs SCIT (sezonowa terapia): \$1003 vs \$1951 3. Oralair vs Grazax: \$1003 vs \$2171 Zestawienie kosztów całkowitych w drugim i trzecim roku leczenia <ol style="list-style-type: none"> 1. Oralair vs SCIT (całoroczna terapia): \$1983,84 vs \$2852 2. Oralair vs SCIT (sezonowa terapia): \$1983,84 vs \$3867 3. Oralair vs Grazax: \$1983,84 vs \$4327 |

2.2.Strategie wyszukiwania użyteczności

W celu identyfikacji publikacji zawierających informacje o jakości życia pacjentów z ANN przeszukano medyczne bazy danych: PubMed, Cochrane oraz Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Zastosowano następujące ograniczenia:

- Kryteria włączenia:
 - Publikacje będące pierwotnym źródłem danych,
 - Badana populacja zgodna z populacją analizy minimalizacji kosztów,
 - Raportowane użyteczności (odrzucono publikacje prezentujące jakość życia bez podania wartości użyteczności),
 - Jakość życia chorych z ANN przedstawiona w publikacji możliwa do przyporządkowania stanom modelu,
- Kryteria wykluczenia:
 - Publikacje wtórne,
 - Publikacje opisujące walidację skal stosowanych w ocenie jakości życia,
 - Publikacje raportujące jakość życia pacjentów w sposób opisowy (bez wyników ilościowych),
 - *Case studies*.

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania użyteczności w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa.

Tabela 52. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 20.02.2015 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|---------------------|---|------------------------|
| #23 | Search (((((((((((("Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Mesh]) OR "allergic rhinitis") OR "hay fever") OR rhinitides) OR pollinosis) OR "pollen allergy") OR pollinosis) OR pollenosis) OR pollenoses) OR rhinoconjunctivitis) OR "rhino conjunctivitis") OR hayfever) OR (((("Rhinitis, Allergic"[Mesh]) OR "allergic rhinitis")) AND ((seasonal OR intermittent OR summer OR spring)))) OR "seasonal allergic rhinitis") OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh])) AND ((utility or utilities or "quality of life" or "life quality" or "life qualities" or QoI or hrqI or Euroqol or QALY or "cost-utility" or "quality adjusted" or "standard gamble" or SG or "time trade-off" or TTO or HUI or QWB or EQ5D or "EQ-5D" or "feeling thermometer" or "SF-36" or "SF-12" or "36-item short-form" or "disability adjusted" or disutility or disutilities or DALY)) | 2017 |
| #22 | Search (utility or utilities or "quality of life" or "life quality" or "life qualities" or QoI or hrqI or Euroqol or QALY or "cost-utility" or "quality adjusted" or "standard gamble" or SG or "time trade-off" or TTO or HUI or QWB or EQ5D or "EQ-5D" or "feeling thermometer" or "SF-36" or "SF-12" or "36-item short-form" or "disability adjusted" or disutility or disutilities or DALY) | 382803 |
| #21 | Search (((((((((((("Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Mesh]) OR "allergic rhinitis") OR "hay fever") OR rhinitides) OR pollinosis) OR "pollen allergy") OR pollinosis) OR pollenosis) OR pollenoses) OR rhinoconjunctivitis) OR "rhino conjunctivitis") OR hayfever) OR (((("Rhinitis, Allergic"[Mesh]) OR "allergic rhinitis")) AND ((seasonal OR intermittent OR summer OR spring)))) OR "seasonal allergic rhinitis") OR "Rhinitis, Allergic"[Mesh] | 37172 |
| #20 | Search "seasonal allergic rhinitis" | 1517 |
| #19 | Search (((("Rhinitis, Allergic"[Mesh]) OR "allergic rhinitis")) AND ((seasonal OR intermittent OR summer OR spring))) | 13173 |
| #18 | Search ("Rhinitis, Allergic"[Mesh]) OR "allergic rhinitis" | 22492 |
| #17 | Search (seasonal OR intermittent OR summer OR spring) | 305144 |
| #16 | Search hayfever | 13188 |
| #15 | Search "rhino conjunctivitis" | 151 |
| #14 | Search rhinoconjunctivitis | 1732 |
| #13 | Search pollenoses | 5 |
| #12 | Search pollenosis | 13094 |
| #11 | Search pollinosis | 13060 |
| #10 | Search "pollen allergy" | 1045 |
| #9 | Search pollinosis | 13559 |
| #8 | Search rhinitides | 34835 |
| #7 | Search "hay fever" | 3425 |
| #6 | Search "Rhinitis, Allergic"[Mesh] | 17535 |
| #3 | Search "allergic rhinitis" | 22492 |
| #2 | Search "Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Mesh] | 12429 |

Tabela 53. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 20.02.2015 r.)

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|---|---------------------|
| #1 | MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees | 2165 |
| #2 | MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic, Seasonal] explode all trees | 1597 |
| #3 | "allergic rhinitis":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 4176 |
| #4 | "hay fever":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 529 |
| #5 | rhinitides:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #6 | pollinosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 225 |
| #7 | "pollen allergy":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 248 |
| #8 | "pollinosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 3 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| #9 | "pollenosis":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 17 |
| #10 | "pollenoses":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 0 |
| #11 | "rhinoconjunctivitis":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 810 |
| #12 | "rhino conjunctivitis":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 29 |
| #13 | hayfever:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 63 |
| #14 | "seasonal allergic rhinitis":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 1430 |
| #15 | seasonal:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 4194 |
| #16 | "intermittent":ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 7357 |
| #17 | summer:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 689 |
| #18 | spring:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 841 |
| #19 | #15 or #16 or #17 or #18 | 12689 |
| #20 | #1 or #3 | 4964 |
| #21 | #20 and #19 | 2696 |
| #22 | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #21 | 5624 |
| #23 | utility or utilities or "quality of life" or "life quality" or "life qualities" or QoL or hrql or Euroqol or QALY or "cost-utility" or "quality adjusted" or "standard gamble" or SG or "time trade-off" or TTO or HUI or QWB or EQ5D or "EQ-5D" or "feeling thermometer" or "SF-36" or "SF-12" or "36-item short-form" or "disability adjusted" or disutility or disutilities or DALY:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 44029 |
| #24 | #22 and #23 | 510 |

Tabela 54. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 20.02.2015 r.)

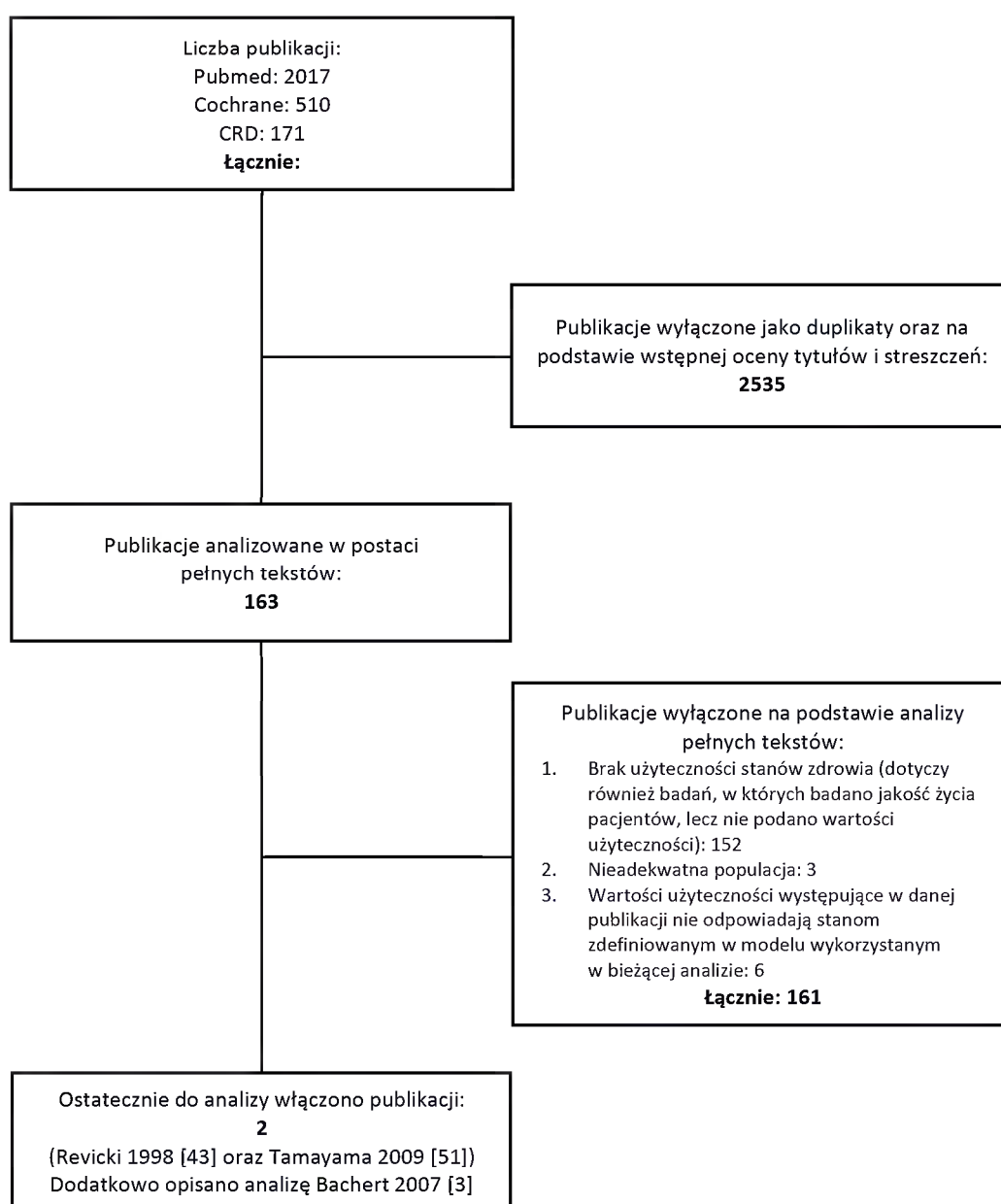
| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 1 | MeSH DESCRIPTOR Rhinitis, Allergic, Seasonal EXPLODE ALL TREES | 77 |
| 2 | ("seasonal allergic rhinitis") | 28 |
| 3 | ("allergic rhinitis") | 133 |
| 4 | MeSH DESCRIPTOR Rhinitis, Allergic EXPLODE ALL TREES | 106 |
| 5 | ("hay fever") | 12 |
| 6 | (rhinitides) | 0 |
| 7 | (pollinosis) | 2 |
| 8 | ("pollen allergy") | 6 |
| 9 | (pollinoses) | 0 |
| 10 | (pollenosis) | 0 |
| 11 | (pollenoses) | 0 |
| 12 | (rhinoconjunctivitis) | 24 |
| 13 | ("rhino conjunctivitis") | 2 |
| 14 | (hayfever) | 1 |
| 15 | (seasonal) | 216 |
| 16 | (intermittent) | 611 |
| 17 | (summer) | 43 |
| 18 | (spring) | 38 |

| Lp. | Słowa kluczowe | Wyniki wyszukiwania |
|-----|--|---------------------|
| 19 | #15 OR #16 OR #17 OR #18 | 898 |
| 20 | #3 OR #4 | 156 |
| 21 | #19 AND #20 | 95 |
| 22 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #21 | 171 |

2.2.1. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.2.2. Charakterystyka publikacji dotyczących użyteczności włączonych do przeglądu

Tabela 55. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu

| Publikacja | Cel | Metodyka | Populacja | Wyniki (użyteczności) |
|---------------------------|---|---|---|--|
| Tamayama 2009 [51] | Wyznaczenie wag użyteczności w alergicznym nieżycie nosa przy pomocy metody <i>Time trade off</i> (TTO) | Miesięczny, samodzielnie wypełniany przez pacjentów kwestionariusz TTO. | Próba 286 pacjentów cierpiących na alergiczny nieżyt nosa, z czego 146 odpowiedziało na kwestionariusz. Kraj przeprowadzenia badania: Japonia | Badanie przeprowadzone techniką TTO: 1. Mild ANN 0,96 2. Moderate ANN 0,94 3. Severe ANN 0,89 4. Severest ANN 0,83 Badanie przeprowadzone techniką <i>Rating Scale</i> (RS) : 1. Mild ANN 0,82 2. Moderate ANN 0,71 3. Severe ANN 0,56 4. Severest ANN 0,43 |
| Revicki 1998 [43] | Rozwój i ocena systemu badającego użyteczność (RSUI) | Badanie przekrojowe dorosłych cierpiących na alergiczny nieżyt nosa. Użyto kwestionariusza badającego jakość życia HQLQ oraz kwestionariusza HUI2 | 100 dorosłych cierpiących na alergiczny nieżyt nosa. Kraj przeprowadzenia badania: USA | Patrz Tabela 58. Wartości RSUI z publikacji Revicki 1998 [43] |
| Bachert 2007 [3] | Oszacowanie opłacalności stosowania tabletek podjęzykowych W ANN, w porównaniu do leczenia objawowego ANN w krajach Europy Północnej. | Prospektywna analiza farmoekonomiczna przeprowadzona równocześnie z wielośrodkowym badaniem klinicznym | 316 pacjentów poddanych terapii SLIT oraz 318 w grupie placebo. Kraje przeprowadzenia badania: Wielka Brytania, Niemcy, Holandia, Dania, Norwegia, Finlandia, Szwecja | QALY dla leczenia swoistą immunoterapią podjęzykową: 0.976 QALY dla leczenia objawowego: 0.947 |

Dostarczony przez Wnioskodawcę model Markova (*Cost-effectiveness Model for Oralair® in Patients with Seasonal Grass Allergic Rhinitis* [9]) zawiera możliwość kalkulacji QALY, w oparciu o użyteczności oszacowane na podstawie wartości RSUI z opisanej powyżej publikacji Revicki 1998 [43], a także wariant, w którym przyjęto użyteczności z analizy Bachert 2007 [3].

2.3. Oszacowanie użyteczności stanów zdrowia w modelu Markowa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [44] w analizie oszacowano cenę zbytu netto produktu Oralair®, dla której iloraz kosztu oraz wyniku zdrowotnego (CUR) w przypadku stosowania tej terapii nie jest wyższy od ilorazu kosztu oraz wyniku zdrowotnego dla leczenia refundowanym w Polsce SCIT, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Koszty oraz wyniki zdrowotne oszacowano w przeliczeniu na jednego pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym. Ponieważ preferowaną miarą efektów zdrowotnych są zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY) [44], przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie publikacji zawierających informacje o jakości życia chorych z alergicznym nieżytym nosa, w oparciu o wyniki któregoś z każdego stanu zdrowotnego występującemu w modelu przyporządkowano wartość użyteczności (użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność

przypisywaną zgonowi, im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi).

Poniżej przedstawiono sposób kalkulacji użyteczności stanów zdrowotnych w modelu wykorzystanym w bieżącej analizie, na podstawie których oszacowano liczbę zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) dla interwencji (produkt Oralair®) i komparatora (SCIT).

W randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [22] jednym z głównych punktów końcowych jest ocena objawów ANN mierzona w skali nasilenia objawów *Symptom Score* (SS). Wyniki w skali SS w modelu zostały użyte w celu oszacowania wielkości efektu klinicznego, wyrażonego w QALY.

W badaniach klinicznych oceniających skuteczność leczenia produktem Oralair® ocena nasilenia objawów została raportowana w skali *Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score* (RTSS), w której wyróżniono 6 objawów choroby: kichanie, katar, świąd nosa, zatkanie nosa, świąd oczu i łzawienie. Nasilenie każdego z tych objawów oceniane jest w skali 0-3, gdzie 0 oznacza brak objawu, 1 – łagodne objawy (objaw obecny lecz łatwo tolerowany), 2 – umiarkowane objawy (objaw zauważalnie uciążliwy lecz możliwy do tolerowania), 3 – poważne objawy (objaw ciężki do tolerowania i/lub powodujący zakłócenia codziennej aktywności i/lub snu). Suma wartości przyznanych dla każdego objawu określana jako RTSS może przyjmować wartości z przedziału od 0 do 18. W badaniach klinicznych na podstawie dziennych wartości RTSS obliczono średnią wartość RTSS dla całego sezonu.

Ze względu na istniejące rozbieżności w sposobie definiowania oraz przedstawienia wyników oceny nasilenia objawów w badaniach klinicznych oceniających skuteczność leczenia produktem Oralair® oraz SCIT [22] zastosowano metodę statystyczną pozwalającą na sprowadzenie wyników poszczególnych badań do wspólnej skali, w której różnice pomiędzy badanymi grupami wyrażone były w stosunku do połączonego odchylenia standardowego danego pomiaru zaobserwowanego w badaniach - standaryzowanej różnicy średnich (ang. *standardised mean difference* – SMD).

Jednakże użycie standaryzowanej różnicy średnich w modelu wiązałoby się z licznymi ograniczeniami (uzyskane wartości SMD nie mogą zostać ujęte w koncepcji stanów zdrowotnych, a zatem wiarygodne przyporządkowanie im wartości parametrów kosztowych, jakości życia, a także prawdopodobieństw przejść nie jest możliwe).

Możliwość interpretacji SMD istnieje poprzez wyrażanie jej w jednostkach poszczególnych narzędzi oceny nasilenia objawów ANN, na przykład RTSS, czyli po przeprowadzeniu odwrotnego do opisanego powyżej przekształcenia („z powrotem”). SMD zostaje przemnożona przez typowe dla raportowanych grup pacjentów odchylenie standardowe dla danej skali, co pozwala oszacować różnicę średnich SS pomiędzy grupą eksperymentalną a grupą kontrolną w skali RTSS. Odchylenie standardowe może być uzyskane poprzez zsumowanie odchyleń standardowych korzystając z początkowych wyników badań klinicznych.

W publikacji Revicki 1998 [43] przedstawiono metodę, dzięki której wartości raportowane w oparciu o skalę *Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score* (RTSS) można powiązać z wartościami użyteczności. Utworzony w ten sposób *Rhinitis Symptom Utility Index* (RSUI) to wskaźnik jakości życia związanej z objawami ANN, opracowany w celu wykorzystania go w badaniach klinicznych oraz analizach ekonomicznych porównujących różne metody leczenia ANN, z wykorzystaniem metod *standard Gamble* (SG) oraz *Visual Analogue Scale* (VAS).

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie możliwe warianty punktacji w skali RTSS dla przykładowych wartości RTSS 0, 1 oraz 2. Sumując warianty można wyznaczyć rozkłady częstości występowania nasilenia objawów, dla każdej z wartości RTSS (dla poszczególnych wartości RTSS suma odsetków wszystkich poziomów nasilenia objawów jest równa 100%). Na przykład, analizując wszystkie hipotetyczne możliwości dla wskaźnika RTSS równego 1 zauważamy, że pięć objawów musi być ocenianych jako ich brak (ocena 0) oraz jeden jako łagodny (ocena 1), zatem rozkład nasilenia objawów kształtuje się następująco:

- Brak objawów: 83,3% (5 na 6),
- Objawy łagodne: 16,7% (1 na 6),

- Objawy umiarkowane 0,0% (0 na 6),
- Objawy ciężkie 0,0% (0 na 6).

Tabela 56. Możliwe warianty punktacji w skali RTSS dla wartości RTSS równej 0, 1 oraz 2

| Kichanie | Katar | Świąd nosa | Zatkanie nosa | Świąd oczu | Łzawienie |
|-----------------|-------|------------|---------------|------------|-----------|
| RTSS = 0 | | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RTSS = 1 | | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| RTSS = 2 | | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

W kolejnej tabeli przedstawiono średni procentowy rozkład nasilenia objawów w skali RTSS dla wszystkich możliwych wyników RTSS.

Tabela 57. Rozkład nasilenia objawów dla wszystkich możliwych wyników RTSS

| Wynik RTSS | Brak objawów | Objawy łagodne | Objawy umiarkowane | Objawy ciężkie |
|------------|--------------|----------------|--------------------|----------------|
| 0 | 1,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 |
| 1 | 0,8333 | 0,1667 | 0,0000 | 0,0000 |
| 2 | 0,7143 | 0,2381 | 0,0476 | 0,0000 |
| 3 | 0,6250 | 0,2679 | 0,0893 | 0,0179 |
| 4 | 0,5417 | 0,2917 | 0,1250 | 0,0417 |

| Wynik RTSS | Brak objawów | Objawy łagodne | Objawy umiarkowane | Objawy ciężkie |
|------------|--------------|----------------|--------------------|----------------|
| 5 | 0,4676 | 0,3009 | 0,1620 | 0,0694 |
| 6 | 0,4018 | 0,3006 | 0,1935 | 0,1042 |
| 7 | 0,3399 | 0,2961 | 0,2215 | 0,1425 |
| 8 | 0,2839 | 0,2839 | 0,2473 | 0,1850 |
| 9 | 0,2328 | 0,2672 | 0,2672 | 0,2328 |
| 10 | 0,1850 | 0,2473 | 0,2839 | 0,2839 |
| 11 | 0,1425 | 0,2215 | 0,2961 | 0,3399 |
| 12 | 0,1042 | 0,1935 | 0,3006 | 0,4018 |
| 13 | 0,0694 | 0,1620 | 0,3009 | 0,4676 |
| 14 | 0,0417 | 0,1250 | 0,2917 | 0,5417 |
| 15 | 0,0179 | 0,0893 | 0,2679 | 0,6250 |
| 16 | 0,0000 | 0,0476 | 0,2381 | 0,7143 |
| 17 | 0,0000 | 0,0000 | 0,1667 | 0,8333 |
| 18 | 0,0000 | 0,0000 | 0,0000 | 1,0000 |

Użyteczności występujące w publikacji Revicki 1998 [43] zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 58. Wartości RSUI z publikacji Revicki 1998 [43]

| Ciężkość objawów (dni występowania objawów) | Kichanie | Katar | Świąd nosa | Zatkanie nosa | Świąd oczu |
|--|----------|-------|------------|---------------|------------|
| Brak | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| Objawy łagodne (1-3) | 0,99 | 0,98 | 0,98 | 0,97 | 0,96 |
| Objawy łagodne (4-7) | 0,97 | 0,96 | 0,96 | 0,95 | 0,94 |
| Objawy łagodne (8-14) | 0,95 | 0,94 | 0,94 | 0,93 | 0,91 |
| Objawy umiarkowane (1-3) | 0,96 | 0,95 | 0,94 | 0,94 | 0,82 |
| Objawy umiarkowane (4-7) | 0,93 | 0,92 | 0,92 | 0,91 | 0,89 |
| Objawy umiarkowane (8-14) | 0,89 | 0,88 | 0,88 | 0,88 | 0,85 |
| Objawy ciężkie (1-3) | 0,88 | 0,86 | 0,86 | 0,85 | 0,81 |
| Objawy ciężkie (4-7) | 0,82 | 0,80 | 0,82 | 0,80 | 0,75 |
| Objawy ciężkie (8-14) | 0,75 | 0,73 | 0,73 | 0,73 | 0,68 |

Dane raportowane w badaniu Revicki 1998 [43] uśredniono dla poszczególnych poziomów dolegliwości (objawy łagodne, umiarkowane, ciężkie), a dla objawu łzawienie przyjęto takie same wartości jak dla świądu oczu w celu otrzymania uśrednionych wartości użyteczności w zależności od rodzaju i nasilenia symptomów ANN.

Tabela 59. Uśrednione wartości użyteczności (na podstawie publikacji Revicki 1998 [43])

| Średnia użyteczność | Kichanie | Katar | Świąd nosa | Zatkanie nosa | Świąd oczu | Łzawienie |
|---------------------|----------|-------|------------|---------------|------------|-----------|
| Brak | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 |
| Objawy łagodne | 0,970 | 0,960 | 0,960 | 0,950 | 0,937 | 0,937 |
| Objawy umiarkowane | 0,927 | 0,917 | 0,913 | 0,910 | 0,853 | 0,853 |
| Objawy ciężkie | 0,817 | 0,797 | 0,803 | 0,793 | 0,747 | 0,747 |

W celu oszacowania użyteczności dla danego wyniku RTSS rozkład nasilenia objawów dla tego wyniku (patrz Tabela 57) zostaje przemnożony przez odpowiadające im wartości użyteczności z Tabela 59 dla każdego z objawów ANN (S1, S2, S3, S4, S5, S6), a następnie obliczony zgodnie ze wzorem [43]:

$$RSUI = 1.198 * (S1 * S2 * S3 * S4 * S5 * S6) - 0.198$$

W tabeli poniżej przedstawiono wartości SS dla interwencji rozpatrywanych w analizie, rozkład ciężkości objawów oraz otrzymane wartości użyteczności (RSUI). Dane skalkulowano w modelu w oparciu o wyjściowe wartości SS z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej, które przetransformowano na SMD, a następnie dokonano powrotnego przekształcenia na SS.

Tabela 60. Wartości użyteczności przyjęte do modelu

| Interwencja | Symptom Score (po ponownej transformacji z SMD) | Katar | Świąd nosa | Zatkanie nosa | Świąd oczu | RSUI |
|-------------------------------------|---|-------|------------|---------------|------------|--------------|
| Oralair | 3,25 | 0,604 | 0,274 | 0,098 | 0,024 | 0,809 |
| Leczenie objawowe (1 rok) | 4,51 | 0,504 | 0,296 | 0,144 | 0,056 | 0,732 |
| Leczenie objawowe (2 rok) | 4,76 | 0,486 | 0,299 | 0,153 | 0,063 | 0,717 |
| Leczenie objawowe (3 rok i kolejne) | 4,86 | 0,478 | 0,300 | 0,157 | 0,066 | 0,711 |
| SCIT* | 3,25 | 0,604 | 0,274 | 0,098 | 0,024 | 0,809 |

* zgodnie z wynikami analizy efektywności klinicznej brak różnic w efektywności klinicznej pomiędzy produktem Oralair® a SCIT

W analizie przeprowadzonej dla populacji dzieci wartość użyteczności podczas okresu pylenia traw jest dodatkowo skorygowana dla pacjentów z astmą zgodnie z danymi z publikacji Brügggenjürgen 2008 [6] (wartość użyteczności średnio spada o 0,023 gdy astma współistnieje razem objawami ANN).

Dla obu rozpatrywanych populacji w modelu użyteczności zostały skorygowane biorąc pod uwagę średni poziom jakości życia w populacji ogólnej w Polsce w zależności od wieku (na podstawie badania Golicki 2010 [21]).

2.4. Śmiertelność w populacji ogólnej

Tabela 61. Śmiertelność w populacji ogólnej (źródło: Tablice Trwania Życia w 2013 roku w Polsce GUS [20])

| Rok życia | Płeć | |
|-----------|-----------|---------|
| | Mężczyźni | Kobiety |
| 0 | 0,00496 | 0,00418 |
| 1 | 0,00027 | 0,00026 |
| 2 | 0,00022 | 0,00019 |
| 3 | 0,00017 | 0,00013 |
| 4 | 0,00014 | 0,00010 |
| 5 | 0,00012 | 0,00009 |
| 6 | 0,00011 | 0,00008 |
| 7 | 0,00011 | 0,00008 |
| 8 | 0,00011 | 0,00008 |
| 9 | 0,00011 | 0,00009 |
| 10 | 0,00012 | 0,00010 |
| 11 | 0,00013 | 0,00011 |
| 12 | 0,00015 | 0,00013 |
| 13 | 0,00018 | 0,00015 |
| 14 | 0,00024 | 0,00018 |
| 15 | 0,00033 | 0,00021 |
| 16 | 0,00047 | 0,00023 |
| 17 | 0,00065 | 0,00025 |

| Rok życia | Płeć | |
|-----------|-----------|---------|
| | Mężczyźni | Kobiety |
| 18 | 0,00080 | 0,00026 |
| 19 | 0,00091 | 0,00025 |
| 20 | 0,00097 | 0,00024 |
| 21 | 0,00099 | 0,00023 |
| 22 | 0,00100 | 0,00022 |
| 23 | 0,00101 | 0,00022 |
| 24 | 0,00101 | 0,00022 |
| 25 | 0,00102 | 0,00023 |
| 26 | 0,00103 | 0,00024 |
| 27 | 0,00105 | 0,00026 |
| 28 | 0,00108 | 0,00027 |
| 29 | 0,00113 | 0,00030 |
| 30 | 0,00118 | 0,00032 |
| 31 | 0,00124 | 0,00034 |
| 32 | 0,00132 | 0,00037 |
| 33 | 0,00142 | 0,00041 |
| 34 | 0,00154 | 0,00045 |
| 35 | 0,00168 | 0,00050 |
| 36 | 0,00185 | 0,00055 |
| 37 | 0,00203 | 0,00061 |
| 38 | 0,00224 | 0,00069 |
| 39 | 0,00247 | 0,00077 |
| 40 | 0,00272 | 0,00086 |
| 41 | 0,00299 | 0,00097 |
| 42 | 0,00329 | 0,00109 |
| 43 | 0,00362 | 0,00122 |
| 44 | 0,00399 | 0,00138 |
| 45 | 0,00440 | 0,00155 |
| 46 | 0,00486 | 0,00174 |
| 47 | 0,00537 | 0,00195 |
| 48 | 0,00595 | 0,00219 |
| 49 | 0,00659 | 0,00244 |
| 50 | 0,00729 | 0,00273 |
| 51 | 0,00805 | 0,00304 |
| 52 | 0,00887 | 0,00337 |
| 53 | 0,00976 | 0,00374 |
| 54 | 0,01070 | 0,00415 |
| 55 | 0,01170 | 0,00458 |
| 56 | 0,01277 | 0,00505 |
| 57 | 0,01390 | 0,00556 |
| 58 | 0,01509 | 0,00610 |
| 59 | 0,01635 | 0,00668 |
| 60 | 0,01768 | 0,00729 |
| 61 | 0,01906 | 0,00794 |
| 62 | 0,02050 | 0,00863 |
| 63 | 0,02200 | 0,00935 |
| 64 | 0,02355 | 0,01011 |
| 65 | 0,02517 | 0,01091 |
| 66 | 0,02686 | 0,01176 |
| 67 | 0,02865 | 0,01267 |
| 68 | 0,03056 | 0,01365 |
| 69 | 0,03262 | 0,01473 |
| 70 | 0,03489 | 0,01595 |
| 71 | 0,03741 | 0,01735 |
| 72 | 0,04022 | 0,01899 |

| Rok życia | Płeć | |
|-----------|-----------|---------|
| | Mężczyźni | Kobiety |
| 73 | 0,04337 | 0,02094 |
| 74 | 0,04689 | 0,02327 |
| 75 | 0,05084 | 0,02604 |
| 76 | 0,05523 | 0,02933 |
| 77 | 0,06008 | 0,03317 |
| 78 | 0,06542 | 0,03760 |
| 79 | 0,07124 | 0,04266 |
| 80 | 0,07755 | 0,04833 |
| 81 | 0,08436 | 0,05462 |
| 82 | 0,09166 | 0,06154 |
| 83 | 0,09949 | 0,06908 |
| 84 | 0,10785 | 0,07725 |
| 85 | 0,11678 | 0,08607 |
| 86 | 0,12633 | 0,09560 |
| 87 | 0,13650 | 0,10585 |
| 88 | 0,14737 | 0,11690 |
| 89 | 0,15899 | 0,12883 |
| 90 | 0,17131 | 0,14157 |
| 91 | 0,18456 | 0,15545 |
| 92 | 0,19857 | 0,17024 |
| 93 | 0,21336 | 0,18597 |
| 94 | 0,22890 | 0,20262 |
| 95 | 0,24522 | 0,22019 |
| 96 | 0,26228 | 0,23868 |
| 97 | 0,28008 | 0,25805 |
| 98 | 0,29860 | 0,27829 |
| 99 | 0,31781 | 0,29936 |
| 100 | 0,33768 | 0,32120 |

3. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Allergovit. Alergoidy pyłków roślin. Zawiesina do wstrzykiwań, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
3. Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths UK, Poulsen PB. Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis - a Northern European perspective. *Clin Exp Allergy* 2007 May;37(5):772-779.
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008, *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
5. Brewczynski P, Kroon A: Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Immuntherapie mit modifizierten Gräserpollenallergenen. *Allergologie* 1999, 22:411-420.
6. Bruggenjurgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U, et al. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008 Sep;101(3):316-324.
7. Catalet T. Zawiesina do wstrzykiwań. Mieszanka alergoidów pyłku traw, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
8. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005 Jun;60(6):801-7.
9. Cost-effectiveness Model for Oralair® in Patients with Seasonal Grass Allergic Rhinitis, IMS Health Consulting, Vilvoorde, Belgium, January, 2015, Version 4.0.
10. Cox LS, Casale TB, Nayak AS, Bernstein DI, Creticos PS, Ambroisine L, et al. Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(6):1327-34.e1.
11. Cox LS, Casale TB, Nayak AS, Bernstein DI, Creticos PS, Ambroisine L, et al. Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Dec;130(6):1327-34.
12. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007 Dec;120(6):1338-45.
13. Didier A, Worm M, Horak F, Sussman G, Beaumont O, Gall M, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *Journal of allergy and clinical immunology* 2011;128:559-66.
14. Dranitsaris G, Ellis A, Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost, *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2014: 1365-2753
15. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999 Aug 12;341(7):468-475.
16. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006 Feb;61(2):198-201.
17. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002 Apr;57(4):306-312.
18. Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy, Zatrudnienie i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2014 r., Warszawa, kwiecień 2015.
19. Główny Urząd Statystyczny, Zharmonizowane wskaźniki cen konsumpcyjnych (HICP), <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/zharmonizowane-wskazniki-cen-konsumpcyjnych-hicp,4,2.html#>
20. Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2013 r. Warszawa 2014. [<http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html>]
21. Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2010; 120 (7-8); 276-281

22. ██████████, Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, Kraków 2015.
23. Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2015. <http://www.nfz.gov.pl/>
24. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007 Aug;62(8):943-948.
25. James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):509-516.e1-5.
26. Kokot M, Głogowski C, Szewczak A, Badanie oceniające koszty zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce, *Alergia Astma Immunologia*, 2004, 9(2), 106-112.
27. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Nov;126(5):969-975.
28. Medycyna praktyczna mp.pl, Indeks Leków MP, <http://indeks.mp.pl/> oraz Baza Leków <http://bazalekow.mp.pl/>.
29. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002 Feb;109(2):251-256.
30. Morell F, Genover T, Muñoz X, i wsp. Rate and Characteristics of Asthma Exacerbations: The ASMAB I Study, *Arch Bronconeumol*. 2008;44(6):303-11.
31. Mosbech H, Osterballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy* 1988 Oct;43(7):523-529.
32. Novo-Helisen Depot. Wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego (pyłki). Zawiesina do wstrzykiwań, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
33. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług; Dz. U. 2011 nr 177 poz. 1054.
34. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.23)
35. Oralair 100 IR& 300 IR, 100 IR / 300 IR, tabletki podjęzykowe. Leczenie wstępne., Oralair 300 IR, tabletki podjęzykowe. Kontynuacja leczenia. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
36. Phostal. Wyciągi alergenowe pochodzenia roślinnego, Mieszanki wyciągów alergenowych (pochodzenia roślinnego, zwierzęcego, roztoczy, grzybów). Zawiesina do wstrzykiwań, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
37. Pollinex + Rye, Wyciągi alergenowe z pyłków 13 traw. Zawiesina do wstrzykiwań, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
38. Purethal pojedyncze alergoidy pyłków roślin, 20 000 AUM, zawiesina do wstrzykiwań, Charakterystyka Produktu Leczniczego.
39. R Fleurence, Ch Hollenbeak, Rates and Probabilities in Economic Modelling, *PharmacoEconomics*, January 2007, Volume 25, Issue 1, pp 3-6.
40. Rapiejko P, Lipiec A, Kalinowska E, Wieczorkiewicz A, Jurkiewicz D: Charakterystyka sezonów pyłkowych wybranych roślin alergicznych w Warszawie w 2013 r. *Alergoprofil* 2014, Vol. 10, Nr 1, 63-67.
41. Rapiejko P, Stankiewicz W, Szczygielski K, Jurkiewicz D, Progowe stężenie pyłku roślin niezbędne do wywołania objawów alergicznych, *Otolaryngol Pol* 2007; LXI (4): 591–594.
42. Rapiejko P, Wojdas A, Kantor I i wsp. Progowe stężenie pyłku traw niezbędne do wywołania objawów uczuleniowych. *Alergia lato* 2003, 2; 60-63.
43. Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Togias A. Development and preliminary validation of the multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res* 1998 Dec;7(8):693-702.
44. 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.

45. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. Warszawa, dnia 15 września 2014 r. Dz. U. Poz. 1220.
46. Ruggeri M, Oradei M, Frati F, i wsp. Economic Evaluation of 5-Grass Pollen Tablets Versus Placebo in the Treatment of Allergic Rhinitis in Adults, *Clin Drug Investig* (2013) 33:343–349.
47. Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mösges R, Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates, *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 855-61.
48. Stelmachowski J, Pacocha K, Pieniążek I, Oralair® w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków 2015.
49. Szkaradkiewicz J, Współczesna farmakoterapia astmy oskrzelowej, *J Biol Earth Sci* 201 3; 3(1): M1 -M13.
50. Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope* 2007 Jun;117(6):965-969.\
51. Tamayama K, Kondo M, Shono A, Okubo I, Utility Weights for Allergic Rhinitis Based on a Community Survey with a Time Trade-off Technique in Japan, *Allergology International*. 2009;58:201-207.
52. Uchwała Nr 5/2014/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2014 r., w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2013 r., Tabela IV.13.1 łączna sprzedaż leków w aptekach wg kodów EAN narastająco od początku roku do końca grudnia trzeciego miesiąca IV kwartału 2013 roku.
53. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
54. Verheggen B, Westerhout K, Schreder C, Augustin M, Health economic comparison of SLIT allergen and SCIT allergoid immunotherapy in patients with seasonal grass-allergic rhinoconjunctivitis in Germany, *Clinical and Translational Allergy* 2015, 5:1
55. Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-6.
56. Westerhout K, Verheggen B, Schreder C, Augustin M, Cost effectiveness analysis of immunotherapy in patients with grass pollen allergic rhinoconjunctivitis in Germany, *Journal of Medical Economics* Vol. 15, No. 5, 2012, 906–917.
57. Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 86/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2014 r. (Wartości stawek kapitaacyjnych, porad i ryczałtów w POZ)
58. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik nr 5a Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych.
59. Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Załącznik nr 7, Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych.
60. Zarządzenie Nr 86/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna.
61. Zuberbier T, Lotvall J, Simoens S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy* 2014 Oct;69(10):1275-1279.

4. SPIS TABEL

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Problem zdrowotny dla analizy ekonomicznej | 8 |
| Tabela 2. Charakterystyka wyjściowa pacjentów | 14 |
| Tabela 3. Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych latach AIT | 15 |
| Tabela 4. Oszacowanie rocznego ryzyka wystąpienia astmy | 16 |
| Tabela 5. Warunki refundacji produktu Oralair® | 17 |
| Tabela 6. Koszty refundacji produktu Oralair® | 18 |
| Tabela 7. Oszacowanie rocznego kosztu terapii produktem Oralair® | 18 |
| Tabela 8. Koszty refundowanych SCIT | 18 |
| Tabela 9. Produkty, których koszty zostały uwzględnione w kalkulacji średniego kosztu SCIT w analizie podstawowej ... | 19 |
| Tabela 10. Liczba zużytych opakowań produktów SCIT na pacjenta na rok | 20 |
| Tabela 11. Oszacowanie rocznego kosztu terapii produktami SCIT | 21 |
| Tabela 12. Odsetki pacjentów stosujących kortykosteroidy donosowe w zależności od rodzaju przyjmowanej terapii | 21 |
| Tabela 13. Odsetki pacjentów stosujących doustne leki antyhistaminowe w zależności od rodzaju przyjmowanej terapii | 22 |
| Tabela 14. Roczny koszt terapii kortykosteroidami donosowymi w zależności od rodzaju przyjmowanej terapii | 22 |
| Tabela 15. Oszacowanie rocznego ważonego kosztu terapii kortykosteroidami donosowymi | 22 |
| Tabela 16. Roczny koszt terapii doustnymi lekami antyhistaminowymi w zależności od rodzaju przyjmowanej terapii ... | 23 |
| Tabela 17. Oszacowanie rocznego ważonego kosztu terapii doustnymi lekami antyhistaminowymi | 23 |
| Tabela 18. Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych na rok | 23 |
| Tabela 19. Odsetki pacjentów leczonych ambulatoryjnie: rodzaje poradni | 24 |
| Tabela 20. Zestawienie badań diagnostycznych i kontrolnych przeprowadzanych w ANN | 24 |
| Tabela 21. Wycena punktowa wizyt ambulatoryjnych w ANN | 25 |
| Tabela 22. Odsetki pacjentów u których wykonywane są badania diagnostyczno-kontrolne oraz liczba procedur na rok 25 | 25 |
| Tabela 23. Kalkulacja kosztu wizyty ambulatoryjnej w poradni alergologicznej | 26 |
| Tabela 24. Roczny koszt wizyt ambulatoryjnych | 26 |
| Tabela 25. Koszt jednostkowy preparatu Fostex | 27 |
| Tabela 26. Koszt leczenia astmy | 28 |
| Tabela 27. Koszty utraconej produktywności | 28 |
| Tabela 28. Parametry wejściowe modelu | 29 |
| Tabela 29. Uzasadnienie metodyki przeprowadzenia analizy progowej | 31 |
| Tabela 30. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Oralair® vs SCIT: populacja dorosłych | 32 |
| Tabela 31. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Oralair® vs SCIT: populacja dzieci | 33 |
| Tabela 32. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Oralair® vs SCIT: populacja dorosłych | 33 |
| Tabela 33. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania Oralair® vs SCIT: populacja dzieci | 34 |
| Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: populacja dorosłych, perspektywa płatnika publicznego | 35 |
| Tabela 35. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: populacja dzieci, , perspektywa płatnika publicznego | 36 |
| Tabela 36. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: populacja dorosłych, perspektywa wspólna | 36 |
| Tabela 37. Wyniki analizy minimalizacji kosztów: populacja dzieci, perspektywa wspólna | 36 |
| Tabela 38. Parametry testowane w jednokierunkowej analizie wrażliwości | 37 |

| | |
|---|-----------|
| Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej: populacja dorosłych | 38 |
| Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej: populacja dzieci | 42 |
| Tabela 41. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości | 46 |
| Tabela 42. Wyniki analizy progowej: $CUR_{Oralair} \leq CUR_{SCIT}$, populacja dorosłych | 47 |
| Tabela 43. Wyniki analizy progowej: $CUR_{Oralair} \leq CUR_{SCIT}$, populacja dzieci..... | 48 |
| Tabela 44. Użyteczności wykorzystane w analizie progowej | 49 |
| Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy progowej: $CUR_{Oralair} \leq CUR_{SCIT}$, populacja dorosłych | 49 |
| Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy progowej: $CUR_{Oralair} \leq CUR_{SCIT}$, populacja dzieci..... | 50 |
| Tabela 47. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed | 55 |
| Tabela 48. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane | 56 |
| Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazie Embase | 58 |
| Tabela 50. Strategia wyszukiwania w bazie CRD | 60 |
| Tabela 51. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu | 61 |
| Tabela 52. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 20.02.2015 r.) | 64 |
| Tabela 53. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 20.02.2015 r.)..... | 64 |
| Tabela 54. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 20.02.2015 r.) | 65 |
| Tabela 55. Publikacje dotyczące użyteczności włączone do przeglądu | 67 |
| Tabela 56. Możliwe warianty punktacji w skali RTSS dla wartości RTSS równej 0, 1 oraz 2 | 69 |
| Tabela 57. Rozkład nasilenia objawów dla wszystkich możliwych wyników RTSS | 69 |
| Tabela 58. Wartości RSUI z publikacji Revicki 1998 [43] | 70 |
| Tabela 59. Uśrednione wartości użyteczności (na podstawie publikacji Revicki 1998 [43]) | 70 |
| Tabela 60. Wartości użyteczności przyjęte do modelu | 71 |
| Tabela 61. Śmiertelność w populacji ogólnej (źródło: Tablice Trwania Życia w 2013 roku w Polsce GUS [20]) | 71 |

5. SPIS WYKRESÓW I DIAGRAMÓW

| | |
|--|----|
| Rysunek 1. Struktura modelu – populacja dorosłych | 12 |
| Rysunek 2. Struktura modelu – populacja dzieci | 13 |
| Rysunek 3. Średnie stężenie pyłków traw w Warszawie w okresie 2003-2013 oraz wartości progowe stężenia (opracowano wykorzystując Rycinę 4 z publikacji Rapiejko 2013 [40]) | 15 |
| Rysunek 4. Zestawienie kategorii kosztów dla porównania Oralair® vs SCIT: populacja dorosłych | 32 |
| Rysunek 5. Zestawienie kategorii kosztów dla porównania Oralair® vs SCIT: populacja dzieci | 33 |
| Rysunek 6. Zestawienie kategorii kosztów dla porównania Oralair® vs SCIT: populacja dorosłych | 34 |
| Rysunek 7. Zestawienie kategorii kosztów dla porównania Oralair® vs SCIT: populacja dzieci | 35 |
| Rysunek 8. Wyniki analizy wrażliwości: populacja dorosłych, perspektywa NFZ | 40 |
| Rysunek 9. Wyniki analizy wrażliwości: populacja dorosłych, perspektywa wspólna | 41 |
| Rysunek 10. Wyniki analizy wrażliwości: populacja dzieci, perspektywa NFZ | 44 |
| Rysunek 11. Wyniki analizy wrażliwości: populacja dzieci, perspektywa wspólna | 45 |
| | |
| Diagram 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne | 60 |
| Diagram 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności | 66 |