



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
leku Oralair (wyciąg alergenów z pyłków traw)
we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżytu
nosa z lub bez zapalenia spojówek
wywołanego przez alergeny pyłków traw
u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku
powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami
i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu
skórnego i (lub) obecnością swoistej IgE
przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do
ciężkiej postacią choroby”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4350-20/2015

Data ukończenia: 27 sierpień 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: STALLERGENES S.A.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: STALLERGENES S.A.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AAAAI/ACAAI	ang. <i>The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and The American College of Allergy, Asthma and Immunology</i>
AAdSS	ang. <i>Average Adjusted Symptom Score</i> , średnie nasilenie objawów skorygowane zużyciem leków
AAO	ang. <i>American Academy of Otolaryngology</i>
AdSS	ang. <i>Adjusted Symptom Score</i> , nasilenie objawów skorygowane zużyciem leków
AIT	immunoterapia alergenowa
AKL	analiza kliniczna
ANN	alergiczny nieżyt nosa
AOTMiT, Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARIA	ang. <i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
ARMS	ang. <i>Average Rescue Medication Score</i> , średnia zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie w sezonie pylenia
ARTSS	ang. <i>Average Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score</i> , średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BSACI	ang. <i>British Society for Allergy and Clinical Immunology</i>
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> , przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CS	ang. <i>Combined Score</i> , średnia nasilenia objawów i zużycia leków
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> , współczynnik kosztów-użyteczności
EAN	ang. <i>European Article Number</i>
EFTA	ang. <i>European Free Trade Association</i> , Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> , Europejska Agencja ds. Leków
ERG	ang. <i>Evidence Review Group</i>
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> , Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV1	ang. <i>Force expiratory volume in first second</i>
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	fran. <i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> , ocena technologii medycznych
IgE	immunoglobulina klasy E
IPCRG	ang. <i>International Primary Care Respiratory Group</i>
IR	ang. <i>Index of Reactivity</i> , wskaźnik reaktywności
IT	immunoterapia
ITS	immunoterapia swoista
ITT	ang. <i>Intention-To-Treat</i> , analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
KLRP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
MAO	inhibitor monoaminooksydazy
MD	ang. <i>Mean Difference</i> , różnica średnich
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> , iloraz szans
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICO	ang. <i>Population-Intervention-Comparison-Outcomes</i> , populacja-interwencja-komparator-punkty końcowe
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PP	ang. <i>Per Protocol</i> , analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i> , liczba lat życia skorygowana jego jakością
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> , korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Control Trial</i> , randomizowane badanie z grupą kontrolną
RMS	ang. <i>Rescue Medication Score</i> , współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
RQLQ	ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i> , kwestionariusz jakości życia stosowany u osób z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek
RR	ang. <i>Relative Risk</i> , ryzyko względne
rSCIT	immunoterapia podskórna refundowana ze środków publicznych (dane zgodne z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku)

„Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek (...)”

RTSS	ang. <i>Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score</i>
SCIT	ang. <i>Subcutaneous Immunotherapy</i> - immunoterapia w postaci iniekcji podskórnych
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> , odchylenie standardowe
SDT	ang. <i>Symptomatic Drug Treatment</i> , leczenie objawowe
SE	ang. <i>Standard Error</i> , błąd standardowy
SLIT	ang. <i>Sublingual Immunotherapy</i> , immunoterapia podawana podjęzykowo
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>
SMD	ang. <i>Standardized Mean Difference</i> , standaryzowana różnica średnich
TK	tomografia komputerowa
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> , wizualna skala analogowa
WAO	ang. <i>World Allergy Organization</i>
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	Ang. <i>Weighted Mean Difference</i> , średnia ważona różnic

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	15
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.2.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.2.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.3. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
3.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
3.4.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.4.1.1. Strategia wyszukiwania	26
3.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	26
3.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.4.1.4. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.4.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.4.2. Wyniki analizy skuteczności	33
3.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
3.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	42
4. Ocena analizy ekonomicznej	44
4.1. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	44
4.2. Opublikowane analizy ekonomiczne	44
4.3. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	45
4.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
4.5. Ocena modelu wnioskodawcy.....	49
4.6. Wyniki analizy ekonomicznej	53
4.6.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	53
4.6.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.6.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	55
4.6.4. Obliczenia własne Agencji.....	56
5. Ocena analizy wpływu na budżet	59
5.1. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	59

5.2. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
5.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
5.4. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	63
5.4.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	63
5.4.2. Obliczenia własne Agencji.....	66
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	69
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	69
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	69
9.1. Rekomendacje kliniczne	69
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	69
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	71
11. Opinie ekspertów.....	72
12. Kluczowe informacje i wnioski	74
13. Źródła.....	79
14. Załączniki	82

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

PLR.4600.1665.2015.BR
(25.06.2015)

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Oralair 100 IR&300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 100 IR&300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR + 28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093,
- Oralair 300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 5909990779109

Wnioskowane wskazanie: „Leczenie alergicznego nieżyty nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby”

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

- Oralair 100 IR&300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 100 IR&300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR + 28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093: 50%
- Oralair 300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 5909990779109: ryczałt

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- Oralair 100 IR&300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 100 IR&300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR + 28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093:
- Oralair 300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 5909990779109:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

STALLERGENES S.A. 6 rue Alexis de Tocqueville, 92183 Antony Cedex, Francja

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

STALLERGENES S.A. 6 rue Alexis de Tocqueville, 92183 Antony Cedex, Francja

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 25 czerwca 2014 r., znak PLR.4600.1665.2015.BR dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Oralair 100 IR&300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 100 IR&300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR + 28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093,
- Oralair 300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 5909990779109,

we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby”.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym poinformowano Ministra Zdrowia pismem z dnia 20 lipca 2015 r., znak AOTMiT-OT-4350-20/KB/2015. Następnie pismem z dnia 20 lipca 2015 r., znak PLR.4600.1665.2015.1.BR, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do Wnioskodawcy z prośbą o przedłożenie stosownych uzupełnień. W dniu 06 sierpnia 2015 r., pismem znak PLR.4600.1665.2015.2.BR (z dnia 05 sierpnia 2015 r.), Ministerstwo Zdrowia przekazało do Agencji uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosku.

Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA:

- [redacted] Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, 2015;
- [redacted] Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, 2015;
- [redacted] Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, 2015;
- [redacted] Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, 2015;
- [redacted] Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, 2015;
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Oralair w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTM zawarte w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-4600.1665.2015.1.BR.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko Rady Konsultacyjnej	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 26/2011 z dnia 29 marca 2011 r.	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej w zakresie niezasadności zakwalifikowania leku „Oralair 100 IR & 300 IR, Oralair 300 IR” (wyciąg alergenów z pyłków traw) we wskazaniu:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw” jako świadczenia gwarantowanego. <p><u>Stanowisko:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku „Oralair 100 IR & 300 IR, Oralair 300 IR” (wyciąg alergenów z pyłków traw), wskazanie: leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Wnioskodawca nie wykazał, że skuteczność immunoterapii z zastosowaniem produktów leczniczych Oralair IR & 300 IR i Oralair 300 IR dorównuje skuteczności aktualnie finansowanych produktów, stosowanych w podskórnej immunoterapii swoistej (ITS). Ponadto, mając na uwadze nowy mechanizm działania, ryzyko związane z podawaniem wysokich dawek alergenów oraz stosowanie ocenianych produktów poza placówkami służby zdrowia, Rada uznaje za konieczne udokumentowanie długoterminowego bezpieczeństwa ocenianej terapii. Analiza bezpieczeństwa przedstawiona przez wnioskodawcę nie umożliwia oceny bezpieczeństwa długoterminowego ani porównania bezpieczeństwa z podskórną ITS.</p>	Brak.

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Nie odnaleziono żadnych stanowisk, opinii i rekomendacji Agencji dotyczących technologii alternatywnych, stosowanych w leczeniu przyczynowym alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zapalenie błony śluzowej nosa w wyniku alergii zależnej od IgE.

Źródło: Szczeklik 2014

Epidemiologia

Chorobowość: na świecie choruje 10-30% populacji ogólnej, a w Polsce 21% dorosłej populacji. Częstość występowania ANN zwiększa się. Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz w młodszych grupach wieku (dzieci i młodzież).

Śmiertelność: ANN nie jest związany z dużą śmiertelnością.

Źródło: Samoliński 2009, Szczeklik 2014

Klasyfikacja

Podział ANN ze względu na czas trwania objawów:

- okresowy – trwający <4 dni w tygodniu lub <4 tyg.
- przewlekły – trwający >4 dni w tygodniu i >4 tyg.

Podział ANN ze względu na nasilenie objawów:

- łagodny – nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów
- umiarkowany lub ciężki – spełnione ≥ 1 z kryteriów: zaburzenia snu, utrudnienie wykonywania czynności codziennych, rekreacyjnych lub uprawiania sportu, trudności w pracy lub nauce, uciążliwe objawy

Podział ANN ze względu na alergeny wywołujące objawy:

- sezonowy (okresowy) – wywołany przez alergeny sezonowe,
- całoroczny (przewlekły) – wywołany przez alergeny całoroczne.

Źródło: Szczeklik 2014

Etiologia i patogeneza

- Alergeny wziewne:

- pyłki roślin (zwłaszcza wiatropylnych) – w Polsce najczęściej pyłki traw i zbóż uprawnych (np. tymotka łąkowa, wiechlina łąkowa, kupkówka pospolita, kostrzewa łąkowa i żyto), chwastów (bylica pospolita, rzadziej babka i komosa) i drzew (brzoza, rzadziej olcha, leszczyna, dąb),
 - alergeny roztoczy kurzu domowego i roztoczy mącznych (spichrzowych),
 - sierść, naskórek i wydzieliny (ślina, mocza) zwierząt – kota, psa, gryzoni (np. królika, świnki morskiej, chomika, szczura, myszy), konia, bydła,
 - grzyby pleśniowe, grzyby wyższe (nieliczne przypadki uczulenia zawodowego),
 - karaluchy (rzadko w Polsce),
 - inne alergeny wziewne – alergeny karaluchów, figowiec benjamina (daje reakcję krzyżową z alergenami lateksu), enzymy bakteryjne stosowane w przemyśle przy wyrobie mydeł i innych detergentów,
- alergeny pokarmowe,
 - alergeny zawodowe.

Źródło: Szczeklik 2014

Obraz kliniczny

Objawy ANN występują po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE. Połączenie się alergenu z IgE obecnymi na powierzchni mastocytów w błonie śluzowej nosa lub bazofilów we krwi obwodowej jest przyczyną uwolnienia histaminy i innych mediatorów zapalenia. Po upływie kilku do kilkunastu minut występuje tzw. wczesna faza reakcji alergicznej, której towarzyszy wodnisty wyciek z nosa, kichanie, świąd a nieco później zatkanie nosa. Uwalniane czynniki chemotaktyczne i cytokiny powodują również gromadzenie się m.in. eozynofiliów, mastocytów i limfocytów w błonie śluzowej nosa (tzw. późna faza reakcji alergicznej – występuje po 6-12 godz.).

Objawy podmiotowe: wyciek wodnistej wydzieliny z nosa; kichanie, często napadowe; zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina; świąd nosa, często także spojówek (i zaczerwienienie), uszu, podniebienia lub gardła; upośledzenie węchu; suchość błony śluzowej jamy ustnej; niekiedy objawy ogólnoustrojowe – zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, obniżenie nastroju. Przewaga wodnistej wydzieliny z nosa i kichania sugeruje okresowy (sezonowy) ANN, przewaga zatkania nosa – przewlekły (całoroczny) ANN. U 70% chorych objawy nasilają się w nocy i we wczesnych godzinach porannych.

Objawy przedmiotowe: zaczerwienienie nosa, przeczośy na koniuszku nosa, ciągle oddychanie przez usta, ciemniejsze zabarwienie skóry pod oczami, pojedyncze lub podwójne poziome linie na skórze dolnej powieki, zaczerwienienie spojówek i łzawienie oczu u chorych ze współistniejącym alergicznym zapaleniem spojówek.

Objawy występują w czasie ekspozycji na określony alergen – okresowo (np. w czasie pylenia rośliny, na której pyłek chory jest uczulony) lub całorocznie (np. u chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego). U części chorych po wielu latach trwania ANN objawy się zmniejszają lub przemijają samoistnie. Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym ANN, może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok. ANN wiąże się z 3–8-krotnie zwiększonym ryzykiem rozwoju astmy.

Objawy zwykle niezwiązane z ANN: objawy jednostronne, zatkanie nosa bez innych towarzyszących objawów, śluzowo-ropna wydzielina, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła (z gęstą śluzową wydzieliną i/lub bez wodnistej wydzieliny z nosa), ból twarzy, nawracające krwawienia z nosa, utrata węchu.

Źródło: Szczeklik 2014

Przebieg naturalny i rokowanie

Obecność swoistych przeciwciał klasy IgE, wykrywana za pomocą testów skórnych lub in vitro, zwykle poprzedza pojawienie się objawów ANN. U 60-95% chorych na ANN współistnieje alergiczne zapalenie spojówek. Zapalenie błony śluzowej nosa, zwłaszcza w przewlekłym ANN może prowadzić do zablokowania ujść zatok przynosowych, co zwiększa ryzyko bakteryjnego zapalenia zatok. Chorzy na sezonowy/okresowy ANN w okresie pylenia często mają objawy nadreaktywności oskrzeli, a u chorych na astmę występowanie ANN pogarsza jej przebieg. Właściwe leczenie zmniejsza objawy i poprawia jakość życia chorych. U części chorych po wielu latach trwania ANN objawy zmniejszają się lub przemijają samoistnie (częściej w alergii na pyłki roślin).

Źródło: Szczeklik 2014

Diagnostyka

W większości przypadków rozpoznanie można ustalić na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego. U każdego chorego na ANN należy wykonać badanie w kierunku astmy.

- Badania potwierdzające rozpoznanie alergii:

- dodatnie wyniki punktowych testów skórnych z alergenami wziewnymi (najczulsze, najszybsze i najtańsze badanie pomocnicze w rozpoznawaniu ANN),
 - zwiększenie stężenia swoistej IgE w surowicy (nie zaleca się wykonywania jako badania przesiewowego);
 - wyjątkowo w razie wątpliwości można wykonać donosową próbę prowokacyjną.
- Rynoscopia przednia i endoscopia nosa: obustronny, nie zawsze symetryczny obrzęk błony śluzowej pokrytej wodnistą wydzieliną (gęstą w przewlekłym ANN), błona śluzowa biała lub sinawa, może być przekrwiona, niekiedy polipy.
 - Badanie cytologiczne wymazu z nosa: zwiększony odsetek eozynofili $\geq 2\%$ (zwykle w okresie zaostrzenia), mastocytów lub bazofili, komórek kubkowych $>50\%$; wyniki nie są swoiste dla ANN i są podobne w nieżycie niealergicznym.
 - TK nosa i zatok przynosowych: wskazana w wybranych przypadkach, pozwala wiarygodnie ocenić współistniejące zapalenie zatok przynosowych.

Źródło: Szczeklik 2014

Leczenie i cele leczenia (szczegółowo opisane w rozdz. 3.2.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*)

Celem leczenia ANN jest zmniejszenie objawów i poprawa jakości życia pacjentów, ponieważ ANN rzutuje niekorzystnie na sytuację społeczną chorych, istotnie pogarszając jakość życia pacjentów i ich rodzin.

Źródło: Rutkowski 2008, Samoliński 2009, Szczeklik 2014

Zalecenia ogólne:

- Unikanie ekspozycji na alergeny odpowiedzialne za objawy (np. ograniczenie przebywania na świeżym powietrzu w okresie pylenia uczulającej rośliny, usunięcie zwierzęcia z domu; stosowanie złożonych metod zwalczania roztoczy kurzu domowego).
- Płukanie nosa lub rozpylanie w nosie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej.
- Wskazania do konsultacji laryngologicznej: podejrzenie powikłań lub przewlekłe zapalenie zatok przynosowych nieodpowiadające na leczenie empiryczne, nawracające zapalenia ucha środkowego, objawy jednostronne lub oporne na leczenie, krwawienie z nosa, skrzywienie przegrody nosa i inne zmiany anatomiczne, polipy nosa.
- Wskazania do leczenia chirurgicznego: oporny na leczenie farmakologiczne przerost małżowiny nosowej dolnej, skrzywienie przegrody nosowej wpływające na czynność nosa, powikłania ANN.

Leczenie farmakologiczne jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia, ale jej wadą jest wyłącznie objawowy charakter oddziaływania i wygasanie efektów po zakończeniu przyjmowania leków:

- Glikokortykosteroidy
 - donosowe – beklometazon, budezonid, furoinian flutykazonu, furoinian mometazonu, propionian flutykazonu - najskuteczniejsze leki w ANN, wpływają korzystnie na wszystkie objawy choroby (także ze strony oczu); początek działania po 7–12 godz. od podania, maks. efekt do 2 tyg. Długotrwałe stosowanie GKS donosowych wydaje się bezpieczne, a głównymi objawami ubocznymi są suchość i niewielkie krwawienie z błony śluzowej nosa,
 - doustnie – można stosować przez kilka dni w bardzo ciężkim ANN, jeśli leczenie GKS donosowym i lekami łącznie przeciwhistaminowymi było nieskuteczne.
- Leki przeciwhistaminowe – H1-blokery. We współczesnej terapii chorób alergicznych podstawową rolę odgrywają antagoniści receptora H1 drugiej oraz trzeciej generacji, które w odróżnieniu od leków pierwszej generacji nie wykazują powinowactwa do receptorów muskarynowych, serotoninoergicznych, α -adrenergicznych ani dopaminergicznych oraz nie przenikają bariery krew-mózg (lub przenikają w znikomym stopniu). Selektyność oraz brak wpływu na ośrodkowy układ nerwowy pozbawia je efektu sedatywnego oraz antycholinergicznego, które były opisywane w odniesieniu do leków pierwszej generacji.

Leki te można podawać:

- doustnie - szczególnie korzystne u chorych z towarzyszącymi objawami ze strony spojówek; preferuje się leki lepiej tolerowane, tj. powodujące mniejszą senność i upośledzenie koncentracji, niekardiotoksyczne, w mniejszym stopniu wchodzące w interakcje z innymi lekami i pokarmami
 - donosowe – azelastyna, lewokabastyna (nieдоступna w Polsce); działają tylko w obrębie nosa, zalecane w łagodnym ANN, początek działania po 15–20 min
 - do worka spojówkowego – azelastyna, emedastyna, epinastyna, ketotifen, olopatadyna.
- Leki przeciwleukotrienowe - montelukast doustnie - można stosować w okresowym ANN, ale preferuje się GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe.

- Kromony: kromoglikan disodowy donosowo (i do worka spojówkowego w razie objawów ocznych); mniej skuteczne niż GKS donosowe i leki przeciwhistaminowe.
- Leki obkurczające naczynia błony śluzowej: w celu doraźnego szybkiego zmniejszenia niedrożności nosa można zastosować:
 - donosowo (efedryna, fenylefryna, nafazolina, ksylometazolina, oksymetazolina, tetryzolina, tymazolina; nie stosować dłużej niż 5 dni ze względu na ryzyko wystąpienia polekowego nieżytu nosa),
 - doustnie (efedryna, fenylefryna, pseudoefedryna; nie stosować u kobiet w ciąży, u chorych na nadciśnienie tętnicze, choroby serca, nadczynność tarczycy, rozrost stercza, jaskrę, choroby psychiczne, u leczonych β -blokerami i inhibitorami MAO; u wielu chorych powodują bezsenność).
- Leki przeciwocholinergiczne donosowo (w Polsce dostępny bromek ipratropium w połączeniu z ksylometazoliną) zmniejszają ilość wydzieliny, korzystne w leczeniu idiopatycznego nieżytu nosa.
- **Swoista immunoterapia alergenowa** (odczulanie): najskuteczniejsza metoda leczenia ANN spowodowanego uczuleniem na alergeny wziewne. Immunoterapia swoista jest metodą leczenia, która ma na celu wytworzenie tolerancji immunologicznej na podawany alergen. Wywołanie tolerancji polega na przestrojeniu odpowiedzi immunologicznej: osłabieniu proalergicznego reakcji na czynnik odpowiedzialny za uczulenie i przywróceniu odpowiedzi właściwej osobom reagującym prawidłowo, a zatem niewykazujących reakcji na alergen. Uzyskanie tolerancji wyraża się złagodzeniem lub ustąpieniem objawów klinicznych podczas naturalnej ekspozycji i podczas prowokacji alergenem. Stan tolerancji uzyskuje się za pomocą wielokrotnych iniekcji, początkowo małych, stopniowo rosnących, a następnie dużych podtrzymujących dawek alergenu aplikowanego podskórnym lub podjęzykowym (dostępność szczepionek refundowanych ze środków publicznych w Polsce omówiono w rozdz. 3.2.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*).

Decyzja o właściwym wyborze składników szczepionki alergenowej ma podstawowe znaczenie dla skuteczności szczepień. Zarówno w przypadku szczepionki zawierającej jeden alergen, jak i składającej się z wielu alergenów, każdy składnik musi wywoływać równocześnie odpowiedź kliniczną (objawy) i immunologiczną (test skórny). W praktyce znajdują zastosowanie zarówno szczepionki zawierające jeden alergen, jak i zbudowane z kilku alergenów, w których dawki wszystkich składników są pomniejszone proporcjonalnie do ich ilości. Dla uzyskania optymalnego efektu korzystniejsze jest operowanie szczepionką jednoskładnikową (duża dawka pojedynczego alergenu) lub podjęcie równoległych szczepień dwiema jednoskładnikowymi szczepionkami (duża dawka dwóch alergenów) niż zastosowanie szczepionki wieloskładnikowej. Argumentem przemawiającym za wyborem szczepionki wieloskładnikowej mogą być preferencje pacjenta, który nie jest w stanie sprostać rygorom czasowym podwójnej iniekcji. Kojarząc wówczas poszczególne alergeny w szczepionce, należy uwzględnić bardzo dużą zawartość enzymów proteolitycznych niektórych wyciągów alergenów (enzymy te powodują degradację białek alergenowych i zmniejszają efektywną dawkę składowych szczepionki). Konstrukcja szczepionki wieloskładnikowej powinna również opierać się na znajomości reaktywności krzyżowej pomiędzy poszczególnymi alergenami.

Źródło: Szczeklik 2014, Lewandowska-Polak 2006, Nittner-Marszalska 2011

Poniżej przedstawiono tabelę podsumowującą leczenie farmakologiczne.

Tabela 2. Najważniejsze grupy leków w terapii ANN wraz z ich wpływem na objawy w warunkach naturalnej ekspozycji

Grupa leków	Objawy ANN					
	Kichanie	Świąd	Wyciek wodnisty z nosa	Blokada nosa	Zaburzenia węchu	Objawy oczne
Kromony podawane donosowo	+	+	+	+/-	-	-
Leki antyhistaminowe podawane doustnie	++	+++	++	+/-	-	++
Leki antyhistaminowe podawane donosowo	++	+++	++	+	-	-
Bromek ipratropium podawany donosowo	-	-	+++	-	-	-
alfa-sympatykomimetyki podawane donosowo	-	-	-	++	+/-	-
alfa-sympatykomimetyki podawane doustnie	-	-	-	+	-	+/-
Leki antyleukotrienowe podawane doustnie	+	+	++	++	+	++
Glikokortykosteroidy podawane donosowo	+++	++	+++	++	+	++
Glikokortykosteroidy podawane doustnie	+++	++	+++	++	+	+++
Anty-IgE	++	++	++	++	?	++
Roztwory soli	+	+	+	?	?	-

(-) – brak wpływu, (+/-) – wpływ wątpliwy, (+) – wpływ niewielki, (++) – wpływ wyraźny, (+++) – wpływ b. silny, (?) – brak danych

Źródło: Emeryk 2009

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, substancja czynna, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair 100 IR&300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 100 IR&300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR + 28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093, ▪ Oralair 300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 5909990779109
Droga podania	tabletki podjęzykowe
Mechanizm działania	„Produkt ORALAIR stosowany jest w leczeniu pacjentów z objawami alergii na pyłki traw zależnej od swoistych IgE, takimi jak nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek. Działanie farmakodynamiczne ma wpływ na układ immunologiczny i polega na wywołaniu odpowiedzi immunologicznej na alergen, którym pacjent jest leczony. Kompletny i dokładny mechanizm działania odnoszący się do skutku klinicznego swoistej immunoterapii nie jest w pełni poznany i udokumentowany. Wykazano, że leczenie produktem ORALAIR indukuje ogólnoustrojową konkurencyjną odpowiedź przeciwciał wobec pyłków traw i powoduje wzrost stężenia swoistych IgG. Nie określono znaczenia klinicznego tych obserwacji”.

Źródło: dokumenty refunacyjne, ChPL Oralair

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Procedura wzajemnego uznania.																
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	28.04.2010 r.																
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Terapia składa się z leczenia wstępnego (w tym zwiększanie dawki przez 3 dni) i kontynuacji leczenia. Leczenie wstępne trwa 30 dni, na które składa się faza zwiększania dawki (3 dni) i faza stałej dawki (28 dni). Schemat dawkowania w pierwszym miesiącu leczenia z użyciem tabletek podjęzykowych ORALAIR 100 IR i 300 IR podano poniżej:</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center; vertical-align: middle;">Mały blister</td> <td rowspan="3" style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">{</td> <td>Dzień 1</td> <td>1 x tabletkę 100 IR</td> </tr> <tr> <td>Dzień 2</td> <td>2 x tabletkę 100 IR</td> </tr> <tr> <td>Dzień 3</td> <td>1 x tabletkę 300 IR</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center; vertical-align: middle;">Duży blister</td> <td rowspan="3" style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">{</td> <td>Dzień 4</td> <td>1 x tabletkę 300 IR</td> </tr> <tr> <td>Dzień 5</td> <td>1 x tabletkę 300 IR</td> </tr> <tr> <td>Dzień 30</td> <td>1 x tabletkę 300 IR</td> </tr> </table> <p>Od drugiego miesiąca należy kontynuować leczenie z użyciem jednej tabletki podjęzykowej ORALAIR 300 IR na dobę, aż do zakończenia sezonu pylenia. Leczenie powinno być rozpoczęte około 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia i powinno być kontynuowane do zakończenia sezonu pylenia. Jeżeli w pierwszym okresie pylenia nie wystąpi znaczące zmniejszenie objawów, nie ma wskazań do kontynuacji leczenia. Jeśli leczenie jest przerwane na mniej niż 7 dni, należy kontynuować terapię. Jeżeli przerwa w stosowaniu jest dłuższa niż 7 dni, zaleca się kontynuowanie terapii pod kontrolą lekarza.</p>	Mały blister	{	Dzień 1	1 x tabletkę 100 IR	Dzień 2	2 x tabletkę 100 IR	Dzień 3	1 x tabletkę 300 IR	Duży blister	{	Dzień 4	1 x tabletkę 300 IR	Dzień 5	1 x tabletkę 300 IR	Dzień 30	1 x tabletkę 300 IR
Mały blister	{			Dzień 1	1 x tabletkę 100 IR												
				Dzień 2	2 x tabletkę 100 IR												
		Dzień 3	1 x tabletkę 300 IR														
Duży blister	{	Dzień 4	1 x tabletkę 300 IR														
		Dzień 5	1 x tabletkę 300 IR														
		Dzień 30	1 x tabletkę 300 IR														
Zarejestrowane wskazania	„Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.”																
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą (mannitol (e421), celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, laktoza jednowodna) ▪ jednoczesne stosowanie leków beta-adrenolitycznych; ▪ ciężka i (lub) niestabilna astma oskrzelowa (fev1 < 70% wartości należnej); ▪ ciężki niedobór odporności lub choroba autoimmunologiczna; ▪ choroby nowotworowe (np. rak); ▪ stan zapalny jamy ustnej (jak np. liszaj płaski, owrzodzenie lub grzybica jamy ustnej). 																
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE																

Źródło: ChPL Oralair

Produkt leczniczy Oralair został zarejestrowany przez FDA dnia 02.04.2014 r.

Źródło: FDA_2014_rejestracja_Oralair

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none">Oralair 100 IR&300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 100 IR&300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR + 28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093: [redacted]Oralair 300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 5909990779109: [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	<ul style="list-style-type: none">Oralair 100 IR&300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 100 IR&300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR + 28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093: 50%Oralair 300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 5909990779109: ryczałt
Grupa limitowa	Utworzenie dwóch nowych, odrębnych grup limitowych <ul style="list-style-type: none">„Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego podawane podjęzykowo” (dla produktu Oralair 100 IR& 300 IR)„Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego podawane podjęzykowo” (dla produktu Oralair 300 IR)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka.

Źródło: dokumenty refundacyjne

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla leku Oralair nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z predefiniowanymi komparatorami tj. lekami stosowanymi w ramach immunoterapii podskórnej. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim, dla żadnego z analizowanych punktów końcowych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy, która świadczyłaby o większej skuteczności, czy większym bezpieczeństwie, wnioskowanej technologii nad wybranymi komparatorami. Wyniki badań porównawczych z placebo sugerują, że stosowanie produktu leczniczego Oralair, zarówno w populacji dzieci (wyniki dla osób w wieku 5-17 lat) jak i osób dorosłych, wiąże się ze zmniejszeniem średniego nasilenia objawów oraz mniejszym zużyciem leków objawowych stosowanych doraźnie:

- w przypadku populacji dzieci uzyskano wynik istotny statystycznie dla punktu końcowego jakim jest współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie oraz wynik istotny statystycznie, jak i klinicznie dla punktu końcowego średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (wyniki dla 1. sezonu pylenia),
- dla populacji osób dorosłych osiągnięto istotność statystyczną wyniku świadcząca o większej skuteczności leku Oralair (versus placebo) dla punktu końcowego średnia nasilenia objawów i zużycia leków (dla każdego z 5. sezonów podczas, których trwało badanie: 3 sezony leczenia oraz 2 sezony obserwacji).

Wyniki przedstawione dla populacji osób dorosłych sugerują, że stosowanie produktu leczniczego Oralair wpływa na poprawę jakości życia pacjentów. W wyniku przeprowadzonej metaanalizy 3 badań otrzymano istotny statystycznie wynik na korzyść Oralair względem placebo, świadczący o różnicy w średniej liczbie punktów uzyskiwanych przy pomocy skali RQLQ (dla 1. – roku immunoterapii). Korzystny wpływ Oralair na jakość życia (dane z badania V053, *Didier 2011*) utrzymywał się w kolejnych latach leczenia – zaraportowane różnice między ramionami badania były coraz większe w kolejnych latach.

Według Charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) Oralair, działaniami niepożądanymi, które w populacji osób dorosłych występują bardzo często ($\geq 1/10$) są: ból głowy, podrażnienie gardła, świąd w jamie ustnej. Według ChPL, profil bezpieczeństwa ogółem u dzieci i młodzieży jest podobny jak u osób dorosłych, natomiast następujące działania niepożądane, zgłaszano ze zwiększoną częstością występowania w populacji pediatrycznej, tj. bardzo często: kaszel, zapalenie nosa i gardła, obrzęk jamy ustnej.

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy wykazano, że zarówno w populacji dzieci jak i dorosłych, szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia jest istotnie statystycznie większa w grupie Oralair 300 IR niż w grupie placebo. W populacji dzieci nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia. Przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje również na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami (Oralair vs placebo). W populacji osób dorosłych wykonana metaanaliza 3 badań (dane dla 1. roku leczenia) wykazała, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nieistotnie statystycznie częściej w grupie osób przyjmujących Oralair 300IR, niż w grupie placebo.

W populacji dzieci istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występowały: świąd jamy ustnej oraz obrzęk ust. Natomiast w populacji osób dorosłych były to: zdarzenia niepożądane w miejscu podania, które wystąpiły w trakcie leczenia (zarówno w 1., 2. jak i 3. rok leczenia), świąd jamy ustnej oraz podrażnienie gardła.

Zgodnie z informacjami z badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oraz dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa, podczas stosowania produktu leczniczego Oralair, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. W dodatkowych informacjach na temat bezpieczeństwa zarejestrowano natomiast: 19 przypadków poważnych reakcji gardłowo-krtaniowych (z których 2 wymagały podania adrenaliny) oraz 12 przypadków poważnych reakcji alergicznych (uznanych przez lekarza jako prawdopodobnie związanych z leczeniem, z czego dwie osoby wymagały podania epinefryny).

3.2. Alternatywne technologie medyczne

3.2.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji klinicznych organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących leczenia alergicznego nieżytu nosa i spojówek, przeprowadzono w dniu 22.07.2015 roku. Do niniejszego raportu włączono dokumenty opublikowane w latach 2005–2015. Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich: z 2015 r.: *American Academy of Otolaryngology (AAO)*, z 2012 r.: *Kolegium Lekarzy Rodziny w Polsce (KLRP)*, z 2008 r.: *The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and The American College of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI/ACAAI)*, *British Society of Allergology and Clinical Immunology (BSACI)*, *Allergic Rhinitis Impact on Asthma (ARIA)* oraz z 2006 r.: *International Primary Care Respiratory Group (IPCRG)*.

Cztery z sześciu odnalezionych rekomendacji dotyczą zarówno populacji osób dorosłych jak i dzieci. W rekomendacjach *AAO 2015* przy każdej z wymienionych substancji leczniczych wskazano wiek dziecka od jakiego może być stosowana. Wytyczne *KLRP 2012* wskazują, że różnice w leczeniu dzieci i dorosłych wynikają z odmienności anatomicznych i czynnościowych układu oddechowego, jak również procesu rozwoju układu oddechowego dziecka (wskazują na ograniczenia wiekowe we wskazaniach rejestracyjnych poszczególnych produktów leczniczych). Rekomendacje *ARIA* z 2008 r. wskazują, że schemat leczenia alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek jest taki sam u dzieci i dorosłych, natomiast w populacji dzieci należy zwrócić uwagę na specyficzne dla tej grupy działania niepożądane. Wytyczne *BSACI 2008* prezentują dwa oddzielne schematy leczenia dla grupy dzieci i dorosłych.

Prawie wszystkie wytyczne, oprócz *BSACI 2008*, wskazują, że jednym ze sposobów zmniejszenia objawów alergicznego nieżytu nosa, jest unikanie kontaktu z alergenem (np. wytyczne *AAAAI/ACAAI 2008* wskazują na ograniczenie wychodzenia z domu u osób z alergią na pyłki w szczycie sezonu pylenia).

Wszystkie wytyczne wskazują farmakoterapię, jako sposób na zwalczanie objawów alergicznego nieżytu nosa. Zalecają różne grupy leków – w preferowanej kolejności (np. *BSACI 2008*), ze względu na nasilenie objawów oraz czas ich trwania (wytyczne *ARIA*, *BSACI 2008* oraz *KLRP 2012*), czy w podziale na konkretny objaw, który jest najbardziej uciążliwy dla danej osoby, tj. wyciek wodnistej wydzieliny z nosa (wytyczne zalecają dodanie, do stosowanej farmakoterapii, ipratropium – *ARIA 2008*, *BSACI 2008*, *IPCRG 2006*), blokadę nosa (wytyczne zalecają dodanie, do stosowanej farmakoterapii, leków zmniejszających przekrwienie błony śluzowej nosa lub krótkiego kursu terapii doustnymi glikokortykosteroidami – *BSACI 2008*, *IPCRG 2006*). Wszystkie z odnalezionych wytycznych zalecają zarówno monoterapię, jak i politerapię – w zależności od rodzaju, nasilenia objawów oraz skuteczności kolejnych etapów leczenia.

Przykładowymi lekami stosowanymi w farmakoterapii alergicznego nieżytu nosa, zalecanymi do stosowania w odnalezionych wytycznych są:

- doustne leki przeciwhistaminowe II. generacji (*AAO 2015*, *KLRP 2012*, *ARIA 2008*, *BSACI 2008*, *AAAAI/ACAAI 2008*, *IPCRG 2006*),
- donosowe leki przeciwhistaminowe (*AAO 2015*, *KLRP 2012*, *ARIA 2008*, *BSACI 2008*, *IPCRG 2006*),
- donosowe glikokortykosteroidy (*AAO 2015*, *KLRP 2012*, *ARIA 2008*, *BSACI 2008*, *AAAAI/ACAAI 2008*, *IPCRG 2006*),
- doustne glikokortykosteroidy (*ARIA 2008*, *KLRP 2012*, *BSACI 2008*, *AAAAI/ACAAI 2008*, *IPCRG 2006*),
- antagoniści receptorów leukotrienowych (*AAO 2015*, *KLRP 2012*, *ARIA 2008*, *BSACI 2008*, *AAAAI/ACAAI 2008*, *IPCRG 2006*),
- leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa (*KLRP 2012*, *ARIA 2008*, *BSACI 2008*, *AAAAI/ACAAI 2008*, *IPCRG 2006*),
- kromony (*KLRP 2012*, *ARIA 2008*, *AAAAI/ACAAI 2008*, *IPCRG 2006*),
- ipratropium (*ARIA 2008*, *BSACI 2008*, *IPCRG 2006*),
- leki przeciwhistaminowe podawane do oczu (*ARIA 2008*), a także
- roztwór soli stosowany donosowo (*KLRP 2012*, *ARIA 2008*, *BSACI 2008*, *IPCRG 2006*).

Swoista immunoterapia alergenowa została wymieniona we wszystkich odnalezionych wytycznych, jako jedna z metod leczenia alergicznego nieżytu nosa. Zalecane jest rozważenie jej zastosowania u osób, u których nie uzyskano dostatecznej kontroli objawów przez farmakoterapię oraz unikanie kontaktu z alergenem (*AAO 2015*, *BSACI 2008*, *ARIA 2008*, *IPCRG 2006*). Wg wytycznych *AAO 2015*, *KLRP 2012*, *ARIA 2008*, *AAAAI/ACAAI 2008*, immunoterapia alergenowa powinna być rozpatrzona jedynie u pacjentów z potwierdzoną obecnością specyficznych przeciwciał IgE na konkretne alergeny. Wytyczne *AAO 2015*, *ARIA 2008*, *AAAAI/ACAAI 2008* wskazują na to, że immunoterapia alergenowa może wpływać na modyfikację naturalnego przebiegu choroby alergicznej. Wytyczne *AAO 2015* wskazują na różnice pomiędzy obiema drogami podania immunoterapii alergenowej (podskórnie vs podjęzykowo) porównując je między

sobą m.in. odnośnie skuteczności, bezpieczeństwa, wymogów obecności personelu medycznego. Wytyczne *BSACI 2008* oraz *ARIA 2008* wskazują, że podstawową metodą podania immunoterapii alergenowej jest podawanie jej we wstrzyknięciach podskórnych, natomiast drogą alternatywną, jest podanie podjęzykowe. Wytyczne *IPCRG 2006* wskazują na immunoterapię podskórną oraz podjęzykową, wspominając również o immunoterapii wziewnej – podobnie jak wytyczne *ARIA 2008*. Wytyczne *AAAAI/ACAAI 2008* nie wskazują preferowanej drogi podania immunoterapii alergenowej, opisują jedynie korzyści płynące z jednej oraz drugiej drogi podania (podskórnej oraz podjęzykowej). Wytyczne *KLRP 2012* wspominają, że w Polsce stosuje się immunoterapię podskórną lub rzadziej podjęzykową.

Aktualnie w warunkach polskich, ze środków publicznych finansowana jest immunoterapia podskórna (patrz tabela nr 8).

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu alergiczny nieżyt nosa

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stany Zjednoczone	AAO 2015	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia alergicznego nieżyty nosa (przeгляд systematyczny literatury oraz panel ekspertów; rekomendacje dotyczą populacji dzieci oraz osób dorosłych) Według wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ określenie nasilenia oraz częstości objawów alergicznego nieżyty nosa pozwala na lepszy dobór metody postępowania, ▪ u pacjentów, u których wiadomo jakie alergeny wywołują objawy, można zalecić unikanie kontaktu z alergenem, ▪ farmakoterapia (doustne leki przeciwhistaminowe II. generacji u osób, które zgłaszają świąd oraz kichanie; donosowe leki przeciwhistaminowe – jako opcja dla osób z sezonowym, całorocznym oraz epizodycznym alergicznym nieżytem nosa; glikokortykosteroidy donosowe – u pacjentów z diagnozą alergicznego nieżyty nosa, gdy objawy wpływają na jakość życia pacjenta; antagoniści receptorów leukotrienowych – nie jest zalecane jako leczenie I. rzutu). Jeżeli monoterapia nie przynosi oczekiwanych rezultatów, może to być również politerapia, złączona z wymienionych leków, ▪ przy wyborze leków stosowanych w farmakoterapii dzieci należy zwrócić uwagę na zarejestrowany wiek od którego mogą być stosowane (są różne, np. ≥ 6 m-ca życia, czy ≥ 12 r.ż.), ▪ immunoterapia (podjęzykowa lub podskórna) powinna być zaproponowana osobom, u których wcześniejsza farmakoterapia/kontrola czynników środowiskowych nie przyniosła wystarczającej redukcji objawów alergicznego nieżyty nosa. Osoby, u których według wytycznych jest to jedyna forma leczenia ANN, która może wpływać na modyfikację naturalnego przebiegu choroby alergicznej. Wytyczne nie faworyzują żadnej z form immunoterapii, dokonują jedynie porównania różnych ich aspektów: <ul style="list-style-type: none"> ✓ skuteczność: w obu przypadkach potwierdzona w przeglądach systematycznych literatury wskazujących randomizowane badania kontrolne, ✓ bezpieczeństwo: w przypadku terapii podjęzykowej nie wykazano żadnego zgonu, natomiast umieralność w przypadku immunoterapii podskórnej określono na poziomie: 1 przypadek na 2,5 mln iniekcji, ✓ odsetek reakcji systemowych: 0,06-0,9% w przypadku immunoterapii podskórnej oraz 0,056% w przypadku terapii podjęzykowej, ✓ podawanie leku: w przypadku immunoterapii podskórnej, każda iniekcja podawana jest pod kontrolą lekarza, w przypadku podjęzykowej drogi podania, tylko pierwsza dawka podawana jest w gabinecie lekarskim, natomiast każda kolejna przyjmowana jest przez pacjenta w warunkach domowych, ▪ jako dodatkowe opcje terapii rekomendacje wymieniają zabieg operacyjny oraz akupunkturę. Nie rekomendują natomiast ziołolecznictwa. <p><i>Źródło finansowania: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation</i></p>
Polska	KL RP 2012	<p>Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa (wytyczne dla lekarzy rodzinnych, dotyczące zarówno populacji dzieci jak i osób dorosłych).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wg algorytmu leczenia alergicznego nieżyty nosa, we wszystkich postaciach alergicznego nieżyty nosa należy stosować: edukację, unikanie ekspozycji na alergeny, leczenie współistniejącego alergicznego zapalenia spojówek, płukanie jam nosa roztworami soli izo- i hipertonicznej, a w razie blokady nosa, doraźnie można włączyć lek obkurczający naczynia krwionośne błony śluzowej nosa, ▪ leki, które można zastosować w farmakoterapii osób z okresowym, łagodnym alergicznym nieżytem nosa to: doustne leki przeciwhistaminowe II generacji, donosowe leki przeciwhistaminowe, lek przeciwleukotrienowy (w razie współistniejącej astmy) oraz kromony (głównie w razie przeciwskazań lub objawów ubocznych wcześniej wymienionych leków), ▪ osoby z przewlekłym (łagodnym) oraz okresowym (od umiarkowanego do ciężkiego) alergicznym nieżytem nosa mogą być leczone: glikokortykosteroidami donosowymi (preferowane), doustnymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji, donosowym lekiem przeciwhistaminowym, lekiem przeciwleukotrienowym (w razie współistniejącej astmy) oraz kromonami (głównie w razie przeciwskazań lub objawów ubocznych wcześniej wymienionych leków) -> kontrola po 2-4 tyg. (poprawa – utrzymanie leczenia przez miesiąc; brak poprawy – zwiększenie intensywności leczenia), ▪ osoby z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa (od umiarkowanego do ciężkiego) mogą być leczone: glikokortykosteroidami donosowymi (preferowane), doustnymi lekami przeciwhistaminowymi II generacji, lekami przeciwleukotrienowymi (w razie towarzyszącej astmy) -> kontrola po 2-4 tyg. (poprawa – kontynuacja leczenia/zmniejszenie intensywności leczenia, brak poprawy – ocena stosowania się chorego do zaleceń/ocena techniki stosowania leków donosowych/diagnostyka różnicowa/konsultacje specjalistyczne/zwiększenie intensywności leczenia). <p>Wytyczne wśród form terapii alergicznego nieżyty nosa wymieniają m.in. immunoterapię swoistą (nie wymieniają preferowanej drogi podania tej terapii – wymieniają drogę podskórną oraz podjęzykową). Wg wytycznych, wskazaniami do immunoterapii swoistej jest m.in.: alergiczny nieżyt nosa, alergiczne zapalenie spojówek u osób, u których potwierdzono IgE-zależną etiologię schorzenia.</p> <p>Ogólne założenia diagnostyki i leczenia alergicznego nieżyty nosa u dzieci są takie same jak u osób dorosłych. Różnice wynikają z odmienności anatomicznych i czynnościowych układu oddechowego. Liczba leków możliwych do zastosowania w tej populacji jest mniejsza z powodów ograniczeń wiekowych we wskazaniach rejestracyjnych.</p> <p><i>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</i></p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Ogólnopolskie	ARIA 2008	<p>Wytyczne dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa (i alergicznego zapalenia spojówek) oraz jego wpływu na występowanie astmy (wytyczne dotyczące populacji dzieci oraz dorosłych)</p> <p>Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ pomocne może okazać się unikanie kontaktu z alergenami, ▪ osoby z sezonowym alergicznym nieżytem nosa oraz łagodnymi objawami powinny być leczone: doustnymi lekami przeciwhistaminowymi lub donosowymi lekami przeciwhistaminowymi i/lub lekami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej nosa lub antagonistami receptorów leukotrienowych, ▪ osoby z sezonowym alergicznym nieżytem nosa oraz umiarkowanymi lub ciężkimi objawami oraz osoby z całorocznym alergicznym nieżytem nosa i łagodnymi objawami, powinny być leczone: doustnymi lekami przeciwhistaminowymi lub donosowymi lekami przeciwhistaminowymi i/lub lekami zmniejszającymi przekrwienie błony śluzowej nosa lub donosowymi glikokortykosteroidami lub antagonistami receptorów leukotrienowych lub kromonami -> po 2-4 tyg. ocena pacjenta (poprawa – kontynuacja leczenia przez 1 miesiąc; pogorszenie – przejść do następnego poziomu leczenia) ▪ osoby z całorocznym alergicznym nieżytem nosa i z objawami umiarkowanymi lub ciężkimi: donosowe glikokortykosteroidy, następnie leki przeciwhistaminowe lub antagoniści receptorów leukotrienowych -> po 2-4 tyg. ocena pacjenta (poprawa – zmniejszanie podaży leków oraz leczenie trwające < 1 miesiąc; pogorszenie - zweryfikować diagnozę, stopień stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, rozważenie infekcji lub innych przyczyn objawów, następnie dodanie lub zwiększenie dawki glikokortykosteroidów donosowych. W przypadku wodnistej wydzieliny z nosa dodać ipratropium, a w przypadku blokady nosa dodać lek zmniejszający przekrwienie błony śluzowej lub rozważyć krótki kurs glikokortykosteroidów doustnych, ▪ jeżeli z objawami alergicznego nieżytu nosa współistnieją objawy zapalenia spojówek, należy rozważyć dodanie następujących leków: leki przeciwhistaminowe doustne, leki przeciwhistaminowe, kromoniary podawane do oczu lub roztwór soli podawany do oczu, ▪ należy rozważyć zastosowanie immunoterapii alergenowej, ▪ leczenie alergicznego nieżytu nosa u dzieci nie różni się od schematu dla osób dorosłych, z wyjątkiem tego, że w trakcie terapii tej grupy pacjentów należy zwrócić szczególną uwagę na działania niepożądane specyficzne dla tej grupy wiekowej. <p>Informacje dotyczące immunoterapii alergenowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tradycyjnym podaniem immunoterapii alergenowej jest podanie podskórne, natomiast dostępne są już inne metody (np. podjęzykowa), ▪ rozpoczęcie swoistej immunoterapii alergenowej wymaga stwierdzenia u danej osoby obecności specyficznych przeciwciał IgE na dany alergen, ▪ immunoterapia podskórna jest skuteczna u dorosłych i dzieci uczulonych na pyłki i roztocza, aczkolwiek jest obciążona możliwością wystąpienia działań niepożądanych, które mogą zagrażać życiu, ▪ immunoterapia podjęzykowa zalecana jest w terapii osób dorosłych uczulonych na pyłki oraz może być stosowana u osób uczulonych na roztocza, ▪ immunoterapia donosowa może być stosowana u osób uczulonych na pyłki, ▪ swoista immunoterapia alergenowa może zmieniać naturalny przebieg choroby alergicznej, ▪ wydaje się, że immunoterapia podskórna jest skuteczna do kilkunastu lat po zaprzestaniu leczenia, ▪ wydaje się, że immunoterapia zmniejsza ryzyko powstania alergii na nowy czynnik, u danej osoby, ▪ wydaje się, że immunoterapia zastosowana u osób z alergicznym nieżytem nosa, zmniejsza ryzyko rozwinięcia się astmy, ▪ ponieważ immunoterapia podjęzykowa prowadzona jest w domu (jedynie pierwsze przyjęcie preparatu odbywa się w gabinecie lekarskim), powinno przestrzegać się następujących zasad: jasna, pisemna instrukcja postępowania dla pacjenta, co robić gdy wystąpią działania niepożądane oraz ostrzeżenie, aby preparat trzymać w miejscu niedostępnym dla dzieci, ▪ badania porównujące obie drogi podawania immunoterapii (podskórna vs podjęzykowa) nie wykazały żadnych istotnych różnic między nimi. Wytyczne podkreślają konieczność przeprowadzania kolejnych badań, na większej ilości osób, ▪ wskazania do immunoterapii podjęzykowej: <ul style="list-style-type: none"> ✓ starannie dobrane osoby z alergicznym nieżytem nosa, zapaleniem spojówek i/lub astmą spowodowanymi alergią na pyłki i roztocza, ✓ osoby, u których objawy nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane przez farmakoterapię, ✓ osoby u których wystąpiły reakcje systemowe podczas immunoterapii podskórnej, oraz ✓ pacjenci, którzy wykazują słabą współpracę przy immunoterapii podskórnej, albo ci, którzy nie chcą się jej poddać. <p>Dodatkowe informacje zawarte w rekomendacji dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku dostępności leków przeciwhistaminowych II. generacji, używanie leków przeciwhistaminowych I. generacji nie jest zalecane z przyczyn dotyczących bezpieczeństwa, ▪ stosowanie glikokortykosteroidów podawanych domięśniowo nie jest zalecane z przyczyn dotyczących bezpieczeństwa, ▪ mimo że donosowe kromoniary są zalecane w leczeniu rozpatrywanej jednostki chorobowej, ich skuteczność jest niewielka, ▪ doustne leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa mogą być stosowane u osób dorosłych, aczkolwiek działania niepożądane są częste,

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	BSCAI 2008	<p>▪ podejmując decyzję o leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek należy wziąć pod uwagę nasilenie oraz czas trwania objawów, preferencje pacjenta, skuteczność oraz koszt leczenia. <i>Źródło finansowania: autorzy wytycznych zgłosili liczne konflikty interesów (wymienione w publikacje źródłowej)</i></p> <p>Rekomendacje dotyczące leczenia alergicznego oraz niealergicznego nieżyty nosa (przegląd literatury oraz opinie ekspertów; wytyczne dotyczące zarówno populacji dzieci jak i dorosłych) Wytyczne zaproponowały następujący schemat leczenia (osoby dorosłe):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ doustne leki przeciwhistaminowe, nie wywołujące działania sedatywnego, w przypadku łagodnych objawów, ▪ w przypadku niepowodzenia doustnych leków przeciwhistaminowych, nie wywołujących działania sedatywnego oraz u osób z objawami umiarkowanymi lub ciężkimi zaleca się ich odstawienie i zastosowanie glikokortykosteroidów donosowych, ▪ w przypadku niepowodzenia leczenia wymienionego w powyższych punktach, zaleca się: sprawdzenie czy pacjent przyjmuje dany lek, czy robi to prawidłowo, zwiększenie dawki oraz/lub włączenie glikokortykosteroidów doustnych, ▪ kolejna linia leczenia zależy od tego, jakie objawy występują u danego pacjenta i które z nich są słabo kontrolowane dotychczasowym leczeniem farmakologicznym. W przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ✓ wodnistej wydzieliny z nosa -> do dotychczasowego schematu leczenia dodać ipratropium, ✓ świądu/kichania -> do dotychczasowego leczenia dodać lek przeciwhistaminowy, nie wywołujący działania sedatywnego, ✓ katar -> do dotychczasowego leczenia dodać antagonistę receptorów leukotrienowych (jeżeli dana osoba ma współistniejącą astmę), ✓ blokada nosa -> do dotychczasowego leczenia dodać (na krótki okres): leki hamujące przekrwienie błony śluzowej nosa/doustne glikokortykosteroidy lub do dotychczasowego leczenia dodać (na dłuższy okres): długodziałający, donosowy lek przeciwhistaminowy, nie wywołujący działania sedatywnego/antagonistę receptora leukotrienowego, ▪ w przypadku niepowodzenia powyższych interwencji można rozważyć zabieg chirurgiczny (w przypadku problemów strukturalnych/infekcji) lub immunoterapię alergenową, której zastosowanie powinno być rozważone w przypadku obecności specyficznych na dany alergen IgE oraz przy braku skuteczności farmakoterapii/kontroli czynników środowiskowych. Rekomendacje opisują immunoterapię podskórną, oraz jako alternatywę – alergenową immunoterapię podjęzykową. <p>W przypadku populacji dzieci, wytyczne zaproponowały odrębny schemat leczenia alergicznego nieżyty nosa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ I. linia leczenia - leki przeciwhistaminowe/sterydy donosowe, ▪ II. linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ✓ na przekrwienie śluzówki nosa można zastosować (krótkoterminowo) glikokortykosteroidy donosowe lub leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, ✓ bromek ipratropium 0,03% w przypadku opornego na leczenie wodnistej wydzieliny z nosa, ✓ w przypadku sezonowego alergicznego nieżyty nosa spowodowanego alergią na pyłki, wytyczne zalecają również zastosowanie donosowych roztworów soli, które łagodzą objawy oraz mogą wpłynąć na zmniejszenie konieczności przyjmowania leków przeciwhistaminowych, ✓ w przypadku współistniejącej astmy, odpowiednim lekiem w populacji dzieci może okazać się antagonist receptorów leukotrienowych, ✓ immunoterapia alergenowa (wymieniono zarówno terapię podskórną, jak i podjęzykową, wskazując, że w badaniach obie metody wykazały skuteczność) – jest przeciwwskazana u dzieci z astmą. <p><i>Źródło finansowania: brak danych</i></p>
Stany Zjednoczone	AAAAI/ACAAI 2008	<p>Rekomendacje dotyczące leczenia nieżyty nosa (m.in. sezonowego alergicznego nieżyty nosa – aktualizacja wcześniejszych wytycznych opublikowanych przez tę organizację) Wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ un kanie wychodzenia z domu osób, które są uczulone w wysokim stopniu na pyłki, w okresie szczytu sezonu pylenia (unikanie kontaktu z alergenami), ▪ farmakoterapia (doustne leki przeciwhistaminowe II. generacji – w niektórych przypadkach można zastosować mniej zalecane leki przeciwhistaminowe I. generacji; leki przeciwhistaminowe donosowe – może być traktowane jako leczenie I rzutu u osób z alergicznym nieżytem nosa; glikokortykosteroidy doustne – krótkie, 5-7 dniowe leczenie, może być zastosowane w przypadku ciężkich objawów nosowych; leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa – np. pseudoefedryna; antagoniści receptorów leukotrienowych; donosowe leki antycholinergiczne – w alergicznym nieżycie nosa wpływają jedynie na ilość wydzieliny, przy stosowaniu może występować wysuszenie śluzówki nosa; donosowe glikokortykosteroidy – są lekami, które wykazują największy efekt w alergicznym nieżycie nosa podczas monoterapii, wśród wszystkich leków stosowanych na to schorzenie; donosowe kromony). W przypadku niektórych substancji wskazano na ograniczenia wiekowe osób, u których mogą być stosowane, ▪ immunoterapia alergenowa wpływa na objawy alergicznego nieżyty nosa i potencjalnie może wpływać na jego przyczynę, na zmniejszenie ryzyka uczulenia się danej osoby na inne alergeny oraz na zmniejszenie ryzyka rozwinięcia się astmy u niektórych pacjentów. Wytyczne podkreślają, że immunoterapia jest efektywna zarówno na objawy alergicznego nieżyty nosa, jak i towarzyszącemu jemu zapaleniu spojówek. Jej zastosowanie powinno być rozpatrzone u pacjentów z obecnością specyficznych

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>IgE (na dany alergen). Immunoterapię należy rozpatrzyć biorąc pod uwagę objawy, głównie czas ich trwania i nasilenie, jak wpływają na jakość życia oraz to, w jakim stopniu są kontrolowane przez farmakoterapię/kontrolę czynników środowiskowych. Wpływ na decyzję o podjęciu ewentualnej immunoterapii alergenowej powinny mieć działania niepożądane farmakoterapii (indywidualnie dla każdego pacjenta),</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wytyczne nie wskazują preferowanej drogi podawania immunoterapii, opisują jednak wyniki badań, wskazujące na to, że immunoterapia podskórna może wpływać na zmniejszenie występowania astmy u dzieci oraz dorosłych, natomiast immunoterapia podjęzykowa (wytyczne podkreślają, że na dany moment nie była dopuszczona przez FDA) na zmniejszenie ryzyka wystąpienia astmy u dzieci. <p><i>Źródło finansowania: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the American College of Allergy, Asthma, and Immunology</i></p>
Ogólnoświatowe	IPCRG 2006	<p>Wytyczne dotyczące leczenia alergicznego nieżytu nosa w podstawowej opiece zdrowotnej (opinie ekspertów) Wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ unkanie kontaktu z alergenem, brak palenia tytoniu (czynnego oraz w miarę możliwości unikanie biernego), ▪ farmakoterapia lekami dobranymi ze względu na stopień nasilenia objawów oraz indywidualnych potrzeb pacjenta, ▪ farmakoterapia u osób z łagodnymi objawami alergicznego nieżytu nosa: <ul style="list-style-type: none"> ✓ sezonowego: doustne leki przeciwhistaminowe, donosowe leki przeciwhistaminowe i/lub donosowy roztwór soli fizjologicznej -> po 2-4 tyg. ocena pacjenta (poprawa – rozważyć stopniowe odstawienie leków; pogorszenie – zweryfikować diagnozę, stopień stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, następnie rozważyć różne kombinacje leków lub przejść do dalszych etapów terapii (opisane w podpunkcie dotyczącym leczenia osób o umiarkowanych lub ciężkich objawach sezonowego alergicznego nieżytu nosa), ✓ całorocznego: doustne leki przeciwhistaminowe, donosowe leki przeciwhistaminowe i/lub leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, glikokortykosteroidy donosowe, donosowy roztwór soli, kromony, antagoniści receptorów leukotrienowych (preferowane do zastosowania u osób ze współistniejącą astmą) oraz rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty w celu ewentualnego rozpoczęcia immunoterapii alergenowej -> po dwóch 2-4 tyg. ocena pacjenta (poprawa – kontynuacja leczenia przez co najmniej 1 miesiąc od momentu ustąpienia objawów, a następnie rozważenie stopniowego odstawienia leków; pogorszenie - zweryfikować diagnozę, stopień stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, rozważenie infekcji lub innych przyczyn objawów, następnie zastosowanie różnych kombinacji leków lub przejście do dalszych etapów terapii (opisane w podpunkcie dotyczącym leczenia osób o umiarkowanych lub ciężkich objawach całorocznego alergicznego nieżytu nosa), ▪ farmakoterapia u osób z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami alergicznego nieżytu nosa: <ul style="list-style-type: none"> ✓ sezonowego: doustne leki przeciwhistaminowe, donosowe leki przeciwhistaminowe i/lub leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, donosowy roztwór soli, glikokortykosteroidy donosowe, kromony, antagoniści receptorów leukotrienowych (preferowane do zastosowania u osób ze współistniejącą astmą) oraz rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty w celu ewentualnego rozpoczęcia immunoterapii alergenowej -> po 2-4 tyg. ocena pacjenta (poprawa – rozważyć stopniowe odstawienie leków; pogorszenie - zweryfikować diagnozę, stopień stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, rozważenie infekcji lub innych przyczyn objawów, następnie zastosowanie różnych kombinacji leków lub skierowanie pacjenta do specjalisty), ✓ całorocznego: glikokortykosteroidy donosowe, doustne leki przeciwhistaminowe, leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, donosowy roztwór soli, antagoniści receptorów leukotrienowych (preferowanych do zastosowania u pacjentów ze współistniejącą astmą) oraz rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty w celu ewentualnego rozpoczęcia immunoterapii alergenowej -> po 2-4 tyg. ocena pacjenta (poprawa - kontynuacja leczenia przez co najmniej 1 miesiąc od momentu ustąpienia objawów, a następnie rozważenie stopniowego odstawienia leków; pogorszenie - zweryfikować diagnozę, stopień stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich, rozważenie infekcji oraz innych przyczyn objawów oraz: zwiększenie dawki glikokortykosteroidów donosowych/zastosowanie połączenie różnych opcji/skierowanie do specjalisty, w przypadku świądu/kichania – do leczenia należy dodać leki przeciwhistaminowy, w przypadku wodnistego wycieku z nosa – należy dodać ipratropium, w przypadku blokady nosa – należy dodać lek zmniejszający przekrwienie błony śluzowej nosa lub krótki kurs terapii glikokortykosteroidami doustnymi; jeżeli żaden ze schematów leczenia nie przyniósł oczekiwanych efektów, należy rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty, ▪ w przypadku immunoterapii alergenowej wytyczne wskazują na terapię podskórną oraz podjęzykową (wspominają również o immunoterapii alergenowej wziewnej). W rekomendacjach można znaleźć informację, że 3-4 letnie leczenie alergii immunoterapią podskórną wiąże się z przedłużoną remisją objawów alergicznego nieżytu nosa, zmniejszeniem wystąpienia uczuleń na nowe alergeny u danego pacjenta oraz zmniejszonym ryzykiem rozwinięcia się astmy u osób z alergicznym nieżytem nosa. Wg wytycznych terapia podjęzykowa jest tak samo efektywna jak podskórna. <p><i>Źródło finansowania: Altana, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, EAMG, GlaxoSmithKline, Merc Sharp and Dohme, Mitsubishi Pharma, Novartis, UCB Pharma, Zambon</i></p>

Poniżej w tabeli zostały przedstawione opinie ekspertów, którzy odpowiedzieli na prośbę Agencji przekazaną w związku z ocenianym wnioskiem.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu alergicznego nieżyty nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii</p>	<p>„Aktualnie w uczuleniu na alergeny traw stosuje się następujące metody: leczenie objawowe, unikanie alergenu oraz swoistą immunoterapię (odczulanie). Immunoterapia jest stosowana metodą podskórną (Allergovit, Novo-Helisen, Phostal, Purethal) oraz w postaci tabletki do stosowania doustnego (Grazax)”.</p>	<p>„Szczepionki do odczulania metodą podskórną są refundowane. W Polsce nie są refundowane wyciągi alergenów, stosowanych w formie doustnej lub podjęzykowej”.</p>	<p>„Phostal lub Purethal w zależności od zmian na liście refundacyjnej, związanych ze zmianami pozycjonowania w grupach limitowych”.</p>	<p>„Immunoterapia podskórna charakteryzuje się wysokim stopniem skuteczności klinicznej. Nie ma specjalnych różnic w poszczególnych szczepionkach, chociaż należy podkreślić, że leki te są nierporównywalne ze względu na różny rodzaj standaryzacji. Uważa się, że szczepionki zawierające alergoidy (Allergovit, Purethal) są nieco bardziej skuteczne i charakteryzują się lepszym profilem bezpieczeństwa”.</p>	<p>„Leczenie odczulające powinno być indywidualnie dopasowane do pacjenta, ponieważ każdy chory ma inne preferencje w tym zakresie. W Europie, w Polsce i na świecie stosuje się wszystkie zarejestrowane szczepionki”.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Bernard Panaszek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii (woj. dolnośląskie)</p>	<p>„Preparat Grazax technologia ALK Abello, liczba pacjentów niewie ka ze względu na zaporowa cenę – ok. 500 w Polsce”.</p>	<p>„Wnioskowana technologia będzie jedynie uzupełnieniem istniejących technologii, służy jedynie indywidualizacji odczulania”.</p>	<p>„Grazax, ok. 400-500 PLN”.</p>	<p>„Wszystkie technologie są równoważne pod względem skuteczności”.</p>	<p>„Nie wskazuje się przewagi jednego preparatu nad drugim (technologią (...)) 1) raport ARIA, 2) Zasady postępowania (standardy) leczenia nieżyty nosa w Polsce (...)”.</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Kulus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii (woj. mazowieckie)</p>	<p>„Zgodnie ze standardem leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (ARIA) podstawę terapii ANN stanowi leczenie farmakologiczne. Jednak stosowanie immunoterapii swoistej jest obecnie jedyną formą leczenia przyczynowego ANN. W chwili obecnej najczęściej stosowaną formą immunoterapii swoistej u uczulonych na pyłki traw jest immunoterapia podskórna (SCIT) – 55% w Europie. W krajach europejskich immunoterapia podjęzykowa (SLIT) jest stosowana u około 45% pacjentów poddanych immunoterapii, za wyjątkiem Europy Południowej gdzie ten</p>	<p>„Pojawienie się dostępnej formy immunoterapii podjęzykowej w postaci bardziej dokładnych, zmniejszających ryzyko przedawkowania oraz łatwiejszych w podawaniu tabletek (...) spowoduje zwiększenie odsetka chorych otrzymujących tę formę leczenia, wypierając SCIT (immunoterapię podskórną). Poprawa dostępności preparatu powinna zwiększyć efektywność leczenia ANN i jako odległy skutek, zmniejszyć zużycie leków obecnie stosowanych (leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów donosowych)”.</p>	<p>„Tańszą metodą immunoterapii swoistej jest SCIT biorąc pod uwagę cenę preparatów w naszym kraju. Nie znam opracowań bezpośrednio porównujących koszty leczenia różnymi preparatami. Według publikacji <i>Dranitsarisa i Ellis</i> po uwzględnieniu kosztów pośrednich leczenia – biorąc pod uwagę pośrednie porównanie preparatów, proponowana technologia wypadła korzystniej niż wymienione w SCIT i inny preparat do SLIT”.</p>	<p>„W mojej ocenie – skuteczniejszą formą immunoterapii swoistej jest droga podskórna (SCIT). Podawanie w kolejnych dawkach w gabinecie lekarskim zapewnia monitorowanie leczenia, ułatwia dostosowanie aktualnej dawki do stanu pacjenta, jak również dostosowanie leczenia towarzyszącego immunoterapii. Dostępne dane literaturowe nie wskazują jednak na znamienne różnice pomiędzy SCIT a SLIT. Brakuje jednocześnie odpowiednich badań bezpośrednio porównujących skuteczność jak i bezpieczeństwo (...)”.</p>	<p>„Polskie Towarzystwo Alergologiczne rekomenduje immunoterapię podskórną wskazując na konieczność dalszych badań nad bezpośrednim porównaniem obu form immunoterapii (...)”.</p>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	odsetek sięga 80%”.				
Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej (woj. podlaskie)	„Obecnie stosowaną najczęściej formą immunoterapii alergicznego nieżytu nosa jest metoda odczulania podskórnego. Jest ona droższa, obciążona większym ryzykiem powikłań, zatem nie może być realizowana w warunkach domowych”.	„Odczulanie podskórne w przypadku rozpoznania alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez trawy”.	„Najtańszą metodą będzie odczulanie podjęzykowe”.	„Wg danych literaturowych obydwie metody immunoterapii: podskórna i podjęzykowa są porównywalnie skuteczne. Natomiast znacznie większy jest profil bezpieczeństwa immunoterapii podjęzykowej”.	„Biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność metody podskórnej i podjęzykowej, o rekomendacji którejś z nich powinny decydować takie względy jak bezpieczeństwo, możliwość terapii w warunkach domowych oraz koszty ponoszone przez system, a te przemawiają za metodą podjęzykową (...) W mojej opinii powinny być refundowane obydwie metody (...) a o wyborze którejś z nich powinny decydować wyłącznie względy medyczne, uwzględniające cechy indywidualne pacjenta”.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w immunoterapii

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego*	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Alergeny pyłków roślin	Allergovit, zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie: A - 1000 TU/ml; B- 10000 TU/ml	2 fiol. po 3 ml (stężenia A i B)	5909990001316	214.3, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	304,82	320,06	335,57	155,75	ryczałt	183,02
Alergeny pyłków roślin	Allergovit, zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie B - 10000 TU/ml	1 fiol. a 3 ml (stężenie B)	5909990001323	214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego	287,88	302,27	320,44	244,97	ryczałt	78,67
Alergeny pyłków roślin	Catalet C, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 25 JS/ml; 2 - 250 JS/ml; 3 - 2500 JS/ml	3 fiol. a 2 ml (stężenie 1-3)	5909990011117	214.3, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	77,86	81,75	97,26	97,26	ryczałt	3,2
Alergeny pyłków roślin	Catalet C, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 4 - 5000 JS/ml	1 fiol. a 2 ml (stężenie 4)	5909990011124	214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego	70,03	73,53	91,7	91,7	ryczałt	3,2
Alergeny pyłków roślin	Catalet D, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 -25 JS/ml; 2 - 250 JS/ml; 3 - 2500 JS/ml	3 fiol. a 2 ml (stężenie 1-3)	5909990011216	214.3, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	77,86	81,75	97,26	97,26	ryczałt	3,2
Alergeny pyłków roślin	Catalet D, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 4 - 5000 JS/ml	1 fiol. a 2 ml (stężenie 4)	5909990011223	214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego	70,03	73,53	91,7	91,7	ryczałt	3,2
Alergeny pyłków roślin	Catalet T, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 25 JS/ml; 2 - 250 JS/ml; 3 -	3 fiol. a 2 ml (stężenie 1-3)	5909990011018	214.3, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	77,86	81,75	97,26	97,26	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego*	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
	2500 JS/ml									
Alergeny pyłków roślin	Catalet T, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 4 - 10000 JS/ml	1 fiol.a 2 ml (stężenie 4)	5909990011025	214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego	70,03	73,53	91,7	91,7	ryczałt	3,2
Alergeny pyłków roślin	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	3 fiol.a 4,5 ml (stęż. 1-3)	5909990000715	214.3, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	397,12	416,98	432,49	155,75	ryczałt	279,94
Alergeny pyłków roślin	Novo-Helisen Depot, zawiesina do wstrzykiwań podskórnych, stężenie 3 - 5000 TU/ml lub 2500 PNU/ml	1 but.a 9,5 ml (stęż.3)	5909990000739	214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego	414,1	434,81	452,98	244,97	ryczałt	211,21
Alergeny pyłków roślin	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	4 fiol.a 5 ml	5909990820115	214.3, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	133,56	140,24	155,75	155,75	ryczałt	3,2
Alergeny pyłków roślin	Phostal, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 10 IR/ml lub 10 IC/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990820122	214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego	133,56	140,24	158,41	158,41	ryczałt	3,2
Alergeny pyłków roślin	Pollinex Tree, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 600 SU/ml; 2 - 1600 SU/ml; 3 - 4000 SU/ml	3 fiol.a 1 ml (stężenie 1-3)	5909990687411	214.3, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	133,56	140,24	155,75	155,75	ryczałt	3,2
Alergeny pyłków roślin	Pollinex Tree, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 3 - 4000 SU/ml	1 fiol.a 1,5 ml (stężenie 3)	5909990687428	214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego	133,56	140,24	158,41	158,41	ryczałt	3,2
Alergeny pyłków roślin	Pollinex+Rye, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 1 - 600 SU/ml; 2 - 1600 SU/ml; 3 - 4000 SU/ml	3 fiol.a 1 ml (stężenie 1-3)	5909990684816	214.3, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego	133,56	140,24	155,75	155,75	ryczałt	3,2
Alergeny pyłków roślin	Pollinex+Rye, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie: 3 - 4000 SU/ml	1 fiol.a 1,5 ml (stężenie 3)	5909990684823	214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego	133,56	140,24	158,41	158,41	ryczałt	3,2
Alergeny pyłków roślin	Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml	1 fiol.a 3 ml	5909990975310	214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego	216	226,8	244,97	244,97	ryczałt	3,2
Alergeny pyłków roślin	Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20000 AUM/ml	1 fiol.a 3 ml	5909990975419	214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego	216	226,8	244,97	244,97	ryczałt	3,2
Mieszanki wyciągów alergenowych (pochodzenia roślinnego, zwierzęcego, roztoczy, grzybów)	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	4 fiol.a 5 ml	5909990820511	214.5, Alergeny różne mieszane - produkty do leczenia podstawowego	133,56	140,24	155,75	155,75	ryczałt	3,2
	Phostal, zawiesina do wstrzykiwań, stężenie 10 IR/ml lub 10 IC/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990820528	214.6, Alergeny różne mieszane - produkty do leczenia podtrzymującego	133,56	140,24	155,75	155,75	ryczałt	3,2

Objaśnienia skrótów: UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF- wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

*we wskazaniu: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

3.2.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii medycznej w analizie klinicznej, wybrał produkty lecznicze stosowane w alergicznej immunoterapii podskórnej w alergii na pyłki traw, które były refundowane ze środków publicznych na dzień złożenia wniosku.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2015 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku, refundowanymi produktami leczniczymi, stosowanymi w immunoterapii podskórnej, zawierającymi alergeny pyłków roślin są substancje wymienione w tabeli nr 8 niniejszego raportu. Spośród nich, produktami zawierającymi alergeny pyłków traw, zbieżne z tymi znajdującymi się w preparacie Oralair (kupkówka pospolita, życica trwała, wiechlina łąkowa, tomka wonna oraz tymotka łąkowa), są: Allergovit, Catalet T, Novo-Helisen Depot, Phostal, Pollinex Rye oraz Purethal (przy czym, preparat Allergovit nie zawiera alergenów życicy trwałej oraz tomki wonnej, natomiast preparat Novo-Helisen Depot nie zawiera alergenów życicy trwałej).

W związku z powyższymi danymi, Agencja wybór komparatora uważa za zasadny.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Refundowane, na dzień złożenia wniosku, produkty lecznicze stosowane w podskórnej immunoterapii alergicznej w alergii na pyłki traw: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Allergovit, ▪ Catalet T, ▪ Novo-Helisen Depot, ▪ Phostal, ▪ Pollinex Rye, ▪ Purethal. 	„Mając na uwadze konieczność porównania się z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną oraz ostatnie stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 26/2011 z dnia 29 marca 2011 r. dla produktu leczniczego Oralair, w którym Wnioskodawca nie wykazał, że skuteczność immunoterapii z zastosowaniem produktów leczniczych Oralair 100 & 300 IR i Oralair 300 IR dorównuje skuteczności aktualnie finansowanych produktów, stosowanych w podskórnej immunoterapii alergicznej ostatecznie uznano, iż komparatorem dla wnioskowanej interwencji będą inne, refundowane produkty lecznicze stosowane w podskórnej immunoterapii alergicznej w alergii na pyłki traw”.	Brak uwag.

3.3. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku systematycznego wyszukiwania, przeprowadzonego przez wnioskodawcę dnia 11.05.2015 roku, odnaleziono jeden przegląd systematyczny - *Dranitsaris 2014*. Przegląd ten dotyczy porównawczej oceny efektywności klinicznej i kosztowej produktu leczniczego Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw. Wybrany komparatorem dla ocenianej interwencji był produkt leczniczy stosowany do podjęzykowej immunoterapii alergicznej - Grazax oraz szeroko pojęta grupa produktów leczniczych do podskórnej immunoterapii alergicznej.

W wyniku wyszukiwania kontrolnego Agencji przeprowadzonego w dniu 01.07.2015 roku, nie odnaleziono, innych niż Wnioskodawca, opublikowanych przeglądów systematycznych odpowiadającej analizowanemu problemowi decyzyjnemu.

Tabela 10. Opis przeglądu systematycznego - *Dranitsaris 2014*

Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Cel: Porównanie skuteczności, bezpieczeństwa oraz kosztów stosowania alergicznej immunoterapii podskórnej, w porównaniu do podjęzykowej.</p> <p>Synteza wyników: porównanie pośrednie.</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od stycznia 1980 r. do grudnia 2012 r.</p>	<p>Populacja: osoby z sezonowym alergicznym nieżytem nosa.</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair, ▪ Grazax lub ▪ alergiczna immunoterapia podskórna. 	<p>Włączone badania: 5 badań oceniających efektywność kliniczną Oralair 300 IR w porównaniu z placebo (<i>Dider 2007, Horak 2008, Wahn 2009, Didier 2011, Mosges 2007</i>), 7 prób klinicznych oceniających efektywność kliniczną Grazax vs placebo (<i>Dahl 2006, Dhal 2008, Durham 2006, Durham 2010, Bufe 2009, Blaiss 2011, Nelson 2011</i>) oraz 7 badań oceniających efektywność kliniczną SCIT vs placebo (<i>Zenner 1997, Frew 2006, Drachenberg 2001, DuBuske 2011, Corrigan 2005 oraz Jutel 2005 i Pfaar 2012</i>).</p> <p>Kluczowe wyniki: Wyniki porównania pośredniego (z użyciem metody meta-regresji) wskazują, iż leczenie produktem Oralair w dawce 300 IR w porównaniu z alergiczną immunoterapią podskórną związane jest z istotnie mniejszym nasileniem objawów choroby, w czasie sezonu pylenia. Standaryzowana średnia różnica wynosi SMD=-0,21 [95% CI: -0,36;-0,066], p = 0,007. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (RR = 1,55 [95% CI: 0,54; 4,44] p >0,05).</p>

3.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.4.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.4.1.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie Wnioskodawcy przeprowadzono w następujących bazach informacji medycznych: Medline (przez PubMed), Embase (nie podano z jakiego interfejsu korzystano), The Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych (ClinicalTrials.gov). Jest ono aktualne na dzień 11.05.2015 roku.

Agencja przeprowadziła kontrolne wyszukiwanie badań (data wyszukiwania: 01.07.2015 roku), dotyczących skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu w bazach Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library.

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono jedną dodatkową publikację, *Didier 2015*, opublikowaną przed datą złożenia wniosku refundacyjnego tj. 22.05.2015 roku (data złożenia wniosku to 27.05.2015 roku). Publikacja ta dotyczyła wyników dla 5. roku badania RCT (włączonego do analizy Wnioskodawcy - V053 (*Didier 2011*)) i została uwzględniona w analizie klinicznej Wnioskodawcy w ramach uzupełnień. Ponadto nie odnaleziono innych niż przedstawione przez Wnioskodawcę badań wtórnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

3.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie mające na celu odnalezienie badań klinicznych typu *head-to-head*, porównujących wnioskowaną technologię z wybranymi komparatorami. Z powodu braku identyfikacji takich badań, zdecydowano się na wyszukiwanie umożliwiające identyfikację badań do porównania pośredniego. W tabeli poniżej zostały przedstawione kryteria selekcji badań użyte w drugim wyszukiwaniu Wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci, młodzież oraz dorośli z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem skórno i/lub obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby.	Chorzy cierpiący na całoroczny nieżyt nosa.	-
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair w dawce 300 IR (rozpoczęcie leczenia na okres 4. miesiący przed planowanym sezonem pylenia traw do zakończenia sezonu pylenia), lub ▪ Allergovit, Catalet T, Phostal, Pollinex, Purethal, Novo-Helisen depot (różne schematy leczenia), ▪ leczenie prowadzono w warunkach naturalnej ekspozycji na alergeny pyłku traw. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inne niż wskazane w kryteriach włączenia dawkowanie, sposób podania, warunki prowadzenia badania (sztuczna komora alergenowa), ▪ brak nazwy handlowej produktu leczniczego. 	-
Komparatory	Placebo (z/bez możliwości podania doraźnie leczenia objawowego).	Inne niż placebo.	-
Punkty końcowe	Co najmniej jeden z następujących punktów końcowych: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ocena nasilenia objawów, ▪ zużycie leków stosowanych doraźnie, ▪ jakość życia chorych, ▪ bezpieczeństwo. 	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia.	-
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie zaślepionej próby.	Badania nierandomizowane, obserwacyjne, wtórne, przedkliniczne, opis przypadku.	-
Inne kryteria	Badania opublikowane, publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.	Badania dostępne jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty, postery); badania opublikowane w innych niż wskazane językach.	-

3.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla leku Oralair nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających na bezpośrednie porównania ocenianej interwencji z predefiniowanymi komparatorami. Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 4 badania RCT (1 RCT dotyczące populacji dzieci w wieku 5-17 lat oraz 3 badania RCT dotyczące populacji osób dorosłych) odnoszące się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa Oralair:

- badanie V052, opisane w publikacjach *Wahn 2009* oraz *Halken 2010* (dzieci w wieku 5-17 lat),
- badanie V034, opisane w publikacjach *Didier 2007*, *Horak 2009*, *Didier 2009* oraz *Malling 2009*,
- badanie V053, opisane w publikacjach *Didier 2011*, *Didier 2013*, *Didier 2015*,
- badanie V061.08, opisane w publikacji *Cox 2012*.

Ponadto w celu przeprowadzenia porównawczej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z refundowanymi w Polsce (na dzień złożenia wniosku) preparatami stosowanymi do podskórnej immunoterapii alergenowej w przypadkach alergii na pyłki traw, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania, w których porównywano placebo z preparatem:

- Purethal (*Brewczynski 1999*),
- Allergovit (*Hauser 1997*, *Corrigan 2005*, *Ciebiada 2013*, *Kepil 2014*),
- Phostal (*Leynadier 2001*),
- Pollinex Rye (*Różniecka 1995a*, *Różniecka 1995b*), oraz
- Novo-Helisen depot (*Hauser 1995*).

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono również badanie o akronimie ORS (*Pastorello 2013*), dotyczące skuteczności praktycznej. Jest to badanie obserwacyjne, w którym oceniano produkt Oralair u pacjentów w wieku 12-45 lat, z sezonowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw. Interwencją był produkt Oralair przyjmowany zgodnie z ChPL. Terapię rozpoczynano około 4 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu pylenia traw i kontynuowano ją do jego zakończenia. Do badania włączono 47 osób (34 osoby dorosłe oraz 9 dzieci). Czas obserwacji wynosił jeden sezon pylenia traw. Oceniano punkty końcowe tj.:

- zmianę stopnia nasilenia choroby wg klasyfikacji ARIA
- zużycie leków podawanych doraźnie,
- obecność chorób towarzyszących, oraz
- satysfakcję pacjenta z zastosowanego leczenia (mierzonego za pomocą skali analogowej VAS).

Ocenę efektywności dokonano porównując efekty uzyskane w ramach pierwszej fazy badania (leczenie z zastosowaniem leków objawowych) oraz efekty uzyskane po pierwszym sezonie terapii produktem Oralair. Opis badania oraz wyniki zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy na str.126-129.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do analizy wnioskodawcy dot. leku Oralair

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
V052 Publikacje: ▪ <i>Wahn 2009</i> , ▪ <i>Halken 2010</i> Źródło finansowania: <i>Stallergenes</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy, ▪ wieloośrodkowe: 29 ośrodków (Francja, Hiszpania, Niemcy, Polska, Dania), ▪ randomizacja blokowa w stosunku 1:1 do dwóch grup interwencyjnych: gr. przyjmująca raz dziennie SLIT – Oralair 300 IR, gr. przyjmująca raz dziennie SLIT – placebo. Stratyfikacja ze względu na ośrodek, ▪ okres obserwacji: 12.2006-09.2007. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair 300 IR, lub ▪ placebo. <p><u>Dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair 300 IR: przez pierwsze trzy dni wzrastająca dawka od 100 do 300 IR, następnie 1 tabletkę 300 IR 1 raz dziennie, o tej samej porze, przyjmowana podjęzykowo, ▪ rozpoczęcie: 4 miesiące przed sezonem pylenia. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek: od 5 do 17 r.ż., ▪ umiarkowany do ciężkiego sezonowy alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołany pyłkami traw, trwający co najmniej 2 lata i potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórniego (średnica bąbla >3mm) i (lub) obecnością swoistych przeciwciał IgE przeciw pyłkowi tymotki łąkowej minimum klasy 2. (≥0,7 KU/L), ▪ ≥12 pkt w skali RTSS. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ objawy alergicznego nieżyty nosa i (lub) zapaleniem spojówek wywołane uczuleniem na inne alergeny występujące 	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS (ARTSS), <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nasilenie 6 poszczególnych objawów skali RTSS, ▪ współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS (średnia ilość przyjętych dziennie leków objawowych; stosowanych doraźnie), ▪ zmiany parametrów immunologicznych (poziom immunoglobulin IgE,

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			podczas sezonu pylenia traw, w tym alergeny całoroczne, <ul style="list-style-type: none"> ▪ astma wymagająca stosowania innych leków niż wziewnych β-agonistów, ▪ wcześniejsza immunoterapia odczulająca na pyłki traw, ▪ przeciwwskazania do immunoterapii, ▪ ciężka i/lub stabilna astma, ▪ stałe przyjmowanie beta-blokerów, ▪ poważne zaburzenia immunologiczne, ▪ choroby autoimmunologiczne i nowotworowe. <p><u>Liczebność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gr. Oralair 300IR, N=131 os., ▪ gr. placebo, N=135 os. 	IgG ₄), <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia nasilenia objawów w skali RTSS w szczycie sezonu pylenia (ARTSS), ▪ skuteczność i bezpieczeństwo w poszczególnych gr. wiekowych, ▪ odsetek dni wolnych od objawów, ▪ odsetek dni z użyciem leku objawowego, ▪ ogólna ocena skuteczności leczenia przez pacjenta, <p>▪ <i>compliance</i>.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwania leczenia, ▪ ciężkie zdarzenia niepożądane, ▪ zdarzenia niepożądane ogółem oraz poszczególne.
<p>V034</p> <p>Publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Didier 2007,</i> ▪ <i>Horak 2009,</i> ▪ <i>Didier 2009,</i> ▪ <i>Malling 2009.</i> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Stallergenes</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne IIb/III fazy, ▪ wieloośrodkowe: 42 ośrodków w Europie (Austria, Bułgaria, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Węgry, Włochy, Słowacja, Hiszpania), ▪ randomizacja w stosunku 1:1:1:1; lista kodów randomizacyjnych generowana komputerowo, ▪ okres obserwacji: 12.2004-09.2005. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair 100 IR, ▪ Oralair 300 IR, ▪ Oralair 500 IR, lub ▪ placebo. <p><u>Dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair: przez pierwsze 5 dni stopniowe zwiększanie dawki do osiągnięcia docelowej wartości dla każdej z grup: 100, 300 lub 500IR, 1 raz dziennie, przyjmowany rano przed jedzeniem oraz pić, podjęzykowo, ▪ rozpoczęcie: 4 miesiące przed sezonem pylenia. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18 – 45 lat, ▪ umiarkowany do ciężkiego sezonowy alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek, wywołane pyłkami traw, trwające od co najmniej 2 lat, potwierdzone dodatnim wynikiem testu skórno na alergeny 5 traw (średnica bąbla \geq 3 mm) i obecnością specyficznych przeciwciał IgE co najmniej klasy 2 (test CAP) skierowane przeciwko pyłkowi traw, ▪ chorzy uczuleni również na inne alergeny, ▪ chorzy ze współwystępującą astmą leczeni wyłącznie β-agonistami. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek wywołany współwystępującą alergią na inne alergeny, która może mieć znaczący wpływ na obserwowane objawy w trakcie przebiegu badania lub symptomy ANNiS w trakcie leczenia spowodowane alergenami innymi niż alergeny pyłków traw, ▪ wcześniejsza immunoterapia swoista ▪ inne, ogólne przeciwwskazania do immunoterapii alergicznej. 	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS (ARTSS). <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia nasilenia danego objawu (jednego z 6 komponentów skali) w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS, ▪ odsetek dni wolnych od objawów, ▪ odsetek dni z użyciem leków objawowych, ▪ jakość życia, ▪ stężenie poziomu immunoglobulin IgE i IgG₄, ▪ średnia nasilenia objawów w skali RTSS w szczycie sezonu pylenia, ▪ współczynnik zużycia leków objawowych doraźnie – RMS, ▪ średnia nasilenia objawów i zużycia leków – CS. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwanie leczenia, ▪ ciężkie zdarzenia niepożądane, ▪ zdarzenia niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>V053</p> <p>Publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Didier 2011</i>, ▪ <i>Didier 2013</i>, ▪ <i>Didier 2015</i>. <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Stallergenes</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne III fazy, ▪ wieloośrodkowe (Austria, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Rosja, Słowacja), ▪ randomizacja w stosunku 1:1:1; lista kodów randomizacyjnych generowanych komputerowo, ▪ okres obserwacji: 5 lat (2007-2011, 3 lata leczenia + 2 lata obserwacji). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair 300 IR (rozpoczęcie: 2 miesiące przed sezonem pylenia), ▪ Oralair 300 IR (rozpoczęcie: 4 miesiące przed sezonem pylenia), lub ▪ placebo. <p><u>Dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair 300IR: 1 tabletkę dziennie przyjmowaną podjęzykowo, ▪ rozpoczęcie: 2 lub 4 miesiące przed sezonem pylenia. 	<p><u>Liczebność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gr. Oralair 300IR, N=155 os. ▪ gr. placebo, N=156 os. <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18 – 50 lat, ▪ alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek wywołany przez pyłki traw, trwający od co najmniej 2 lat potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórnoego (na 5 traw; średnica bąbla > 3 mm) i obecnością swoistych przeciwciał IgE przeciw pyłkom tymotki łąkowej ($\geq 0,7$ kU/L), ▪ ≥ 12 pkt w skali RRTSS. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinicznie istotne objawy innej alergii (sezonowej lub całorocznej) w trakcie sezonu pylenia traw, ▪ chorzy ze współwystępującą astmą leczeni lekami innymi niż agonści receptorów β_2. <p><u>Liczebność (populacja dla 3- roku leczenia):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gr. Oralair (rozpoczęcie: 4 miesiące przed sezonem pylenia), N=149 os., ▪ gr. placebo, N=165 os. 	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS) w trzecim sezonie pylenia. <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS (ARTSS), ▪ średnia nasilenia danego objawu (jednego z 6 komponentów skali) w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS, ▪ współczynnik k zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie – RMS oraz średnia zużycia tych leków w sezonie pylenia (ARMS), ▪ odsetek dni wolnych od objawów i bez użycia leku objawowego, ▪ jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusz RQLQ. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwania leczenia, ▪ ciężkie zdarzenia niepożądane, ▪ zdarzenia niepożądane, ▪ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.
<p>V061</p> <p>Publikacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Cox 2012</i>. <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Stallergenes</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomizowane, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne III fazy, ▪ wieloośrodkowe: 51 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, ▪ randomizacja blokowa (wielkość bloku: 4 pacjentów) w stosunku 1:1; lista kodów randomizacyjnych generowanych komputerowo ▪ okres obserwacji: 12.2008-08.2009. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair 300 IR, lub ▪ placebo. <p><u>Dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair 300 IR: 1 tabletkę dziennie, o tej samej porze, przyjmowaną podjęzykowo, ▪ rozpoczęcie: 4 miesiące przed sezonem pylenia. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek 18 – 65 lat, ▪ alergiczny nieżyt nosa i (lub) zapalenie spojówek wywołany przez pyłki traw, trwający od co najmniej 2 lat i potwierdzony dodatnim wynikiem testu skórnoego (średnia długość średnicy bąbla >5mm lub większa od średnicy negatywnej kontroli, najdłuższa średnica odczynu skórnoego ≥ 10mm) na alergen tymotki łąkowej, ▪ ≥ 12 pkt w skali RRTSS, ▪ FEV1 $\geq 80\%$ wartości należnej. <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ alergia potwierdzona dodatnim wynikiem testu 	<p><u>Pierwszorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia dzienna nasilenia objawów i zużycia leków CS (ang. <i>Combined Score</i>). <p><u>Drugorzędowe (skuteczność):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dzienne nasilenie objawów w skali RTSS w sezonie pylenia, ▪ średni dzienny RMS w sezonie pylenia, ▪ średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS – ang.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>skórnego na pyłek jakiegokolwiek innej endemicznej trawy występujący w danym regionie podczas sezonu pylenia (w tym <i>Cynodon dactylon</i>, <i>Paspalum notatum</i>, <i>Sorghum halepense</i>),</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ klinicznie istotne objawy innej alergii, które potencjalnie mogą nachodzić na objawy w trakcie pylenia traw (alergia na drzewa, roztocze, pleśń), ▪ chorzy ze współwystępującą astmą leczeni lekami innymi niż β_2-agoniści. <p><u>Liczebność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gr. Oralair, N=210 os. ▪ gr. placebo, N=228 os. 	<p><i>Average Adjusted Symptom Score</i>),</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średnia dzienna nasilenia danego objawu (jednego z 6 komponentów skali) w sezonie pylenia mierzona w skali RTSS, ▪ stężenie poziomu immunoglobulin IgE i IgG₄, ▪ jakość życia mierzona za pomocą kwestionariusza RQLQ, ▪ ogólna ocena skuteczności leczenia przez pacjenta. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ przerwania leczenia, ▪ ciężkie zdarzenia niepożądane, ▪ zdarzenia niepożądane, ▪ zgony.

Poniżej w tabeli znajduje się opis skal użytych we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach klinicznych.

Tabela 13. Opis skal użytych w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali	Opis skali
<p>AdSS (ang. <i>Adjusted Symptom Score</i>), nasilenie objawów skorygowane zużyciem leków</p> <p>Źródło: Didier 2011</p>	<p>Skala opisana w badaniu V053 (Didier 2011) wykorzystująca skalę RTSS oraz zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie. Nasilenie objawów skorygowane zużyciem leków jest wyliczane za pomocą algorytmu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwszego dnia AdSS oraz RTSS są równie: $AdSS_1=RTSS_1$ • jeśli pacjent wziął lek objawowy dnia ($d-1$) oraz dnia d wtedy: $AdSS_d=RTSS_d$ • jeśli pacjent wziął lek objawowy dnia d wtedy: $AdSS_d=\max(RTSS_d, AdSS_{d-1})$, oraz $AdSS_{d+1}=\max(RTSS_{d+1}, AdSS_d)$ <p>Jeśli brakuje danej dla $RTSS_d$, uznaje się, że nie ma również danej dla $AdSS_d$. Dodatkowo, jeżeli pacjent wziął lek objawowy dnia d oraz brakuje danej dla $RTSS_{d-1}$ wtedy $AdSS_d=RTSS_d$.</p> <p>AAdSS (ang. <i>Average Adjusted Symptom Score</i>) jest średnią z wartości AdSS z każdego dnia, dla którego była dostępna taka dana. Przyjmuje wartości od 0 do 18 punktów. Im wyższy wynik, tym łączne nasilenie objawów oraz zużycie leków u danego pacjenta jest większe.</p>
<p>RTSS (ang. <i>Rhinoconjunctivitis Total Syndrom Score</i>), średni wynik uzyskany ze skali całkowitego nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek</p> <p>Źródło: Didier 2007</p>	<p>Skala RTSS (ang. <i>Rhinoconjunctivitis Total Syndrom Score</i>), opiera się na ocenie sześciu objawów towarzyszących alergicznemu nieżytowi nosa i zapaleniu spojówek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • świąd nosa, • kichanie, • wyciek wydzieliny z nosa, • zatkanie nosa, • łzawienie, • swędzenie spojówek. <p>Ocenia się je w skali od 0 do 3 (0 - brak objawów, 1 - objawy łagodne, łatwo tolerowane, 2 - objawy o nasileniu umiarkowanym, 3 - objawy o nasileniu ciężkim, trudne do tolerowania, mające wpływ na życie codzienne, spanie).</p> <p>Wynik otrzymywany w skali RTSS mieści się w przedziale od 0 do 18 punktów. Im wyższy wynik, tym większe nasilenie objawów.</p>
<p>CS (ang. <i>Combined Score</i>), średnia nasilenia objawów i zużycia leków</p> <p>Źródło: Cox 2012</p>	<p>Punkt końcowy opisujący łącznie dzienny stopień objawów oraz zużycie leków objawowych, w sezonie pylenia. Obliczany jest ze wzoru:</p> $CS=[(RTSS/6)+RMS]/2.$ <p>Wskaźnik ten może przyjmować wartości od 0 do 3 pkt. Im wyższy wynik, tym łączne nasilenie objawów oraz zużycie leków u danego pacjenta jest większe.</p>

Nazwa skali	Opis skali
<p>RMS (ang. <i>Rescue Medication Score</i>), współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie</p> <p>Źródło: <i>Canonica 2007(2)</i></p>	<p>Swoista immunoterapia alergenowa obniża, ale nie likwiduje całkowicie objawów alergicznego nieżytu nosa. Zwłaszcza w szczycie sezonu pylenia, może pojawić się nasilenie objawów. Można wtedy zastosować leki objawowe stosowane doraźnie – wtedy kiedy pacjent odczuwa taką potrzebę. Leki objawowe stosowane doraźnie muszą być takie same dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu oraz ich użycie powinno być odnotowywane w dzienniczku prowadzonym przez uczestników. WAO (ang. <i>World Allergy Organization</i>) rekomenduje, aby każdemu leкови przypisać wagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0 pkt – danego dnia nie zastosowano żadnego leku objawowego, • 1 pkt – danego dnia zastosowano lek przeciwhistaminowy (donosowo, do oczu, doustnie) lub bronchodylator, • 2 pkt – danego dnia zastosowano glikokortykosteroid (donosowo, wziewnie), • 3 pkt – danego dnia zastosowano glikokortykosteroid doustny. <p>Im wyższy wynik, tym dorażne zużycie leków objawowych było większe.</p>
<p>RQLQ (ang. <i>Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>), kwestionariusz dotyczący jakości życia osób z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek</p> <p>Źródło: http://www.goltech.co.uk/rqlq.html (data dostępu: 24.07.2015 r.)</p>	<p>Kwestionariusz jakości życia osób z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek powstał aby mierzyć problemy z funkcjonowaniem (fizyczne, emocjonalne, społeczne, zawodowe), które są najbardziej uciążliwe dla osób (w wieku 17-70 lat) z sezonowym lub całorocznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, zarówno o podłożu alergicznym, jak i niealergicznym.</p> <p>Kwestionariusz składa się z 28 pytań umieszczonych w 7 blokach (ograniczenie aktywności, problemy ze spaniem, objawy ze strony nosa, objawy ze strony oczu, objawy niezwiązane z nosem/oczami, problemy praktyczne oraz funkcjonowanie emocjonalne). Pacjent odwołuje się do tego, jak uciążliwe były objawy alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek w ciągu ostatniego tygodnia, przypisując każdemu pytaniu wartość od 0 do 6 (0 - brak zaburzenia, 6 - ciężkie zaburzenie).</p> <p>Wynik kwestionariusza RQLQ jest średnią ze wszystkich 28 odpowiedzi (można również obliczać średnie dla każdego z ocenianych bloków).</p> <p>Im wyższy wynik, tym większy negatywny wpływ objawów nieżytu nosa i zapalenia spojówek na jakość życia pacjenta.</p>

3.4.1.4. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wszystkie odnalezione badania dla produktu leczniczego Oralair opisano jako randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne. Ocena punktacji w skali Jadad, według autorów przeglądu systematycznego Wnioskodawcy, dla każdego z nich wynosi 5/5. W opinii analityków Agencji, w badaniach: V034 (*Didier 2007*), V053 (*Didier 2011*) oraz V052 (*Wahn 2009*), nie zamieszczono poprawnego opisu podwójnego zaślepienia, w związku z czym, punktacja w skali Jadad powinna wynosić dla każdego z tych badań 4/5 pkt.

Badania te były próbami wieloośrodkowymi i wszystkie, oprócz V061 (*Cox 2012*) przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych, były realizowane w Europie. We wszystkich badaniach porównywano skuteczność oraz bezpieczeństwo produktu leczniczego Oralair 300IR versus placebo. W badaniu V034 (*Didier 2007*) stworzono dwie dodatkowe grupy przyjmujące ocenianą interwencję w dawce 100 oraz 500IR. W analizie Wnioskodawcy przedstawiono wyniki uzyskane jedynie dla dawki odpowiadającej wnioskowanej technologii (Oralair 300IR). Wszystkie badania, oprócz V052 (*Wahn 2009*), dotyczyły populacji osób dorosłych. W badaniu V052 (*Wahn 2009*) grupą badanych stanowiły natomiast osoby w wieku 5-17 lat.

W ocenie skuteczności klinicznej w badaniach: V034 (*Didier 2007*) oraz V052 (*Wahn 2009*) podstawowym zbiorem danych była populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) oraz PP (ang. *per protocol*), natomiast w badaniu V053 (*Didier 2011*) była to populacja FAS (ang. *full analysis set*). Populacja FAS, czyli wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego i mieli wynik dla choć jednego punktu końcowego AdSS (wartości nasilenia objawów skorygowanej zużyciem leków w skali RTSS) podczas sezonu pylenia w trakcie przyjmowanego leczenia. W badaniu V061 (*Cox 2012*) podstawowym zbiorem danych do oceny skuteczności była również populacja FAS, jednak zdefiniowana w inny sposób. Byli to wszyscy pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego produktu leczniczego i mieli wynik dla choć jednego CS (średniej nasilenia objawów i zużycia leków) podczas sezonu pylenia w trakcie przyjmowanego leczenia.

We wszystkich badaniach, oprócz badania V053 (*Didier 2011*), opisano, że analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na wszystkich osobach, które przyjęły choć jedną dawkę leku. Natomiast w badaniu V053 (*Didier 2011*), analiza ta została przeprowadzona na wszystkich osobach, które rozpoczęły każdy kolejny rok leczenia (przez okres 3 lat) oraz dwa kolejne, które były okresami obserwacji pacjentów, którzy nie przyjmowali już leczenia.

Okres obserwacji pacjentów wynosił: 4 tyg. (12 tyg. V061, *Cox 2012*) przed rozpoczęciem leczenia, następnie 4 miesiące przed sezonem pylenia, cały okres pylenia oraz 2 tyg. po jego zakończeniu (badanie V052, *Wahn 2009* - od 2 do 4 tyg.). W badaniu V053 (*Didier 2011*) obserwacja obejmowała okres 4 miesięcy przed oraz cały sezon pylenia, dla kolejnych lat badania. We wszystkich badaniach produkt leczniczy Oralair

300IR był podawany przez 4 miesiące przed oraz przez cały sezon pylenia. W badaniu V053 (*Didier 2011*), testowano również schemat leczenia z krótszym, 2 miesięcznym, okresem leczenia przed sezonem pylenia. W analizie klinicznej Wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dla tego schematu ponieważ jest on niezgodny ze schematem wnioskowanym (zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego Oralair).

W publikacjach nie odnaleziono informacji na temat jakie hipotezy badawcze były testowane.

Ograniczenia wskazane przez Wnioskodawcę:

- „brak badań head to head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo produkt leczniczego Oralair 100 & 300 IR, 300 IR z wybranymi komparatorami (rSCIT), a co za tym idzie konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego w celu oceny efektów leczenia Oralair w porównaniu ze rSCIT”,
- „brak dostępu do sześciu pozycji literatury, uniemożliwiający pełną ocenę prac pod kątem kryteriów włączenia do przeglądu”,
- „przegląd badań dla produktu leczniczego Oralair 300 IR vs PLC:
 - brak opublikowanych wyników dotyczących skuteczności leczenia po I. oraz II roku terapii w trzyletnim badaniu *Didier 2011*” [komentarz analityków Agencji: wyniki dla 1. oraz 2. roku terapii z badania V053 (*Didier 2011*) są dostępne w publikacji *Didier 2015* oraz zostały przedstawione w ramach uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę],
 - „nieznaczące różnice w sposobie oszacowania (kalkulacji) punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniach *Didier 2007, Didier 2011, Cox 2012*”,
- „przegląd badań dla rSCIT vs PLC:
 - brak badań spełniających kryteria włączenia opisane w metodyce niniejszej analizy, oceniających efektywności kliniczną rSCIT vs PLC u dzieci,
 - niższa niż w przypadku badań dla Oralair, jakość badań przedstawiających efekty kliniczne leczenia rSCIT vs PLC w populacji dorosłych, na którą składają się następujące elementy: niewielka liczebność prób, krótszy niż w przypadku Oralair czas trwania badań, rozbieżności w definicjach i sposobie raportowania uzyskanych efektów (w porównaniu z badaniami dla Oralair oraz wewnątrz badań dla rSCIT), zbyt mało dokładny sposób prezentacji otrzymanych efektów (brak miar rozrzutu, dane przedstawione jedynie graficznie, wartości wyrażone jako mediana), utrudniające agregacje danych i ich wykorzystanie w ramach planowanego porównania pośredniego, opisowy charakter uzyskanych wyników niepozwalający na przeprowadzenie własnych obliczeń celem weryfikacji wyników przedstawionych przez autorów, rozbieżności w obserwowanych efektach między badaniami dla rSCIT, skąpe dane dotyczące bezpieczeństwa terapii”,
- „porównanie pośrednie Oralair 300 IR vs rSCIT:
 - przeprowadzone porównanie pośrednie oparte zostało na wynikach randomizowanych prób klinicznych przeprowadzonych w schemacie podwójnego zaślepienia o dość zróżnicowanej wiarygodności/ jakości. Badania oceniające efektywność kliniczną Oralair vs PLC to poprawnie przeprowadzone, duże liczebnie próby kliniczne, zaprojektowane zgodnie z rekomendacjami WAO odnoszącymi się do standardów projektowania prób klinicznych oceniających efekty stosowania immunoterapii alergenowej. Zarówno czas trwania terapii jak również dobór punktów końcowych w badaniach dla Oralair jest zgodny z tego typu zaleceniami. W przypadku badań dla rSCIT część prac przeprowadzona jest na niewielkiej liczebnie próbie pacjentów, a okres leczenia w większości z nich wynosi jedynie rok (minimalny rekomendowany przez WAO okres stosowania AIT wynosi 3 lata). Sposób raportowania i stopień szczegółowości wyników tych badań w wielu przypadkach nie pozwala na przeprowadzenie jakichkolwiek analiz statystycznych (w tym agregacji wyników), a także uwzględnienia tych danych do planowanego porównania pośredniego. Istniejące rozbieżności można częściowo tłumaczyć różnicą w czasie przeprowadzenia włączonych prób klinicznych. Badania dla Oralair opublikowane zostały w latach 2007-2013, podczas gdy większość badań dla rSCIT (historia SCIT sięga ponad 100 lat) upubliczniono w latach 1991-2014,
 - ze względu na istotne rozbieżności w definiowaniu punktów końcowych dotyczących skuteczności pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu dla Oralair a próbami klinicznymi przedstawionymi w przeglądzie dla rSCIT jako metody służącej do agregacji danych w przypadku danych ciągłych jak również w ramach prowadzonego porównania pośredniego do oceny efektów leczenia użyto standaryzowanej różnicy średnich,
 - ze względu na brak badań oceniających efektywności kliniczną rSCIT vs PLC u dzieci przyjęto założenie, iż efektywność kliniczna rSCIT obserwowana w badaniach dla dorosłych będzie podobna również w populacji dzieci i młodzieży. Założenie to umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego Oralair 300 IR vs rSCIT w populacji pediatrycznej,
 - mała liczba badań, których wyniki można wykorzystać do porównania pośredniego,

- brak możliwości porównania bezpieczeństwa Oralair vs rSCIT, ze względu na niski stopień zaraportowania danych odnoszących się do bezpieczeństwa w badaniach dla komparatora”.

3.4.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie przyjęto 95-procentowy przedział ufności [95% CI]. Wnioskodawca określił, że obliczenia statystyczne wykonane zostały przy użyciu Microsoft Office Excel 2007, oraz zweryfikowane w programach R version 2.15.2 oraz StatsDirect version 2.6.8. Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji przyjęto iloraz szans (OR – ang. *odds ratio*). Dla punktów końcowych dotyczących skuteczności, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka względnego (RR – ang. *risk ratio*, RB – ang. *relative benefit*). Jeżeli w przypadku każdego z badań włączonych do metaanalizy przynajmniej w jednej z grup wystąpiły zerowe (lub bliskie 0) liczebności zdarzeń pod uwagę brano była wyłącznie metoda Peto. Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich.

W przypadku metaanalizy autorzy analizy klinicznej opierali się na założeniach, że: za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (*fixed effect*) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwana w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji oraz, że w przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*).

Ocena jakości syntezy danych według analityków Agencji

- W AKL wnioskodawcy odnaleziono rozbieżności pomiędzy danymi prezentowanymi w tabelach, a ich opisami. Należy zaznaczyć, że zidentyfikowane rozbieżności mają charakter omyłki pisarskiej i nie wpływają na wnioskowanie. Są to np.:
 - na str.37, w tabeli nr 8 przedstawiono wynik MD dla punktu końcowego średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS, dla populacji ITT, -1,13 [95% CI: -1,80;-0,46], natomiast w opisie pod tabelą wskazano niepoprawną wartość -1,13 [1,96;-0,56],
 - na str. 66, w tabeli nr 25 przedstawiono wynik wartości p dla wyniku dotyczącego punktu końcowego odsetek dni z użyciem leku objawowego wynoszącą $p < 0,0194$, natomiast w opisie pod tabelą wskazano niepoprawną wartość $p < 0,094$,
- na str. 27 w *Uzupełnieniach analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Oralair (...)*, w tabeli nr 15 przedstawiono wyniki względnej różnicy w 4. roku badania V053 (*Didier 2011*) równy „-31,1%”, natomiast w publikacji do tego badania, *Didier 2015*, analitycy Agencji odnaleźli wartość „-25,3%”,
- w AKL wnioskodawcy brakuje konsekwencji w przedstawianiu obliczeń własnych, np.: w *Uzupełnieniach analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Oralair (...)* w tabeli nr 1, dla punktu końcowego średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS, w badaniu V053 (*Didier 2011*) w roku 2., z wykresu sczytano dane dotyczące błędu standardowego (ang. SE – *standard error*), a co za tym idzie obliczono odchylenie standardowe, różnicę średnich oraz istotność statystyczną wyniku. Nie wykonano tego natomiast dla tego samego punktu końcowego, w tym samym badaniu, dla roku 5. (*Uzupełnienia analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Oralair (...)*, tabela nr 14).

3.4.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki skuteczności dotyczące preparatu Oralair w porównaniu do placebo, w populacji dzieci, opisane zostały na podstawie jednego badania klinicznego, V052 (*Wahn 2009*), w którym uczestniczyły osoby w wieku 5-17 lat. Wyniki zostały przedstawione dla następujących punktów końcowych:

- średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS),
- współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS),
- odsetek dni wolnych od objawów, oraz
- odsetek dni z użyciem leku objawowego.

Natomiast wyniki skuteczności dotyczące preparatu Oralair w porównaniu do placebo, w populacji osób dorosłych, opisane zostały na podstawie badań klinicznych: V034 (*Didier 2007*), V053 (*Didier 2011*) oraz V061 (*Cox 2012*), w którym uczestniczyły osoby w wieku 18-65 lat. Wyniki zostały przedstawione dla następujących punktów końcowych:

- średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS),
- zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS),
- średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS),
- średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AAdSS),
- odsetek dni z użyciem leku objawowego,
- odsetek dni wolnych od objawów,
- odsetek dni wolnych od objawów i bez użycia leku objawowego,
- jakość życia.

W AKL Wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dwóch publikacji *Didier 2013* oraz *Didier 2015*, które są wynikami z badania V053 (*Didier 2011*), dotyczącymi odpowiednio:

- *Didier 2013*: 3 lata leczenia oraz 1 sezon po zakończeniu leczenia (łącznie: 4 sezony pylenia traw),
- *Didier 2015*: 3 lata leczenia oraz 2 sezony po zakończeniu leczenia (łącznie: 5 sezonów pylenia traw).

W ramach porównania pośredniego w analizie klinicznej Wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące zarówno populacji dzieci, jak i dorosłych. W populacji osób dorosłych porównywano badania dotyczące produktu leczniczego Oralair vs placebo (V034, *Didier 2007* oraz V061, *Cox 2012*) z następującymi badaniami dotyczącymi porównania zdefiniowanych komparatorów z placebo: *Brewczynski 1999* oraz *Corrigan 2005*. W przypadku populacji dzieci, nie odnaleziono badań, porównujących zdefiniowane dla technologii wnioskowanej komparatory z interwencją placebo. W związku z tym, w analizie klinicznej wnioskodawcy, badanie, w którym uczestniczyły osoby w wieku 5-17 lat, V052 (*Wahn 2009*) – Oralair vs placebo, porównano do badań przeprowadzonych w populacji osób dorosłych (tj. *Brewczynski 1999* oraz *Corrigan 2005*). Należy podkreślić, że jest to duże ograniczenie tego porównania odnośnie możliwości wnioskowania na temat skuteczności ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji pediatrycznej. Porównanie pośrednie dotyczy następujących punktów końcowych:

- dorośli: nasilenie objawów oraz zużycie leków, nasilenie objawów, zużycie leków stosowanych doraźnie oraz jakość życia,
- dzieci: nasilenie objawów oraz zużycie leków stosowanych doraźnie.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione czcionką **bold**.

Porównanie Oralair vs placebo

❖ Populacja dzieci

Średnia nasilenia objawów w skali RTSS różni się między grupą Oralair 300 IR i grupą placebo:

- w populacji ITT o -1,13 [95% CI: -1,80; -0,46],
- w populacji PP o -1,15 [95% CI: -1,86; -0,44].

Różnica ta jest istotna statystycznie na korzyść produktu leczniczego Oralair 300 IR. Jest ona również istotna klinicznie – zgodnie z zakresem podanym w publikacji *Devillier 2014*, minimalna istotna klinicznie różnica dla tego punktu końcowego to od 1,10 do 1,30. Względna poprawa wyrażona zmniejszeniem średniej nasilenia objawów w skali RTSS w grupie Oralair 300 IR względem placebo wyniosła 28,0%. Różnica ta jest większa od wartości rekomendowanej przez WAO, która za minimalnie istotną różnicę uznaje 20% poprawę względem placebo.

W badaniu V052 (*Wahn 2009*) odnotowano różnicę w średnim dobowym zużyciu leków w sezonie pylenia, wyrażoną współczynnikiem RMS, pomiędzy grupą Oralair 300 IR i placebo, która wynosi -0,20 [95%: -0,34; -0,06]. Różnica ta jest istotna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR.

Średni odsetek dni wolnych od objawów był wyższy w grupie Oralair 300 IR i wyniósł 22,6%, a w grupie placebo 12,7%, przy czym autorzy badania nie podali czy różnica między grupami była istotna statystycznie.

Odsetek dni, w których zastosowano leki objawowe w sezonie pylenia był istotnie statystycznie niższy w grupie Oralair 300 IR w porównaniu do grupy placebo wyniósł (35,4% vs 46,5%, p=0,0146).

Szczegółowe wyniki dotyczące średniego odsetka dni: z użyciem leku objawowego oraz wolnych od objawów znajdują się w AKL Wnioskodawcy na str. 38 (tabele nr: 10-11).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla wybranych punktów końcowych (jeśli w odwołaniach nie zaznaczono inaczej, wynik dotyczy populacji ITT).

Tabela 14. Wyniki skuteczności w populacji dzieci – produkt leczniczy Oralair vs placebo

Badanie	Interwencja	Liczba osób	Średnia (SD)	MD (95% CI)	Wartość p	Względna różnica
Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS)						
V052 (Wahn 2009)	Oralair 300IR	131	3,25 (2,860)	-1,13** [-1,80; -0,46]	0,001	-28,0%
	PLC	135	4,51 (2,931)			
V052 (Wahn 2009) [^]	Oralair 300IR	112	3,28 (2,642)	-1,15* [-1,86; -0,44]	0,0015*	-
	PLC	115	4,43 (2,805)			
Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS)						
V052 (Wahn 2009)	Oralair 300IR	131	0,60 (0,611)	-0,20** [-0,34; -0,06]	0,0064	-
	PLC	135	0,79 (0,647)			
	PLC	135	46,5%			

*w analizach wnioskodawcy obliczono na podstawie dostępnych danych; **obliczona przez autorów publikacji metodą najmniejszych kwadratów; [^]analiza przeprowadzona na populacji PP

❖ Populacja dorosłych

W 1. roku obserwacji, w badaniach V034 (Didier 2007) i V061 (Cox 2012) różnica średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS jest istotna statystycznie na korzyść produktu leczniczego Oralair 300 IR. Względna, istotna statystycznie, różnica w średniej nasilenia objawów w skali RTSS względem placebo wynosi od 22,9% do 28,2% dla 1. roku, a w kolejnych latach ulega zwiększeniu do 31,4% w 2. roku i 33,9% w trzecim roku leczenia Oralair 300 IR (badanie V053, Didier 2011). Różnica ta jest większa od wartości rekomendowanej przez WAO, która za minimalnie istotną różnicę uznaje 20% poprawę względem placebo. W próbie klinicznej V034 (Didier 2007) zaraportowano również różnicę w medianie nasilenia objawów w skali RTSS względem placebo, która wynosi 37,0%. W badaniu V053 (Didier 2011) w 1. roku leczenia, mimo braku istotności statystycznej różnicy między Oralair 300 IR i placebo można zaobserwować również trend w kierunku przewagi Oralair. Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS dla pierwszego roku wynosi -0,92 [95% CI: -1,30; -0,53] i jest istotna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR. Różnica ta nie jest istotna klinicznie - zgodnie z zakresem podanym w Devillier 2014, minimalna istotna klinicznie różnica wynosi od 1,10 do 1,30.

Średnia zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie we wszystkich analizowanych badaniach jest istotnie statystycznie niższa w grupie Oralair 300 IR. Spadek zużycia leków objawowych względem placebo wynosi w 1. roku od 22,5% do 46,5%. W kolejnych latach spadek ten utrzymuje się na poziomie 46,6% w 2. roku, i 33,4% w 3. roku leczenia Oralair 300 IR. Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica współczynników RMS (średnich zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie) wynosi -0,11 (95% CI: -0,15; -0,07) i jest istotna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR.

We wszystkich próbach klinicznych średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS) była istotnie statystycznie niższa w grupie Oralair 300 IR, zarówno w 1. roku terapii jak i kolejnych 2. latach. Stosowanie Oralair 300 IR prowadziło do zmniejszenia nasilenia objawów i zużycia leków o ok. 30% względem placebo, przy czym można zaobserwować wzrost spadku wartości CS w kolejnych latach terapii względem placebo – w 3. roku sięgał on 38,3%. Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średniej nasilenia objawów i zużycia leków wynosi -0,14 [95% CI: -0,19; -0,10] i jest istotna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR.

W obu próbach klinicznych, V053 (Didier 2011) i V061 (Cox 2012) średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków była istotnie statystycznie niższa w grupie pacjentów leczonych Oralair 300 IR. Obniżenie średniej nasilenia objawów mierzonych w skali RTSS skorygowanej zużyciem leków względem placebo w grupie stosującej Oralair 300 IR wynosi: w badaniu V053 (Didier 2011) 34,8%, a w V061 (Cox 2012) o 26,3%.

Wyniki z badania V034 (Didier 2007) wskazują, że mediana odsetka dni, w których zastosowano leki objawowe była wyższa w grupie placebo (19,72%), niż w grupie Oralair 300 IR (10,62%). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść produktu Oralair 300 IR (p<0,0194). Natomiast mediana odsetka dni wolnych od objawów w grupie placebo wyniosła 2,93%, podczas gdy w grupie Oralair 300 IR wyniosła 15,65%, przy czym autorzy badania nie podali czy różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie.

W badaniu V053 (Didier 2011) wskazano, że średni odsetek dni, w których nie zastosowano leków objawowych był wyższy w grupie Oralair 300 IR i wyniósł 37,9%, a w grupie placebo wyniósł 26,4% (w publikacji nie podano czy różnica między grupami była istotna statystycznie).

W badaniu V061 (Cox 2012) przedstawiono dane dotyczące jakości życia (średnie wyniki uzyskane za pomocą kwestionariusza RQLQ w szczycie sezonu pylenia – wyznaczone metodą najmniejszych kwadratów). W dwóch próbach klinicznych, V053 (Didier 2011) i V061 (Cox 2012) różnice w średniej liczbie punktów przyznanych w skali RQLQ podczas szczytu sezonu pylenia w pierwszym roku terapii były podobne i na korzyść terapii Oralair 300 IR. Różnice te były istotne statystycznie. Otrzymana w wyniku metaanalizy

3. badań różnica średniej liczby punktów w skali RQLQ (dla 1. – roku immunoterapii) wynosi -0,28 [95% CI: -0,37; -0,20] i jest istotna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR. Na podstawie danych (sczytanych z wykresu) z badania V061 (Cox 2012) obliczono różnicę średnich zmian między grupą Oralair 300 IR a placebo, która wynosi -0,37 [-0,64;-0,10, p=0,0069], na korzyść Oralair 300 IR. Korzystny wpływ Oralair 300 IR na jakość życia (dane z badania V053, Didier 2011) utrzymywał się w kolejnych latach leczenia – zaraportowane różnice między ramionami badania były coraz większe w kolejnych latach.

Szczegółowe wyniki dotyczące jakości życia oraz odsetka dni: z użyciem leku objawowego, wolnych od objawów oraz wolnych od objawów i bez użycia leku objawowego znajdują się w AKL Wnioskodawcy na stronach 65-68 (tabele nr 25-28, oraz wykres nr 4).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla wybranych punktów końcowych (jeśli w odwołaniach nie zaznaczono inaczej, wynik dotyczy populacji ITT).

Tabela 15. Wybrane wyniki skuteczności w populacji dorosłych – produkt leczniczy Oralair vs placebo

Badanie	Interwencja	Liczba osób	Średnia (SD)	MD [95% CI]	Wartość p	Względna różnica	Metaanaliza WMD [95% CI]
Średnia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS (ARTSS)							
V034 (Didier 2007)	Oralair	136	3,58 (2,98)	-1,39	0,0001	-28,2%*	-0,92 [-1,30;-0,53]
	PLC	148	4,93 (3,23)	[-2,09; -0,69]			
V061 (Cox 2012)^	Oralair	208	3,21** (4,54*)	-0,95	0,004*	-22,9%	
	PLC	228	4,16** (4,51*)	[-1,59; -0,31]			
V053 – 1. rok (Didier 2011)^	Oralair	188	3,84** (0,23 [#])	-0,47*	< 0,005	-11,0%	
	PLC	205	4,31** (0,24 [#])	[-1,12;0,18]			
V053 – 2. rok (Didier 2011)^	Oralair	160	2,61** (0,23 [#])	-1,20	<0,0001	-31,4%	-
	PLC	172	4,31** (0,28 [#])	[-1,91;-0,49]			
V053 – 3. rok (Didier 2011)^	Oralair	149	2,67^ (3,63*)	-1,37	<0,001^	-33,9%	-
	PLC	165	4,03^ (3,71*)	[-2,03; -0,71]			
Współczynnik zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie (RMS)							
V034 (Didier 2007)	Oralair	136	0,28 (0,39) ⁺	-0,15*	0,004	-34,9%**	-0,11 [-0,15;-0,07]
	PLC	148	0,43 (0,49) ⁺	[-0,25; -0,05]			
V061 (Cox 2012)^	Oralair	208	0,11** (0,39*)	-0,09	<0,001	-46,5%	
	PLC	228	0,20** (0,39*)	[-0,15; -0,04]			
V053 – 1. rok (Didier 2011)^	Oralair	188	0,49 (0,047 [#])	-0,14*	<0,005	-22,5%	
	PLC	205	0,63 (0,021 [#])	[-0,24;-0,04]			
V053 – 2. rok (Didier 2011)^	Oralair	160	0,26 (0,039 [#])	-0,23*	<0,0001	-46,6%	-
	PLC	172	0,49 (0,040 [#])	[-0,34;-0,12]			
V053 – 3. rok (Didier 2011)^	Oralair	149	0,31** (0,51*)	-0,16	0,0011	-33,4%	-
	PLC	165	0,47** (0,53*)	[-0,25; -0,06]			
Średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS)							
V034 (Didier 2007)	Oralair 300IR	136	0,44 (0,36*)	-0,19*	<0,001	-30,2%*	-0,14 [-0,19;-0,10]
	PLC	148	0,63 (0,39*)	[-0,28; -0,10]			
V061 (Cox 2012)^	Oralair 300IR	208	0,32** (0,48*)	-0,13	<0,001	-28,2%	
	PLC	228	0,45** (0,48*)	[-0,19; -0,06]			
V053 – 1. rok (Didier 2011)^	Oralair	188	0,56 (0,031 [#])	-0,11	p<0,0001*	-16,4%	
	PLC	205	0,67 (0,039 [#])	[-0,12;-0,10]***			
V053 – 2. rok (Didier 2011)^	Oralair	160	0,35 (0,031 [#])	-0,21	<0,0001	-38,0%	-
	PLC	172	0,56 (0,039 [#])	[-0,31;-0,11]			
V053 – 3. rok (Didier 2011)^	Oralair	149	0,31 (0,032 [#])	-0,19	<0,0001	-38,3%	-
	PLC	165	0,50 (0,03 [#])	[-0,28;-0,10]			
Średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków (AA_dSS)							
V061 (Cox 2012)^	Oralair	208	3,48** (5,00*)	-1,25	<0,001	26,3%	-
	PLC	228	4,73** (4,98*)	[-1,95; -0,54]			
V053 – 3. rok (Didier 2011)^	Oralair	149	3,46 (3,625)	-1,81	<0,001	34,8%**	-
	PLC	165	5,28 (3,942)	[-2,61; -1,02]			

^analiza przeprowadzona na populacji FAS; *w analizie wnioskodawcy obliczono na podstawie dostępnych danych; **obliczona przez autorów publikacji metodą najmniejszych kwadratów; #dane dla SE (błąd standardowy) zostały odczytane przez wnioskodawcę z wykresu; *** wartość obliczona przez analityków Agencji na podstawie dostępnych danych; + na podstawie danych z publikacji Didier 2009.

Skuteczność po zakończeniu fazy leczenia badania klinicznego V053 (Didier 2011)

Według badania Didier 2015, w rok po zakończeniu 3-letniej terapii produktem Oralair 300 IR różnica średnich nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS wynosiła -0,82 [95% CI: -1,55; 0,09] i była istotna statystycznie na korzyść Oralair. Różnica względna w porównaniu do placebo wyniosła -21,0%. W dwa lata po zakończeniu terapii Oralair 300 IR różnica względna w średniej nasilenia objawów, mierzonej w skali RTSS, względem placebo wyniosła -23,5%. Różnica zarówno w rok jak i dwa lata po zakończeniu

trwania terapii Oralair 300 IR jest większa od wartości rekomendowanej przez WAO, która za minimalnie klinicznie istotną różnicę uznaje 20% poprawę względem placebo.

W rok po zakończeniu 3-letniej terapii Oralair, średnia zużycia leków objawowych stosowanych doraźnie była istotnie statystycznie niższa w grupie Oralair 300 IR. Spadek zużycia leków objawowych względem placebo wynosił 24,6% w pierwszym roku po zakończeniu terapii i 33,8% w drugim roku po zakończeniu terapii.

W badaniu *Didier 2015* średnia nasilenia objawów i zużycia leków CS była znamienne statystycznie niższa w grupie Oralair 300 IR zarówno w 4. jak i 5. roku badania.

W 4. roku średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków była istotnie statystycznie niższa w grupie pacjentów leczonych Oralair 300 IR. Obniżenie średniej nasilenia objawów mierzonych w skali RTSS skorygowanej zużyciem leków względem placebo w grupie stosującej Oralair wynosi: 22,9%.

W badaniu *Didier 2013*, rok po zakończeniu trzyletniej terapii stwierdzono różnice w średniej liczbie punktów przyznanych w skali RQLQ na korzyść terapii Oralair 300 IR. Różnice te były istotne statystycznie.

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki pochodzące ze wspomnianych publikacji.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności 3-letniego leczenia (Oralair 300 IR vs placebo) w rok, oraz dwa lata po zakończeniu terapii – wyniki z publikacji *Didier 2013* oraz *Didier 2015*

Badanie	Interwencja	Liczba osób	Średnia (SD)	MD [95% CI]	Wartość p	Różnica względna
Srednia nasilenia objawów w sezonie pylenia w skali RTSS						
V053 – 4. rok (<i>Didier 2011</i>) [^]	Oralair	143	3,07** (bd)	-0,82 [-1,55;-0,09]	0,0282	-21,0%
	PLC	155	0,89** (bd)			
V053 – 5. rok (<i>Didier 2011</i>) [^]	Oralair	127	1,92 [™] (bd)	-	-	-23,5%
	PLC	133	2,51 [™] (bd)			
Zużycie leków objawowych stosowanych doraźnie						
V053 – 4. rok (<i>Didier 2011</i>) [^]	Oralair	143	0,36 (bd)	-0,12*	< 0,05 [§]	-24,6%
	PLC	155	0,48 (bd)			
V053 – 5. rok (<i>Didier 2011</i>) [^]	Oralair	127	0,23 (0,055 [§])	-0,11 [-0,124;-0,097] ^{***}	<0,0001 ^{***}	-33,8%
	PLC	133	0,34 (0,056 [§])			
Srednia nasilenia objawów i zużycia leków						
V053 – 4. rok (<i>Didier 2011</i>) [^]	Oralair	143	0,38 (0,047)	-0,13 [-0,23;0,03]	0,0103	-25,3%
	PLC	155	0,51 (0,039)			
V053 – 5. rok (<i>Didier 2011</i>) [^]	Oralair	127	0,27 (0,047 [§])	-0,1 [-0,21;0,00]	0,0478	-28,1%
	PLC	133	0,38 (0,047 [§])			
Srednia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków						
V053 – 4. rok (<i>Didier 2011</i>) [^]	Oralair	143	-	-1,14 [-2,03;-0,26]	0,0114	-22,9%
	PLC	155	-			
Jakość życia						
V053 – 4. rok (<i>Didier 2011</i>) [^]	Oralair	143	0,95 (0,964)	-0,46 [-0,70;-0,23]	0,0001	-32,8%
	PLC	155	1,41 (1,141)			

[^]analiza przeprowadzona na populacji FAS; *obliczone przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych; **obliczone metoda najmniejszych kwadratów; [™]średnia dzienna – obliczona metoda najmniejszych kwadratów; [§]brak konkretnej wartości, natomiast w publikacji znajduje się informacja o istotności statystycznej; [§]wartość SE (błąd standardowy) odczytana z wykresu i na tej podstawie obliczono SD (odchylenie standardowe); ***wartość obliczona przez analityków Agencji na podstawie dostępnych danych

Porównanie pośrednie

❖ Populacja dzieci

Dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy, która świadczyłaby o większej skuteczności wnioskowanej technologii nad wybranymi komparatorami.

Uzyskano następujące wyniki:

- nasilenie objawów (1 RCT dotyczące Oralair vs 2 RCT dotyczące wybranych komparatorów – 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Purethal, 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Allergovit): SMD=0,03 [95% CI: -0,36; 0,42],
- zużycie leków stosowanych doraźnie (1 RCT dotyczące Oralair vs 2 RCT dotyczące wybranych komparatorów – 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Purethal, 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Allergovit): SMD=0,03 [95% CI: -0,35; 0,42].

Szczegóły dotyczące porównania pośredniego w zakresie skuteczności znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 113-116 (tabele: 54-56).

❖ Populacja dorosłych

Dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy, która świadczyłaby o większej skuteczności wnioskowanej technologii nad wybranymi komparatorami.

Uzyskano następujące wyniki:

- nasilenie objawów oraz zużycie leków (3 RCT dotyczące Oralair vs 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Allergovit): SMD=0,14 [95% CI: -0,21;0,48],
- nasilenie objawów (3 RCT dotyczące Oralair vs 2 RCT dotyczące wybranych komparatorów – 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Purethal oraz 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Allergovit): SMD=0,22 [95% CI: -0,11;0,55],
- zużycie leków stosowanych doraźnie (3 RCT dotyczące Oralair vs 2 RCT dotyczące wybranych komparatorów – 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Purethal oraz 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Allergovit): SMD=0,08 [95% CI: -0,24;0,40],
- jakość życia (1 RCT dotyczące Oralair vs 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Allergovit): MD=-0,05 [95% CI: -0,51;0,41].

Szczegóły znajdują się w dokumencie *Uzupełnienia analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Oralair (...)* na str. 18-20, tabele nr 5-8.

3.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki bezpieczeństwa dotyczące preparatu Oralair w porównaniu do placebo, w populacji dzieci, opisane zostały na podstawie jednego badania klinicznego, V052 (*Wahn 2009*), w którym uczestniczyły osoby w wieku 5-17 lat. Wyniki zostały przedstawione dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane (ogółem oraz poważne),
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofanie zgody).

Natomiast wyniki bezpieczeństwa dotyczące preparatu Oralair w porównaniu do placebo, w populacji osób dorosłych opisane zostały na podstawie badań klinicznych: V034 (*Didier 2007*), V053 (*Didier 2011*) oraz V061 (*Cox 2012*), w którym uczestniczyły osoby w wieku 18-65 lat. Wyniki zostały przedstawione dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane (ogółem oraz łagodne, umiarkowane oraz poważne, podane jako ogółem oraz osobno, jako związane z leczeniem),
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofanie zgody),
- zgony.

W ramach porównania pośredniego w analizie klinicznej Wnioskodawcy przedstawiono wyniki dotyczące zarówno populacji dzieci, jak i dorosłych. W populacji osób dorosłych porównywano badania dotyczące produktu leczniczego Oralair vs placebo (wymienione akapit wyżej) z następującymi badaniami dotyczącymi porównania zdefiniowanych komparatorów z placebo: *Różniecka 1995, Hauser 1997, Brewczynski 1999, Leynadier 2001, Corrigan 2005 oraz Kepil 2014*. W przypadku populacji dzieci, nie odnaleziono badań, porównujących zdefiniowane dla technologii wnioskowanej komparatory z interwencją placebo. W związku z tym, w analizie klinicznej wnioskodawcy, badanie, w którym uczestniczyły osoby w wieku 5-17 lat, V052 (*Wahn 2009*) – Oralair vs placebo, porównano do badań przeprowadzonych w populacji osób dorosłych (tj. *Brewczynski 1999, Corrigan 2005, Hauser 1997, Leynadier 2001 oraz Kepil 2014*). Należy podkreślić, że jest to duże ograniczenie tego porównania odnośnie możliwości wnioskowania na temat bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji pediatrycznej. Porównanie pośrednie dotyczy następujących punktów końcowych:

- dorośli: reakcje w miejscu podania, reakcje systemowe, przerwanie leczenia ogółem, zgony,
- dzieci: przerwanie leczenia ogółem.

Wyniki istotne statystycznie zostały wyróżnione czcionką **bold**.

Porównanie Oralair vs placebo

❖ Populacja dzieci

Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia wynosi 4,65 [95% CI: 2,73; 7,91], co oznacza, że szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia jest 4,65 razy większe w grupie Oralair 300 IR niż w grupie placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia.

Przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami. W grupie Oralair 300 IR u jednego pacjenta nastąpiło zaostrzenie astmy, a u drugiego zdiagnozowano chłoniak Burkitta. Miał on

objawy niedrożności przewodów nosowych jeszcze przed przyjęciem pierwszej dawki Oralair 300 IR, co zostało przyjęte przez badacza za pierwszy objaw chłoniaka Burkitta. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem.

Następujące zdarzenia niepożądane w grupie Oralair 300 IR doprowadziły do przerwania leczenia: 1 przypadek dyskomfortu w klatce piersiowej, 1 przypadek pęcherzy błony śluzowej jamy ustnej, 3 przypadki świądu jamy ustnej, 1 przypadek obrzęku jamy ustnej i 1 przypadek wymiotów. Częstość przerwania leczenia ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych była wyższa w grupie pacjentów przyjmujących Oralair 300 IR, jednak różnica nie była istotna statystycznie. W każdej z grup, po 1 pacjencie przerwało leczenie z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, różnica między grupami była nieistotna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla wybranych punktów końcowych.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji dzieci, dla wybranych punktów końcowych

Badanie	Interwencja	Liczba osób	n (%)	OR [95% CI]	RR [95% CI]	Wartość p
Zdarzenia niepożądane ogółem						
V052 (Wahn 2009)	Oralair	139	75 (54,0)	4,65	2,68	<0,05
	PLC	139	28 (20,1)	[2,73; 7,91]	[1,86; 3,86]	
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem						
V052 (Wahn 2009)	Oralair	139	17 (12,2)	2,28	-	0,06
	PLC	139	8 (5,8)	[0,95; 5,48]		
Ciężkie zdarzenia niepożądane						
V052 (Wahn 2009)	Oralair	139	2 (1,44)	0,66	-	0,65
	PLC	139	3 (2,16)*	[0,11;4,02]		
Przerwanie leczenia ogółem						
V052 (Wahn 2009)	Oralair	139	8 (5,8)	2,06	-	0,247
	PLC	139	4 (2,9)	[0,61; 7,01]		
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych						
V052 (Wahn 2009)	Oralair	139	7 (5,0)	3,63	-	0,112
	PLC	139	2 (1,4)	[0,74; 17,81]		
Przerwanie leczenia – wycofanie zgody						
V052 (Wahn 2009)	Oralair	139	1 (0,7)	1,00	-	1,00
	PLC	139	1 (0,7)	[0,06; 16,15]		

* analitycy Agencji w publikacji *Halken 2010* odnaleźli informację, że w grupie placebo wystąpiły 2 ciężkie zdarzenia niepożądane. Przyjmując takie dane, wynik pozostaje nieistotny statystycznie (p=1) i OR=1,00 95% CI: [0,14; 7,20].

Istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występowały:

- świąd jamy ustnej, OR=32,79 [7,77;138,48], oraz
- obrzęk ust, OR=42,48 [2,53;712,40].

Nieistotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występowały:

- podrażnienie gardła, OR=1,62 [0,78; 4,31], oraz
- zapalenie nosogardzieli, OR= 1,06 [0,53; 2,13].

Nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występował kaszel, OR= 0,93 [0,54; 1,59].

❖ Populacja dorosłych

Obliczony w wyniku metaanalizy danych z trzech badań iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego ogółem w pierwszym roku wynosi 1,66 (95% CI 1,26; 2,18), co oznacza, że szansa wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie Oralair 300 IR jest 1,66 razy większa niż w grupie placebo. W kolejnych latach leczenia obserwowano mniejsze częstości ich występowania, jednak utrzymywał się istotny statystycznie wynik na korzyść placebo. Szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych ogółem oraz łagodnych, umiarkowanych i poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem znajdują się na str. 74-78 w AKL Wnioskodawcy (tabela 31 oraz wykres 7, 8, 9 i 10).

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zostały przedstawione w tabeli poniżej – są to dane zaczerpnięte z badania V061 (Cox 2012). Istotnie statystycznie częściej w grupie osób przyjmujących Oralair 300IR występowały zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: ogółem, łagodne oraz umiarkowane. W przypadku poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem również wykazano, że występują one częściej w grupie Oralair 300IR niż placebo, jednakże różnice pomiędzy grupami nie są istotne statystycznie.

Przeprowadzona metaanaliza 3 badań (dane dla 1. roku leczenia) wykazała, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nieistotnie statystycznie częściej w grupie osób przyjmujących Oralair 300IR, niż w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem odnotowano w próbie klinicznej V053 (Didier 2011) (w 1. rok leczenia) i były to: ciężka lokalna

reakcja alergiczna, obrzęk naczyń ruchomych – oba zdarzenia doprowadziły do przerwania leczenia oraz biegunka, która nie spowodowała rezygnacji z leczenia. Opis wszystkich ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w opisanych badaniach znajdują się w AKL Wnioskodawcy na str. 72-74.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania ogółem wynosi 1,70 [95% CI: 1,13; 2,55] i wykazuje znamienność statystyczną ($p=0,010$) na korzyść placebo. Również obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych wykazuje istotność statystyczną ($p=0,0009$) na korzyść placebo i wynosi 9,30 [95% CI: 2,49; 34,80]. A zatem, szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie ocenianej interwencji jest 9,30 razy większa niż w grupie kontrolnej. Szczegółowy opis punktu końcowego „przerwanie leczenia”, znajduje się w AKL Wnioskodawcy na str. 69-72 (tabela 29 oraz wykres 5 i 6).

W badaniu V061 (Cox 2012) zaraportowano brak zgonów w obu grupach. W badaniach V034 (Didier 2007) i V053 (Didier 2011) nie podano informacji o zgonach.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dla wybranych punktów końcowych.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa w populacji dorosłych, dla wybranych punktów końcowych

Badanie	Interwencja	Liczba osób	n (%)	OR [95% CI]	RR [95% CI]	Wartość p	Wynik metaanalizy OR [95% CI]
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - ogółem							
V061 (Cox 2012)	Oralair	233	128 (54,9)	4,20	2,44	<0,05	-
	PLC	240	54 (22,5)	[2,82;6,25]	[1,88;3,17]		
Łagodne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem							
V061(Cox 2012)	Oralair	233	113 (48,5)	4,71	2,91	<0,05	-
	PLC	240	40 (16,7)	[3,08;7,21]	[2,13;3,98]		
Umiarkowane zdarzenia niepożądane związane z leczeniem							
V061 (Cox 2012)	Oralair	233	68 (29,2)	6,18	4,67	<0,05	-
	PLC	240	15 (6,3)	[3,41;11,20]	[2,75;7,93]		
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem							
V061 (Cox 2012)	Oralair	233	9 (3,9)	1,89	-	0,26	-
	PLC	240	5 (2,1)	[0,62;5,72]			
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
V034 (Didier 2007)	Oralair	155	1 (0,7*)	3,04	-	0,497	3,15 [0,94;10,59]
	PLC	156	0	[0,12;75,18]			
V061 (Cox 2012)	Oralair	233	2 (0,9*)	1,03	-	0,976	
	PLC	240	2 (0,8*)	[0,14;7,38]			
V053 – 1. rok (Didier 2011)	Oralair	207	7 [#] (3,4)	7,63	-	0,058	
	PLC	219	1 (0,5)	[0,93;62,56]			
V053 – 2. rok (Didier 2011)	Oralair	167	1 (0,6)	1,09	-	0,951	
	PLC	182	1 (0,5)	[0,07;17,57]			
V053 – 3. rok (Didier 2011)	Oralair	151	1 (0,7)	0,36	-	0,381	
	PLC	166	3 (1,8)	[0,04;3,52]			
Przerwanie leczenia ogółem							
V034 (Didier 2007)	Oralair	155	22 (14,2)	2,42	2,21	0,027	1,70 [1,13; 2,55]
	PLC	156	10 (6,4)	[1,10; 5,29]	[1,08;4,52]		
V061 (Cox 2012)	Oralair	233	26 (11,16)	1,65	-	0,126	
	PLC	240	17 (7,08)	[0,87; 3,12]			
V053 – 1. rok (Didier 2011)	Oralair	207	18 (8,70*)	1,30	-	0,477	
	PLC	219	15 (6,85*)	[0,63; 2,64]			
V053 – 2. rok (Didier 2011)	Oralair	167 [^]	8 (4,79)	0,87	-	0,767	
	PLC	182 [^]	10 (5,49)	[0,33; 2,25]			
V053 – 3. rok (Didier 2011)	Oralair	151 [^]	2 (1,32)	2,22	-	0,518	
	PLC	166 [^]	1 (0,60)	[0,20; 24,68]			
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych							
V034 (Didier 2007)	Oralair	155	6 (3,87)	13,61	-	0,076	9,30 [2,49; 34,80]
	PLC	156	0 (0)	[0,76;243,70]			
V061 (Cox 2012)	Oralair	233	15 (6,44)	8,19	7,73	0,006	
	PLC	240	2 (0,83)	[1,85; 36,22]	[1,79;33,41]		

*obliczono na podstawie dostępnych danych; [#]w tym 3 zdarzenia związane z leczeniem

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia, w badaniach przedstawiano dane szczegółowe (V034, Didier 2007), jedynie opisowe (V061, Cox 2012) lub jedynie opisowe i dodatkowo przedstawiające łączne wyniki dla różnych grup (tj. rozpoczęcie leczenia 2 oraz 4 miesiące przed sezonem pylenia traw - V053 (Didier 2011)).

Istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występowały:

- zdarzenia niepożądane w miejscu podania, które wystąpiły w trakcie leczenia (1. rok leczenia) OR=3,75 [95% CI: 2,50; 5,63],

- zdarzenia niepożądane w miejscu podania, które wystąpiły w trakcie leczenia (2. rok leczenia) OR=5,36 [95% CI: 3,37; 8,52],
- zdarzenia niepożądane w miejscu podania, które wystąpiły w trakcie leczenia (3. rok leczenia) OR=3,58 [95% CI: 2,22; 5,77], oraz
- świąd jamy ustnej OR=6,43 [95% CI: 2,90; 14,28], oraz
- podrażnienie gardła OR=2,42 [95% CI: 1,07; 5,50],

Nieistotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występowały (badanie V034, *Didier 2007*):

- obrzęk ust OR=15,81 [95% CI: 0,89; 279,24],
- zapalenie nosogardzieli OR=1,21 [95% CI: 0,52; 2,78],
- obrzęk języka OR=11,44 [95% CI: 0,63; 208,67],
- świąd ucha OR=5,17 [95% CI: 0,60; 44,75],
- ból głowy OR=1,06 [95% CI: 0,56; 2,02],
- świąd OR=3,06 [95% CI: 0,31; 29,74], oraz
- reakcja systemowa związana z leczeniem – nieżyt nosa OR=9,30 [95% CI: 0,50; 174,17].

W badaniu V061 (*Cox 2012*) zaraportowano, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w ciągu pierwszych dni leczenia należały: świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła oraz zapalenie j. nosowogardłowej (w ciągu pierwszych dni leczenia zaraportowano ok. 20% całości zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii).

Bezpieczeństwo po zakończeniu fazy leczenia badania klinicznego V053 (*Didier 2011*)

W publikacjach przedstawiających wyniki publikacji *Didier 2013* oraz *Didier 2015* – dotyczących 4. oraz 5. roku leczenia w badaniu V053 (*Didier 2011*) – okres bez leczenia, po 3. kolejnych sezonach podawania Oralair 300IR lub placebo. Podano wyniki dla punktów końcowych tj. utrata pacjentów ogółem (szczegóły w dokumencie *Uzupełnienia analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Oralair (...)* na str. 30) oraz zdarzenia niepożądane po zakończeniu leczenia (opisane poniżej).

W pracy *Didier 2013* w grupie Oralair 300IR oraz w grupie placebo odnotowano podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zakończeniu leczenia – odpowiednio 31,7% i 35,9%. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany było zapalenie nosogardzieli. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych zaraportowanych w 4. roku badania (m.in. uszkodzenie więzadła, złamanie kręgu lędźwiowego, przepuklina pachwinowa, mononukleoza zakaźna) nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem. Odnotowano 3 przypadki zaostrzenia astmy w grupie Oralair 300 IR i 2 w grupie PLC – żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem.

Autorzy publikacji *Didier 2015* podali informacje dotyczące bezpieczeństwa opisowo. Profil bezpieczeństwa w czasie 4. i 5. roku trwania badania (odpowiednio 1. oraz 2. rok po zakończeniu leczenia) był spójny. Nie zaraportowano przypadków nieprzewidzianych zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano przypadków schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, które zostałyby uznane jako związane z leczeniem. W czwartym roku obserwacji u pacjenta poddanego leczeniu Oralair wystąpił zespół alergii jamy ustnej, który został uznany przez prowadzących badanie za związany z leczeniem.

Porównanie pośrednie

❖ Populacja dzieci

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy, która świadczyłaby o większym bezpieczeństwie wnioskowanej technologii nad wybranymi komparatorami dla analizowanego punktu końcowego: przerwanie leczenia ogółem (OR=2,11 [95% CI: 0,51; 8,64]). Szczegóły dotyczące porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 116-117 (tabela nr 57).

❖ Populacja dorosłych

Dla żadnego z analizowanych punktów końcowych nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy, która świadczyłaby o większym bezpieczeństwie wnioskowanej technologii nad wybranymi komparatorami.

Uzyskano następujące wyniki:

- reakcje w miejscu podania (1 RCT dotyczące Oralair vs 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Phostal): OR=0,22 [95% CI: 0,01;4,58],
- reakcje systemowe (1 RCT dotyczące Oralair vs 3 RCT dotyczące wybranych komparatorów – 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Phostal, 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Allergovit oraz 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Polinex Rye): OR=2,84 [95% CI: 0,12;67,98],

- przerwanie leczenia ogółem (3 RCT dotyczące Oralair vs 5 RCT dotyczących wybranych komparatorów – 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Phostal, 1 RCT dotyczące produktu leczniczego Purethal oraz 3 RCT dotyczące produktu leczniczego Allergovit): OR=1,73 [95%CI: 0,77;3,91],
- zgony (w żadnym z włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy badań, zarówno dla produktu Oralair, jak i zdefiniowanych komparatorów, nie stwierdzono wystąpienia zgonów).

Szczegóły dotyczące porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa znajdują się w dokumencie *Uzupełnienia analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Oralair (...)* wnioskodawcy na str. 21-23 (tabele: 9-11).

3.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktu leczniczego Oralair, pacjenci podczas leczenia tym produktem są narażeni na działanie alergenów, które mogą wywoływać reakcje w miejscu podania (świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła) i (lub) ogólnoustrojowe objawy alergii (ciężkie zaburzenia krtańowo-gardłowe, reakcje anafilaktyczne). Należy poinformować pacjentów o powiązanych objawach i konieczności zastosowania natychmiastowej pomocy medycznej i przerwania leczenia w przypadku ich wystąpienia.

W ChPL produktu leczniczego Oralair podano również wyniki analizy bezpieczeństwa z badań klinicznych z udziałem 1038 osób dorosłych i 154 pacjentów pediatrycznych, z zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek powiązanych z alergią na pyłki traw. Działaniami niepożądanymi, występującymi:

- bardzo często ($\geq 1/10$) były: ból głowy, podrażnienie gardła, świąd w jamie ustnej,
- często ($\geq 1/100$ oraz $< 1/10$), były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, nieżyt nosa, świąd oka, zapalenie spojówek, nadmierne łzawienie, świąd ucha, astma, alergiczny nieżyt nosa (przekrwienie błony śluzowej nosa, kichanie, wodnisty wyciek z nosa, dyskomfort w nosie), kaszel, ból jamy ustnej i gardła, obrzęk gardła, zapalenie zatok, duszność, dysfonia, suchość w gardle, pęcherze jamy ustnej i gardła, dolegliwości jamy ustnej i gardła, ból brzucha, biegunka, wymioty, obrzęk jamy ustnej, świąd języka, obrzęk warg, parestezje jamy ustnej, niestrawność, obrzęk języka, niedoczulica jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, świąd warg, uczucie dyskomfortu w jamie ustnej, nudności, ból języka, suchość w ustach, zaburzenia połykania, pokrzywka, świąd, atopowe zapalenie skóry oraz dyskomfort w klatce piersiowej,
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) były: opryszczka jamy ustnej, zapalenie ucha, limfodenopatia, nadwrażliwość, zespół alergii jamy ustnej, depresja, zaburzenia smaku, senność, zawroty głowy, zaczerwienienie oczu, obrzęk oczu, suchość oczu, dyskomfort w uchu, niedoczulica w okolicy gardła, uczucie ucisku w gardle, świszczący oddech, obrzęk krtani, ból jamy ustnej, zapalenie dziąseł, zapalenie czerwieni warg, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie języka, powiększenie gruczołów ślinowych, refluks żołądkowo-przełykowy, choroba języka, nadmierne wydzielanie śliny, owrzodzenie jamy ustnej, ból w przełyku, obrzęk podniebienia, zaburzenia jamy ustnej, bolesne połykanie, odbijania, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, trądzik, uczucie guzków w gardle, osłabienie, objawy grypopodobne oraz zadrapania,
- rzadko ($\geq 10\ 000$, $< 1/1\ 000$) były: niepokój, nagłe zaczerwienienie twarzy, obrzęk twarzy oraz zwiększenie liczby eozynofili.

W ChPL Oralair, ogółem, profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży jest podobny jak u osób dorosłych. Następujące działania niepożądane, zgłaszano ze zwiększoną częstością występowania w populacji pediatrycznej: bardzo często - kaszel, zapalenie nosa i gardła, obrzęk jamy ustnej oraz często – zespół alergii jamy ustnej, zapalenie czerwieni warg, zapalenie języka, uczucie występowania guzka w gardle, uczucie dyskomfortu w uchu. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi w populacji pediatrycznej, były: zapalenie migdałków, zapalenie oskrzeli oraz ból w klatce piersiowej.

Wg informacji zawartej w ChPL Oralair, po wprowadzeniu do obrotu u dorosłych, młodzieży i dzieci zgłaszano następujące działania niepożądane: zaostrzenie astmy, ogólnoustrojowa reakcja. Częstość występowania tych działań w trakcie terapii produktem leczniczym Oralair jest nieznana.

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Oralair oraz weryfikacji danych umieszczonych w analizie klinicznej wnioskodawcy, przeprowadzono przeszukanie kontrolne dnia 30.06.2015 r. na następujących stronach internetowych:

- EMA,
- FDA,
- URPL.

Nie odnaleziono innych komunikatów bezpieczeństwa niż te uwzględnione w analizach Wnioskodawcy.

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa w swojej AKL wnioskodawca opisał dodatkowo:

- podsumowanie raportów PSUR ang. (*Periodic Safety Update Report*) dotyczących bezpieczeństwa stosowania Oralair, reprezentujące dane do 08.08.2014 r. (szczegóły znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 139-141),
- przegląd *Didier 2015b*, który opisuje dane dotyczące produktu leczniczego Oralair (pochodzące z badań klinicznych, po rejestracyjnych badaniach bezpieczeństwa oraz ponad 6-letniego doświadczenia na rynku):
 - w badaniach klinicznych (łącznie: 1514 os. leczonych produktem leczniczym Oralair) nie odnotowano przypadku zgonu, przyjęć na oddział intensywnej terapii medycznej, reakcji anafilaktycznych (opisanych jako: anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny), czy też konieczności podania epinefryny. Odnotowano natomiast dwa przypadki ciężkich reakcji miejscowych, tj. obrzęk naczynioruchowy oraz nadwrażliwość,
 - w badaniach po rejestracyjnych (łącznie 1728 osób) nie odnotowano konieczności podania epinefryny, anafilaksji, czy też ciężkich reakcji gardłowo-krtaniowych,
 - w okresie 6 lat od wprowadzenia produktu leczniczego Oralair do obrotu (2008-08.2014) leczono 170 785 osób (w tym 55 056 pacjentów poniżej 18 r.ż.) odnotowano:
 - ✓19 przypadków poważnych reakcji gardłowo-krtaniowych (10 z nich miało miejsce po 1. dawce, w tym w 7 przypadkach w pierwszych 30. minutach od przyjęcia leku), z których 2 wymagały podania adrenaliny, oraz
 - ✓12 przypadków poważnych reakcji alergicznych (uznanych przez lekarza jako prawdopodobnie związanych z leczeniem) – 8 z nich wystąpiło w ciągu pierwszych 30. minut od podania 1. dawki Oralair, a 4 z nich od tygodnia do kilku miesięcy od przyjęcia 1. dawki; dwie osoby wymagały podania epinefryny. Nie odnotowano wstrząsu anafilaktycznego (szczegóły znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 141-149),
- publikację z badania obserwacyjnego PASS (ang. *Post-marketing Authorization Safety Studies*), *Eberle 2014*, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Oralair u dzieci i młodzieży z sezonowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw. W badaniu uczestniczyło łącznie 829 osób, w tym, dane na temat bezpieczeństwa podano dla 796 osób – w przypadku 33 pacjentów nie posiadano odpowiedniej dokumentacji). Zawarto w nim informacje, że wśród badanych wystąpiło 6 poważnych zdarzeń niepożądanych (szczegóły znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 149-153), oraz
- porównanie bezpieczeństwa Oralair vs podskórna immunoterapia alergenowa na podstawie danych post-marketingowych. W opinii analityków AOTMiT ograniczeniem tego porównania jest to, że odnosi się ono do badań dotyczących podskórnej immunoterapii zawierającej różne alergeny, m.in. pyłki traw, ale również kurz domowy, sierść zwierząt, pyłki drzew (szczegóły znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 154-156).

4. Ocena analizy ekonomicznej

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

4.1. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej według wnioskodawcy było przeprowadzenie 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 skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.

W ramach analizy ekonomicznej wykonano analizę minimalizacji kosztów, a porównywane interwencje stanowiły podjęzykowa immunoterapia (SLIT) produktem Oralair oraz podskórna immunoterapia (SCIT) prowadzona z użyciem refundowanych produktów dostępnych na rynku polskim.

Analizę przeprowadzono w 9-letnim horyzoncie czasu w perspektywie 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).

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, iż immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest droższa od refundowanej ze środków publicznych immunoterapii podskórnej.

4.2. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania leku Oralair w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa w bazach Medline (via PubMed), Embase (nie podano wykorzystanego interfejsu), The Cochrane Library i CRD w dniach 19-20 lutego 2015 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 analizy ekonomiczne: *Westerhout 2012*, *Verheggen 2015*, *Ruggeri 2013* i *Dranitsaris 2014*. Jedna z nich (*Ruggeri 2013*) porównywała koszt swoistej immunoterapii podjęzykowej z placebo, stąd nie dotyczyła rozpatrywanego problemu decyzyjnego i nie przedstawiono jej w AWA.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie pełnych tekstów analiz ekonomicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego, opublikowanych w języku polskim i angielskim w dniach 8 - 9 lipca 2015 r. na stronach agencji HTA (NICE, SMC, HAS, CADTH, PBAC), w bazach Embase (via Ovid), Medline (via Pubmed), The Cochrane Library i CRD. W wyniku wyszukiwania własnego Agencji, nie odnaleziono innych niż wnioskodawca analiz ekonomicznych, które dotyczyły rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odnaleziono natomiast dwie rekomendacje refundacyjne (CADTH 2013, HAS 2012 - obie zostały opisane w niniejszym raporcie w rozdz. 9.2. *Rekomendacje refundacyjne*), które w częściach odnoszących się do efektywności-kosztowej dotyczyły rozpatrywanego problemu.

Tabela 19. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p><i>Westerhout 2012</i></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Stallergenes GmbH</p>	Niemcy	<ul style="list-style-type: none"> ▪Oralair, ▪Grazax (SLIT), ▪A k Depot SQ (SCIT), ▪leczenie objawowe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza użyteczności kosztów. ▪ Perspektywa wspólna płatnika prywatnego i płatnika publicznego ▪ 9-letni horyzont czasu 	<p>Koszt inkrementalny:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oralair vs Grazax: -142 € 2. Oralair vs Alk Depot SQ: -54 € 3. Oralair vs Leczenie objawowe: 1 356 € <p>Różnica QALY:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oralair vs Grazax: 0,015 2. Oralair vs Alk Depot SQ: 0,027 3. Oralair vs Leczenie objawowe: 0,092 <p>ICER [€/QALY]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oralair vs: Grazax: dominujący 2. Oralair vs: Alk Depot SQ: dominujący 3. Oralair vs Leczenie objawowe: 14 728 €/QALY <p>Zgodnie z wynkami analizy terapia produktem Oralair jest dominująca w porównaniu do produktu Grazax i produktu Alk Depot SQ oraz kosztowo-efektywna wobec leczenia objawowego.</p>

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Verheggen 2015 <u>Źródła finansowania:</u> Stallergenes GmbH	Niemcy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair, ▪ „mieszanka alergenów” podawanych podskórnymi: Allergovit, Depiquick, Pollinex, Quattro oraz Purethal, ▪ leczenie objawowe 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Analiza użyteczności kosztów. ▪ Perspektywa wspólna płatnika prywatnego i płatnika publicznego ▪ 9-letni horyzont czasu 	<p>Koszt inkrementalny:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oralair vs „mieszanka alergenów”: 458 € 2. Oralair vs leczenie objawowe: 1 385 € <p>Różnica QALY:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oralair vs „mieszanka alergenów”: 0,036 2. Oralair vs leczenie objawowe: 0,081 <p>ICER [€/QALY]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oralair vs „mieszanka alergenów”: 12 593 € 2. Oralair vs leczenie objawowe: 17 007 € <p>Na podstawie otrzymanych wyników Oralair jest terapią kosztowo-efektywną w porównaniu do „mieszanki alergenów” oraz do leczenia objawowego.</p>
Dranitsaris 2014 <u>Źródła finansowania:</u> Paladin Labs Inc.	Kanada	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oralair, ▪ Grazax (SLIT), ▪ immunoterapia swoista podskórna (SCIT) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd literatury oraz meta- analiza badań randomizowanych, analiza pośrednia przedstawionych interwencji, analiza kosztów ▪ Perspektywa społeczna ▪ 3-letni horyzont czasu 	<p>Zestawienie kosztów całkowitych w pierwszym roku leczenia:</p> <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 \$ <p>Zestawienie kosztów całkowitych w drugim i trzecim roku leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Oralair vs SCIT (całoroczna terapia): 1 983,84 \$ vs 2 852 \$ 2. Oralair vs SCIT (sezonowa terapia): 1983,84 \$ vs 3 867 \$ 3. Oralair vs Grazax: 1 983,84 \$ vs 4 327 \$

4.3. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„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 skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw”.

Technika analityczna

Analiza kosztów-konsekwencji oraz analiza minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

- „podjęzykowa immunoterapia swoista (SLIT) produktem Oralair z wykorzystaniem opakowań stosowanych w leczeniu początkowym (...) oraz w leczeniu podtrzymującym (...)”,
- „podskórna immunoterapia swoista (SCIT) prowadzona z użyciem refundowanych produktów dostępnych na rynku polskim”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono w perspektywie 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). Dodatkowo w jednym z wariantów analizy wrażliwości zaprezentowano koszty z perspektywy społecznej, uwzględniającej koszty utraconej produktywności.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 9-letnim horyzoncie czasu.

Uwagi analityków Agencji do horyzontu czasowego analizy przedstawiono w rozdz. 4.5. Ocena modelu wnioskodawcy.

Dyskontowanie

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

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

Koszty

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 doustne leki antyhistaminowe),
- 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 m.in. testy diagnostyczne) oraz związanych z przyjmowaniem immunoterapii alergenowej;
- koszty leczenia astmy (dla modelu z populacją dzieci).

Model

Przekazany model farmakoekonomiczny jest modelem Markowa zaprojektowanym w skrócie MsExcel, stworzonym za granicą (dla warunków belgijskich) i dostosowanym do warunków polskich. Długość cyklu w modelu wynosi 1 rok, uwzględniono korektę połowy cyklu. Długość cyklu w modelu wynika z corocznego występowania sezonu pylenia traw.

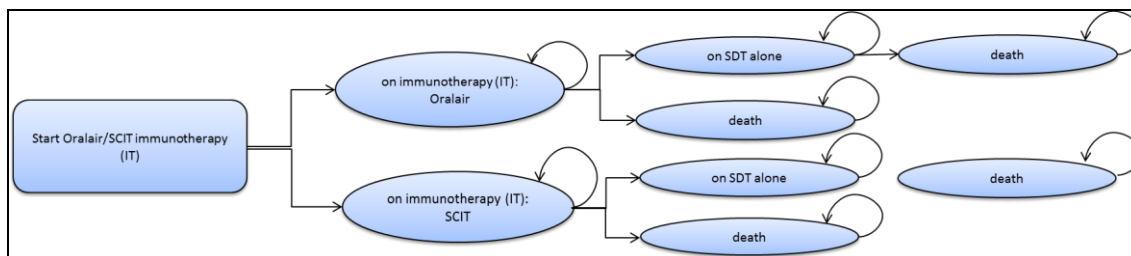
Wnioskodawca przedstawił osobne modele dla populacji dzieci oraz dorosłych.

Stany zdrowia uwzględnione w modelu dla osób dorosłych to: immunoterapia lekiem Oralair lub SCIT, leczenie wyłącznie objawowe, zgon. Stany zdrowia uwzględnione w modelu dla dzieci to: immunoterapia lekiem Oralair lub SCIT (z lub bez współistniejącej astmy), leczenie wyłącznie objawowe (z lub bez współistniejącej astmy), zgon.

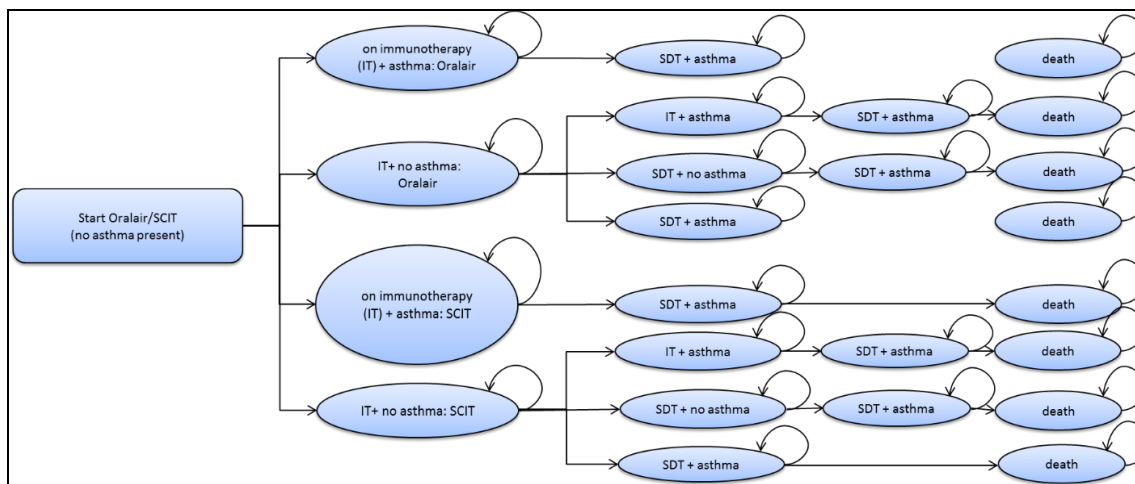
Różnice w konstrukcji modeli dla osób dorosłych i dzieci wynikają z założenia wnioskodawcy przyjętego na podstawie badania *Moller 2002*: „zidentyfikowano dowody kliniczne wskazujące, że otrzymywanie immunoterapii przez dzieci ma wpływ na zapobieganie rozwojowi astmy przewlekłej. (...) Dla populacji dorosłych brak jest wystarczająco rzetelnych dowodów na prewencyjny efekt immunoterapii w stosunku do astmy i dlatego w modelu dla tej kohorty stany zdrowia a astmą nie zostały uwzględnione”. Uwagi analityków Agencji do konstrukcji modelu przedstawiono w rozdz. 4.5. *Ocena modelu wnioskodawcy*.

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe i wielokierunkowe analizy wrażliwości. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości badano wpływ na wynik analizy zmian takich parametrów jak: zmiana odsetków dyskontynuacji, zmiana kosztu SCIT (uwzględnienie kosztu każdego pojedynczego refundowanego komparatora), uwzględnienie kosztów utraconej produktywności, zmiana częstości wizyt ambulatoryjnych w grupie leczonych Oralair, zmiana wyceny punktowej wizyty ambulatoryjnej w leczeniu objawowym, zmiana średniej liczby wizyt ambulatoryjnych na rok w leczeniu objawowym, zmiana stóp dyskontowych.

Poniżej zamieszczono schematy modeli.



Ryc. 1 Schemat modelu wnioskodawcy – osoby dorosłe



Ryc. 2 Schemat modelu wnioskodawcy – dzieci

Tabela 20. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy w analizie podstawowej

Parametr		Wartość	Źródło
Średni wiek	dzieci	10,5	średnia z <i>Wahn 2009</i>
	dorośli	32,9	średnia z <i>Didier 2007, Cox 2012, Brewczyński 1999, Corrigan 2005, Didier 2011</i>
Odsetek mężczyzn	dzieci	65,6%	średnia z <i>Wahn 2009</i>
	dorośli	55,6%	średnia z <i>Didier 2007, Cox 2012, Brewczyński 1999, Corrigan 2005, Didier 2011</i>
Długość sezonu pylenia traw w Polsce		60 dni	<i>Rapiejko 2003, Rapiejko 2007, Rapiejko 2014, AKL</i>
Odsetki pacjentów kontynuujących terapię	1 rok	100%	Założenie o możliwości przerwania leczenia dopiero po upływie 1 roku
	2 rok	SLIT: 71% SCIT: 55%	<i>Siebert 2011</i>
	3 rok	SLIT: 51% SCIT: 34%	
Roczne ryzyko wystąpienia astmy		Leczenie objawowe: 0,059 Immunoterapia: 0,028	<i>Jacobsen 2007</i> , obliczenia wnioskodawcy
Dane kosztowe			
Koszt opakowania leku Oralair 100&300 IR [zł]		Perspektywa NFZ: ██████ Perspektywa wspólna: ██████	Wniosek refundacyjny
Koszt opakowania leku Oralair 300 IR [zł]		Perspektywa NFZ: ██████ Perspektywa wspólna: ██████	
Roczny koszt terapii lekiem Oralair [zł] (pierwszy rok i kolejne lata)		Perspektywa NFZ: ██████ Perspektywa wspólna: ██████	Obliczenia wnioskodawcy
Roczny koszt szczepionek do SCIT [zł] – 1 rok		Perspektywa NFZ: 471,09 Perspektywa wspólna: 724,35	Obliczenia wnioskodawcy
Roczny koszt szczepionek do SCIT [zł] – kolejne lata		Perspektywa NFZ: 521,70 Perspektywa wspólna: 675,56	
Roczne koszty leczenia objawowego [zł]	Kortykosteroidy donosowe	<u>Perspektywa NFZ</u> SLIT: 2,55 SCIT: 3,24 Terapia objawowa: 3,33	Obliczenia wnioskodawcy
	Leki antyhistaminowe	<u>Perspektywa NFZ</u> SLIT: 7,33 SCIT: 8,34 Terapia objawowa: 8,34	
		<u>Perspektywa wspólna</u> SLIT: 13,40 SCIT: 18,32 Terapia objawowa: 26,61	
Roczne koszty wizyt ambulatoryjnych [zł] Perspektywa NFZ		Lata 1-3 SLIT: 170,26 dzieci; 167,46 dorośli Rok 1 SCIT: 767,97 dzieci; 755,36 dorośli Lata 2-3 SCIT: 478,17 dzieci; 470,32 dorośli Po zakończeniu AIT: 27,17 dzieci; 26,72 dorośli Leczenie objawowe: 175,16 dzieci; 164,54 dorośli	Obliczenia wnioskodawcy
Roczny koszt leczenia astmy [zł]		Perspektywa NFZ: 1 190,41 Perspektywa wspólna: 1 280,47	Obliczenia wnioskodawcy

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Ograniczeniem analizy jest w tym przypadku jakość badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii komparatorom – SCIT. W badaniu *Corrigan 2005* liczba pacjentów leczonych produktem Allergovit wynosi 77, zaś w badaniu *Brewczyński 1999* liczba pacjentów leczonych produktem Purethal wynosi 10. Niewielkie liczebnie próby kliniczne mogą prowadzić do niedoszacowania uzyskanych efektów. Praca *Brewczyński 1999* 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 *Brewczyński 1999* oraz *Corrigan 2005* 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 (...) 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, w którym, w okresie 10 lat, obserwacją zostało objętych 117 dzieci. Jednak w badaniu PAT 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”.

4.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Pacjenci w modelu zostali scharakteryzowani w zakresie wieku i rozkładu płci.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W ramach analizy podstawowej przeprowadzono porównanie z produktami Allergovit i Purethal. Dodatkowo model uwzględniał możliwość porównania z każdym z refundowanych produktów leczniczych do SCIT z osobna.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Wykonano analizę minimalizacji kosztów.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Przyjęte perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywa wspólna są zgodne z § 5. ust. 10 pkt 1 i § 5. ust. 10 pkt 2 Rozporządzenia MZ ws. wymagań minimalnych.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Dodatkowo w jednym z wariantów analizy wrażliwości zaprezentowano koszty z perspektywy społecznej, uwzględniającej koszty utraconej produktywności.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Przeprowadzone porównanie pośrednie terapii SLIT i SCIT nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Patrz komentarz pod tabelą.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony dla spełnienia wymogów § 5. ust.6 pkt 3 Rozporządzenia MZ ws. wymagań minimalnych.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Tak, ostatecznie wykorzystano wartości użyteczności zaczerpnięte z adaptowanego modelu. Należy podkreślić, że przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony dla spełnienia wymogów § 5. ust.6 pkt 3 Rozporządzenia MZ ws.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		wymagań minimalnych.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?***	TAK	Patrz rozdz. 4.5. Ocena modelu wnioskodawcy

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)
** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)
„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację.

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono w 9-letnim horyzoncie czasu, uzasadniając to następująco: „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. Obserwacje te zostały potwierdzone również przez ekspertów uczestniczących w procesie tworzenia modelu”.

Komentarz analityków Agencji: Należy zauważyć, że żadne z badań, na które powołuje się wnioskodawca uzasadniając przyjęcie 9-letniego horyzontu czasu, nie dotyczy leku Oralair, tylko innych produktów stosowanych zarówno w immunoterapii podjęzykowej jak i podskórnej.

9-letni horyzont czasowy wykorzystano natomiast w innych analizach ekonomicznych odnalezionych przez analityków Agencji dotyczących podskórnej i podjęzykowej immunoterapii (w tym Oralair) w ANN: *Verheggen 2015, Dranitsaris 2014, Najib 2014, Ronaldson 2014, Valero 2014 (1) i Valero 2014 (2), Westerhout 2012, Bachert 2008, Nasser 2008, Canonica 2007*, jednak żadna z nich nie była analizą minimalizacji kosztów. Jedynie w analizie *Dranitsaris 2014* dokonano porównania kosztów w 3-letnim horyzoncie czasu.

Inne niż 9-letnie horyzonty czasu wykorzystano w analizach:

- *Beriot-Mathiot 2007* - 15 lat (3 lata terapii+12 lat utrzymywania się efektu),
- *Meadows 2013* - 6 letni (3 lata leczenia+3 lata utrzymywania się efektu),
- *Ruggeri 2013* i *Berto 2008* (1 rok przed rozpoczęciem SLIT i 3 lata leczenia SLIT) – 4 lata.

Należy także zauważyć, że po zakończeniu 3-letniego leczenia założono stałą, utrzymującą się w czasie trwałość efektów leczenia w zakresie zużycia leków stosowanych w leczeniu objawowym przez 6 lat, co obciążone jest niepewnością.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy nie badano wpływu na wyniki przyjęcia krótszego horyzontu czasu.

Ponadto ekstrapolacja wyników badań o krótszym czasie obserwacji niż założony horyzont czasu w modelu zawsze obciążona jest niepewnością.

4.5. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził:

- walidację wewnętrzną modelu, która polegała na wprowadzeniu wartości zerowych i skrajnych i testowaniu powtarzalności wyników przy wielokrotnie wprowadzanych tych samych danych do modelu,
- walidację konwergencji, polegającej na porównaniu wyników modelowania z wynikami innych analiz ekonomicznych.

Agencja przeprowadziła walidację wewnętrzną modelu, poprzez

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Wyniki walidacji przeprowadzonej przez analityków Agencji znajdują się poniżej.

Struktura modelu

Struktura modelu dla osób dorosłych jest inna niż u dzieci. Przyjęte różnice w konstrukcji modeli dla osób dorosłych i dzieci wynikają z założenia wnioskodawcy na podstawie badania *Moller 2002*: „zidentyfikowano dowody kliniczne wskazujące, że otrzymywanie immunoterapii przez dzieci ma wpływ na zapobieganie rozwojowi astmy przewlekłej. (...) Dla populacji dorosłych brak jest wystarczająco rzetelnych dowodów na przewencyjny efekt immunoterapii w stosunku do astmy i dlatego w modelu dla tej kohorty stany zdrowia z astmą nie zostały uwzględnione.”

Należy zauważyć, że badanie, na które powołuje się wnioskodawca uzasadniając inną strukturę modelu, nie dotyczyło produktu Oralair, lecz produktów stosowanych w SCIT (wnioskodawca także wskazuje na to ograniczenie), w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne Agencji w ramach analizy wrażliwości, w których założono jednakową konstrukcję modelu dla dzieci jak dla dorosłych (wyniki oszacowań przedstawiono w rozdziale 4.6.4. *Obliczenia własne Agencji*).

Jednakże należy nadmienić, iż w innych analizach ekonomicznych dotyczących leku Oralair - w publikacjach *Valero 2014 (2)* i *Westerhout 2012* - przyjęto inne podejście, zakładające zbliżoną konstrukcję modelu dla osób dorosłych jak w modelu wnioskodawcy dla dzieci, tj. przyjmując, że immunoterapia zapobiega rozwojowi astmy u osób dorosłych, uzasadniając to danymi pochodzącymi z dwóch badań prospektywnych *Bousquet 2008* i *Shaaban 2008*¹. Ze względu na odmienne podejście do konstrukcji modelu dla osób dorosłych i dla dzieci w różnych publikacjach, wybór odpowiedniej konstrukcji modelu nie jest jednoznaczny. W opinii analityków Agencji różna struktura modelu powinna być zatem parametrem testowanym w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji do przyjętych założeń:

- Wnioskodawca założył, że immunoterapia lekiem Oralair indukuje niższe koszty leczenia objawowego niż terapia szczepionkami podskórnymi (założenie to oparto na opinii ekspertów wnioskodawcy). Należy zauważyć, że w ramach analizy klinicznej nie wykazano istotnej statystycznie przewagi terapii lekiem Oralair nad terapią SCIT w zakresie zużycia leków stosowanych doraźnie w populacji dzieci i dorosłych, zatem założenie takie nie jest spójne z wynikami porównania pośredniego SLIT i SCIT przedstawionego w ramach analizy klinicznej. W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w których zrównano odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki w terapii doraźnej/objawowej w ramieniu SLIT oraz SCIT (wyniki obliczeń przedstawiono w rozdz. 4.6.4. *Obliczenia własne Agencji*).
- W opinii analityków Agencji, wnioskodawca założył także zbyt niskie zużycie leków antyhistaminowych (przyjęto, że pacjent zużywa jedno opakowanie na sezon pylenia traw, zawierające co najmniej 30 dawek dziennych). Wydaje się, że pacjenci, którzy otrzymują immunoterapię alergenową zużywają znacznie więcej leków antyhistaminowych, ze względu na długość sezonu pylenia traw w Polsce (ponad 2 miesiące – *Rapiejko 2014*), a także ze względu na fakt, że pacjenci mogą otrzymywać te leki także podczas odczulania, przed sezonem pylenia. Ze względu jednak na fakt, że w ramach obliczeń własnych Agencji zrównano odsetki pacjentów stosujących poszczególne leki w terapii doraźnej/objawowej w ramieniu SLIT oraz SCIT, parametr ten nie wpływa na wynik analizy.
- Należy zauważyć, że mniejsze zużycie leków stosowanych w leczeniu objawowym w trakcie terapii AIT w modelu jest generowane od razu, od momentu rozpoczęcia tej terapii, nie zaś po jej ukończeniu. Większość włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy badań dla SCIT i SLIT miało okres obserwacji około roku, zatem wydaje się, że dopiero po upływie tego czasu można spodziewać się mniejszego zużycia leków stosowanych doraźnie/objawowo w porównaniu z wyłącznie terapią objawową. W ramach obliczeń własnych Agencji przedstawiono wariant, w którym mniejsze zużycie leków stosowanych objawowo jest generowane dopiero po okresie 1 roku (wyniki obliczeń przedstawiono w rozdz. 4.6.4. *Obliczenia własne Agencji*).
- Wnioskodawca założył możliwość dyskontynuacji leczenia SLIT i SCIT na podstawie badania *Sieber 2011* (badanie retrospektywne kohortowe dotyczące odnowienia w toku terapii przynajmniej jednej recepty na szczepionkę podjęzykową lub podskórną w kolejnych latach immunoterapii). W wyniku tego większy odsetek osób zaprzestaje leczenia w ramieniu SCIT niż w SLIT. Należy podkreślić ograniczenia tego badania, m.in.:
 - populacja nim objęta może nie być reprezentatywna dla populacji Polski (dane w publikacji dotyczą populacji niemieckiej), w związku z czym rzeczywisty odsetek osób kontynuujących terapię w warunkach polskich może być inny,
 - wśród osób kontynuujących terapię SLIT żadna nie kontynuowała jej przy pomocy leku Oralair, a jedynie innych leków do immunoterapii podjęzykowej, stąd nie jest pewne, jaki będzie rzeczywisty odsetek pacjentów kontynuujących immunoterapię przy użyciu leku Oralair,
 - nieznana jest wcześniejsza historia leczenia populacji uczestniczącej w tym badaniu, stąd istnieje prawdopodobieństwo, że część osób otrzymywała immunoterapię już przed włączeniem do badania, co nie zostało w nim uwzględnione,
 - kontynuowanie terapii zostało zdefiniowane jako wykupienie min. jednej recepty w okresie *follow-up*, natomiast ze względu na różne schematy leczenia, wykupywanie recept może różnić się w zależności od np. terapii całorocznej lub sezonowej,
 - nieznane są powody zaprzestania wykupywania recept.W związku z powyżej opisanymi niepewnościami dotyczącymi założonych odsetków dyskontynuacji, w ramach obliczeń własnych Agencji zaprezentowano wariant, w którym zrównano odsetki

¹ „A large prospective study presented evidence for an increased risk of asthma in **adults** with AR” [allergic rhinitis – dop. Agencja].

dyskontynuacji w ramieniu SCIT jak i w ramieniu SLIT (wyniki obliczeń przedstawiono w rozdz. 4.6.4. *Obliczenia własne Agencji*).

- W ramach analizy podstawowej koszty terapii lekiem Oralair porównano z kosztami terapii jedynie dwóch spośród 7 leków refundowanych w ramach immunoterapii podskórnej (tj. lekami Allergovit i Purethal). Oba leki mają największy udział w rynku zarówno wśród terapii podstawowej jak i podtrzymującej. Przyjęte założenie nie odzwierciedla jednak w pełni struktury rynku, gdyż nie uwzględniono innych szczepionek podskórnych o mniejszych udziałach w rynku.
Model uwzględniał natomiast możliwość porównania z każdym z refundowanych produktów leczniczych do SCIT z osobna, stąd w ramach obliczeń własnych Agencji zaprezentowano wyniki tego porównania. Przedstawione oszacowanie nie uwzględniają udziałów w rynku poszczególnych szczepionek (patrz rozdz. 4.6.4. *Obliczenia własne Agencji*).
- W analizie podstawowej założono, że ilość zużytych opakowań produktu Oralair w czasie roku wyniesie 6 (jedno opakowanie do leczenia podstawowego i 5 opakowań do leczenia podtrzymującego). Zgodnie z ChPL Oralair „Leczenie powinno być rozpoczęte około 4 miesiące przed spodziewanym początkiem sezonu pylenia i powinno być kontynuowane do zakończenia sezonu pylenia”. Ze względu na ilość tabletek w opakowaniu 300 IR (30 szt.) i różną długość sezonu pylenia traw wiechlinowatych w zależności od np. regionu Polski (wg *Rapiejko 2014* dla Warszawy – 64 dni – od 21 maja do 23 lipca), zasadne wydaje się przetestowanie w ramach analizy wrażliwości zużycia większej liczby opakowań niż założona w ramach analizy podstawowej – np. 7. Wnioskodawca nie testuje jednak takiej możliwości. Według oszacowań analityków Agencji, przy użyciu modelu wnioskodawcy, zużycie 7 zamiast 6 opakowań leku w ciągu roku powoduje zwiększenie różnicy kosztów pomiędzy lekiem Oralair a SCIT na niekorzyść wnioskowanej interwencji (różnica kosztów SLIT vs SCIT w populacji dorosłych względem analizy podstawowej analizy ekonomicznej z perspektywy NFZ rośnie o 738,73 zł, z perspektywy wspólnej o 744,79 zł, zaś w populacji dzieci z perspektywy NFZ różnica kosztów rośnie o 740,40 zł, z perspektywy wspólnej o 746,47 zł).
- Wnioskodawca przyjął założenie, że leczenie podtrzymujące w immunoterapii podskórnej polega na przyjmowaniu maksymalnej dobrze tolerowanej dawki raz w miesiącu. W opinii analityków Agencji wydaje się, że przyjęte założenie nie jest konserwatywne i może zwiększać koszty w ramieniu komparatorów. Ze względu jednak na brak danych dotyczących realnego zużycia szczepionek, należy podkreślić niepewność założenia wnioskodawcy. Ponadto wnioskodawca przyjął szereg innych założeń odnoszących się do dawkowania produktów SCIT, dotyczących np. redukcji o 50% przyjmowanej dawki w leczeniu szczepionkami podskórnymi w sezonie pylenia traw. Ponadto należy podkreślić, że większość przyjętych założeń dotyczących dawkowania produktów SCIT nie jest poparta przez wnioskodawcę żadnymi dowodami, w związku z czym trzeba podkreślić ponownie jego niepewność.
- W analizie podstawowej założono, że wybrane komparatory (produkty Allergovit i Purethal) są przyjmowane przez pacjentów w schemacie całorocznym. W ramach analizy wrażliwości nie testowano innych, krótszych czasów terapii SCIT (np. wg ChPL produkt Purethal prócz schematu całorocznego może być stosowany w ramach leczenia skróconego i przedsezonowego). Ponadto z rekomendacji refundacyjnej *CADTH 2013* dla leku Oralair wynika, iż porównanie terapii SLIT i SCIT w Kanadzie przeprowadzono zarówno przy uwzględnieniu schematów stosowania całorocznych jak i sezonowych (w analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględniono takiego wariantu).
- Wnioskodawca założył w ramach analizy podstawowej, że kolejne opakowania leku Oralair przepisywane są w ramach wizyt, które odbywają się co dwa miesiące. Prowadzi to do wygenerowania znacznej różnicy w liczbie wizyt ambulatoryjnych pomiędzy terapią SLIT i SCIT (np. 1 rok: 3,5 wizyt SLIT vs 20 wizyt SCIT, rok 2 i 3 terapii: 12 wizyt SCIT vs 3,5 wizyty SLIT), a co za tym idzie - różnicy w rocznych kosztach wizyt ambulatoryjnych w terapii SLIT i SCIT. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano wariant z liczbą wizyt ambulatoryjnych w trakcie terapii SLIT 1/miesiąc. Wariant ten wskazał na wzrost różnicy kosztów na niekorzyść leku Oralair, względem analizy podstawowej. Należy podkreślić niepewność tego parametru (tj. liczby wizyt), która wynika z braku ściśle określonego dawkowania szczepionek podskórnych. Ponadto wydaje się, że liczba wizyt ambulatoryjnych związanych z podaniem leku podskórnie powinna odpowiadać w przybliżeniu liczbie dawek szczepionki podskórnej. W analizie wnioskodawcy przyjęto znacznie większe wartości niż wynika to z dawkowania większości szczepionek podskórnych (założono 20 wizyt na rok w pierwszym roku i 12 wizyt na rok w latach kolejnych), zaś zgodnie z wartościami przyjętymi w modelu, liczba wizyt związanych z podaniem leku waha się od 13,5 dla produktu Allergovit w pierwszym roku do ok. 11 wizyt na rok w drugim roku dla pozostałych szczepionek. W ramach obliczeń własnych Agencji sprawdzono, jak wpływa na wynik analizy przyjęcie liczby wizyt terapii podskórnej odpowiadającej liczbie iniekcji dla poszczególnych komparatorów z osobna, przy czym wartości te pobrano z modelu wnioskodawcy (patrz rozdz. 4.6.4. *Obliczenia własne Agencji*).
- Wnioskodawca nie złożył propozycji umowy podziału ryzyka ale w ramach przedłożonych analiz zadeklarował gotowość jej zawarcia (analiza ekonomiczna na str. 18 oraz analiza wpływu na budżet str.

32). Deklaracja wnioskodawcy wydaje się zasadna ze względu na to, iż wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy we wszystkich przedstawionych wariantach wskazują, że terapia lekiem Oralair jest droższa niż terapia dostępnymi refundowanymi ze środków publicznych szczepionkami podskórnymi. Również wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją wnioskowanej szczepionki.

Uwagi analityków Agencji odnośnie do ekstrakcji danych i błędów obliczeniowych w modelu:

- Na str. 26 analizy ekonomicznej wnioskodawcy, w tabeli 24 zidentyfikowano rozbieżność rocznych kosztów wizyt ambulatoryjnych z wartościami podanymi w modelu. Analitycy Agencji uznali jednak, że wartości przyjęte w modelu są poprawne, zaś wartości wskazane w wersji papierowej zostały podane omyłkowo.
- Zidentyfikowano błąd obliczeniowy związany z liczbą wizyt ambulatoryjnych, w ramach których wykonywane są badania diagnostyczno-kontrolne w grupie pacjentów stosujących immunoterapię alergenową. W analizie wnioskodawcy założono, że liczba badań wynosi dwa na rok, przy czym wizyty te przeprowadzane są u 60% chorych w pierwszym roku AIT, 20% chorych w 2 roku, 15% w trzecim roku oraz u 10% po zakończeniu leczenia. W modelu pominięto obniżenie wizyt w kolejnych latach. W ramach obliczeń własnych Agencji dokonano korekty odpowiedniej formuły w zakładce „costs_PL” a wynik przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji dla każdego z komparatorów osobno (patrz rozdz. 4.6.4. *Obliczenia własne Agencji*). Należy jednak podkreślić, że przeprowadzone obliczenia są oparte na założeniu wnioskodawcy, zatem wnioskowanie na ich podstawie jest niepewne.

4.6. Wyniki analizy ekonomicznej

4.6.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości produktu leczniczego Oralair nad obecnie refundowanymi produktami leczniczymi, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analiza minimalizacji kosztów u dorosłych

Tabela 22. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa – perspektywa wspólna oraz płatnika publicznego, horyzont czasowy 9-letni

Kategoria kosztu	Koszt refundacji leku Oralair [PLN]	Koszt refundacji komparatorów (Allergovit+Purethal) [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt immunoterapii		745,67	
Koszt leczenia objawowego		86,39	
Koszt wizyt ambulatoryjnych		1 688,64	
Łącznie	4 865,71	2 520,70	2 345,01
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Koszt immunoterapii		1 054,13	
Koszt leczenia objawowego		302,06	
Koszt wizyt ambulatoryjnych		1 688,64	
Łącznie	5 436,85	3 044,83	2 392,02

Według modelu wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego, w 9-letnim horyzoncie czasowym w populacji osób dorosłych, koszt refundacji immunoterapii preparatem Oralair wynosi 4 865,71 zł, natomiast koszt immunoterapii z zastosowaniem komparatorów wynosi 2 520,70 zł. Immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest zatem droższa od immunoterapii podskórnej o 2 345,01 zł.

Z perspektywy wspólnej, w 9-letnim horyzoncie czasowym w populacji osób dorosłych, koszt refundacji immunoterapii preparatem Oralair wynosi 5 436,85 zł, natomiast koszt immunoterapii z zastosowaniem komparatorów wynosi 3 044,83 zł. Immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest zatem droższa od immunoterapii podskórnej o 2 392,02 zł.

Analiza minimalizacji kosztów u dzieci

Tabela 23. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – analiza podstawowa – perspektywa wspólna oraz płatnika publicznego, horyzont czasowy 9-letni

Kategoria kosztu	Koszt refundacji leku Oralair [PLN]	Koszt refundacji komparatorów (Allergovit+Purethal) [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Koszt immunoterapii		746,92	
Koszt leczenia objawowego		86,77	
Koszt wizyt ambulatoryjnych		1 756,07	
Koszt leczenia astmy		1 409,52	
Łącznie	6 207,26	3 999,27	2 207,98
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Koszt immunoterapii		1 055,79	
Koszt leczenia objawowego		303,37	
Koszt wizyt ambulatoryjnych		1 756,07	
Koszt leczenia astmy		1 516,15	
Łącznie	6 877,50	4 631,39	2 246,11

Według modelu wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego, w 9-letnim horyzoncie czasowym w populacji dzieci, koszt refundacji immunoterapii preparatem Oralair wynosi 6 207,26 zł, natomiast koszt immunoterapii z zastosowaniem komparatorów wynosi 3 999,27 zł. Immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest zatem droższa od immunoterapii podskórnej o 2 207,98 zł.

Z perspektywy wspólnej, w 9-letnim horyzoncie czasowym w populacji osób dorosłych, koszt refundacji immunoterapii preparatem Oralair wynosi 6 877,50 zł, natomiast koszt immunoterapii z zastosowaniem komparatorów wynosi 4 631,39 zł. Immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest zatem droższa od immunoterapii podskórnej o 2 246,11 zł.

4.6.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie podstawowej wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Oralair) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

Dodatkowo, w związku z okolicznościami, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację ceny zbytu netto, przy której iloraz kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od żadnego z ilorazów kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość.

Tabela 24. Wyniki analizy progowej – analiza podstawowa, perspektywa wspólna oraz płatnika publicznego, obie prezentacje leku

Populacja	Cena progowa leku*, o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań [PLN]	Cena progowa leku*, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań [PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Dorośli	119,00	119,42
Dzieci	130,30	131,23
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Dorośli	131,27	131,75
Dzieci	142,32	143,34

*CZN dla porównania z produktami Allergovit i Purethal

Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono kalkulację wartości progowych cen dla porównania produktu Oralair z każdym z refundowanych produktów leczniczych do SCIT z osobna.

Cena progowa leku, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w zależności od przyjętego komparatora (SCIT) w populacji osób dorosłych w perspektywie płatnika publicznego wyniosła od 95,58 zł (produkt Phostal, mieszanki alergenów) do 119,76 zł (produkt Allergovit), zaś w perspektywie wspólnej wyniosła od 87,75 zł (produkt Phostal, mieszanki alergenów) do 134,93 zł (produkt Allergovit).

W populacji dzieci cena progowa leku, o której mowa w § 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w zależności od przyjętego komparatora (SCIT) w perspektywie płatnika publicznego wyniosła od 107,36 zł (produkt Phostal, mieszanki alergenów) do 131,57 zł (produkt Allergovit), zaś w perspektywie wspólnej wyniosła od 99,25 zł (produkt Phostal, mieszanki alergenów) do 146,60 zł (produkt Allergovit).

Uwagi analityków Agencji: Zgodnie z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od najniższego ze współczynników CUR technologii opcjonalnych (tj. od CUR produktu Phostal, mieszanki alergenów) wynosi w populacji osób dorosłych w perspektywie płatnika publicznego **95,58 zł**, w perspektywie wspólnej **87,75 zł**, zaś w populacji dzieci w perspektywie płatnika publicznego wynosi **107,36 zł**, a w perspektywie wspólnej - **99,25 zł**.

Ponadto w ramach papierowej wersji analizy wnioskodawcy nie przedstawiono oszacowań dotyczących kalkulacji ceny progowej wnioskowanego leku, o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, dla porównania z każdym z komparatorów do SCIT z osobna, w związku z czym w ramach obliczeń własnych Agencji na postawie modelu elektronicznego wnioskodawcy przedstawiono stosowne obliczenia (rozdz. 4.6.4. Obliczenia własne Agencji).

4.6.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że w każdym ze scenariuszów, niezależnie od przyjętej perspektywy i populacji (dzieci lub dorosłych), terapia lekiem Oralair jest droższa niż terapia SCIT.

W ramach analizy wrażliwości w AWA przedstawiono jedynie te scenariusze, w których zmiana parametrów powoduje zmianę różnicy kosztów pomiędzy SLIT i SCIT o $\pm 10\%$ względem analizy podstawowej. Całość wyników przedstawiona jest w analizie ekonomicznej wnioskodawcy na str. 38-44.

Tabela 25. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Populacja	Zmieniony parametr	Różnica kosztów w analizie wrażliwości	Cena progowa leku, o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań [PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Dorośli	Minimalne ryzyko dyskontynuacji terapii SLIT w 2 roku (0,210)	2 631,66	112,20
	Maksymalne ryzyko dyskontynuacji terapii SLIT w 2 roku (0,377)	2 032,75	127,81
	Minimalny koszt terapii SCIT (preparat Phostal, mieszanki alergenów)	2 640,39	95,20
Dzieci	Minimalne ryzyko dyskontynuacji terapii SLIT w 2 roku (0,210)	2 446,28	126,25
	Maksymalne ryzyko dyskontynuacji terapii SLIT w 2 roku (0,377)	1 948,40	135,55
	Minimalny koszt terapii SCIT (preparat Phostal, mieszanki alergenów)	2 503,91	106,49
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Dorośli	Minimalne ryzyko dyskontynuacji terapii SLIT w 2 roku (0,210)	2 705,09	123,51
	Maksymalne ryzyko dyskontynuacji terapii SLIT w 2 roku (0,377)	2 050,98	141,34
	Minimalny koszt terapii SCIT (preparat Phostal, mieszanki alergenów)	2 986,41	87,37
Dzieci	Minimalne ryzyko dyskontynuacji terapii SLIT w 2 roku (0,210)	2 507,47	137,23
	Maksymalne ryzyko dyskontynuacji terapii SLIT w 2 roku (0,377)	1 961,40	149,05
	Minimalny koszt terapii SCIT (preparat Phostal, mieszanki alergenów)	2 841,45	98,39

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że:

- w populacji dorosłych:
 - z perspektywy płatnika publicznego różnica kosztów terapii SLIT i SCIT w zależności od przyjętych założeń wyniesie od 2 083,59 zł do 3 584,38 zł (progowa wartość ceny wyniesie od 79,12 zł do 130,33 zł),
 - z perspektywy wspólnej różnica kosztów terapii SLIT i SCIT w zależności od przyjętych założeń wyniesie od 2 072,88 zł do 4 029,69 zł (progowa wartość ceny wyniesie od 72,13 zł do 146,08 zł),
- w populacji dzieci:
 - z perspektywy płatnika publicznego różnica kosztów terapii SLIT i SCIT w zależności od przyjętych założeń wyniesie od 1 969,38 zł do 3 443,41 zł (progowa wartość ceny wyniesie od 88,56 zł do 140,33 zł),
 - z perspektywy wspólnej różnica kosztów terapii SLIT i SCIT w zależności od przyjętych założeń wyniesie od 1 951,42 zł do 3 880,02 zł (progowa wartość ceny wyniesie od 81,35 zł do 146,05 zł).

4.6.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na niepewność przyjętych założeń przez wnioskodawcę analitycy Agencji postanowili przeprowadzić obliczenia, uwzględniające porównanie kosztów terapii Oralair z każdym z refundowanych komparatorów do SCIT z osobna - wyniki obliczeń przedstawia wariant „Analiza podstawowa” (wyniki zaprezentowano w formie różnicy kosztów pomiędzy terapiami). Dodatkowo, w ramach analiz wrażliwości (AW), uwzględniono następujące parametry (wybór tych parametrów uzasadniono w rozdz. 4.5. *Ocena modelu wnioskodawcy*):

populacja dorosłych:

- wariant AW1 - korekta błędu obliczeniowego,
- wariant AW2 - zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT,
- wariant AW3 - zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT oraz 5-letni okres stosowania immunoterapii,
- wariant AW4 - zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT oraz mniejsze zużycie leków stosowanych objawowo dopiero po ukończeniu 1 roku terapii,
- wariant AW5 - zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT oraz dopasowanie liczby wizyt ambulatoryjnych indywidualnie dla każdego z komparatorów,
- wariant AW6 - zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT oraz zrównanie odsetków dyskontynuacji terapii SCIT jak terapii SLIT,
- wariant AW7 - zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT oraz utworzenie jednej grupy limitowej, gdzie podstawę limitu wyznaczać będzie cena detaliczna opakowania 100IR&300IR lub 300IR,

populacja dzieci:

- wariant AW1 - korekta błędu obliczeniowego,
- wariant AW2 - jednakowa konstrukcja modelu dla dzieci jak dla dorosłych,
- wariant AW3 - jednakowa konstrukcja modelu dla dzieci jak dla dorosłych oraz zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT,
- wariant AW4 - jednakowa konstrukcja modelu dla dzieci jak dla dorosłych oraz zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT oraz 5-letni okres stosowania immunoterapii,
- wariant AW5 - jednakowa konstrukcja modelu dla dzieci jak dla dorosłych oraz zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT oraz mniejsze zużycie leków stosowanych objawowo dopiero po ukończeniu 1 roku terapii,
- wariant AW6 - jednakowa konstrukcja modelu dla dzieci jak dla dorosłych oraz zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT oraz dopasowanie liczby wizyt ambulatoryjnych indywidualnie dla każdego z komparatorów,
- wariant AW7 - jednakowa konstrukcja modelu dla dzieci jak dla dorosłych oraz zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT oraz zrównanie odsetków dyskontynuacji terapii SCIT jak terapii SLIT,
- wariant AW8 - jednakowa konstrukcja modelu dla dzieci jak dla dorosłych oraz zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT oraz utworzenie jednej grupy limitowej, gdzie podstawę limitu wyznaczać będzie cena detaliczna opakowania 100IR&300IR lub 300IR.

Analiza wrażliwości przeprowadzona w ramach obliczeń własnych Agencji nie wykazała zmiany wnioskowania w stosunku do analizy wnioskodawcy tj. immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest droższa od refundowanej ze środków publicznych immunoterapii podskórnej. Dla większości wariantów najwyższą różnicę kosztów pomiędzy lekiem Oralair a wybranym komparatorem uzyskano w odniesieniu do produktu leczniczego Phostal (mieszanka alergenów), a tylko w jednym wariantcie w odniesieniu do produktu leczniczego Pollinex Rye. Cena progowa o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań mieściła się w zakresie od 47,36 zł do 156,23 zł w zależności od analizowanego komparatora, perspektywy oraz populacji.

Analiza minimalizacji kosztów u dorosłych

Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – różnica kosztów, perspektywa wspólna oraz płatnika publicznego, horyzont czasowy 9-letni

Scenariusz		Allergovit	Catalet T	Novo-Helisen Depot	Phostal	Pollinex Rye	Purethal	Phostal, mieszanka alergenów
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych								
Analiza podstawowa	Zgodnie z modelem wnioskodawcy	2 340,85 (119,33*)	2 439,77 (111,36*)	2 581,18 (99,97*)	2 634,59 (95,67*)	2 627,67 (96,22*)	2 377,03 (116,42*)	2 640,39 (95,20*)
AW1	Korekta błędu obliczeniowego	2 331,44 (120,09*)	2 430,36 (112,12*)	2 571,77 (100,72*)	2 625,18 (96,42*)	2 618,26 (96,98*)	2 367,62 (117,17*)	2 630,98 (95,96*)
AW2	Zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT	2 348,03 (118,75*)	2 446,95 (110,78*)	2 588,36 (99,39*)	2 641,78 (95,09*)	2 634,85 (95,64*)	2 384,21 (115,84*)	2 647,57 (94,62*)
AW3	AW2 + 5 lat trwania immunoterapii	3 280,77 (101,38*)	3 392,65 (93,34*)	3 581,27 (82,46*)	3 645,54 (78,42*)	3 631,96 (79,27*)	3 342,41 (97,50*)	3 652,73 (77,96*)
AW4	AW2 + Mniejsze zużycie leków objawowych dopiero po ukończeniu 1 roku terapii	2 348,04 (118,75*)	2 446,96 (110,78*)	2 588,37 (99,39*)	2 641,78 (95,09*)	2 634,86 (95,64*)	2 384,22 (115,84*)	2 647,57 (94,62*)
AW5	AW2 + Liczba wizyt ambulatoryjnych indywidualna dla każdego komparatora	2 553,41 (102,21*)	2 707,52 (89,79*)	2 546,97 (102,72*)	2 571,20 (100,77*)	3 177,24 (52,79*)	2 617,19 (97,07*)	2 576,99 (100,30*)
AW6	AW2 + zrównane odsetki dyskontynuacji SCIT jak w SLIT	2 110,23 (137,91*)	2 229,99 (128,26*)	2 424,73 (112,57*)	2 492,56 (107,10*)	2 479,46 (108,16*)	2 171,02 (133,01*)	2 500,10 (106,50*)
AW7	AW2 + utworzenie jednej grupy limitowej (limit wyznacza CD op. do leczenia początkowego)	2 350,98 (118,57*)	2 449,89 (110,62*)	2 591,31 (99,24*)	2 644,72 (94,95*)	2 637,80 (95,50*)	2 387,16 (115,67*)	2 650,51 (94,48*)
	AW2 + utworzenie jednej grupy limitowej (limit wyznacza CD op. do leczenia podtrzymującego)	2 336,28 (119,13*)	2 435,20 (111,15*)	2 576,61 (99,72*)	2 630,02 (95,40*)	2 623,10 (95,96*)	2 372,46 (116,21*)	2 635,82 (94,93*)
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy								
Analiza podstawowa	Zgodnie z modelem wnioskodawcy	2 349,03 (134,44*)	2 771,85 (103,22*)	2 377,95 (132,31*)	2 980,62 (87,80*)	2 973,51 (88,33*)	2 723,05 (106,82*)	2 986,41 (87,37*)
AW1	Korekta błędu obliczeniowego	2 339,62 (135,14*)	2 762,44 (103,91*)	2 368,54 (133,00*)	2 971,21 (88,49*)	2 964,10 (89,01*)	2 713,64 (107,52*)	2 977,00 (88,07*)
AW2	Zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT	2 376,25 (132,43*)	2 799,08 (101,21*)	2 405,18 (130,29*)	3 007,84 (85,79*)	3 000,74 (86,31*)	2 750,28 (104,81*)	3 013,64 (85,36*)
AW3	AW2 + 5 lat trwania immunoterapii	3 367,23 (113,60*)	3 847,67 (85,88*)	3 425,16 (110,26*)	4 117,86 (70,30*)	4 103,94 (71,09*)	3 814,73 (87,78*)	4 125,05 (69,90*)
AW4	AW2 + Mniejsze zużycie leków objawowych dopiero po ukończeniu 1 roku terapii	2 376,97 (132,38*)	2 799,80 (101,15*)	2 405,90 (130,24*)	3 008,56 (85,73*)	3 001,45 (86,26*)	2 750,99 (104,75*)	3 014,35 (85,31*)
AW5	AW2 + Liczba wizyt ambulatoryjnych indywidualna dla każdego komparatora	2 581,64 (117,27*)	3 059,65 (81,96*)	2 363,79 (133,35*)	2 937,27 (91,00*)	3 543,13 (47,36*)	2 983,26 (87,60*)	2 943,06 (90,57*)
AW6	AW2 + zrównane odsetki dyskontynuacji SCIT jak w SLIT	2 072,15 (155,23*)	2 585,89 (116,95*)	2 127,85 (151,01*)	2 866,60 (96,22*)	2 853,17 (97,21*)	2 545,06 (119,96*)	2 874,13 (95,67*)
AW7	AW2 + utworzenie jednej grupy limitowej (limit wyznacza CD op. do leczenia początkowego)	2 379,21 (132,25*)	2 802,04 (101,07*)	2 408,14 (130,11*)	3 010,80 (85,67*)	3 003,70 (86,19*)	2 753,24 (104,66*)	3 016,59 (85,25*)
	AW2 + utworzenie jednej grupy limitowej (limit wyznacza CD op. do leczenia podtrzymującego)	2 375,80 (132,47*)	2 798,63 (101,23*)	2 404,73 (130,33*)	3 007,39 (85,81*)	3 000,28 (86,33*)	2 749,82 (104,84*)	3 013,18 (85,39*)

* Cena progowa leku, o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań [PLN];

legenda: **kolorem zielonym** zaznaczono komórki, w których różnica kosztów pomiędzy lekiem Oralair a wybranym komparatorem jest najwyższa, zaś cena progowa o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań [PLN] jest najniższa.

Analiza minimalizacji kosztów u dzieci

Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – różnica kosztów, perspektywa wspólna oraz płatnika publicznego, horyzont czasowy 9-letni

Scenariusz	Komparator	Allergovit	Catalet T	Novo-Helisen Depot	Phostal	Pollinex Rye	Purethal	Phostal, mieszanka al.
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych								
Analiza podstawowa	Zgodnie z modelem wnioskodawcy	2 203,81 (130,64*)	2 302,85 (122,67*)	2 444,60 (111,26*)	2 498,11 (106,96*)	2 491,14 (107,52*)	2 240,14 (127,71*)	2 503,91 (106,49*)
AW1	Korekta błędu obliczeniowego	2 194,23 (131,41*)	2 293,27 (123,44*)	2 435,03 (112,03*)	2 488,53 (107,73*)	2 481,56 (108,29*)	2 230,57 (128,49*)	2 494,33 (107,26*)
AW2	Jednakowa konstrukcja modelu dla dzieci jak dla dorosłych	2 321,55 (121,16*)	2 420,59 (113,20*)	2 562,35 (101,80*)	2 615,85 (97,49*)	2 608,88 (98,05*)	2 357,89 (118,24*)	2 621,65 (97,03*)
AW3	AW2 + zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT	2 328,76 (120,58*)	2 427,80 (112,61*)	2 569,56 (101,22*)	2 623,06 (96,91*)	2 616,10 (97,47*)	2 365,10 (117,66*)	2 628,86 (96,45*)
AW4	AW3 + 5 lat trwania immunoterapii	3 265,83 (102,77*)	3 377,89 (95,72*)	3 567,04 (83,85*)	3 631,44 (79,80*)	3 617,79 (80,66*)	3 327,73 (98,88*)	3 638,65 (79,35*)
AW5	AW3 + Mniejsze zużycie leków objawowych dopiero po ukończeniu 1 roku terapii	2 328,77 (120,58*)	2 427,81 (112,61*)	2 569,57 (101,22*)	2 623,07 (96,91*)	2 616,11 (97,47*)	2 365,11 (117,66*)	2 628,87 (96,44*)
AW6	AW3 +Liczba wizyt ambulatoryjnych indywidualna dla każdego komparatora	2 537,74 (103,77*)	2 692,93 (91,29*)	2 527,45 (104,60*)	2 551,32 (102,68*)	3 168,20 (53,85*)	2 602,16 (98,59*)	2 557,13 (102,22*)
AW7	AW3 + zrównane odsetki dyskontynuacji SCIT jak w SLIT	2 099,91 (138,99*)	2 219,82 (129,35*)	2 414,96 (113,65*)	2 482,90 (108,19*)	2 469,74 (109,25*)	2 160,90 (134,09*)	2 490,45 (107,57*)
AW8	AW3 + utworzenie jednej grupy limitowej (limit wyznacza CD op. do leczenia początkowego)	2 331,71 (120,41*)	2 430,75 (112,44*)	2 572,51 (101,06*)	2 626,01 (96,76*)	2 619,05 (97,33*)	2 368,05 (117,49*)	2 631,82 (96,30*)
	AW3 + utworzenie jednej grupy limitowej (limit wyznacza CD op. do leczenia podtrzymującego)	2 316,99 (120,97*)	2 416,03 (112,98*)	2 557,79 (101,54*)	2 611,29 (97,23*)	2 604,33 (97,79*)	2 353,33 (118,04*)	2 617,10 (96,75*)
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy								
Analiza podstawowa	Zgodnie z modelem wnioskodawcy	2 203,05 (145,58*)	2 626,43 (114,24*)	2 232,15 (143,37*)	2 835,65 (98,82*)	2 828,50 (99,34*)	2 577,69 (117,84*)	2 841,45 (98,39*)
AW1	Korekta błędu obliczeniowego	2 193,47 (146,30*)	2 616,85 (114,95*)	2 222,57 (144,10*)	2 826,07 (99,52*)	2 818,92 (100,05*)	2 568,11 (118,54*)	2 831,87 (99,09*)
AW2	Jednakowa konstrukcja modelu dla dzieci jak dla dorosłych	2 329,69 (136,13*)	2 753,08 (104,90*)	2 358,80 (133,98*)	2 962,30 (89,48*)	2 955,15 (90,01*)	2 704,34 (108,50*)	2 968,10 (89,05*)
AW3	AW2 + zrównanie odsetków chorych stosujących terapię doraźną/objawową SLIT ze SCIT	2 357,05 (134,11*)	2 780,43 (102,89*)	2 386,15 (131,96*)	2 989,65 (87,46*)	2 982,50 (87,99*)	2 731,69 (106,48*)	2 995,45 (87,03*)
AW4	AW3 + 5 lat trwania immunoterapii	3 352,64 (114,86*)	3 833,87 (87,15*)	3 410,87 (111,51*)	4 104,76 (71,55*)	4 090,77 (72,36*)	3 801,05 (89,04*)	4 111,97 (71,14*)
AW5	AW3 + Mniejsze zużycie leków objawowych dopiero po ukończeniu 1 roku terapii	2 357,76 (134,05*)	2 781,14 (102,84*)	2 386,87 (131,91*)	2 990,37 (87,41*)	2 983,22 (87,94*)	2 732,40 (106,43*)	2 996,17 (86,98*)
AW6	AW3 +Liczba wizyt ambulatoryjnych indywidualna dla każdego komparatora	2 566,03 (118,70*)	3 045,56 (83,34*)	2 344,04 (135,07*)	2 917,91 (92,75*)	3 534,60 (48,33*)	2 968,74 (89,01*)	2 923,71 (92,32*)
AW7	AW3 + zrównane odsetki dyskontynuacji SCIT jak w SLIT	2 061,87 (156,23*)	2 576,25 (117,95*)	2 117,78 (152,01*)	2 857,50 (97,20*)	2 844,01 (98,20*)	2 535,49 (120,95*)	2 865,05 (96,65*)
AW8	AW3 + utworzenie jednej grupy limitowej (limit wyznacza CD op. do leczenia początkowego)	2 360,01 (133,92*)	2 783,39 (102,74*)	2 389,11 (131,78*)	2 992,61 (87,35*)	2 985,46 (87,87*)	2 734,65 (106,34*)	2 998,41 (86,91*)
	AW3 + utworzenie jednej grupy limitowej (limit wyznacza CD op. do leczenia podtrzymującego)	2 356,59 (134,14*)	2 779,97 (102,91*)	2 385,70 (132,00*)	2 989,19 (87,49*)	2 982,05 (88,02*)	2 731,23 (106,51*)	2 995,00 (87,05*)

* Cena progowa leku, o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań [PLN]; legenda: **kolorem zielonym** zaznaczono komórki, w których różnica kosztów pomiędzy lekiem Oralair a wybranym komparatorem jest najwyższa, zaś cena progowa o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań [PLN] jest najniższa.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

5.1. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego 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 skórnoego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasu. W ramach analizowanych scenariuszy założono 50% odpłatność dla Oralair 100&300 IR oraz odpłatność ryczałtową dla Oralair 300 IR, a także kwalifikację do nowej odrębnej grupy limitowej każdej z wnioskowanych prezentacji leku.

W opinii analityków Agencji, z uwagi na oparcie części założeń dotyczących wielkości populacji docelowej na opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy, publikacjach niskiej jakości, a także założeniach własnych wnioskodawcy, oszacowana wielkość populacji, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, cechują się niepewnością, w związku z czym oszacowania wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

Należy podkreślić, iż czynnikiem wpływającym na ostateczną wielkość populacji może być fakt, iż oceniana technologia ma bardziej komfortową dla pacjenta drogę podania w postaci tabletki podjęzykowej, niż aktualnie refundowana ze środków publicznych immunoterapia, którą podaje się w formie iniekcji podskórnej, a także wpływa na zmniejszenie liczby wizyt związanych z podaniem leku. Ponadto wydaje się, że refundacja leku Oralair może spowodować wzrost zainteresowania wśród pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii alergicznej, którzy nie podjęli dotąd terapii z zastosowaniem refundowanej szczepionki podskórnej ze względu na ból spowodowany iniekcją, a także konieczność częstych wizyt związanych z podaniem szczepionki (ma to szczególne znaczenie w przypadku populacji pediatrycznej). Dodatkowo istnieje ryzyko, iż immunoterapia w formie szczepionki doustnej Oralair będzie przepisywana pacjentom przez lekarza POZ, a nie lekarza alergologa tak jak ma to miejsce w przypadku immunoterapii podskórnej. Brak konieczności oczekiwania na wizytę u lekarza specjalisty może spowodować znaczny wzrost populacji pacjentów stosujących lek Oralair po objęciu go refundacją ze środków publicznych.

5.2. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego 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 skórnoego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.”

Populacja i wielkość sprzedaży

Założenia i źródła danych na podstawie których szacowano populację w analizie podstawowej:

- dane GUS dotyczące wielkości populacji ogólnej Polski w horyzoncie analizy (lata 2016-2017) w zależności od grupy wiekowej,
- odsetek osób z alergicznym nieżytem nosa (ANN) – od 21,0% do 24,6% w zależności od grupy wiekowej (dane z badania ECAP - Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce),
- odsetek chorych z ANN wywołanym alergenami pyłków traw () - na podstawie opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy),
- odsetek chorych z ANN wywołanym alergenami pyłków traw z alergią monowalentną lub alergią na nieliczne alergeny (50% – wytyczne ARIA 2008),
- odsetek pacjentów zdiagnozowanych () - na podstawie opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy),
- odsetek osób z postacią umiarkowaną – ciężką postacią ANN () – na podstawie opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy),
- odsetek pacjentów podejmujących immunoterapię swoistą (15,5% – średnia wartość na podstawie Górka 2012 oraz Kupczyk 2013).

Ponadto w celu oszacowania populacji docelowej rozpoczynającej terapię w poszczególnych latach analizy posłużono się odsetkiem osób kontynuujących terapię (w oparciu o publikację Sieber 2011 oraz na podstawie założeń własnych) SLIT i SCIT w kolejnych latach analizy, a dodatkowo wykorzystano dane prasowe w celu określenia udziałów SCIT oraz SLIT w rynku AIT (odpowiednio 88% i 12%).

Założenia i źródła danych na podstawie których szacowano wielkość sprzedaży leków stosowanych w analizowanej populacji pochodzą z danych NFZ, zaś prognozy przejęcia udziałów w rynku przez lek Oralair pochodzą z danych wnioskodawcy dotyczących obecnej sytuacji rynkowej w Polsce, a także wolumenu sprzedaży leku w innych krajach UE.

Uwagi analityków Agencji odnośnie do sposobu szacowania populacji i wielkości przejęcia rynku przedstawiono w rozdziale 5.3. *Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) oraz z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasu (lata 2016-2017).

Kluczowe założenia

Założenia wnioskodawcy dotyczące scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”:

- kategoria odpłatności wnioskowanego leku:
 - prezentacja 100&300 IR: odpłatność 50%,
 - prezentacja 300 IR: odpłatność ryczałtowa;
- kategoria kwalifikacji do grupy limitowej:
 - prezentacja 100&300 IR: nowa odrębna grupa limitowa „*Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podstawowego podawane podjęzykowo*”,
 - prezentacja 300 IR: nowa odrębna grupa limitowa „*Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego podawane podjęzykowo*”;
- struktury i zmian w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu, przejmowania udziałów w rynku przez wnioskowany lek w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku:
 - przejęcie części udziałów w rynku refundowanych leków SCIT w wysokości [] (2016 r.) i [] (2017 r.),
 - przejęcie części udziałów w rynku nier refundowanych leków SLIT w wysokości [] (2016 r.) i [] (2017 r.).

Uwagi analityków Agencji odnośnie do sposobu szacowania wielkości przejęcia rynku przedstawiono w rozdziale 5.3. *Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.*

Koszty

Uwzględnione kategorie kosztów są analogiczne jak w analizie ekonomicznej.

Ograniczenia według wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy nie wskazano żadnych ograniczeń.

5.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Patrz komentarz pod tabelą.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Przyjęta długość horyzontu czasowego jest zgodna z § 6. ust. 2 i §3 pkt 4 Rozporządzenia MZ ws. wymagań minimalnych.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Patrz komentarz pod tabelą.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nie dotyczy	Brak danych NFZ.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Stwierdzono błędy w obliczeniach - patrz komentarz pod tabelą.

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

Populacja

W opinii analityków Agencji, z uwagi na oparcie części założeń dotyczących wielkości populacji docelowej na opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy, publikacjach niskiej jakości, a także założeniach własnych wnioskodawcy, oszacowana wielkość populacji, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, cechują się niepewnością. Także Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk, Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii, w opinii przekazanej do Agencji podkreśla, że „badania epidemiologiczne w Polsce są nieprecyzyjne, a liczba nowych przypadków w Polsce trudna do oszacowania”.

Poniżej przedstawiono komentarz analityków Agencji do części założeń, na podstawie których szacowano populację w analizie podstawowej wnioskodawcy:

- odsetek chorych z ANN wywołanym alergenami pyłków traw, w analizie podstawowej przyjęto na poziomie ██████ w oparciu o opinie ekspertów klinicznych wnioskodawcy. Należy zauważyć, iż wartość ta jest zbliżona do wskazanej w opinii eksperta Agencji tj. Prof. dr hab. n. med. Mareka Kulusa, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie alergologii, wynoszącej około 30%. Z kolei wg opinii Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk, Konsultanta Krajowego w dziedzinie alergologii, dodatnie testy skórne na trawy stwierdza się u 21,3% alergików. Należy zauważyć, iż ostatecznie w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy przyjęto niższą wartość tego odsetka (█████), gdyż został on skorygowany o odsetek chorych z alergią monowalentną lub alergią na nieliczne alergeny (na podstawie danych z wytycznych *ARIA 2008*). W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy, testowano alternatywne wartości dla tego parametru (w zależności od populacji od 8,5% do 17,9%);
- odsetek pacjentów zdiagnozowanych, spośród chorych z ANN wywołanym alergenami pyłków traw, przyjęto w oparciu o opinie ekspertów klinicznych wnioskodawcy na ██████. Należy zaznaczyć niepewność przyjętych założeń ze względu na niską jakość źródła tych danych. Dodatkowo wydaje się, że założenie to może częściowo pokrywać się z innymi założeniami wnioskodawcy (tj. z przyjętym do oszacowań odsetkiem chorych z ANN wywołanym alergenami pyłków traw – wartości przyjęte na podstawie dostępnej literatury dotyczą pacjentów zdiagnozowanych), co w konsekwencji prowadzi do zaniżenia wielkości populacji docelowej;
- odsetek osób z umiarkowaną – ciężką postacią ANN przyjęto w oparciu o opinie ekspertów klinicznych wnioskodawcy na ██████. Parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy, przyjmując alternatywną wartość 80%, odnanaloną w publikacji *Sybilski 2013*. Należy zaznaczyć niepewność przyjętych założeń ze względu na niską jakość źródła tych danych. Ponadto wydaje się, iż założenie to może częściowo pokrywać się z innymi założeniami wnioskodawcy, gdyż pacjenci z łagodną postacią choroby prawdopodobnie nie zgłaszają się do lekarza alergologa, w związku z czym pacjenci zdiagnozowani będą najpewniej stanowić większość osób z umiarkowaną – ciężką postacią ANN;

- odsetek pacjentów podejmujących immunoterapię swoistą przyjęto w oparciu o *Górka 2012* oraz *Kupczyk 2013* jako średnią wartość wynoszącą 15,5%. Należy zaznaczyć niską jakość źródła tych danych oraz fakt, iż w ramach scenariuszy skrajnych nie testowano wpływu na wyniki przyjęcia wartości podanych wprost w poszczególnych artykułach tj. odpowiednio 23% oraz 8%. Ponadto według opinii Prof. dr hab. n. med. Marka Kulusa, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie alergologii, do 20% wszystkich leczonych z powodu ANN jest poddanych immunoterapii swoistej, co potwierdza zasadność przyjęcia alternatywnych wartości w ramach analizy wrażliwości. Ponadto należy zauważyć, iż w warunkach polskich na odsetek ten może mieć wpływ fakt, że aktualnie ze środków publicznych finansowana jest jedynie szczepionka w postaci iniekcji podskórnej, co może zniechęcać do podjęcia immunoterapii pacjentów, którzy się do niej kwalifikują (ze względu na ból spowodowany iniekcją, a także konieczność częstych wizyt związanych z podaniem szczepionki). Wydaje się, że objęcie refundacją szczepionki w postaci tabletki podjęzykowej może mieć znaczący wpływ na chęć podjęcia immunoterapii;
- odsetek pacjentów kontynuujących leczenie w kolejnych latach AIT oszacowano w oparciu o publikację *Sieber 2011* oraz założenia własne wnioskodawcy. Należy zaznaczyć, iż praca *Sieber 2011* cechuje się następującymi ograniczeniami:
 - populacja nim objęta może nie być reprezentatywna dla populacji Polski (dane w publikacji dotyczą populacji niemieckiej), w związku z czym rzeczywisty odsetek osób kontynuujących terapię w warunkach polskich może być inny,
 - wśród osób kontynuujących terapię SLIT żadna nie kontynuowała jej przy pomocy leku Oralair, a jedynie innych leków do immunoterapii podjęzykowej, stąd nie jest pewne, jaki będzie rzeczywisty odsetek pacjentów kontynuujących immunoterapię przy użyciu leku Oralair,
 - nieznana jest wcześniejsza historia leczenia populacji uczestniczącej w tym badaniu, stąd istnieje prawdopodobieństwo, że część osób otrzymywała immunoterapię już przed włączeniem do badania, co nie zostało w nim uwzględnione,
 - kontynuowanie terapii zostało zdefiniowane jako wykupienie min. jednej recepty w okresie *follow-up*, natomiast ze względu na różne schematy leczenia, wykupywanie recept może różnić się w zależności od np. terapii całorocznej lub sezonowej,
 - nieznane są powody zaprzestania wykupywania recept;
- w celu określenia udziałów SCIT oraz SLIT w rynku AIT wykorzystano dane prasowe wskazujące, iż odsetek pacjentów leczonych SCIT wynosi 88% natomiast SLIT 12%. Należy zaznaczyć niską jakość źródła tych danych oraz fakt, iż w ramach scenariuszy skrajnych nie testowano wpływu na wyniki alternatywnych wartości dla tego parametru;
- w celu określenia rocznej liczebności populacji, w której produkt Oralair będzie stosowany posłużono się m.in. danymi na temat aktualnej wielkości sprzedaży produktu Oralair oraz innych nierefundowanych SLIT, przy czym nie przekazano wykorzystywanych źródeł do Agencji, co skutkuje brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych;
- w celu oszacowania populacji wyjściowej pacjentów na podstawie danych GUS, nie uwzględniono dzieci w wieku 5 lat, co może wpływać na niedoszacowanie wielkości populacji pediatrycznej (zgodnie z zapisami ChPL, lek Oralair można stosować u dzieci w wieku powyżej 5 lat).

Mając na uwadze liczne ograniczenia wskazane powyżej, należy podkreślić niepewność oszacowań dotyczących populacji docelowej, które przedstawiono w analizie wnioskodawcy.

Dodatkowym czynnikiem wpływającym na ostateczną wielkość populacji może być fakt, iż oceniana technologia ma bardziej komfortową dla pacjenta drogę podania w postaci tabletki podjęzykowej, niż aktualnie refundowana ze środków publicznych immunoterapia, którą podaje się w formie iniekcji podskórnej, a także wpływa na zmniejszenie liczby wizyt związanych z podaniem leku. Wydaje się, że refundacja leku Oralair może spowodować wzrost zainteresowania wśród pacjentów kwalifikujących się do immunoterapii alergenowej, którzy nie podjęli dotąd terapii z zastosowaniem refundowanej szczepionki podskórnej ze względu na ból spowodowany iniekcją, a także konieczność częstych wizyt związanych z podaniem szczepionki (ma to szczególne znaczenie w przypadku populacji pediatrycznej).

Ponadto istnieje ryzyko, iż immunoterapia w formie szczepionki doustnej Oralair będzie przepisywana pacjentom przez lekarza POZ, a nie lekarza alergologa tak jak ma to miejsce w przypadku immunoterapii podskórnej. Brak konieczności oczekiwania na wizytę u lekarza specjalisty może spowodować znaczny wzrost populacji pacjentów stosujących lek Oralair po objęciu go refundacją ze środków publicznych.

Mając na uwadze powyższe, w ramach obliczeń własnych Agencji (*patrz rozdz. 5.4.2. Obliczenia własne Agencji*) przetestowano wpływ na wyniki analizy przyjęcia alternatywnej wielkości populacji.

Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków

Wnioskodawca zakłada:

- przejęcie części udziałów w rynku refundowanych leków SCIT w wysokości [] (2016 r.) i [] (2017 r.),
- przejęcie części udziałów w rynku nierefundowanych leków SLIT w wysokości [] (2016 r.) i [] (2017 r.).

Według autorów analizy wielkość przejęcia udziałów w rynku oszacowano „na podstawie prognoz wnioskodawcy stworzonych w oparciu o analizę obecnej sytuacji rynkowej w Polsce, a także wolumen sprzedaży refundowanego produktu Oralair w innych krajach Unii Europejskiej”.

Należy zauważyć, że nie przekazano wykorzystywanych źródeł do Agencji, co skutkuje brakiem możliwości sprawdzenia wiarygodności ww. danych.

W opinii analityków Agencji założone przejęcie rynku jest zbyt niskie ze względu na bardziej komfortowe podanie leku Oralair (SLIT) niż refundowanych leków SCIT (możliwość podania samemu w warunkach domowych, brak bólu związanego z iniekcją) oraz zmniejszenie wizyt związanych z podaniem. Także założone przez wnioskodawcę przejęcie rynku SLIT budzi wątpliwości, gdyż wydaje się, że finansowanie ze środków publicznych immunoterapii doustnej spowoduje prawdopodobnie znaczne przejęcie rynku nierefundowanych leków stosowanych w ramach immunoterapii doustnej. Należy podkreślić, iż nie odnaleziono żadnych danych literaturowych mogących potwierdzić powyższe przypuszczenia, przy czym w ramach obliczeń własnych Agencji przetestowano wpływ tego parametru na wyniki analizy wpływu na budżet (patrz rozdz. 5.4.2. *Obliczenia własne Agencji*).

Błędy w obliczeniach

W modelu wnioskodawcy testując parametr „przejęcie udziałów refundowanych SCIT w przypadku uzyskania refundacji przez produkt Oralair” na poziomie 100% w horyzoncie analizy wpływu na budżet, dla 2017 roku uzyskano ujemne wartości „prognozy sprzedaży - refundowane opakowania początkowe” w scenariuszu nowym dla większości analizowanych SCIT, co świadczy o błędach obliczeniowych w modelu wnioskodawcy. Należy przy tym zaznaczyć, że zidentyfikowany błąd ma niewielki wpływ na ostateczny wynik analizy podstawowej wnioskodawcy (według oszacowań wnioskodawcy inkrementalny wpływ na budżet w wariancie podstawowym wyniesie w pierwszym roku 4,6 mln zł oraz w drugim roku 6,3 mln zł, natomiast po korekcie Agencji odpowiednio 5,0 mln zł oraz 8,1 mln zł).

Inne uwagi Agencji

Wnioskodawca nie złożył propozycji umowy podziału ryzyka ale w ramach przedłożonych analiz zadeklarował gotowość jej zawarcia (analiza wpływu na budżet str. 32). Deklaracja wnioskodawcy wydaje się zasadna ze względu na to, iż wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją wnioskowanej szczepionki.

5.4. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.4.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono oszacowania liczebności pacjentów według wnioskodawcy.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 2016: 323 446 Rok 2017: 323 409
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 2016: 30 582 Rok 2017: 30 578
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 000
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 2016: 1 100 Rok 2017: 1 200
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 2016: 2 583 Rok 2017: 4 274

Według analiz wnioskodawcy, populacja u której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku wyniesie od około 2,6 tys. do 4,3 tys. osób w zależności od roku analizy.

Poniżej przedstawiono oszacowania populacji docelowej według ekspertów klinicznych poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii. Jedynie jeden z ekspertów tj. Prof. dr hab. n .med. Bernard Panaszek (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii) przedstawił w swoich oszacowaniach liczebności populacji pacjentów. Oszacowania wnioskodawcy odnośnie do liczby osób z ANN oraz z ANN na pyłki traw są zbieżne z opinią Prof. dr hab. n .med. B. Panaszka, natomiast wg Pana Profesora ostatecznie ok. 1 mln osób kwalifikowałoby się do leczenia preparatem, zaś wg wnioskodawcy – ok. 31 tys. osób. Rozbieżność ta wynika z faktu, że wnioskodawca uwzględnił dodatkowo odsetek osób zdiagnozowanych (), odsetek

osób z postacią umiarkowaną i ciężką ANN () oraz odsetek pacjentów, którzy podejmą immunoterapię swoistą (15,5%) (komentarz do założeń wnioskodawcy przedstawiono w niniejszym raporcie w rozdziale 5.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy).

Tabela 30. Oszacowania populacji docelowej według ekspertów

Ekspert	Liczba pacjentów
Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii	„Wyniki epidemiologiczne w Polsce (ECAP, prof. Samoliński) wskazują, że nawet 40% społeczeństwa ma objawy alergii w ciągu całego życia. Uważa się, że na alergiczny nieżyt nosa cierpi ok. 25% alergików, a na astmę oskrzelową nawet 10% (więcej u dzieci). Wśród chorych na alergię dodatnie testy skórne na trawy stwierdzono u 21,3% alergików (jest to drugi w Polsce co do częstotliwości występowania, po roztoczech kurzu domowego, alergen). Badania epidemiologiczne w Polsce są nieprecyzyjne, a liczba nowych przypadków w Polsce trudna do oszacowania. ”
Prof. dr hab. n .med. Bernard Panaszek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	„Okolo 8 mln osób ma ANN, z tej populacji okolo 2 mln choruje na ANN (...) z uczuleniem na pyłki traw, około 1 mln mogłoby być zakwalifikowanych do leczenia preparatem. Na podstawie ECAP.”
Prof. dr hab. n. med. Marek Kulus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii	„Wg badań ECAP opublikowanych przez Samolińskiego i wsp. częstość występowania ANN wynosi 23,6% u dzieci 6–7 letnich, 24,6% dzieci 13–14 letnich i 21,0% dorosłych. U dzieci i młodych dorosłych najczęściej uczulającym alergenem są pyłki traw. Ocenia się, że blisko 1/3 uczuleń wywołują pyłki traw. W chwili obecnej nie więcej niż 20% wszystkich leczonych z powodu ANN jest poddanych immunoterapii swoistej. Według własnego oszacowania, przy refundacji, okolo 50% z nich może zdecydować się na odczulanie drogą podjęzykową.”
Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej	„Wg najnowszych danych epidemiologicznych problem alergii narasta lawinowo. Wg danych Samolińskiego i wsp., opublikowanych w Alergologia Polska, 2014, 1, 10-18, alergiczny nieżyt nosa dotyczy 24% dzieci w wieku 6-7 lat, 30% dzieci w wieku 13-14 lat oraz 30% dorosłych. Oznacza to, że ok. 24% dzieci, osiągających 6 rok życia, każdego roku będzie miała rozpoznany alergiczny nieżyt nosa. W kolejnych latach takie rozpoznanie będzie stawiane u kolejnych 6% populacji.”

Przedstawiane poniżej oszacowania wnioskodawcy odnośnie do kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria kosztów	Rok 2016	Rok 2017
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszt sprzedanych opakowań początkowych		
w tym koszt sprzedanych opakowań początkowych leku Oralair		
Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie początkowe		
Koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących		
w tym koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących leku Oralair		
Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie podtrzymujące		
ŁĄCZNIE	42 731 392,49	47 008 577,99
Perspektywa pacjenta		
Koszt sprzedanych opakowań początkowych		
w tym koszt sprzedanych opakowań początkowych leku Oralair		
Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie początkowe		
Koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących		
w tym koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących leku Oralair		
Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie podtrzymujące		
ŁĄCZNIE	9 688 709,79	10 224 685,89

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria kosztów	Rok 2016	Rok 2017
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszt sprzedanych opakowań początkowych		
w tym koszt sprzedanych opakowań początkowych leku Oralair		
Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie początkowe		
Koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących		
w tym koszt t sprzedanych opakowań podtrzymujących leku Oralair		
Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie podtrzymujące		
ŁĄCZNIE	47 293 536,64	53 314 283,96

Kategoria kosztów	Rok 2016	Rok 2017
Perspektywa pacjenta		
Koszt sprzedanych opakowań początkowych		
w tym koszt sprzedanych opakowań początkowych leku Oralair		
Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie początkowe		
Koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących		
w tym koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących leku Oralair		
Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie podtrzymujące		
ŁĄCZNIE	6 734 917,88	6 980 598,86

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 2016	Rok 2017
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Koszt sprzedanych opakowań początkowych		
	w tym koszt sprzedanych opakowań początkowych leku Oralair		
	Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie początkowe		
	Koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących		
	w tym koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących leku Oralair		
	Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie podtrzymujące		
	ŁĄCZNIE	4 562 144,15	6 305 705,97
	Perspektywa pacjenta		
	Koszt sprzedanych opakowań początkowych		
	w tym koszt sprzedanych opakowań początkowych leku Oralair		
	Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie początkowe		
	Koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących		
	w tym koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących leku Oralair		
Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie podtrzymujące			
ŁĄCZNIE	-2 953 791,92	-3 244 087,03	

Wyniki analizy podstawowej wpływu na budżet wskazują, że objęcie refundacją leku Oralair spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie od 4,56 mln zł do 6,31 mln zł odpowiednio w 1 i 2 roku analizy.

W perspektywie pacjenta objęcie refundacją leku Oralair spowoduje spadek wydatków o od 2,95 mln zł do 3,24 mln zł odpowiednio w 1 i 2 roku analizy.

Analiza scenariuszy skrajnych (tabela poniżej) wskazuje, że objęcie refundacją leku Oralair spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie od 4,23 mln zł do 5,39 mln zł w 1 roku analizy w zależności od przyjętego wariantu i od 5,28 mln zł do 8,56 mln zł w 2 roku analizy w zależności od przyjętego wariantu.

W perspektywie pacjenta objęcie refundacją leku Oralair spowoduje spadek wydatków o od 2,96 mln zł do 2,97 mln zł w 1 roku analizy w zależności od przyjętego wariantu i od 3,28 mln zł do 3,30 mln zł w 2 roku analizy w zależności od przyjętego wariantu.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	Kategoria kosztów	Rok 2016	Rok 2017
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Koszt sprzedanych opakowań początkowych		
	w tym koszt sprzedanych opakowań początkowych leku Oralair		
	Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie początkowe		
	Koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących		
	w tym koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących leku Oralair		
	Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie podtrzymujące		
	ŁĄCZNIE	4 233 799,60	5 283 727,16
	Perspektywa pacjenta		
	Koszt sprzedanych opakowań początkowych		
	w tym koszt sprzedanych opakowań początkowych leku Oralair		
	Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie początkowe		
Koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących			
w tym koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących leku Oralair			
Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie podtrzymujące			
ŁĄCZNIE	-2 962 412,25	-3 275 997,80	
WARIANT MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Koszt sprzedanych opakowań początkowych		
	w tym koszt sprzedanych opakowań początkowych leku Oralair		
	Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie początkowe		
	Koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących		
	w tym koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących leku Oralair		
	Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie podtrzymujące		
	ŁĄCZNIE	5 397 357,68	8 564 017,26
	Perspektywa pacjenta		
	Koszt sprzedanych opakowań początkowych		
	w tym koszt sprzedanych opakowań początkowych leku Oralair		
	Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie początkowe		
Koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących			
w tym koszt sprzedanych opakowań podtrzymujących leku Oralair			
Koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie podtrzymujące			
ŁĄCZNIE	-2 967 697,10	-3 304 939,75	

5.4.2. Obliczenia własne Agencji

Założenia dotyczące oszacowania wielkości populacji docelowej w obliczeniach własnych Agencji

Jako populację wyjściową do obliczeń własnych Agencji przyjęto oszacowaną przez wnioskodawcę populację pacjentów zdiagnozowanych.

Założono, że pacjenci zdiagnozowani stosują swoistą immunoterapię (100%, 80%, 60%, 40% bądź 20% - założenia własne analityków Agencji), przy czym w ramach obliczeń własnych Agencji w scenariuszu nowym założono, że populacja pacjentów stosujących refundowane SCIT ulegnie zmniejszeniu w stosunku do scenariusza istniejącego zgodnie z założeniami modelu wnioskodawcy (nastąpi częściowe przejęcie rynku przez produkt Oralair), natomiast populacja pacjentów stosujących Oralair ulegnie zwiększeniu dodatkowo o pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani. Założenie, iż wszyscy pacjenci zdiagnozowani stosują SIT jest czysto teoretyczne, niemniej jednak pokazujące potencjalne ryzyko związane ze wzrostem populacji pacjentów decydujących się na doustną immunoterapię (patrz szczegóły w niniejszym raporcie w rozdz. 5.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, podrozdział *Populacja*). Należy podkreślić, że oszacowanie liczebności populacji, która będzie stosowała Oralair po objęciu refundacją jest trudna, a kalkulacje przedstawione w ramach obliczeń własnych Agencji mają charakter analizy wrażliwości.

Analizowane warianty

- **wariant nr 1, wariant nr 2, wariant 3 oraz wariant 4**
 - korekta błędów obliczeniowych
 - założenie własne analityków Agencji, że 100% (wariant nr 1), 80% (wariant nr 2), 60% (wariant nr 3), 40% (wariant 4), bądź 20% (wariant 5) zdiagnozowanych pacjentów stosuje SIT;

- w scenariuszu nowym założono, że populacja pacjentów stosujących refundowane SCIT ulegnie zmniejszeniu w stosunku do scenariusza istniejącego zgodnie z założeniami modelu wnioskodawcy (nastąpi częściowe przejście rynku przez produkt Oralair), natomiast populacja pacjentów stosujących SLIT ulegnie zwiększeniu dodatkowo o populację pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani;
- dla leku Oralair założono odsetek dyskontynuacji w 2 roku zgodnie z publikacją *Sieber 2011* (przyjęto, że odsetek pacjentów stosujących SLIT w drugim roku immunoterapii wynosi 71%);
- przejście udziałów refundowanych SCIT w przypadku uzyskania refundacji przez produkt Oralair założono na poziomie [] oraz [] odpowiednio w pierwszym oraz drugim roku refundacji (zgodnie z wariantem podstawowym analizy wnioskodawcy);
- przejście udziałów SLIT w przypadku uzyskania refundacji przez produkt Oralair założono na poziomie [] oraz [] odpowiednio w pierwszym oraz drugim roku refundacji (zgodnie z wariantem podstawowym analizy wnioskodawcy);
- **wariant nr 6**
 - korekta błędu obliczeniowego
 - założenie własne analityków Agencji, że 80% zdiagnozowanych pacjentów stosuje SIT;
 - w scenariuszu nowym założono że populacja pacjentów stosujących refundowane SCIT ulegnie zmniejszeniu w stosunku do scenariusza istniejącego zgodnie z założeniami modelu wnioskodawcy (nastąpi częściowe przejście rynku przez produkt Oralair), natomiast populacja pacjentów stosujących SLIT ulegnie zwiększeniu dodatkowo o populację pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani;
 - dla leku Oralair założono odsetek dyskontynuacji w 2 roku zgodnie z publikacją *Sieber 2011* (przyjęto, że odsetek pacjentów stosujących SLIT w drugim roku immunoterapii wynosi 71%);
 - przejście udziałów refundowanych SCIT w przypadku uzyskania refundacji przez produkt Oralair założono na poziomie 50% (założenia własne analityków Agencji) w pierwszym oraz drugim roku refundacji;
 - przejście udziałów SLIT w przypadku uzyskania refundacji przez produkt Oralair założono na poziomie 100% (założenia własne analityków Agencji) w pierwszym oraz drugim roku refundacji;

Ponadto we wszystkich analizowanych wariantach pominięto „współczynnik: liczba pacjentów rozpoczynających SIT / opakowanie początkowe SCIT” oraz uwzględniono korektę błędu obliczeniowego (patrz szczegóły w niniejszym raporcie w rozdz. 5.3. *Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, podrozdział Błędy w obliczeniach*).

Tabela 35. Liczba pacjentów w scenariuszu istniejącym oraz nowym – perspektywa NFZ

Parametr		sc. istniejący		sc. nowy	
		2016	2017	2016	2017
wariant nr 1	Refundowane SCIT	19 768	21 830	18 978	19 647
	Oralair – 100% zdiagnozowanych pacjentów stosuje SIT	0	0	295 655	507 179*
wariant nr 2	Refundowane SCIT	19 768	21 830	18 978	19 647
	Oralair – 80% zdiagnozowanych pacjentów stosuje SIT	0	0	230 966	396 568*
wariant nr 3	Refundowane SCIT	19 768	21 830	18 978	19 647
	Oralair – 60% zdiagnozowanych pacjentów stosuje SIT	0	0	166 276	285 956*
wariant nr 4	Refundowane SCIT	19 768	21 830	18 978	19 647
	Oralair – 40% zdiagnozowanych pacjentów stosuje SIT	0	0	101 587	175 345*
wariant nr 5	Refundowane SCIT	19 768	21 830	18 978	19 647
	Oralair – 20% zdiagnozowanych pacjentów stosuje SIT	0	0	36 898	64 734*
wariant nr 6	Refundowane SCIT	19 768	21 830	9 884	10 915
	Oralair – 80% zdiagnozowanych pacjentów stosuje SIT + 50% przejście rynku SCIT i 100% SLIT	0	0	242 159	415 197*

* założono odsetek dyskontynuacji zgodnie z publikacją *Sieber 2011* (przyjęto, że odsetek pacjentów stosujących SLIT w drugim roku immunoterapii wynosi 71%).

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania pomocnicze pokazujące inkrementalny wpływ na budżet w zależności od przyjętych założeń dotyczących populacji kwalifikującej się do immunoterapii podjęzykowej produktem Oralair. Należy podkreślić, że oszacowanie przedstawione w ramach obliczeń własnych Agencji mają charakter analizy wrażliwości.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – obliczenia analityków Agencji

Wariant obliczeń	Kategoria kosztów [zł]	Rok 2016	Rok 2017
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
wariant nr 1	Koszty łącznie*	667 352 344,48	1 143 820 439,18
	w tym koszt sprzedanych op. początkowych leku Oralair		
	w tym koszt sprzedanych op. podtrzymujących leku Oralair		
wariant nr 2	Koszty łącznie*	521 050 388,82	893 660 655,63
	w tym koszt sprzedanych op. początkowych leku Oralair		
	w tym koszt sprzedanych op. podtrzymujących leku Oralair		
wariant nr 3	Koszty łącznie*	374 748 433,16	643 500 872,07
	w tym koszt sprzedanych op. początkowych leku Oralair		
	w tym koszt sprzedanych op. podtrzymujących leku Oralair		
wariant nr 4	Koszty łącznie*	228 446 477,50	393 341 088,52
	w tym koszt sprzedanych op. początkowych leku Oralair		
	w tym koszt sprzedanych op. podtrzymujących leku Oralair		
wariant nr 5	Koszty łącznie*	82 144 521,84	143 181 304,97
	w tym koszt sprzedanych op. początkowych leku Oralair		
	w tym koszt sprzedanych op. podtrzymujących leku Oralair		
wariant nr 6	Koszty łącznie*	534 955 732,15	923 390 776,06
	w tym koszt sprzedanych op. początkowych leku Oralair		
	w tym koszt sprzedanych op. podtrzymujących leku Oralair		

*Koszt sprzedanych opakowań początkowych i podtrzymujących, koszty wizyt ambulatoryjnych leczenie początkowe i podtrzymujące.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie mające uwolnić środki w budżecie na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych polegające na wprowadzeniu „preskrypcji generycznej, która doprowadzi do częstszego korzystania pacjentów z leków o cenie detalicznej niższej od obecnego limitu finansowania. Oczekiwanym efektem upowszechnienia takich informacji są oszczędności wynikające ze zmiany struktury sprzedaży w danej grupie limitowej. Nastąpi wzrost udziału w rynku leków tańszych, co doprowadzi do trwałego obniżenia podstaw limitu w wielu grupach limitowych – będzie to główny mechanizm generujący oszczędności dla płatnika. Co więcej, przed przesunięciem podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej również zostaną wygenerowane oszczędności poprzez finansowanie leków tańszych niż limit. Dodatkowym efektem może być wzrost konkurencyjności cenowej i presja na obniżenie cen przez producentów leków o wyższych cenach.”

W ramach scenariusza podstawowego i optymistycznego analizy racjonalizacyjnej oszacowano oszczędności we wszystkich grupach limitowych obecnych na Obwieszczeniu MZ z dnia 23.04.2015 r., zaś w ramach scenariusza pesymistycznego w dwóch wybranych grupach limitowych:

- 83.0, Hormony tarczycy - lewotyroksyna do stosowania doustnego,
- 178.11, Leki przeciwpsychotyczne – amisulpiryd.

W opinii analityków Agencji przedstawione oszacowania w scenariuszach podstawowym i optymistycznym, oparte na licznych założeniach, mają charakter spekulacyjny, w związku z czym w ramach AWA postanowiono przedstawić oszacowania wynikające ze scenariusza pesymistycznego, tj. pozwalającego generować oszczędności jedynie w dwóch ww. grupach limitowych.

Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań, jest większa niż oszacowany przez wnioskodawcę wzrost kosztów refundacji, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 37. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Prognoza rocznych oszczędności płatnika [mln zł]
Oszczędności wynikające ze scenariusza pesymistycznego analizy racjonalizacyjnej	6,72

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Patrz rozdział niniejszego raportu 3.2.1. *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne (CADTH 2013, HAS 2012) odnoszące się do finansowania produktu leczniczego Oralair w immunoterapii alergicznego nieżytu nosa. Szczegóły każdej z nich zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie/Uwagi
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2013</p>	<p>Lek Oralair w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez pyłki traw, u osób w wieku od 5 do 50 lat, z klinicznymi objawami, dodatnim wynikiem testów skórnych i obecnością swoistej IgE na pyłki traw wiechlinowatych (łac. <i>Poaceae</i>), którzy prezentują objawy przez minimum dwa sezony pylenia i nieadekwatnie odpowiadają na standardową farmakoterapię lub jej nie tolerują.</p>	<p><u>Treść rekomendacji:</u> Rekomenduje się finansowanie leku Oralair w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytu nosa spowodowanego pyłkami traw, w przypadku spełnienia następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kryteria kliniczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci nieadekwatnie odpowiadający na standardową farmakoterapię lub jej nietolerujący, ○ leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza alergologa; ▪ kryteria ekonomiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ redukcja ceny – koszt leczenia w czasie sezonu alergicznego nieżytu nosa lekiem Oralair nie powinien być większy niż koszt immunoterapii podskórnej. <p><u>Uzasadnienie:</u> 1. Dla leku Oralair wykazano przewagę względem placebo w leczeniu alergicznego nieżytu nosa w 4 podwójnie zaślepionych RCT. Brak jest jednakże dowodów pochodzących z badań RCT dla ustalenia porównywalnej skuteczności (ang. <i>efficacy</i>) leku Oralair w porównaniu do podskórnej immunoterapii. 2. Przy ustalonej cenie koszt leczenia w czasie sezonu alergicznego nieżytu nosa lekiem Oralair jest wyższy niż koszt podskórnej immunoterapii. Ze względu na brak wystarczających dowodów na porównywalną skuteczność leku Oralair w porównaniu do podskórnej immunoterapii, Komitet uważa, że koszt leczenia lekiem Oralair nie powinien przekraczać kosztu podskórnej immunoterapii.</p>
<p>Haute Autorite de Sante HAS 2012</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ORALAIR 300 IR, 30 i 90 tabl., ▪ Oralair 100&300 IR, 30 tabl. <p>w leczeniu alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek spowodowanego przez pyłki traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat), z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórno-epitelnego i/lub obecnością swoistych przeciwciał IgE</p>	<p><u>Treść rekomendacji:</u> Komitet rekomenduje włączenie leku na listę leków refundowanych i listę leków zatwierdzonych do używania w szpitalach i przez różne służby medyczne we wskazaniu i dawkowaniu zgodnym z zarejestrowanym. Terapia lekiem Oralair powinna być rozpoczęta wyłącznie przez specjalistę alergologii. Poziom refundacji: 15%.</p> <p><u>Uwagi:</u> Komitet uważa, że badania powinny dostarczać informacji na temat następujących aspektów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ charakterystyki pacjentów leczonych Oralair: dane socjodemograficzne, uprzednia historia leczenia, choroby współwystępujące, diagnoza i potwierdzenie diagnozy, przebieg i ciężkość choroby, poprzednie leczenie itp., ▪ charakterystyka lekarzy przepisujących lek (specjalność, rodzaj praktyki itp.), ▪ szczegóły dotyczące zalecenia leku (wskazanie, dawkowanie, inne leki w tym antyhistaminowe, miejscowe glikokortykosteroidy, kromony, leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej, długość trwania sezonu pylenia itp.), ▪ <i>compliance</i> w czasie leczenia, ▪ częstość dyskontynuacji i jej przyczyny, ▪ częstość występowania zdarzeń niepożądanych. <p>Czas trwania badania powinien być ustalony przez niezależny komitet i powinien być wystarczająco długi, aby odpowiedzieć na powyższe aspekty, w szczególności uwzględniając sezonowość alergicznego nieżytu nosa i zapalenia spojówek spowodowanego przez pyłki traw.</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)		Poziom refundacji (%)		Warunki refundacji (ograniczenia)		Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)	
	Prezentacja Oralair 100&300 IR	Prezentacja Oralair 300 IR	Prezentacja Oralair 100&300 IR	Prezentacja Oralair 300 IR	Prezentacja Oralair 100&300 IR	Prezentacja Oralair 300 IR	Prezentacja Oralair 100&300 IR	Prezentacja Oralair 300 IR
Austria	tak	tak	100%	100%	brak	brak	brak	brak
Belgia	nie	nie	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Bułgaria	nie	nie	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Chorwacja	nie	nie	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Cypr	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Czechy	tak	tak	90%	90%	brak	brak	brak	brak
Dania	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Estonia	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Finlandia	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Francja	tak	tak	15%	15%	brak	brak	brak	brak
Grecja	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Hiszpania	tak	tak	90%-60%-40%	90%-60%-40%	Visa	Visa	brak	brak
Holandia	tak	nd	100%	nd	brak	nd	brak	nd
Irlandia	tak	tak	100%	100%	brak	brak	brak	brak
Islandia	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Liechtenstein	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Litwa	nie	nie	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Luksemburg	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Łotwa	nie	nie	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Malta	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Niemcy	tak	nd	100%	nd	brak	nd	brak	nd
Norwegia	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Portugalia	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Rumunia	nie	nie	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Słowacja	tak	tak	85%	85%	brak	brak	brak	brak
Słowenia	tak	tak	100%	100%	brak	brak	brak	brak
Szwajcaria	tak	tak	90%	90%	brak	brak	brak	brak
Szwecja	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Węgry	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Wielka Brytania	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
Włochy	tak	tak	Klasa A	Klasa A	brak	brak	brak	brak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę:

- produkt leczniczy Oralair, prezentacja 100&300 IR jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA, zaś nie jest finansowany w 6 krajach (na 31, dla których informacje przekazano). W przypadku refundacji, lek jest finansowany z poziomem od 15% do 100%,
- produkt leczniczy Oralair prezentacja 300 IR jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA, zaś nie jest finansowany w 6 krajach (na 31, dla których informacje przekazano). W przypadku refundacji, lek jest finansowany z poziomem od 15% do 100%,

W Hiszpanii obie prezentacje leku mają ograniczenia refundacyjne określone przez wnioskodawcę jako „Visa”, jednakże nie wyjaśniono, na czym one polegają, zaś we Włoszech obie refundowane prezentacje mają poziom refundacji „Klasa A”, przy czym wnioskodawca również nie wyjaśnił, na czym on polega.

Rozpatrywany lek jest finansowany w jednym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*² (w tabeli oznaczone czcionką **bold**).

¹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>), stan na 2012 r.

11. Opinie ekspertów

Tabela 40. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Oralair

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. Karina Jahnz-Różyk Konsultant Krajowy w dziedzinie alergologii</p>	<p>1. „Żadna ze szczepionek alergenowych, podawana w formie doustnej lub podjęzykowej, nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>2. Proponowana technologia – wyciąg alergenów z pyłków traw: Oralair 100 IR i Oralair 300 IR – jest bezpiecznym wygodnym postępowaniem u chorych na alergiczny nieżyt nosa i/lub zapalenie spojówek, wywołanym uczuleniem na alergeny pyłków traw.</p> <p>3. Leczenie nie wymaga częstych wizyt u lekarza, nie jest też obciążone traumą związaną z iniekcjami, co ma szczególne znaczenie dla dzieci.”</p>	<p>„Przedmiotowy produkt leczniczy może być alternatywą dla szczepionek podskórnych (obecnych na rynku, refundowanych) w wybranej, dość wąskiej grupie chorych (uczulenia na alergeny traw z nieżytem nosa i/lub zapaleniem spojówek). Jednocześnie zaś w Polsce nie są refundowane szczepionki zawierające alergeny rzadziej uczulające, a bardzo niebezpieczne, na przykład sierść kota, gdzie pacjent pokrywa 100% ceny leku.”</p>	<p>„Alergenowo swoista immunoterapia to wieloletnie, zindywidualizowane leczenie, dostosowane do pacjenta, przynoszące mu obiektywną korzyść kliniczną oraz efektywne kosztowo. W każdym przypadku składa się ono z dwóch, uzupełniających się etapów: leczenia wstępnego, koniecznego do bezpiecznego uzyskania tolerancji wysokiej dawki alergenu oraz leczenia podtrzymującego, kiedy chory systematycznie otrzymuje terapeutyczną dawkę preparatu. Aktualnie odczulanie jest prowadzone przy użyciu szczepionek podawanych bądź metodą podskórną, bądź podjęzykową/doustną. W Polsce dominuje odczulanie metodą podskórną, która jest postępowaniem charakteryzującym się wysoką skutecznością kliniczną. Mało dostępne jest leczenie preparatami podawanymi doustnie lub podjęzykowo, ponieważ nie są finansowane ze środków publicznych. Należy podkreślić, że przedmiotowy produkt leczniczy znajdzie zastosowanie jedynie u chorych na alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek z nadwrażliwością na alergeny traw. Jednocześnie zaś w Polsce chorzy z tym typem alergii są zabezpieczeni w refundowane szczepionki do leczenia metoda podskórną. Metoda podjęzykowa jest wygodniejsza, nie wymaga częstych wizyt u lekarza, nie jest związane z iniekcjami, ale może mieć wpływ na gorszy „compliance” i utrzymanie pacjenta w przewlekłej terapii. Kontrola lekarska jest niezbędna, ponieważ tabletki podjęzykowe mają działania niepożądane, również te niebezpieczne (wstrząsy anafilaktyczne).”</p>
<p>Prof. dr hab. n .med. Bernard Panaszek, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii</p>	<p>„Swoista immunoterapia alergenowa wchodzi w zakres leczenia przyczynowego chorób alergicznych, ma największą skuteczność w uczuleniach na alergeny wziewne, przede wszystkim pyłki traw. Podanie podjęzykowe szczepionki ma podobną skuteczność jak podane iniekcyjne.”</p>	<p>„Nie mam argumentów przeciw.”</p>	<p>„Jestem za finansowaniem opiniowanego leku ze środków publicznych.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Marek Kulus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie alergologii</p>	<p>- Immunoterapia swoista jest efektywną metodą leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (ANN) z lub bez zapaleniem spojówek u osób uczulonych na pyłki traw.</p> <p>- Immunoterapia podjęzykowa jest uznaną przez krajowe i międzynarodowe standardy metodą leczenia ANN z lub bez zapalenia spojówek</p>	<p>-</p>	<p>„Popieram finansowanie wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu.”</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>- Wykazano, że ta forma leczenia zmniejsza objawy ANN oraz zużycie innych leków koniecznych do opanowania objawów choroby</p> <p>- Wykazano, że efekt stosowania immunoterapii swoistej utrzymuje się nawet kilkanaście lat po jej zakończeniu i przejawia się zmniejszeniem natężenia objawów choroby i zużycia leków, ryzyka wystąpienia astmy, a także wystąpienia nowych uczuleń</p> <p>- Immunoterapia swoista jest obecnie jedyną znaną metodą prewencji pierwotnej i wtórnej alergii, w związku z tym jako odległy efekt przy zwiększeniu dostępności i liczby leczonych powinno obserwować zmniejszenie się chorobowości i zużycia leków z powodu ANN</p> <p>- Wykazano porównywalną efektywność immunoterapii podjęzykowej w stosunku do immunoterapii podskórnej.</p>		
<p>Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej</p>	<p>„Zdecydowanie powinna być finansowana! <u>Za:</u> Metoda skuteczna, bezpieczniejsza, tańsza, możliwa do realizacji w warunkach domowych, lepiej akceptowana przez pacjentów.”</p>	<p>„<u>Przeciw:</u> Jedyne ograniczenia wynikają z rejestracji leku (brak danych na temat bezpieczeństwa >50 r. życia, dość liczne przeciwwskazania wynikające ze schorzeń dodatkowych) oraz skuteczności tylko w tej grupie chorych, u których występuje alergiczny nieżyt nosa wywołany wyłącznie przez pyłki traw. Warto rozważyć również wprowadzenie na listę refundacyjną preparatów podjęzykowych i w postaci kropli, skierowanych przeciwko szerszej grupie alergenów.”</p>	<p>„Biorąc pod uwagę wszystkie cechy ocenianych preparatów, zdecydowanie powinny one być refundowane. Przemawia za tym przede wszystkim udowodniona już w kilkuletniej praktyce lekarskiej skuteczność, duży profil bezpieczeństwa, czego konsekwencją jest możliwość prowadzenia terapii w warunkach domowych. To zaś powoduje, iż całkowity koszt terapii w porównaniu do immunoterapii podskórnej jest dla systemu istotnie niższy. Znajduje to potwierdzenie w najnowszych publikacjach (...). Biorąc pod uwagę ogromną skalę problemu alergicznego nieżytu nosa zasadne jest wdrożenie alternatywnej, skutecznej i tańszej dla systemu metody immunoterapii, a taką wydaje się być metoda podlegająca ocenie.”</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 25 czerwca 2014 r., znak PLR.4600.1665.2015.BR dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego:

- Oralair 100 IR&300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 100 IR&300 IR, 31 szt. (3 tabl. 100 IR + 28 tabl. 300 IR), kod EAN: 5909990779093,
- Oralair 300 IR (wyciąg alergenów z pyłków traw), tabl. podjęzykowe, 300 IR, 30 szt., kod EAN: 5909990779109,

we wskazaniu: „Leczenie alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez alergeny pyłków traw u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku powyżej 5 lat) z klinicznymi objawami i potwierdzonym dodatnim wynikiem testu skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw z umiarkowaną do ciężkiej postacią choroby”.

Problem zdrowotny

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) to zapalenie błony śluzowej nosa w wyniku alergii zależnej od IgE.

Objawy ANN występują po ekspozycji na określony alergen najczęściej u osób, które w przeszłości zetknęły się z tym alergenem i wytworzyły skierowane przeciwko niemu przeciwciała klasy IgE. Połączenie się alergenu z IgE obecnymi na powierzchni mastocytów w błonie śluzowej nosa lub bazofilów we krwi obwodowej jest przyczyną uwolnienia histaminy i innych mediatorów zapalenia. Po upływie kilku do kilkunastu minut występuje tzw. wczesna faza reakcji alergicznej, której towarzyszy wodnisty wyciek z nosa, kichanie, świąd a nieco później zatkanie nosa. Uwalniane czynniki chemotaktyczne i cytokiny powodują również gromadzenie się m.in. eozynofików, mastocytów i limfocytów w błonie śluzowej nosa (tzw. późna faza reakcji alergicznej – występuje po 6-12 godz.).

Objawy występują w czasie ekspozycji na określony alergen – okresowo (np. w czasie pylenia rośliny, na której pyłek chory jest uczulony) lub całorocznie (np. u chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego). U części chorych po wielu latach trwania ANN objawy się zmniejszają lub przemijają samoistnie.

W większości przypadków rozpoznanie można ustalić na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego. U każdego chorego na ANN należy wykonać badanie w kierunku astmy.

Zalecenia ogólne dotyczące leczenia ANN: unikanie ekspozycji na alergeny odpowiedzialne za objawy, płukanie nosa lub rozpylanie w nosie soli fizjologicznej, hipertonicznej lub jałowej wody morskiej, leczenie farmakologiczne (glikokortykosteroidy donosowe/doustne, leki przeciwhistaminowe doustne/donosowe/stosowane dospójkowo, leki przeciwleukotrienowe, kromony, leki przeciwocholinergiczne, swoista immunoterapia alergenowa).

Alternatywne technologie medyczne

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych różnych organizacji/paneli eksperckich (ogólnoświatowe – *ARIA 2008* i *IPCRG 2006*, polskie – *KLRP 2012*, amerykańskie – *AAO 2015* i *AAAAI/ACAAI 2008*, oraz z Wielkiej Brytanii - *BSACI 2008*). Cztery z sześciu odnalezionych rekomendacji dotyczą zarówno populacji osób dorosłych jak i dzieci. Prawie wszystkie wytyczne, oprócz *BSACI 2008*, wskazują, że jednym ze sposobów zmniejszenia objawów alergicznego nieżytu nosa, jest unikanie kontaktu z alergenem (np. wytyczne *AAAAI/ACAAI 2008* wskazują na ograniczenie wychodzenia z domu u osób z alergią na pyłki w szczytce sezonu pylenia). Wszystkie wytyczne wskazują farmakoterapię, jako sposób na zwalczanie objawów alergicznego nieżytu nosa. Zalecają różne grupy leków, m.in.: doustne leki przeciwhistaminowe II. generacji, donosowe leki przeciwhistaminowe, donosowe/doustne glikokortykosteroidy, antagoniści receptorów leukotrienowych, leki zmniejszające przekrwienie błony śluzowej nosa, kromony, ipratropium, leki przeciwhistaminowe podawane do oczu, roztwór soli stosowany donosowo. Wszystkie z odnalezionych wytycznych zalecają zarówno monoterapię, jak i politerapię – w zależności od rodzaju, nasilenia objawów oraz skuteczności kolejnych etapów leczenia. Swoista immunoterapia alergenowa została wymieniona we wszystkich odnalezionych wytycznych, jako jedna z metod leczenia alergicznego nieżytu nosa. Zalecane jest rozważenie jej zastosowania u osób, u których nie uzyskano dostatecznej kontroli objawów przez farmakoterapię oraz unikanie kontaktu z alergenem. Wytyczne *BSACI 2008* oraz *ARIA 2008* wskazują, że podstawową metodą podania immunoterapii alergenowej jest podawanie jej we wstrzyknięciach podskórnych, natomiast drogą alternatywną, jest podanie podjęzykowe. Wytyczne *IPCRG 2006* wskazują na immunoterapię podskórną oraz podjęzykową, wspominając również o immunoterapii wziewnej – podobnie jak wytyczne *ARIA 2008*. Wytyczne *AAAAI/ACAAI 2008* nie wskazują preferowanej drogi podania

immunoterapii alergenowej, opisują jedynie korzyści płynące z jednej oraz drugiej drogi podania (podskórnej oraz podjęzykowej). Wytyczne *KLRP 2012* wspominają, że w Polsce stosuje się immunoterapię podskórną lub rzadziej podjęzykową.

Według Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2015 r., aktualnego na dzień złożenia wniosku, refundowanymi produktami leczniczymi zawierającymi alergeny pyłków roślin, zbieżne z tymi znajdującymi się w preparacie Oralair (kupkówka pospolita, życica trwała, wiechlina łąkowa, tomka wonna oraz tymotka łąkowa), są: Allergovit, Catalet T, Novo-Helisen Depot, Phostal, Pollinex Rye oraz Purethal (przy czym, preparat Allergovit nie zawiera alergenów życicy trwałej oraz tomki wonnej, natomiast preparat Novo-Helisen Depot nie zawiera alergenów życicy trwałej).

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dla leku Oralair nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających na bezpośrednie porównania ocenianej interwencji z predefiniowanymi komparatorami (tj. z lekami stosowanymi w ramach immunoterapii podskórnej).

Ostatecznie do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 4 badania RCT (1 RCT dotyczące populacji dzieci w wieku 5-17 lat oraz 3 badania RCT dotyczące populacji osób dorosłych) odnoszące się do oceny skuteczności i bezpieczeństwa Oralair względem placebo:

- badanie V052, opisane w publikacjach *Wahn 2009* oraz *Halken 2010* (dzieci w wieku 5-17 lat),
- badanie V034, opisane w publikacjach *Didier 2007*, *Horak 2009*, *Didier 2009* oraz *Malling 2009*,
- badanie V053, opisane w publikacjach *Didier 2011*, *Didier 2013*, *Didier 2015*,
- badanie V061.08, opisane w publikacji *Cox 2012*.

Wszystkie odnalezione badania dla produktu leczniczego Oralair opisano jako randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne.

Ponadto w celu przeprowadzenia porównawczej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z refundowanymi w Polsce (na dzień złożenia wniosku) preparatami stosowanymi do podskórnej immunoterapii alergenowej w przypadkach alergii na pyłki traw, do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania, w których porównywano placebo z preparatem:

- Purethal (*Brewczynski 1999*),
- Allergovit (*Hauser 1997*, *Corrigan 2005*, *Ciebiada 2013*, *Kepil 2014*),
- Phostal (*Leynadier 2001*),
- Pollinex Rye (*Różniecka 1995a*, *Różniecka 1995b*), oraz
- Novo-Helisen depot (*Hauser 1995*).

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim, dla żadnego z analizowanych punktów końcowych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Wyniki dotyczące porównania Oralair vs placebo przedstawiono poniżej.

❖ Populacja dzieci

Średnia nasilenia objawów w skali RTSS różni się między grupą Oralair 300 IR i grupą placebo:

- w populacji ITT o -1,13 [95% CI: -1,80; -0,46],
- w populacji PP o -1,15 [95% CI: -1,86; -0,44].

Różnica ta jest istotna statystycznie na korzyść produktu leczniczego Oralair 300 IR. Jest ona również istotna klinicznie – zgodnie z zakresem podanym w publikacji *Devilleier 2014*, minimalna istotna klinicznie różnica dla tego punktu końcowego to od 1,10 do 1,30. Względna poprawa wyrażona zmniejszeniem średniej nasilenia objawów w skali RTSS w grupie Oralair 300 IR względem placebo wyniosła 28,0%. Różnica ta jest większa od wartości rekomendowanej przez WAO, która za minimalnie istotną różnicę uznaje 20% poprawę względem placebo.

W badaniu V052 (*Wahn 2009*) odnotowano różnicę w średnim dobowym zużyciu leków w sezonie pylenia, wyrażoną współczynnikiem RMS, pomiędzy grupą Oralair 300 IR i placebo, która wynosi -0,20 [95%: -0,34; -0,06]. Różnica ta jest istotna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR.

❖ Populacja dorosłych

We wszystkich próbach klinicznych średnia nasilenia objawów i zużycia leków (CS) była istotnie statystycznie niższa w grupie Oralair 300 IR, zarówno w 1. roku terapii jak i kolejnych 2. latach. Stosowanie Oralair 300 IR prowadziło do zmniejszenia nasilenia objawów i zużycia leków o ok. 30% względem placebo, przy czym można zaobserwować wzrost spadku wartości CS w kolejnych latach terapii względem placebo – w 3. roku sięgał on 38,3%. Otrzymana w wyniku metaanalizy różnica średniej nasilenia objawów i zużycia leków wynosi -0,14 [95% CI: -0,19; -0,10] i jest istotna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR.

W obu próbach klinicznych, V053 (*Didier 2011*) i V061 (*Cox 2012*) średnia nasilenia objawów skorygowana zużyciem leków była istotnie statystycznie niższa w grupie pacjentów leczonych Oralair 300 IR. Obniżenie

średniej nasilenia objawów mierzonych w skali RTSS skorygowanej zużyciem leków względem placebo w grupie stosującej Oralair 300 IR wynosi: w badaniu V053 (*Didier 2011*) 34,8%, a w V061 (*Cox 2012*) o 26,3%.

W dwóch próbach klinicznych, V053 (*Didier 2011*) i V061 (*Cox 2012*) różnice w średniej liczbie punktów przyznanych w skali dotyczącej oceny jakości życia RQLQ podczas szczytu sezonu pylenia w pierwszym roku terapii były podobne i przemawiały na korzyść terapii Oralair 300 IR względem placebo (różnice istotne statystycznie). Otrzymana w wyniku metaanalizy 3. badań różnica średniej liczby punktów w skali RQLQ (dla 1. – roku immunoterapii) wynosi -0,28 [95% CI: -0,37; -0,20] i jest istotna statystycznie na korzyść Oralair 300 IR. Na podstawie danych (sczytanych z wykresu) z badania V061 (*Cox 2012*) obliczono różnicę średnich zmian między grupą Oralair 300 IR a placebo, która wynosi -0,37 [-0,64;-0,10, p=0,0069], na korzyść Oralair 300 IR. Korzystny wpływ Oralair 300 IR na jakość życia (dane z badania V053, *Didier 2011*) utrzymywał się w kolejnych latach leczenia – zaraportowane różnice między ramionami badania były coraz większe w kolejnych latach.

Skuteczność praktyczna

Do analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono badanie o akronimie ORS (*Pastorello 2013*), dotyczące skuteczności praktycznej. Jest to badanie obserwacyjne, w którym oceniano produkt Oralair u pacjentów w wieku 12-45 lat, z sezonowym alergicznym nieżytem nosa wywołanym przez pyłki traw. Interwencją był produkt Oralair przyjmowany zgodnie z ChPL. Terapię rozpoczynano około 4 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu pylenia traw i kontynuowano ją do jego zakończenia. Do badania włączono 47 osób (34 osoby dorosłe oraz 9 dzieci). Czas obserwacji wynosił jeden sezon pylenia traw. Oceniano punkty końcowe tj.:

- zmiana stopnia nasilenia choroby wg klasyfikacji ARIA
- zużycie leków podawanych doraźnie,
- obecność chorób towarzyszących, oraz
- satysfakcję pacjenta z zastosowanego leczenia (mierzonego za pomocą skali analogowej VAS).

Ocenę efektywności dokonano porównując efekty uzyskane w ramach pierwszej fazy badania (leczenie z zastosowaniem leków objawowych) oraz efekty uzyskane po pierwszym sezonie terapii produktem Oralair. Wnioski dotyczące skuteczności płynące z tego badania są zbieżne z wynikami przedstawionymi w analizie skuteczności klinicznej wnioskodawcy.

Bezpieczeństwo stosowania

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim, dla żadnego z analizowanych punktów końcowych, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi interwencjami (tj. Oralair vs immunoterapia podskórna).

Zgodnie z informacjami z badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oraz dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa, podczas stosowania produktu leczniczego Oralair, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Wyniki dotyczące porównania Oralair vs placebo przedstawiono poniżej.

❖ Populacja dzieci

Iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia wynosi 4,65 [95% CI: 2,73; 7,91], co oznacza, że szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia jest 4,65 razy większa w grupie Oralair 300 IR niż w grupie placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie ryzyka wystąpienia poważnego zdarzenia niepożądanego w trakcie leczenia. Przeprowadzona analiza statystyczna wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi grupami.

Istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występowały:

- świąd jamy ustnej, OR=32,79 [7,77;138,48], oraz
- obrzęk ust, OR=42,48 [2,53;712,40].

Nieistotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występowały podrażnienie gardła oraz zapalenie nosogardzieli. Nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występował kaszel.

❖ Populacja dorosłych

Obliczony w wyniku metaanalizy danych z trzech badań iloraz szans wystąpienia co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego ogółem w pierwszym roku wynosi 1,66 (95% CI 1,26; 2,18), co oznacza, że szansa wystąpienia zdarzenia niepożądanego w grupie Oralair 300 IR jest 1,66 razy większa niż w grupie placebo. W kolejnych latach leczenia obserwowano mniejsze częstości ich występowania, jednak utrzymywał się istotny statystycznie wynik na korzyść placebo.

Kolejna metaanaliza trzech badań (dane dla 1. roku leczenia) wykazała, że ciężkie zdarzenia niepożądane występowały nieistotnie statystycznie częściej w grupie osób przyjmujących Oralair 300IR, niż w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które zostały uznane za związane z zastosowanym leczeniem odnotowano w próbie klinicznej V053 (*Didier 2011*) (w 1. rok leczenia) i były to: ciężka lokalna reakcja alergiczna, obrzęk naczynioruchowy – oba zdarzenia doprowadziły do przerwania leczenia oraz biegunka, która nie spowodowała rezygnacji z leczenia.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia, w badaniach przedstawiano dane szczegółowe (V034, *Didier 2007*), jedynie opisowe (V061, *Cox 2012*) lub jedynie opisowe i dodatkowo przedstawiające łączne wyniki dla różnych grup (tj. rozpoczęcie leczenia 2 oraz 4 miesiące przed sezonem pylenia traw - V053 *Didier 2011*).

Istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występowały:

- zdarzenia niepożądane w miejscu podania, które wystąpiły w trakcie leczenia (1. rok leczenia) OR=3,75 [95% CI: 2,50; 5,63],
- zdarzenia niepożądane w miejscu podania, które wystąpiły w trakcie leczenia (2. rok leczenia) OR=5,36 [95% CI: 3,37; 8,52],
- zdarzenia niepożądane w miejscu podania, które wystąpiły w trakcie leczenia (3. rok leczenia) OR=3,58 [95% CI: 2,22; 5,77], oraz
- świąd jamy ustnej OR=6,43 [95% CI: 2,90; 14,28], oraz
- podrażnienie gardła OR=2,42 [95% CI: 1,07; 5,50],

Nieistotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej Oralair, niż w grupie placebo występowały (badanie V034, *Didier 2007*): obrzęk ust, zapalenie nosogardzieli, obrzęk języka, świąd ucha, ból głowy, świąd oraz reakcja systemowa związana z leczeniem – nieżyt nosa.

W badaniu V061 (*Cox 2012*) zaraportowano, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w ciągu pierwszych dni leczenia należały: świąd jamy ustnej, podrażnienie gardła oraz zapalenie j. nosowogardłowej (w ciągu pierwszych dni leczenia zaraportowano ok. 20% całości zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii).

❖ Populacja dorosłych – bezpieczeństwo po zakończeniu fazy leczenia badania klinicznego V053 (*Didier 2011*)

W publikacjach przedstawiających wyniki publikacji *Didier 2013* oraz *Didier 2015* – dotyczących 4. oraz 5. roku leczenia w badaniu V053 (*Didier 2011*) – okres bez leczenia, po 3. kolejnych sezonach podawania Oralair 300IR lub placebo. W pracy *Didier 2013* w grupie Oralair 300IR oraz w grupie placebo odnotowano podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych po zakończeniu leczenia – odpowiednio 31,7% i 35,9%. Najczęstszym zdarzeniem niepożądany było zapalenie nosogardzieli. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych zaraportowanych w 4. roku badania (m.in. uszkodzenie więzadła, złamanie kręgu lędźwiowego, przepuklina pachwinowa, mononukleozą zakaźną) nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem. Odnotowano 3 przypadki zaostrzenia astmy w grupie Oralair 300 IR i 2 w grupie placebo – żadne z nich nie zostało uznane za związane z leczeniem.

Autorzy publikacji *Didier 2015* podali informacje dotyczące bezpieczeństwa opisowo. Profil bezpieczeństwa w czasie 4. i 5. roku trwania badania (odpowiednio 1. oraz 2. rok po zakończeniu leczenia) był spójny. Nie zaraportowano przypadków nieprzewidzianych zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano przypadków schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, które zostałyby uznane jako związane z leczeniem. W czwartym roku obserwacji u pacjenta poddanego leczeniu Oralair wystąpił zespół alergii jamy ustnej, która została uznana przez prowadzących badanie za związany z leczeniem.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej według wnioskodawcy było przeprowadzenie 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 skórnoego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.

W ramach analizy ekonomicznej wykonano analizę minimalizacji kosztów, a porównywane interwencje stanowiły podjęzykowa immunoterapia (SLIT) produktem Oralair oraz podskórna immunoterapia (SCIT) prowadzona z użyciem refundowanych produktów dostępnych na rynku polskim.

Analizę przeprowadzono w 9-letnim horyzoncie czasu w perspektywie 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).

Według modelu wnioskodawcy, w populacji pacjentów dorosłych, immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest droższa od immunoterapii podskórnej: z perspektywy płatnika publicznego o 2 345,01 zł, natomiast z perspektywy wspólnej o 2 392,02 zł. Również w populacji dzieci immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest droższa od immunoterapii podskórnej: z perspektywy płatnika publicznego o 2 207,98 zł, natomiast z perspektywy wspólnej o 2 246,11 zł.

Zgodnie z § 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od najniższego ze współczynników CUR technologii opcjonalnych (tj. od CUR produktu Phostal, mieszanki alergenów) wynosi w populacji osób dorosłych w perspektywie płatnika publicznego 95,58 zł, w perspektywie wspólnej 87,75 zł, zaś w populacji dzieci w perspektywie płatnika publicznego wynosi 107,36 zł, a w perspektywie wspólnej - 99,25 zł.

Analiza wrażliwości przeprowadzona w ramach obliczeń własnych Agencji nie wykazała zmiany wnioskowania w stosunku do analizy wnioskodawcy tj. immunoterapia podjęzykowa lekiem Oralair jest droższa od refundowanej ze środków publicznych immunoterapii podskórnej. Cena progowa o której mowa w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań mieściła się w zakresie od 47,36 zł do 156,23 zł w zależności od analizowanego komparatora, perspektywy oraz populacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu leczniczego 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 skórniego i (lub) obecnością swoistej IgE przeciw pyłkom traw.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasu. W ramach analizowanych scenariuszy założono 50% odpłatność dla Oralair 100&300 IR oraz odpłatność ryczałtową dla Oralair 300 IR, a także kwalifikację do nowej odrębnej grupy limitowej każdej z wnioskowanych prezentacji leku.

Według analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Oralair spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie od 4,56 mln zł do 6,31 mln zł odpowiednio w 1 i 2 roku analizy.

W opinii analityków Agencji, z uwagi na oparcie części założeń dotyczących wielkości populacji docelowej na opinii ekspertów klinicznych wnioskodawcy, publikacjach niskiej jakości, a także założeniach własnych wnioskodawcy, oszacowana wielkość populacji, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek, cechują się niepewnością, w związku z czym oszacowania wnioskodawcy należy traktować z ostrożnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne (CADTH 2013, HAS 2012) odnoszące się do finansowania produktu leczniczego Oralair w immunoterapii alergicznego nieżytu nosa. Obie rekomendacje odnoszą się pozytywnie do refundowania produktu leczniczego Oralair w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów alergicznego nieżytu nosa z lub bez zapalenia spojówek wywołanego przez pyłki traw, u osób w wieku od 5 lat (w rekomendacji CADTH wyznaczono dodatkowo górną granicę wieku: do 50 lat), z klinicznymi objawami, dodatnim wynikiem testów skórnych i obecnością swoistej IgE na pyłki traw. Rekomendacja CADTH została wydana pod pewnymi warunkami, które powinny być spełnione: kliniczne - stosowanie u pacjentów, którzy prezentują objawy przez minimum dwa sezony pylenia oraz nieadekwatnie odpowiadają na standardową farmakoterapię lub jej nie tolerują, leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza alergologa oraz ekonomiczne – zredukowanie ceny (koszt leczenia w czasie sezonu alergicznego nieżytu nosa lekiem Oralair nie powinien być większy niż koszt immunoterapii podskórnej). Rekomendacja HAS zastrzega, że terapia lekiem Oralair powinna być rozpoczęta wyłącznie przez specjalistę alergologii.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny	
ChPL Oralair	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oralair (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 10.07.2014 r.)
Emeryk 2009	Emeryk A.: Glikokortykosteroidy donosowe w terapii alergicznego nieżyty nosa – podobieństwa i różnice . Alergia, 2009, 1: 5-9 (dostępne na http://alergia.org.pl/lek/index.php?option=com_content&task=view&id=175&Itemid=71 dostęp 12.08.2015 r.)
FDA_2014_rejestracja_Oralair	FDA NEWS RELEASE, FDA approves first sublingual allergen extract for the treatment of certain grass pollen allergies, For Immediate Release: April 2, 2014
Lewandowska-Polak 2006	Lewandowska-Polak A., Kowalski M. L.: Leki antyhistaminowe w chorobach alergicznych, Przegląd Alergologiczny 2004, 1;2; 42-47
Nittner-Marszalska 2011	Nittner-Marszalska M.: Immunoterapia alergenowa [W:] Alergia, choroby alergiczne astma tom II, pod red. Fala A. M., Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, s.195-212
Rutkowski 2008	Rutkowski R., Koszyła-Hojna B., Joanna Rutkowska J.: Alergiczny nieżyt nosa — problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku, Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 348–352
Samoliński 2009	Samoliński B., Sybilski A., Raciborski F. i in., Alergiczny nieżyt nosa w świetle badania ECAP. Alergia, 2009, 2: 41-44 (http://alergia.org.pl/lek/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=192 , data dostępu: 12.08.2015 r.)
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 26/2011 z dnia 29 marca 2011 r.	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 26/2011 z dnia 29 marca 2011 r.
Szczeklik 2014	Rogala B., Świerczyńska-Krępa M., Brożek J.: Alergiczny nieżyt nosa [W:] Interna Szczeklika 2014, red.: Gajewski P., Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków, s.2017-2025
Analiza kliniczna	
AAAAI/ACAAI 2008	Dana V Wallace, Mark S. Dykewicz et al., The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter, J Allergy Clin Immunol 2008;122:S1-84
AAO 2015	Seidman MD, Gurgel RK, Lin S et al., Clinical practice guideline: allergic rhinitis. Otolaryngol Head NeckSurg. 2015 Feb;152(1 Suppl):S1-S43
ARIA 2008	Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al., World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008;63 (86Suppl):S8-160
Brewczynski 1999	Brewczynski P, Kroon A, Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Immuntherapie mit modifizierten Gräserpollenallergenen. Allergologie 1999, 22:411-420
BSCAI 2008	Scadding GK, Durham SR, Mirakian R et al., BSACI guidelines for the management of allergic and nonallergic rhinitis, Clinical and Experimental Allergy 2008, 38, 19-42
Canonica 2007(2)	Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J et al., Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization(WAO) taskforce. Allergy 2007;62:317–324
ChPL Oralair	Charakterystyka Produktu Leczniczego Oralair
Ciebiada 2013	Ciebiada M, Kaszalska K, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. ZAP70 expression in regulatory T cells in allergic rhinitis: effect of immunotherapy. Clin Exp Allergy 2013 Jul;43(7):752-61
Corrigan 2005	Corrigan 2005
	Caldero n 2010
Corrigan 2005	Corrigan CJ, Kettner J, Doerner C et al., Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. Allergy 2005 Jun;60(6):801-7.
Caldero n 2010	Calderon MA, Alves B, Jacobson M et al., Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database SystRev. 2010 Jan 24;(1):CD001936. Review
Devillier 2014	Devillier P, Chassany O, Vicaut E et al., The minimally important difference in the Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score in grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2014Dec;69(12):1689-95
Didier 2015b	Didier A, Bons B., Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review. Expert Opin Drug Saf. 2015 May;14(5):777-88
Dranitsaris 2014	Dranitsaris G, Ellis AK., Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost. J Eval Clin Pract. 2014 Jun;20(3):225-38
Eberle 2014	Eberle P, Brueck H, Gall R, et al., An observational, real-life safety study of a 5- grass pollen sublingual tablet in children and adolescents. Pediatr Allergy Immunol 2014 Dec;25(8):760-6
Hauser 1995	Hauser U, Bachert C, Frank E., Inhibitory effect on migration of inflammatory cells into the nasal mucosa by immunotherapy [Hemmung des einstroms von entzündungszellen in die nasenschleimhaut durch die allergen-spezifische immuntherapie]. Allergo Journal 1995;4:164–71.
Hauser 1997	Hauser U, Wagenmann M, Rudack C et al., Specific Immunotherapy Suppresses IL-1 β and IL-8 Levels in Nasal Secretions: A Possible Explanation for the Inhibition of Inflammatory Cell Migration, Oto-Rhino-Laryngologia Nova 01/1997; 7(1):31-39
IPCRG 2006	Price D, Bond C, Bouchard J et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Management of allergic rhinitis, Primary Care Respiratory Journal 2006, 15, 58-70
Kepil 2014	Kepil OS, Sin BA, Guloglu D et al., Short-Term Preseasonal Immunotherapy: Is Early Clinical Efficacy Related to the Basophil Response? International Archives of Allergy and Immunology 2014 Aug 21;164(3):237-45

KLRP 2012		Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Wydawnictwo Aktis, Łódź, 2012
Leynadier 2001		Leynadier F, Banoun L, Dollois B et al., Immunotherapy with a calcium phosphate-adsorbed five-grass-pollen extract in seasonal rhinoconjunctivitis: a double-blind, placebocontrolled study. <i>Clin Exp Allergy</i> 2001 Jul;31(7):988-96
Pastorello 2013		Pastorello EA, Losappio L, Milani S et al., 5-grass pollen tablets achieve disease control in patients with seasonal allergic rhinitis unresponsive to drugs: a real-life study. <i>J Asthma Allergy</i> 2013;6:127-33
Różniecka 1995a		Różniecka M, Kowalski ML, Grzegorzczak J i in., [Course of hay fever during the pollen season with respect to the effect of specific immunotherapy. II. Cytologic changes and chemotactic activity in nasal lavage]. <i>Pneumonol Alergol Pol</i> 1995;63(3-4):144-52
Różniecka 1995b		Różniecka M, Kowalski M, Grzegorzczak J i in., [Characteristics of hay fever during pollen season with regard to the influence of specific immunotherapy. I. Clinical course and biochemical changes in nasal lavage]. <i>Pneumonol Alergol Pol</i> 1995;63(3-4):135-43
V034 (Didier 2007)	Didier 2007	Didier A, Malling HJ, Worm M et al., Optimal dose, efficacy, and safety of oncedaily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2007 Dec;120(6): 1338-45
	Horak 2009	Horak F, Jaeger S, Worm M et al., Implementation of pre-seasonal sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet during optimal dosage assessment. <i>Clin Exp Allergy</i> 2009 Mar;39(3):394-400
	Didier 2009	Didier A, Melac M, Montagut A et al., Agreement of efficacy assessments for five-grass pollen sublingual tablet immunotherapy. <i>Allergy</i> 2009 Jan;64(1):166-71
	Malling 2009	Malling HJ, Montagut A, Melac M et al., Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. <i>Clinical and Experimental Allergy</i> 2009;39:387-93
V052 (Wahn 2009)	Wahn 2009	Wahn U, Tabar A, Kuna P et al., Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2009;123:160-6
	Halken 2010	Halken S, Agertoft L, Seidenberg J et al., Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents. <i>Pediatric allergy and immunology</i> 2010;21:970-6
V053 (Didier 2011)	Didier 2011	Didier A, Worm M, Horak F et al., Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. <i>Journal of allergy and clinical immunology</i> 2011;128:559-66
	Didier 2013	Didier A, Malling HJ, Worm M et al., Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. <i>Clin Exp Allergy</i> 2013 May;43(5):568-77
	Didier 2015	Didier A., Malling H.J., Horak F et al., Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score, <i>Clinical and Translational Allergy</i> 2015, 5:12
V061 (Cox 2012)	Cox 2012	Cox LS, Casale TB, Nayak AS et al., Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2012 Dec;130(6):1327-34
Strony internetowe		
http://www.qoltech.co.uk/rqlq.html (data dostępu: 24.07.2015 r.)		
Analiza ekonomiczna		
Bachert 2008		Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths U K, Poulsen P B. Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis: a Northern European perspective <i>Clinical and Experimental Allergy</i> 2007; 37(5): 772-779
Beriot-Mathiot 2007		Beriot-Mathiot A., Vestenbaek U., Poulsen P. B.: Influence of time horizon and treatment patterns on cost-effectiveness measures: the case of allergen-specific immunotherapy with Grazax (Provisional abstract), <i>Journal of Medical Economics</i> 2007, 10; 2; 215-228
Berto 2008		Berto P, Bassi M, Incorvaia C, Frati F, Puccinelli P, Giaquinto C, Cantarutti L, Ortolani C. Cost effectiveness of sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma. <i>Allergie et Immunologie</i> 2005; 37(8): 303-308
Bousquet 2008		Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008, <i>Allergy</i> 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
Brewczyński 1999		Brewczynski P, Kroon A: Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Immuntherapie mit modifizierten Gräserpollenallergenen. <i>Allergologie</i> 1999, 22:411-420.
Canonica 2007		Canonica G.W., Poulsen P.B., Vestenbæk U.: Cost-effectiveness of GRAZAX for prevention of grass pollen induced rhinoconjunctivitis in Southern Europe, <i>Respiratory Medicine</i> (2007) 101, 1885–1894
ChPL Purethal		Charakterystyka Produktu Leczniczego Purethal (brak daty zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu)
Corrigan 2005		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. <i>Allergy</i> 2005 Jun;60(6):801-7.
Cox 2012		Cox LS, Casale TB, Nayak AS, Bernstein DI, Creticos PS, Ambrosine L, et al. Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2012;130(6):1327-34.e1.
Didier 2007		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. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2007 Dec;120(6):1338-45.
Didier 2011		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. <i>Journal of allergy and clinical immunology</i> 2011;128:559-66.

Dranitsaris 2014	Dranitsaris G, Ellis A, Sublingual or subcutaneous immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: an indirect analysis of efficacy, safety and cost, <i>Journal of Evaluation in Clinical Practice</i> 2014: 1365-2753
Jacobsen 2007	Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. <i>Allergy</i> 2007 Aug;62(8):943-948.
Meadows 2013	Meadows A., Kaambwa B., Novielli N., Huissoon A., Fry-Smith A., Meads C., Barton P., Dretzke J.: A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis, <i>Health Technology Assessment</i> , Volume 17 Issue 27 July 2013
Moller 2002	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). <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2002 Feb;109(2):251-256.
Najib 2014	Najib M., Westerhout K., Verheggen B., Schreder C.: Impact of allergen immunotherapy on quality of life and healthcare costs in adults and children with grass pollen-induced allergic rhinitis in Germany, <i>Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology</i> 2014, vol 69, pg 612
Nasser 2008	Nasser S., Vestenbaek U., Beriot-Mathiot A., Poulsen P. B.: Cost-effectiveness of specific immunotherapy with Grazax in allergic rhinitis co-existing with asthma, <i>Allergy</i> 2008: 63: 1624–1629
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2015 r.
Rapiejko 2003	Rapiejko P, Wojdas A, Kantor I. i wsp. Progowe stężenie pyłku traw niezbędne do wywołania objawów uczuleniowych. <i>Alergia lato 2003</i> , 2; 60-63
Rapiejko 2007	Rapiejko P, Stankiewicz W, Szczygieski K, Jurkiewicz D, Progowe stężenie pyłku roślin niezbędne do wywołania objawów alergicznych, <i>Otolaryngol Pol</i> 2007; LXI (4): 591–594.
Rapiejko 2014	Rapiejko P, Lipiec A, Kalinowska E, Wieczorkiewicz A, Jurkiewicz D: Charakterystyka sezonów pyłkowych wybranych roślin alergicznych w Warszawie w 2013 r. <i>Alergoprofil</i> 2014, Vol. 10, Nr 1, 63-67
Ronaldson 2014	Ronaldson S., Taylor M., Bech P.G., Shenton R., Bufe A.: Economic evaluation of SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet (Grazax) in children, <i>ClinicoEconomics and Outcomes Research</i> 2014:6 187–196
Ruggeri 2013	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, <i>Clin Drug Investig</i> (2013) 33:343–349.
Shaaban 2008	Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. <i>Lancet</i> 2008;372:1049-57
Siebert 2011	Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mösges R, Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates, <i>Curr Med Res Opin</i> 2011; 27: 855-61.
Valero 2014 (1)	Valero A., Westerhout K., Van de Wetering G., Perez-Alcantara F., Azpeitia A., Najib M.: Impact of allergen immunotherapy on quality of life and healthcare costs in patients with grass pollen-induced allergic rhinitis in Spain, <i>Late Breaking Poster Session Group III – Green. LBTPS 7 – Immunotherapy</i>
Valero 2014 (2)	Valero A., Westerhout K.Y., Van de Wetering G., Pérez-Alcántara F., Azpeitia A., Najib M.: cost-effectiveness analysis of allergen immunotherapy in patients with grass pollen-induced allergic rhinitis in Spain, <i>Presented at the International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 17th Annual European Congress, Amsterdam, 8-12 November 2014</i>
Verheggen 2015	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, <i>Clinical and Translational Allergy</i> 2015, 5:1
Wahn 2009	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. <i>J Allergy Clin Immunol</i> 2009;123:160-6.
Westerhout 2012	Westerhout K, Verheggen B, Schreder C, Augustin M, Cost effectiveness analysis of immunotherapy in patients with grass pollen allergic rhinoconjunctivitis in Germany, <i>Journal of Medical Economics</i> Vol. 15, No. 5, 2012, 906–917.
Analiza wpływu na budżet	
ARIA 2008	Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A, i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008, <i>Allergy</i> 2008: 63 (Suppl. 86): 8–160.
ECAP	P. Samel-Kowalik, A. Lipiec, A. Tomaszewska i wsp. Występowanie alergii i astmy w Polsce – badanie ECAP, <i>Gazeta Farmaceutyczna</i> 3/2009, 32-34.
	Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A. i wsp. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP), <i>Alergologia Polska - Polish Journal of Allergology</i> , 1 (2014) 10–18.
	Samoliński B, Sybilski A, Raciborski F. i wsp. Alergiczny nieżyt nosa w świetle badania ECAP, <i>Alergia</i> 2009; 2: http://alergia.org.pl/lek/index.php?option=com_content&task=view&id=192&Itemid=71
	Samoliński B, Sybilski A, Raciborski F. i wsp. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study, <i>Otolaryngol Pol</i> 2009; 63 (4): 324-330.
Górka 2012	Górka A.: Analizy rynkowe immunoterapii swoistej – wnioski dla alergologa. <i>Alergia</i> , 2012, 1: 45-46.
Kupczyk 2013	Kupczyk M. Alergiczny nieżyt nosa u dzieci i młodzieży według aktualnych wytycznych. Najczęstsze pytania i odpowiedzi. <i>Lekarz Rodzinny</i> 2013;6(190).
Sieber 2011	Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mösges R, Medication persistence with long-term, specific grass

	<i>pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates, Curr Med Res Opin 2011; 27: 855-61.</i>
Sybilski 2013	<i>Sybilski A, Przewlekły alergiczny nieżyt nosa u dzieci problem do rozwiązania!, Standardy Medyczne/Pediatrya, 2013, T. 10, 613-623.</i>
Rekomendacje refundacyjne	
CADTH 2013	<i>Canadian Agency for Drugs and technologies in health, Final recommendation GRASS POLLEN ALLERGEN EXTRACT (Oralair – Paladin Labs Inc.), Indication: Allergic Rhinitis (Grass Pollen), CDEC Meeting – February 20, 2013, Notice of CDEC Final Recommendation – March 20, 2013</i>
HAS 2012	<i>Haute Autorite De Sante, Transparency Committee Opinion, 28 March 2012, The opinion adopted by the Transparency Committee on 18 January 2012 was the subject of a hearing on 28 March 2012, ORALAIR 300 IR, sublingual tablet B/30 (CIP code: 368 952-2), ORALAIR 300 IR, sublingual tablet B/90 (CIP code: 368 953-9), ORALAIR 100 IR & 300 IR, sublingual tablet B/3 tablets of 100 IR and B/28 tablets of 300 IR (CIP code: 368 951-6)</i>

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, 2015;
- Zal. 2. [REDACTED] Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, 2015;
- Zal. 3. [REDACTED] Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza ekonomiczna, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, 2015;
- Zal. 4. [REDACTED] Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, 2015;
- Zal. 5. [REDACTED] Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Oralair w leczeniu alergicznego nieżytu nosa wywołanego przez pyłki traw, Instytut Arcana Sp. z o.o., Kraków, 2015;
- Zal. 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Oralair w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTM zawarte w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-4600.1665.2015.1.BR.