

**Grazax[®] w leczeniu nieżyty nosa
i zapalenia spojówek, wywołanego przez
pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku
życia do ukończenia 18. roku życia**

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2024

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
Słowa kluczowe.....	9
1 Cel raportu	10
2 Wprowadzenie	12
3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności	15
4 Perspektywa i horyzont czasowy	17
5 Strategia i technika analityczna	18
6 Metody	19
6.1 Grazax® vs Purethal®: opis modelu CMA	19
6.1.1 Założenia CMA.....	19
6.1.2 Dawkowanie	21
6.1.3 Analizowane koszty.....	21
6.1.3.1 Koszty produktu leczniczego Grazax®	22
6.1.3.2 Koszty preparatu Purethal®.....	23
6.1.3.3 Koszty wizyt ambulatoryjnych	24
6.1.3.4 Koszty transportu z perspektywy pacjenta.....	25
6.1.3.5 Koszty utraconej produktywności.....	26
6.1.4 Użyteczności.....	27
6.1.5 Współczynnik <i>compliance</i>	28
6.1.6 Dyskontowanie	29
6.1.7 Zestawienie parametrów wejściowych w modelu w analizie podstawowej	29
6.1.8 Analiza wrażliwości.....	30
6.1.9 Analiza progowa	30
6.1.10 Walidacja	31
6.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Grazax®.....	31
6.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności	32
7 Wyniki CMA.....	34
7.1 Wyniki analizy z RSS	34
7.1.1 Analiza podstawowa.....	34
7.1.2 Analiza wrażliwości.....	34
7.1.3 Analiza progowa	36
7.1.4 Analiza konsekwencji kosztów	36
7.2 Wyniki analizy bez RSS	38
7.2.1 Analiza podstawowa.....	38
7.2.2 Analiza wrażliwości.....	39

7.2.3	Analiza progowa	40
7.2.4	Analiza konsekwencji kosztów	40
8	Ograniczenia	43
9	Dyskusja.....	46
10	Wyniki końcowe	48
11	Podsumowanie i wnioski końcowe	50
12	Aneks	53
12.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	53
12.2	Przegląd systematyczny użyteczności	57
12.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	63
Spis rysunków.....		66
Spis tabel		67
Bibliografia		69

Wykaz skrótów i akronimów

AC	alergiczne zapalenie spojówek (<i>ang. allergic conjunctivitis</i>)
AIT	immunoterapia alergenowa (<i>ang. allergen immunotherapy</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	alergiczny nieżyt nosa (<i>ang. allergic rhinitis</i>)
ARC	alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek (<i>ang. allergic rhinoconjunctivitis</i>)
BC	analiza podstawowa (<i>ang. base-case analysis</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	analiza minimalizacji kosztów (<i>ang. cost-minimization analysis</i>)
CZN	cena zbytu netto
EQ-5D-3L	5-wymiarowy, 3-poziomowy kwestionariusz oceny jakości życia (<i>ang. EuroQol five-Dimension three-level Health status questionnaire</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (<i>ang. Health Technology Assessment</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PEX	Firma posiadająca dane z reprezentatywnego panelu ponad 50% aptek w Polsce, a także informacje z syndykatowych badań wśród lekarzy, farmaceutów, pielęgniarek i innych osób związanych z ochroną zdrowia
PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (<i>ang. population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLN	polski złoty
QALY	rok życia skorygowany o jakość (<i>ang. quality-adjusted life year</i>)
RQLQ	kwestionariusz oceny jakości życia chorych z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek (<i>ang. Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire</i>)
RSS	umowa podziału ryzyka (<i>ang. risk sharing scheme</i>)
SA	analiza wrażliwości (<i>ang. sensitivity analysis</i>)
SCIT	immunoterapia podskórna (<i>ang. subcutaneous immunotherapy</i>)
SD	odchylenie standardowe (<i>ang. standard deviation</i>)
SLIT	immunoterapia podjęzykowa (<i>ang. sublingual immunotherapy</i>)
SQ-T	standaryzowana jednostka jakości tabletki (<i>ang. Standardised Quality units Tablet</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
VAS	wizualna skala analogowa (<i>ang. visual analogue scale</i>)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T¹ na liofilizat podjęzykowy (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ), aktualnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w immunoterapii swoistej (leczeniu odczułającym) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego w tym m.in. z pyłków traw, z objawami alergicznego nieżyty nosa i alergicznego zapalenia spojówek (wskazanie zbliżone do analizowanej interwencji) jest tylko 1 preparat podawany podskórnie - preparat Purethal®, zawierający mieszanki alergoidów pyłków roślin w postaci zawiesiny.

Komparatorem dla produktu leczniczego Grazax® jest preparat Purethal® stosowany w immunoterapii podskórnej.

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

Efekt kliniczny produktu leczniczego Grazax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości badaniach, tj. podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Z kolei preparat Purethal® jest aktualnie stosowany i refundowany we wnioskowanej populacji pacjentów w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Purethal® (szczegółowy opis patrz osobny dokument: Analiza kliniczna).

Obecnie Grazax® nie jest refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ). Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, o proponowanym brzmieniu „Alergeny pyłków roślin - produkty do stosowania doustnego”.

Strategia analityczna

Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej preparat Purethal® jest aktualnie stosowany i refundowany w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości. Wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe, w związku z czym mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną **przyjęto zbliżoną skuteczność SLIT**

¹ Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet*, SQ-T).

(immunoterapia podjęzykowa) oraz SCIT (immunoterapia podskórna) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. W związku z tym konserwatywnie zastosowano analizę minimalizacji kosztów dla tego porównania. Ponadto dodatkowo przedstawiono analizę kosztów konsekwencji.

Struktura i parametry analizy

Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Grazax® (30 liofilizatów doustnych, 75 000 SQ-T) przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie [REDACTED]

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia, perspektywę wspólną NFZ i pacjenta (w ramach analizy podstawowej) oraz perspektywę społeczną mając na uwadze, że podanie preparatu Purethal® w trybie ambulatoryjnym powoduje konieczność opuszczenia części dnia pracy przez rodzica/opiekuna pacjenta (w ramach analizy wrażliwości).

W ramach analizy podstawowej przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 rok.

W analizie uwzględniono koszty leczenia (produktem leczniczym Grazax® i preparatem Purethal®), koszty wizyt ambulatoryjnych oraz koszty transportu pacjenta do poradni (perspektywa wspólna NFZ i pacjenta). [REDACTED]

W ramach wariantu analizy wrażliwości - perspektywa społeczna - uwzględniono dodatkowo koszty utraconej produktywności przez rodzica/opiekuna pacjenta. Podczas szacowania kosztów korzystano z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 57/2023/DSOZ (koszty wizyt ambulatoryjnych), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszty preparatu Purethal® - uwzględniając wysokość nowej marży detalicznej, które zgodnie z nowelizacją Ustawy Refundacyjnego będzie obowiązywała od 1 stycznia 2025 r.), danych Głównego Urzędu Statystycznego (średni koszt pracy za 1 godzinę) oraz danych literaturowych (koszt za 1 km przebiegu) - dane wykorzystane w ramach analizy z perspektywy wspólnej.

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

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

Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania doustnego preparatu Grazax®, z preparatem Purethal® podawanym w iniekcjach.

Analiza z RSS

Analiza z perspektywa NFZ

- Stosowanie produktu leczniczego Grazax® [redacted] w porównaniu do stosowanie preparatu Purethal®. Aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN należałoby [redacted]
- Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie [redacted]

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Stosowanie produktu leczniczego Grazax® [redacted]
- Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie [redacted]

Analiza z perspektywy społecznej

- Przyjęcie perspektywy społecznej (uwzględnienie kosztów utraconej produktywności) [redacted]

Wnioski

Stosowanie produktu leczniczego Grazax® w porównaniu do stosowania preparatu Purethal® wiąże się z dodatkowymi bezpośrednimi wydatkami dla płatnika publicznego związanymi z zakupem leku. Jednocześnie, stosowanie analizowanej interwencji w perspektywie 1 roku jest związane z mniejszymi kosztami wizyt ambulatoryjnych (perspektywa płatnika publicznego), mniejszymi kosztami transportu do poradni (perspektywa wspólna), a także mniejszymi (o ok. 2 tys. PLN) kosztami utraconej produktywności, będącymi konsekwencją czasu poświęconego na wizytę z dzieckiem u specjalisty (perspektywa społeczna [redacted])

Perspektywa społeczna jest najszersza, uwzględnia bowiem nie tylko koszty bezpośrednie związane z zakupem leków i wizytami u specjalisty, ale również koszty istotne z perspektywy chorego (transport do poradni) oraz koszty pośrednie, tj. koszty utraconej

produktywności. Perspektywa społeczna pozwala więc na rzeczywistą i wielowymiarową ekonomiczną ocenę wartości preparatu Grazax®.

Należy zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Purethal® podawanego w iniekcjach we wnioskowanej populacji pacjentów w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia są niepewne, nie zostały bowiem potwierdzone w badaniach klinicznych. Z kolei, doustny produkt leczniczy Grazax® w porównaniu do preparatu Purethal®, jest lekiem do stosowania w nieżycie nosa i zapaleniu spojówek, wywołanymi przez pyłki traw o skuteczności potwierdzonej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, tj. randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych (Analiza kliniczna), co wyróżnia go względem aktualnie refundowanego preparatu Purethal®. Produkt leczniczy Grazax® charakteryzuje się również korzystnym profilem bezpieczeństwa, dzięki czemu możliwe jest leczenie w domu oraz ograniczenie liczby wizyt u specjalisty istotnych w immunoterapii podskórnej. Na tej podstawie można więc przypuszczać, że przyjęte założenie o porównywalnej skuteczności produktu leczniczego Grazax® i preparatu Purethal® jest założeniem konserwatywnym analizy.

SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych. Ponadto korzyść formy podania SLIT zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020). Preparat SLIT charakteryzuje się ponadto większą wygodą stosowania, co jest szczególnie ważne w przypadku dzieci, które nierzadko są narażone na stres związany z podaniem preparatu podskórnego, przez co jego aplikacja jest u nich utrudniona w odniesieniu do preparatu podawanego doustnie. Alternatywą dla leku Grazax jest terapia iniekcyjna oraz częściowo leki finansowane poza systemem refundacji, które nie generują obciążenia dla płatnika. Obecnie pacjenci z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw w Polsce nie mają dostępu do finansowanej ze środków publicznych podjęzykowej terapii odczuwającej, tj. terapii o skuteczności klinicznej udowodnionej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej. Dostępne w ramach środków publicznych możliwości terapeutyczne jedynie w sposób ograniczony pokrywają potrzeby pacjentów. Dostępny w ramach grupy 214.4 pojedynczy preparat SCIT ogranicza możliwość indywidualizacji leczenia. Ponadto brak co najmniej dwóch typów szczepionek dla częstych alergenów o alternatywnych drogach podania - tzn. brak preparatów doustnych w odczulaniu na alergeny pyłków roślin - nie zabezpiecza lekowo chorych w wieloletnich terapiach.

Z uwagi na powyższe, wprowadzenie finansowania preparatu Grazax® ze środków publicznych jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby analizowanej populacji chorych z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw, dającą możliwość lepszej indywidualizacji terapii oraz przekładającą się na zwiększenie dostępności lekarzy alergologów (z uwagi na redukcję liczby wizyt), przekładające się na skrócenie czasu oczekiwania na wizytę u wspomnianego specjalisty. Dodatkowo wprowadzenie finansowania analizowanej interwencji jest krokiem w kierunku rozwijania zabezpieczenia lekowego przez wprowadzenie alternatywnych technologii lekowych w obszarze AIT, stosowanych w odczulaniu na pyłki traw.

Słowa kluczowe

75 000 SQ-T, wyciąg alergenowy, Grazax, nieżyt nosa, zapalenie spojówek, pyłki traw, analiza ekonomiczna

1 Cel raportu

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T² na liofilizat doustny (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

Według wytycznych praktyki klinicznej, obecnie w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek stosuje się leczenie objawowe (farmakoterapia) oraz immunoterapię alergenową (AIT, ang. *allergen immunotherapy*), zarówno immunoterapię podskórną (SCIT ang. *subcutaneous immunotherapy*), jak i immunoterapię podjęzykową (SLIT, ang. *sublingual immunotherapy*).

Obecnie pacjenci, zarówno dzieci jak i dorośli, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw w Polsce nie mają dostępu do finansowanej ze środków publicznych podjęzykowej terapii odczulającej, tj. terapii o skuteczności klinicznej udowodnionej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej. Refundowany jest jedynie preparat SCIT (Purethal®) – mieszanki alergoidów pyłków roślin, przeznaczone do immunoterapii swoistej (leczenia odczulającego) alergii IgE-zależnej pochodzenia wziewnego, z objawami alergicznego nieżyty nosa, alergicznego zapalenia spojówek, astmy oskrzelowej o podłożu alergicznym. **Z tego względu przyjęto, że będzie on stanowił jedyny odpowiedni komparator dla standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej 75 000 SQ-T na liofilizat podjęzykowy (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.**

Należy jednak pamiętać, że ze względu na dostępność tylko 1 refundowanego preparatu AIT w odczulaniu na pyłki traw, wielu z pacjentów jest odczulanych w ramach rynku prywatnego, stąd w przypadku wprowadzenia finansowania preparatu Grazax® ze środków publicznych, część pacjentów, którzy dotychczas zdecydowałiby się na zakup preparatu z rynku prywatnego (m.in. ze względu na brak aktualnie finansowanych w odczulaniu na pyłki traw preparatów SLIT), rozpocznie terapię refundowanym preparatem Grazax®, co zostało uwzględnione w Analizie Wpływu na Budżet.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: Analiza problemu decyzyjnego).

² Standaryzowana jednostka jakości tabletki (ang. *Standardised Quality units Tablet, SQ-T*).

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

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Grazax® z preparatem Purethal® zastosowaną techniką analityczną jest analiza minimalizacji kosztów (CMA, ang. *Cost-Minimization Analysis*) w związku z tym, iż w analizie klinicznej (patrz Analiza kliniczna) założono co najmniej porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Grazax® w porównaniu z preparatem Purethal® (szczegółowy opis; patrz rozdz. 2).

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.
Interwencja (I)	Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. <i>phleum pratense</i>) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®).
Komparator (C)	Purethal® (mieszanki alergoidów pyłków roślin)
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); • perspektywa wspólna NFZ i pacjenta; • perspektywa społeczna (analiza wrażliwości).
Horyzont czasowy	Analiza minimalizacji kosztów: 1 rok.
Parametry	Analiza minimalizacji kosztów: <ul style="list-style-type: none"> • koszty nabycia produktu leczniczego Grazax® (dane Wnioskodawcy) i preparatu Purethal® (Obwieszczenie MZ), koszty wizyt ambulatoryjnych, koszty transportu, koszty utraconej produktywności rodziców/opiekunów (analiza wrażliwości), • liczba wizyt ambulatoryjnych w leczeniu SLIT (założenie); • liczba wizyt ambulatoryjnych w leczeniu SCIT (założenie na podstawie danych PEX); • <i>compliance</i> dla SLIT i SCIT (założenie); • średni czas dojazdu do i z poradni (założenie); • średnia odległość poradni od miejsca zamieszkania (założenie).
Wyniki (O)	Analiza minimalizacji kosztów: <ul style="list-style-type: none"> • różnica kosztów stosowania produktu leczniczego Grazax® i preparatu Purethal®; • progowa cena zbytu netto produktu leczniczego Grazax®.

2 Wprowadzenie

Alergeny pyłku traw (ang. *grass pollens*) są w Polsce najczęstszą przyczyną objawów okresowego alergicznego nieżyty nosa (rozpoznanie wg ICD-10 J30.3). Główny okres pylenia traw przypada w Polsce na czerwiec i pierwszą połowę lipca (Rapiejko 2019).

Alergiczny nieżyt nosa (ang. *allergic rhinitis, AR*) to zespół objawów klinicznych, wywołanych przez reakcję zapalną błony śluzowej nosa, najczęściej zależną od immunoglobuliny E (IgE). Przyczyną reakcji zapalnej jest głównie działanie alergenów środowiskowych. Proces zapalny charakteryzuje się obecnością wielu komórek zapalnych w błonie śluzowej i warstwie podśluzowej (Brzoznowski 2009, Emeryk 2012). Szacunkowa częstość występowania alergicznego nieżyty nosa w polskiej populacji wynosi około 25% (Fornal 2015). **Zachorowalność jest większa w krajach rozwiniętych, wśród mieszkańców aglomeracji miejskich oraz u dzieci i młodzieży, ale choroba może rozpocząć się w każdym wieku (Szczeklik 2022).** z wiekiem zachorowalność na AR zmniejsza się (Rutkowski 2008). W przebiegu procesu zapalnego pojawia się jeden lub więcej z następujących objawów, trwających co najmniej godzinę dziennie przez co najmniej 2 kolejne dni: wyciek z nosa (przedni lub tylny), świąd nosa, napadowe kichanie i zatkanie nosa. Symptomy te mogą ustępować samoistnie lub pod wpływem leczenia (Emeryk 2012, Szczeklik 2022).

Główne objawy alergicznego nieżyty nosa zgłaszane w wywiadzie przez pacjenta to wyciek wodnistej wydzieliny z nosa (częściej w sezonowym/okresowym alergicznym nieżycie nosa); kichanie, często napadowe; zatkanie nosa i gęsta, śluzowa wydzielina (częściej w całorocznym/przewlekłym AR); sptywanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, co może być przyczyną przewlekłego kaszlu; świąd nosa, często także spojówek, uszu, podniebienia lub gardła; niekiedy upośledzenie lub utrata węchu; niekiedy objawy ogólnoustrojowe takie jak niewielki wzrost temperatury ciała, ból głowy, światłowstręt, zaburzenia snu, koncentracji i uczenia się, obniżenie nastroju, suchość błony śluzowej jamy ustnej. Przewaga wodnistej wydzieliny z nosa i kichanie sugeruje sezonowy/okresowy AR, natomiast zatkanie nosa przewlekły AR (Szczeklik 2022).

Alergiczne zapalenie spojówek (ang. *allergic conjunctivitis, AC*) jest klasyczną IgE-zależną reakcją nadwrażliwości alergicznej typu I na różne alergeny powietrzno pochodne, najczęściej pyłki traw, drzew i chwastów oraz sierść zwierząt i roztocze. Charakteryzuje się łzawiącymi, swędzącymi i czerwonymi oczami. W następstwie tej reakcji dochodzi również do zaburzenia funkcji filmu łzowego, stąd zespół suchego oka występuje w 50% przypadków alergii ocznych. AC jest powszechnym problemem i dotyczy 40-60% alergików. Omawiana reakcja alergiczna, pomimo że zwykle nie zaburza funkcjonowania narządu wzroku, za sprawą swojej uciążliwości przyczynia się do znaczącego obniżenia jakości życia chorych, zwłaszcza dzieci i młodzieży, których najczęściej dotyczy (Szczeklik 2022, EAACI 2017, Villegas 2020).

Najczęściej występującą cechą alergicznego zapalenia spojówek jest świąd, który jest objawem parognomicznym, a jego nieobecność wyklucza alergiczny mechanizm zapalenia spojówek (Dupuis 2020, Szczeklik 2022). Inne objawy obejmują łzawienie, przekrwienie i obrzęk spojówek (w 85% przypadków), zaczerwienienie, uczucie ciała obcego, pojawienie się śluzowatej wydzieliny i obrzęku, czasami zmiany skórne wokół oczu - tzw. Wyprysk powietrzno pochodny, przypominający wyprysk kontaktowy, ale szybko ustępujący po

przerwaniu kontaktu z powietrzno pochodnym alergenem (pyłki, sierść kota). Wymienione objawy są zazwyczaj obustronne, chociaż po jednej stronie mogą być bardziej nasilone oraz związane z nieżytem nosa (Szczeklik 2022). W ciężkich przypadkach może występować niewyraźne widzenie lub światłowstręt (Sanchez-Hernandez 2015, Szczeklik 2022).

Często objawy alergicznego zapalenia spojówek współistnieją z nieżytem nosa (Bielory 2019).

Na świecie na alergiczny nieżyt nosa choruje 10-20% populacji ogólnej, co powoduje że jest uznawany za najczęstszą chorobę alergiczną na świecie (Samoliński 2014). Chorobowość AR w Europie wynosi około 22% (Bauchau 2004).

W kontekście specyficznej epidemiologii dzieci i młodzieży od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, odczulanych na trawy, dane są ograniczone, a praca na danych historycznych może nie odpowiadać aktualnemu stanowi epidemiologicznemu i potrzebom pacjentów.

Opcje leczenia w przypadku alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek obejmują: leczenie nefarmakologiczne, leczenie farmakologiczne oraz immunoterapię alergenową (Szczeklik 2022). Ogólne założenia diagnostyki i leczenia ARC u dzieci są takie same jak u osób dorosłych. Różnice wynikają z odmienności anatomicznych i czynnościowych układu oddechowego dziecka, jak również trwającego procesu rozwoju układu oddechowego (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012).

Celem leczenia alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek jest opanowanie objawów choroby, poprawa jakości życia pacjenta oraz zapobieganie powikłaniom oraz chorobom współistniejącym z ARC. Optymalne leczenie uwzględnia aktualną klasyfikację AR i AC, skuteczność i objawy uboczne stosowanych leków, ale również preferencje pacjenta (droga podania leku czy koszt terapii) (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012, Szczeklik 2022).

Jedyną potwierdzoną metodą leczenia przyczynowego, która może zapobiegać pojawieniu się nadwrażliwości na kolejne alergeny oraz rozwojowi astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżyt nosa i zapalenie spojówek jest immunoterapia swoista (Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012). Obecnie immunoterapia alergenowa (AIT) alergenem swoistym jest jedyną metodą leczenia chorób o podłożu alergicznym (IgE-zależnych) (Jutel 2018).

Immunoterapia podjęzykowa (SLIT) jest metodą mającą na celu wytworzenie alergenowo swoistej tolerancji układu immunologicznego na stopniowo zwiększaną dawkę alergenu, podawaną drogą podjęzykową. SLIT jest zbliżona do immunoterapii podskórnej (SCIT) pod kątem uruchamianych mechanizmów immunologicznych, ale jest mniej inwazyjna i dużo bezpieczniejsza (Jutel 2014).

Produkt leczniczy Grazax® to Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (*Phleum pratense*), zawierający 75 000 SQ-T na liofilizat.

Efekt kliniczny produktu leczniczego Grazax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości badaniach, tj. podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych (patrz Analiza kliniczna). Warto zaznaczyć, że w badaniach włączonych do analizy klinicznej immunoterapia stosowana była jako *add-on* do swobodnie dostępnego leczenia objawowego. Wyniki opracowane na podstawie tych badań wskazują więc nie tylko na większą skuteczność produktu leczniczego Grazax® w porównaniu do placebo, ale również na **brak możliwości uzyskania podczas leczenia objawowego takich efektów zdrowotnych, jak przy immunoterapii podjęzykowej.**

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (patrz Analiza kliniczna), produkt Grazax® w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw **może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności w bezpośrednim porównaniu z leczeniem objawowym.**

W ramach, przeprowadzonego w Analizie klinicznej, przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań porównujących stosowanie produktu leczniczego Grazax® z preparatem Purethal®, a także badań porównujących stosowanie Purethal® w porównaniu z leczeniem objawowym umożliwiającymi porównanie pośrednie we wnioskowanej populacji chorych. Preparat Purethal® jest więc aktualnie stosowany i refundowany w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości. Na podstawie dostępnych danych nie jest więc możliwe wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą.

Mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw. Należy jednak podkreślić, że dla preparatu SCIT wiedza o skuteczności leczenia nie została w pełni potwierdzona wiarygodnymi badaniami klinicznymi.

Analizowany problem zdrowotny został szczegółowo opisany w analizie problemu decyzyjnego (patrz Analiza problemu decyzyjnego), a w analizie klinicznej (patrz Analiza kliniczna) przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Grazax® w analizowanym wskazaniu.

3 Uzasadnienie grupy limitowej i poziomu odpłatności

Produkt leczniczy Grazax®, standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat podjęzykowy nie jest aktualnie refundowany w Polsce w żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z art. 15 ust.2 ustawy: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania; środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane; podobnej skuteczności.” (Ustawa refundacyjna).

Zidentyfikowano grupę limitową 214.4, Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego, która zawiera produkt Purethal® (mieszanki alergoidów pyłków roślin), który posiada zbliżone wskazanie do wnioskowanego. Preparat Purethal® stosowany jest w immunoterapii podskórnej (SCIT) i podawany za pomocą iniekcji podskórnych. **Natomiast produkt leczniczy Grazax®, stosowany w immunoterapii podjęzykowej, podawany jest doustnie.**

Efekt kliniczny produktu leczniczego Grazax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości badaniach, tj. podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Z kolei preparat Purethal® jest aktualnie stosowany i refundowany i pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatem Purethal® (szczegółowy opis; parz osobny dokument: Analiza kliniczna)

W związku z powyższym wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej, przyjmując, że droga podania leku i jego postać farmaceutyczna w istotny sposób wpływa na efekt zdrowotny.

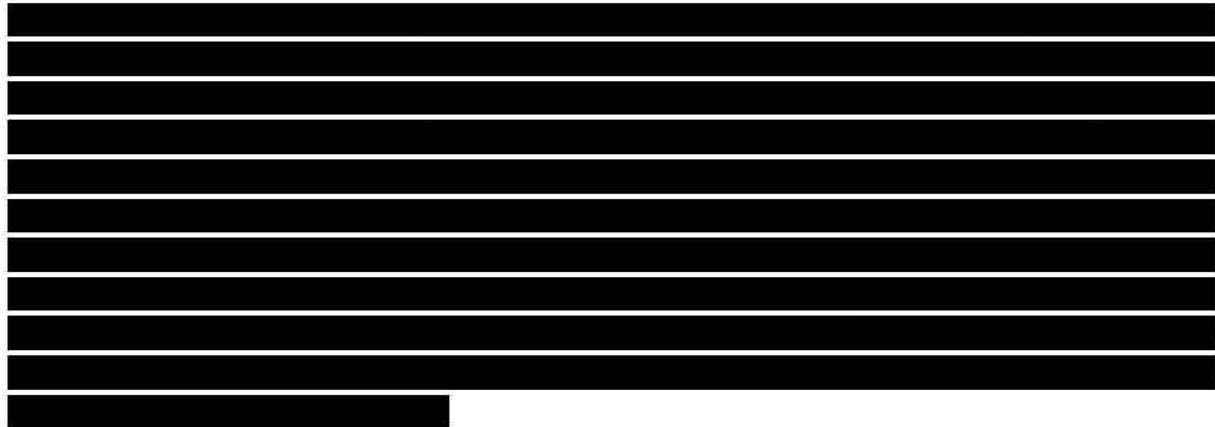
Zgodnie z obwieszczeniem z dnia 23 maja 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności (Ustawa refundacyjna):

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego

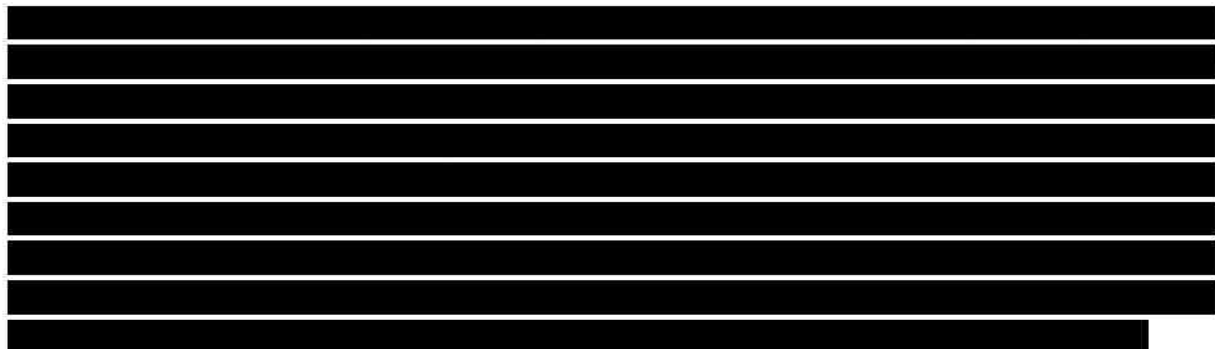
wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo

- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 13 września 2024 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2025 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2025 roku ustalono na 4 666 PLN (Rozporządzenie RM).



Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS). Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).



4 Perspektywa i horyzont czasowy

Perspektywa

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

Horyzont czasowy w analizie minimalizacji kosztów

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT 2016) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych (..) W przypadku, gdy analiza ekonomiczna ma charakter minimalizacji kosztów i koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są stałe w czasie, można przyjąć jednostkową długość horyzontu czasowego, np. 1 rok”.

W niniejszej analizie minimalizacji kosztów, przeprowadzonej dla preparatu Grazax® przyjęto długość horyzontu czasowego równą 1 rok. Warto nadmienić, że horyzont czasowy w niniejszej analizie jest inny niż przyjęty w analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej dla preparatu Acarizax®, stosowanego w odczulaniu na roztocza kurzu domowego. Wynika to z faktu, że w przypadku preparatu Acarizax® horyzont czasowy został przyjęty w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego (**teoretyczne** zużycie zasobów w przypadku stosowania wspomnianego preparatu według dawkowania **zalecanego** w ChPL, które różni się w zależności od roku terapii), a w przypadku preparatu Grazax w oparciu o **rzeczywiste dane rynkowe**, będące rzetelniejszym przybliżeniem aktualnej wielkości rynku odczulania. Zgodnie z podejściem przyjętym w przypadku preparatu Grazax®, wykorzystanie uśrednionych danych, dotyczących liczby opakowań na pacjenta uwzględnia różne schematy dawkowania, zgodnie z którymi może być stosowany. Jak wykazano w Analizie klinicznej korzyści wynikające z leczenia omawianym preparatem odnoszą zarówno pacjenci leczeni okotosezonowo jak i całorocznie - stąd przyjęcie wyłącznie zużycia według schematu całorocznego bądź okotosezonowego byłoby obarczone dużym błędem, a zastosowanie średniego rocznego zużycia przypadającego na 1 pacjenta umożliwia lepsze odwzorowanie rzeczywistości ponoszonych kosztów. Z tego względu, w analizie dla preparatu Grazax wystarczające jest przyjęcie horyzontu czasowego wynoszącego 1 rok - wydłużenie go nie będzie wносить dodatkowych informacji.

Podsumowując, ze względu na dostępność danych, umożliwiających przybliżenie „średniego pacjenta” leczonego poszczególnymi preparatami AIT w danym roku (uwzględniającego różne schematy dawkowania stosowane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej), przyjęto, że koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych będą niezależne od roku terapii, stąd zasadne jest przyjęcie 1 roku jako długości horyzontu czasowego.

5 Strategia i technika analityczna

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych (patrz Analiza kliniczna), produkt Grazax® w leczeniu pacjentów w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw, **może być uznany za terapię o udowodnionej skuteczności w bezpośrednim porównaniu z leczeniem objawowym.**

W ramach, przeprowadzonego w Analizie klinicznej, przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań porównujących stosowanie produktu leczniczego Grazax® z preparatem Purethal®, a także badań porównujących stosowanie preparatu Purethal® w porównaniu z leczeniem objawowym umożliwiającym porównanie pośrednie. **Preparat Purethal® jest więc aktualnie stosowany i refundowany w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości.**

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

Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatami Purethal®. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu pacjentów w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw.

Dla porównania opłacalności stosowania produktu leczniczego Grazax® z preparatem Purethal® zastosowaną techniką analityczną jest konserwatywnie technika minimalizacji kosztów.

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

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model zaadaptowany do warunków polskich.

Przedstawiona analiza minimalizacji kosztów zakłada bardzo konserwatywnie i upraszczająco podobną skuteczność produktu leczniczego Grazax i Purethal. Zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika porównując dotychczasową refundowaną terapię z terapią wnioskowana, i pokazując ceny progowe zrównujące koszt obu terapii.

Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji.

6 Metody

6.1 Grazax® vs Purethal®: opis modelu CMA

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model wykonany w oprogramowaniu Microsoft Office, pozwalający oszacować koszty stosowania technologii medycznych w przyjętym horyzoncie czasowym.

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

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model zaadaptowany do warunków polskich.

6.1.1 Założenia CMA

W analizie przyjęto podstawowe założenia:

- Technologię opcjonalną dla produktu leczniczego Grazax® (immunoterapia podjęzykowa, SLIT) stanowi preparat Purethal® (immunoterapia podskórna, SCIT).
- Ze względu na brak możliwości zarówno bezpośredniego, jak i pośredniego porównania rozpatrywanych opcji terapeutycznych (patrz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych terapii przedstawione poniżej; szczegółowe uzasadnienie patrz: Analiza kliniczna) założono brak różnic w efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwie rozważanych opcji terapeutycznych. Zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika porównując dotychczasową terapię z terapią wnioskową. Należy jednak zaznaczyć, że brak wiarygodnych dowodów naukowych powinien formalnie wykluczyć możliwość takiego porównania. W przypadku odwrotnej sytuacji, przy aktualnej praktyce refundacyjnej, wydaje się niemożliwe uzyskanie finansowania dla terapii bez badań klinicznych jednoznacznie dowodzących efekt terapeutyczny.
- Przyjęto roczny horyzont czasowy, co jest uzasadnione ze względu na uwzględnienie w analizach „średniego pacjenta”, którego leczenie będzie generowało w przybliżeniu jednakowe koszty niezależne od roku terapii.
- Zalecane dawkowanie (patrz rozdział 6.1.3.1-0) przyjęto zgodnie z danymi PEX, co umożliwi uwzględnienie różnych schematów dawkowania preparatów, stosowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (dane PEX).
- W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (100% *compliance*) dla SLIT i SCIT, spójnie z założeniami przyjętymi dla produktu leczniczego Acarizax®, stosowanego w odczulaniu na roztocza kurzu domowego (AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2024). W ramach analizy wrażliwości w celu oszacowania wpływu zmiany powyższego parametru na

wyniki analizy CMA uwzględniono 2 inne warianty – 80% *compliance* dla SLIT i SCIT („prawdopodobnie około 20% pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarskich w Polsce”; AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2020) oraz 80% dla produktu leczniczego Grazax® zgodnie z analizą Rønborg 2016 i 100% dla Purethal® – z uwagi na każdorazowe podanie preparatu Purethal® w ramach wizyty ambulatoryjnej nie analizowano zmniejszonego zużycia produktu (lekarz dostosowuje i ustala optymalną dawkę, stąd brak możliwości niewłaściwego i/lub ograniczonego podania szczepionki).

- W oszacowaniach uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne różniące porównywane technologie (tj. koszty leków oraz koszty wizyt ambulatoryjnych), dodatkowo również uwzględniono koszty transportu ze względu na konieczność częstych wizyt pacjenta w związku z podaniem SCIT oraz w ramach analizy wrażliwości (perspektywa społeczna) uwzględniono koszty utraconej produktywności rodziców/opiekunów pacjentów, związane z koniecznością przetransportowania dziecka na wizytę lekarską oraz opieki nad dzieckiem w trakcie trwania wspomnianych wizyt.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Grazax® i preparatu Purethal® (patrz: Analiza kliniczna)

Skuteczność

Analiza skuteczności przedstawiona w analizie klinicznej (przeprowadzona na podstawie badań P05239, GT-12, P08067; patrz Analiza kliniczna) wykazała **istotną statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej** w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanych przez pyłki traw. Dodatkowo wykazano mniejsze zużycie leków przeciwalergicznych. Powyższe korzyści przełożyły się na istotną poprawę jakości życia chorych według kwestionariusza RQLQ w grupie 75 000 SQ-T SLIT w porównaniu do grupy placebo.

W ramach długookresowego badania GAP, potwierdzono korzyści wynikające ze stosowania ocenianego preparatu w porównaniu do placebo w zakresie profilaktycznego wpływu na występowania astmy a mianowicie istotnie statystycznie mniejszej częstości występowania objawów astmy i alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek oraz mniejszego odsetka chorych, wymagających stosowania leków przeciwastmatycznych (zarówno u chorych bez jak i ze zdiagnozowaną astmą) i przeciwalergicznych, co przejawiało się w postaci istotnie statystycznie lepszej jakości życia pacjentów według kwestionariusza ARC VAS. Oprócz redukcji objawów, u dzieci leczonych analizowaną interwencją w badaniu długookresowym, wykazano też redukcję zapotrzebowania na leki przeciwalergiczne.

Preparat Purethal® jest aktualnie stosowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatem Purethal®. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.

Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa wykazała zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w grupie 75 000 SQ-T SLIT, co jest naturalną obserwacją w przypadku porównania z placebo. Generalnie wyniki badań P05239 i GT-12 potwierdzają, że stosowanie terapii podjęzykowej było dobrze tolerowane, a do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: świąd jamy ustnej i podrażnienie gardła. Wspomniane zdarzenia niepożądane w miejscu aplikacji są typowe dla podjęzykowej drogi podania i zwykle nie prowadzą do odstawienia leku. Większość zdarzeń niepożądanych zazwyczaj występowała przez pierwsze 1-2 dni od wdrożenia leczenia i ustępowała samoistnie. W badaniach nie raportowano zgonów, a ciężkie i poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach, zarówno w przypadku analizy sezonowej jak i długookresowej.

Zgodnie z ChPL Grazax w przypadku zastosowania tego produktu należy się przede wszystkim spodziewać od łagodnych do umiarkowanych miejscowych reakcji alergicznych, które mogą wystąpić w początkowym okresie leczenia i mają tendencję do samoistnego ustępowania w ciągu od 1 do 7 dni. W przypadku większości reakcji, należy się spodziewać ich pojawienia w ciągu 5 minut po każdym zażyciu produktu Grazax oraz ich ustąpienia w ciągu kilku minut do kilku godzin.

W związku z powyższym nie uwzględniono kosztów związanych z leczeniem powikłań, wynikających ze zdarzeń niepożądanych leków (założenie upraszczające).

6.1.2 Dawkowanie

W celu jak najbardziej rzeczywistego oszacowania kosztów ponoszonych na odczulanie analizowanej populacji pacjentów w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, preparatami Grazax i Purethal, wykorzystano dane PEX, przedstawiające średnią liczbę opakowań danego preparatu przypadającą rocznie na 1 pacjenta, co odpowiada aktualnej praktyce klinicznej. W ramach niniejszej analizy do dalszych obliczeń przyjęto, że „średni” pacjent zużywa rocznie [REDACTED] (patrz rok 2024 Tab. 2).

Tab. 2. Średnia roczna liczba opakowań danego preparatu na pacjenta w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia (dane PEX).

Preparat\ rok	2022 r.	2023 r.	2024 r.
Grazax	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Purethal	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.1.3 Analizowane koszty

W modelu uwzględniono:

bezpośrednie koszty medyczne:

- koszt produktu leczniczego Grazax®;
- koszt preparatu Purethal®;

- koszt wizyt ambulatoryjnych związanych z prowadzoną terapią;

bezpośrednie koszty niemedyczne:

- koszt transportu (związane z wizytą ambulatoryjną; z perspektywy pacjenta);

oraz koszty pośrednie:

- koszt utraconej produktywności przez rodziców/opiekunów pacjenta ze względu na przetransportowania dziecka na wizytę lekarską oraz opieki nad dzieckiem w trakcie wspomnianej wizyty (w ramach wariantu analizy wrażliwości).

Pominięto koszty zdarzeń niepożądanych (założenie konserwatywne; ogólnie, zgodnie z wytycznymi światowymi, krople lub tabletki alergenowe charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje; ARIA 2019). Zgodnie z danymi literaturowymi przedstawionymi i szczegółowo opisanymi w Analizie klinicznej, w przypadku stosowania immunoterapii podskórnej, w porównaniu do immunoterapii podjęzykowej, obserwowany jest wyższy wskaźnik reakcji systemowych. Porównanie ilościowe, podobnie jak w przypadku skuteczności, jest niemożliwe ze względu na niewystarczającą ilość danych w badaniach dla preparatu Purethal®. Dane literaturowe wskazują jednak na większą częstość występowania reakcji systemowych w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do SLIT (ok. 0,2% reakcji systemowych na iniekcję) (Morris 2012).

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

6.1.3.1 Koszty produktu leczniczego Grazax®

Produkt leczniczy Grazax® przyjmuje się doustnie, jedną tabletkę (jeden liofilizat doustny 75 000 SQ-T) dziennie.

Wnioskowaną cenę produktu leczniczego Grazax®, standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (30 liofilizatów doustnych) (obliczoną z uwzględnieniem nowelizacji Ustawy refundacyjnej od stycznia 2025 r.) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 3. Wnioskowana cena produktu leczniczego Grazax® - wariant bez RSS.

Zawartość opakowania	CZN, PLN	UCZ, PLN*	CHB, PLN**	CD, PLN***	WLF, PLN	Poziom odpłatności	WDŚ, PLN
Grazax, 75 000 SQ-T, 30 liofilizatów doustnych	■	■	■	■	■	■	■

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; *** marża detaliczna; CZN - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).

Wartość zwrotu oraz ostateczny koszt dla płatnika przedstawiono w poniższej tabeli. Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy nie zmienia się w porównaniu do wariantu nie uwzględniającego RSS.

Tab. 4. Wnioskowana cena produktu leczniczego Grazax® - wariant z RSS.

Zawartość opakowania	Zwrot pieniędzy do płatnika publicznego, PLN	Cena detaliczna*, PLN	WDS bez zmian, PLN	Koszt ostateczny dla płatnika publicznego, PLN
Grazax, 75 000 SQ-T, 30 liofilizatów doustnych	■	■	■	■

Tab. 5. Ceny produktu leczniczego Grazax® wykorzystane w analizie.

Zawartość opakowania	Perspektywa NFZ, PLN/opak.	Perspektywa NFZ+pacjenta (oraz społeczna), PLN/opak.
Bez RSS	■	■
Z RSS	■	■

6.1.3.2 Koszty preparatu Purethal®

W Tab. 6 przedstawiono koszt preparatu Purethal® po zmianie marż detalicznych zgodnie z nowelizacją ustawy refundacyjnej, obowiązującą od 1 stycznia 2025 r. ; Obwieszczenie MZ, Ustawa refundacyjna).

Tab. 6. Koszt refundowanego preparatu Purethal® zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia i nowelizacją ustawy refundacyjnej (Obwieszczenie MZ, Ustawa refundacyjna).

Nazwa, postać, opakowanie	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Dopłata NFZ, PLN /opakowanie	Odpłatność pacjenta, PLN /opakowanie
Grupa limitowa: 214.4 Alergeny pyłków roślin - produkty do leczenia podtrzymującego - przy marżach detalicznych obowiązujących od stycznia 2025 r. - tj. dotyczące okresu rozpatrywanego w analizie (wykorzystane w analizie podstawowej)					
Purethal, zawiesina do wstrzykiwań, 20 000	234,36	268,30	268,30	268,30	0,00

Nazwa, postać, opakowanie	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Dopłata NFZ, PLN /opakowanie	Odpłatność pacjenta, PLN /opakowanie
AUM/ml, 1 fiol.po 3 ml + 8 strz. z igłą					

6.1.3.3 Koszty wizyt ambulatoryjnych

Koszt wizyty specjalistycznej wyznaczono zgodnie z Katalogiem ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ). W celu obliczenia kosztu wizyty specjalistycznej przyjęto wycenę punktową Świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11, kod świadczenia: 5.30.00.0000011) w zakresie alergologii równą 44 oraz koszt jednego punktu na poziomie 1,72 PLN³. Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej z perspektywy płatnika/wspólnej wynosi 44 PLN.

Tab. 7. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ, Informator NFZ).

Zakres świadczeń	Kod świadczenia	Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń	Wycena punktowa	Koszt jednego punktu, PLN	Koszt jednostkowy wizyty ambulatoryjnej*, PLN
Alergologia	5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,72	75,68 [^]

* Koszt jednakowy z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej; ^ koszt jednego punktu x wycena punktowa.

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

- Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Purethal® (ChPL Purethal) iniekcje muszą być wykonywane przez lekarza specjalistę alergologa, posiadającego doświadczenie w leczeniu odczulającym, a po każdej iniekcji pacjent musi pozostawać pod obserwacją lekarską przez co najmniej 30 minut. W ramach niniejszej analizy przyjęto, że podanie każdej dawki szczepionki oznacza 1 wizytę ambulatoryjną związaną z prowadzeniem leczenia:

³ Średni koszt świadczenia w zakresie alergologii dla dzieci z ośrodków o najwyższych sumarycznych kwotach kontraktu w województwach: mazowieckim, pomorskim, wielkopolskim, małopolskim i lubelskim.

zgodnie z ChPL Purethal, leczenie preparatem Purethal rozpoczyna się od dawki 0,05 ml/iniekcję, odpowiednio zwiększając ją do momentu 6 iniekcji (tj. 5-tego tygodnia leczenia), od którego chory będzie przyjmował preparat w stałej dawce równej 0,5 ml, a co za tym idzie średnia dawka przypadająca na chorego będzie zbliżona do 0,5 ml;

- Średnią liczbę wizyt ambulatoryjnych dla produktu leczniczego Grazax® wyznaczono na poziomie dwóch w skali roku (Farraia 2023) (pierwsza dawka powinna być przyjęta w obecności lekarza, zaś po przyjęciu dawki pacjent powinien pozostawać pod obserwacją lekarską przez 20-30 minut).

6.1.3.4 Koszty transportu z perspektywy pacjenta

W analizach uwzględniono również koszty transportu do poradni alergologicznej (analogicznie jak w zleceniach dla preparatu Acarizax stosowanego w odczulaniu na roztocza kurzu). Koszt transportu jest bezpośrednio związany z wizytą ambulatoryjną. Biorąc pod uwagę różnice w liczbie wymaganych wizyt ambulatoryjnych (każde podanie preparatu Purethal® musi być wykonywane przez lekarza; natomiast produkt leczniczy Grazax® jest podawany doustnie i nie wymaga podania w obecności lekarza [poza 1 dawką]; patrz rozdz. 6.1.3.3), koszt transportu z miejsca zamieszkania do poradni (oraz z poradni do miejsca zamieszkania) jest istotnym kosztem różnicującym analizowane terapie z perspektywy pacjenta i stanowi obciążenie jego budżetu (patrz Wytyczne AOTMiT rozdz. 4.1.7).

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty z perspektywy pacjenta związane z dojazdem do poradni alergologicznej, bazując na raporcie organizacji pacjenckich (Kotarba-Kańczugowska 2014, Kotarba 2017).

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

Według danych Naczelnej Izby Lekarskiej liczba specjalistów w zakresie alergologii (1 543) jest znacznie niższa niż liczba lekarzy reumatologów (2 006) (Centralny Rejestr Lekarzy; dane na dzień 30.09.2024 r.), stąd również liczba mieszkańców przypadających na alergologa w poszczególnych województwach (Choroby alergiczne 2014) jest z reguły wyższa niż analogiczny współczynnik dla reumatologii (Kotarba-Kańczugowska 2014). Według Informatora o Umowach NFZ (Informator NFZ) duża część poradni ambulatoryjnych obejmuje specjalizację alergologii oraz reumatologii (dla przykładu 44% w województwie mazowieckim, 32% w dolnośląskim, 49% w wielkopolskim), dodatkowo rozlokowanie poradni często pokrywa się w zakresie miejscowości.

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

Koszt za 1 km wyznaczono o stawkę za 1 km przebiegu pojazdu, obowiązującą od 17 stycznia 2023 roku, na poziomie 1,15 PLN (Stawka km).⁴

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w kalkulatorze dołączonym do niniejszej analizy.

Tab. 8. Koszt transportu - z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).

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

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

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

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości skrajne średniej odległości miejsca zamieszkania od poradni z publikacji Kotarba 2017. Minimalny oraz maksymalny koszt transportu obliczono przyjmując odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni na poziomie odpowiednio 5 km oraz 100 km, co w przeliczeniu na koszt transportu daje odpowiednio: 11,50 PLN oraz 230,00 PLN.

Ponadto konserwatywnie rozpatrywano zmianę wyników w przypadku pominięcia tych kosztów.

6.1.3.5 Koszty utraconej produktywności

W niniejszej analizie populację chorych stanowi populacja dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. W związku z tym rodzic/opiekun musi dowieźć i towarzyszyć dziecku na każdej wizycie, odbywającej się w celu podania leku, co w następstwie wiąże się z utraconą produktywnością dorosłego. Uwzględnienie kosztów utraconej produktywności zatem wydaje się zasadne. Koszty utraconej produktywności uwzględniono w perspektywie społecznej, stanowiącej jeden z wariantów analizy wrażliwości. Założono, że każda wizyta w celu podania leku jest wiązana z utraconą produktywnością.

W związku z powyższym, w analizie minimalizacji kosztów uwzględniono również koszty utraconej produktywności – dotyczy perspektywy społecznej, stanowiącej jeden z wariantów analizy wrażliwości.

Wysokości kosztów pośrednich oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego zgodnie z metodyką przedstawioną w raporcie INFARMA 2014. Jako jednostkę wyceny produktywności przyjęto Produkt Krajowy Brutto (PKB) na osobę pracującą. Zgodnie z danymi GUS dotyczącymi skorygowanego szacunku PKB, w 2023 roku wyniósł on 3 401 610 mln PLN (skorygowany szacunek PKB za rok 2023 r.; GUS PKB). Według GUS w 2024 roku w Polsce było 15 119,50 tys. osób pracujących (pracujący w gospodarce narodowej zgodnie ze stanem na maj 2024 r., GUS). W wycenie utraty produktywności

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

uwzględniono współczynnik korygujący, który odzwierciedla relację krańcowej do przeciętnej wydajności pracy. Wartość współczynnika przyjęto na poziomie 0,65 zgodnie z raportem INFARMA 2014. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.

Tab. 9. Oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.

Parametr	Wartość	Źródło
PKB - skorygowany szacunek PKB za rok 2023, w mln PLN	3 401 610	GUS, informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie skorygowanego szacunku PKB za 2023 rok (GUS PKB)
Liczba osób pracujących - maj 2024 r., n w tys.	15 119,50	GUS, pracujący w gospodarce narodowej w maju 2024 roku (GUS Praca)
PKB na osobę pracującą, PLN	224 981,65	Iloraz PKB i liczby osób pracujących
Skorygowana wartość PKB, PLN	146 238,07	wg metodyki i współczynnika korekcji (0,65) z raportu INFARMA 2014
Godzinna produktywność, PLN	81,61	wg metodyki i liczby godzin pracy w roku (1800) z raportu INFARMA 2014

Według raportu Kotarba 2017 czas dojazdu do specjalisty u 28% zajmował dłużej niż 1 godzinę, u 32% między 30-60 minut, natomiast u pozostałych do 30 minut. W oparciu o ten raport wyznaczono średni czas podróży (do poradni oraz z poradni do miejsca zamieszkania pacjenta) na poziomie 0,76 h, a średni czas związany z wizytą przyjęto na poziomie 2,0 h (w oparciu o publikację Rønborg 2016, dotyczącą stosowania SLIT w populacji pacjentów odczulanych na roztocza kurzu domowego - przyjęto założenie, że wizyta dotycząca odczulania pacjentów uczulonych na pyłki traw będzie trwała tyle samo czasu).

Średni koszt utraconej produktywności na podstawie powyższych danych oszacowano na poziomie 287,25 PLN/wizytę - patrz tabela poniżej.

Tab. 10. Koszt utraconej produktywności - z perspektywy pacjenta (czas wizyty + dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).

Średni koszt pracy za 1 godzinę, PLN	Średni czas podróży do i z poradni*, h	Średni czas związany z wizytą, h	Średni koszt utraconej produktywności, PLN / wizytę
81,61	1,52	2,0	287,25

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

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

6.1.4 Użyteczności

W myśl minimalnych wymagań (rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu), w ramach analizy ekonomicznej,

jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy należy przedstawić (Rozporządzenie MZ):

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

Mając na uwadze, że w przypadku okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi wymagane szacunki ilorazu kosztu i efektu, są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej. Stąd oszacowanie efektu zdrowotnego i ewentualny błąd tego oszacowania nie wpływa na wnioskowanie, szczególnie w zakresie kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 (ceny progowej).

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

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

6.1.5 Współczynnik *compliance*

[REDACTED]

W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie pełne przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów (100% *compliance*) dla SLIT i SCIT.

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

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

Ponadto w oparciu o pracę Rønborg 2016⁵, w ramach analizy wrażliwości przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 80% dla produktu leczniczego Grazax®, natomiast z uwagi na każdorazowe podanie preparatu Purethal® w ramach wizyty ambulatoryjnej nie analizowano zmniejszonego zużycia produktu (lekarz dostosowuje i ustala optymalną dawkę, stąd brak możliwości niewłaściwego i/lub ograniczonego podania szczepionki). Dla produktów Staloral® i Oralair® przyjęto *compliance* jak dla Grazax® (produkty SLIT).

Tab. 11. *Compliance* w zależności od wariantu analizy.

Wariant analizy	Produkty: Grazax®, Staloral 300® i Oralair® 90 tabl.	Purethal®
Analiza podstawowa (BC)	100%	100%
Analiza wrażliwości (mniejszy <i>compliance</i> dla SLIT i SCIT)	80%	80%
Analiza wrażliwości (mniejszy <i>compliance</i> dla SLIT)	80%	100%

6.1.6 Dyskontowanie

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

W związku z tym, że przyjęty horyzont czasowy analizy wynosi 1 rok, w ramach analizy ekonomicznej nie uwzględniono dyskontowania.

6.1.7 Zestawienie parametrów wejściowych w modelu w analizie podstawowej

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

Tab. 12. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CMA w analizie podstawowej.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
	NFZ	NFZ+pacjent
Parametry kosztowe		
Koszt produktu leczniczego Grazax® (SLIT), PLN/opak.	██████████	██████████
Koszt preparatu Purethal® (SCIT), PLN/opak.	268,30	268,30
Koszt wizyty ambulatoryjnej	75,68 PLN	75,68 PLN
Koszt transportu / wizyta	0,00 PLN	96,95 PLN (SA 11,50 PLN, SA

⁵ Publikacja dotycząca porównania SLIT vs SCIT w odczulaniu na roztocza kurzu domowego została w tym wypadku wykorzystana z powodu braku odnalezienia analogicznych danych dla populacji pacjentów uczulonych na pyłki traw.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	
		230,00 PLN, SA 0 PLN)
Koszt utraconej produktywności /wizyta	0,00 PLN	0,00 PLN (perspektywa społeczna = 221,40 PLN)
Pozostałe parametry		
Zużycie produktu leczniczego Grazax®	[REDAKTOWANE]	
Zużycie preparatu Purethal®	[REDAKTOWANE]	
Średnia liczba wizyt ambulatoryjnych	2 SLIT/ [REDAKTOWANE]	
<i>Compliance</i>	100% dla produktu leczniczego Grazax® i preparatu Purethal® (SA 80% SCIT i SLIT, SA 80% SLIT, 100% SCIT)	

6.1.8 Analiza wrażliwości

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

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

Tab. 13. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów.

Nr	Scenariusz	Analiza podstawowa (BC)	Analiza wrażliwości (SA)	Opis i wartości w rozdziale
SA 1	<i>Compliance</i>	Pełne przestrzeganie zaleceń	Poziom <i>compliance</i> dla Grazax® i Purethal® 80%	6.1.5
SA 2			Poziom <i>compliance</i> dla produktu Grazax® wg publikacji Rønborg 2016 a dla Purethal® pełne przestrzeganie zaleceń	
SA 3	Koszt transportu (perspektywa pacjenta)	Koszt transportu oszacowany na podstawie średniej odległości miejsca zamieszkania pacjenta od poradni	Minimalny koszt transportu pacjenta (minimalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)	6.1.3.4
SA 4			Maksymalny koszt transportu pacjenta (maksymalna odległość miejsca zamieszkania pacjenta od poradni)	
SA 5			Brak (założenie skrajnie konserwatywne)	
SA 6	Perspektywa	Perspektywa NFZ lub wspólna NFZ i pacjenta	Perspektywa społeczna (koszty utraconej produktywności rodzica/opiekuna pacjenta)	6.1.3.5

6.1.9 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie MZ) wyniki analizy progowej w przypadku analizy minimalizacji kosztów

(dla analizy podstawowej i scenariuszy analiz wrażliwości) należy przedstawić w postaci ceny zbytu netto (CZN) technologii wnioskowanej:

- przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, tj. ceny zbytu netto produktu Grazax®, przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania produktu Grazax® a produktu Purethal® jest równa 0;

a w przypadku, gdy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej należy przedstawić cenę zbytu netto wnioskowanej technologii,

- przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną do kosztów ich uzyskania, tj. urzędowej ceny zbytu produktu Grazax®, przy której koszt stosowania produktu Grazax® nie jest wyższy niż koszt Purethal®;

czyli w obu przypadkach tych samych cen „progowych” zbytu netto dla analizowanych porównania.

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



6.1.10 Walidacja

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

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. Wyniki wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 6.2.

6.2 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Grazax®

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

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 12.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/ kosztów-użyteczności/ kosztów-konsekwencji dla produktu leczniczego Grazax® w leczeniu nieżytu nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem tj. preparatem Purethal®,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności, analizy kosztów-użyteczności lub analizy kosztów-konsekwencji dla produktu leczniczego Grazax® w leczeniu nieżytu nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw, dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski lub angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 18 października 2024 r. zidentyfikowano 1 publikację, której pełny tekst oceniono pod kątem zgodności z kryteriami włączenia do przeglądu i wykluczenia z niego. Finalnie do przeglądu nie włączono żadnego opracowania (patrz. 12.1).

6.3 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM (Moher 1999) /PRISMA (Moher 2009), przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności w populacji pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw przedstawiono w aneksie 12.2.

Kryteria włączenia:

- badania przeprowadzone w populacji dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw oraz z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw;
- badania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia raportowane w przedziale od 0 do 1;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;

- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułów i abstraktów z celem pracy. Do 18 października 2024 r. zidentyfikowano 28 publikacji, których pełne teksty oceniano pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 1 opublikowane pełnotekstowe badanie opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw.

Badanie Krsmanović 2024 to badanie przekrojowe przeprowadzone w populacji nastolatków mieszkających na terenie Bośni i Hercegowiny, którego celem była ocena wpływu cytokin zapalnych na jakość życia nastolatków z alergicznym nieżytem nosa, a także ocena różnic w poziomach cytokin w zależności od ciężkości objawów klinicznych. W badaniu oceniano 3 grupy pacjentów - z alergicznym nieżytem nosa (N=55), z nieżytem nosa o podłożu innym niż alergiczne (N=34) oraz zdrowych (N=44). Kryteria włączenia z grupie pacjentów z alergicznym nieżytem nosa obejmowały diagnozę AR postawioną na podstawie: dodatniego wyniku skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE (>0,350 IU/ml i obecności typowych objawów AR występujących powyżej 3 lat. Wykluczano pacjentów stosujących immunoterapię i sterydy/ leki przeciwalergiczne w ciągu 4 tygodniu przed przyporządkowaniem do badanej grupy. 29 pacjentów (52,7%) z grupy AR było uczulonych na pyłki traw. Średnia wieku w tej grupie wynosiła 14,47 (SD=1,69) lat.

Jakość życia w badaniu Krsmanović 2024 oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Wynik kwestionariusza EQ-5D-3L w grupie AR wynosił 0,661 (SD=0,267). Dla porównania w grupie kontrolnej (obejmującej zdrowych pacjentów) 0,943 (SD=0,088).

7 Wyniki CMA

W kolejnych rozdziałach przedstawiono wyniki opłacalności stosowania produktu leczniczego Grazax® w porównaniu z preparatem Purethal® w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

7.1 Wyniki analizy z RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka - szczegółowy opis RSS znajduje się w rozdziale 3.

Prezentowano wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.1.8) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.1.9).

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

7.1.1 Analiza podstawowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) przedstawiono w poniższej tabeli.

Stosowanie produktu leczniczego Grazax® generuje [redacted] w porównaniu do stosowania preparatu Purethal® [redacted]

Tab. 14. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza z uwzględnieniem RSS.

	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Grazax®	Purethal®	Grazax®	Purethal®
Koszt zakupu leku, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt transportu, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

7.1.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.1.8.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego [REDACTED]

[REDACTED TABLE]


Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza z uwzględnieniem RSS.

[REDACTED TABLE]

7.1.3 Analiza progowa

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

The table content is completely redacted with black bars.

Tab. 16. Wyniki analizy progowej - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza z uwzględnieniem RSS.

The table content is completely redacted with a large black block.

7.1.4 Analiza konsekwencji kosztów

Poniżej przedstawiono porównanie kosztów (z perspektywy NFZ i wspólnej) i konsekwencji zdrowotnych produktu leczniczego Grazax® z preparatem Purethal®.

Zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych dla produktu leczniczego Grazax® i preparatu Purethal® wykazało wyższe koszty stosowania produktu leczniczego Grazax® z perspektywy NFZ oraz niższe z perspektywy wspólnej, przy braku różnic klinicznych (założenie o porównywalnej skuteczności na podstawie dostępnych dowodów naukowych).

Tab. 17. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza z uwzględnieniem RSS.

Punkt końcowy	Grazax®	Purethal®
Konsekwencje zdrowotne, Grazax® vs Purethal®		
<u>Skuteczność</u>		
<p>Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Grazax w odniesieniu do ARC, na podstawie okołosezonowego badania GT-12 z udziałem 238 dzieci w wieku 5 - 16 lat), wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Grazax® w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych badania, tj. oceny objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek^a oraz oceny leczenia a nieżyty nosa i zapalenia spojówek^b. Istotną statystycznie korzyść dla produktu Grazax® vs placebo wykazano również w zakresie następujących drugorzędowych punktów końcowych: oceny objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek^a w trakcie szczytowego okresu pylenia traw, oceny leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek^b w trakcie szczytowego okresu pylenia traw, a także dni dobrego samopoczucia^c.</p> <p>Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Grazax w odniesieniu do ARC, na podstawie długookresowego, międzynarodowego badania z randomizacją, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego za pomocą placebo (GT-12) w populacji 812 dzieci (w wieku 5-12 lat) z klinicznie istotnym alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłek trawy oraz bez astmy w wywiadzie medycznym, wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Grazax® w porównaniu do placebo w zakresie drugorzędowych punktów końcowych badania, tj. rocznej oceny objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek^d w trakcie szczytowego okresu pylenia traw (w pierwszy, drugim i trzecim roku leczenia, a także czwartym i piątym roku obserwacji), codziennej oceny objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek^e oraz oceny leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek^f .w szczytowym okresie pylenia traw (w piątym roku obserwacji).</p> <p>Preparat Purethal® jest aktualnie stosowany we wnioskowanej populacji chorych pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatem Purethal®. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.</p>		
<u>Bezpieczeństwo</u>		
<p>Na podstawie danych przedstawionych w Analizie klinicznej można uznać, że preparat Grazax® do immunoterapii podjęzykowej cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną (większe ryzyko systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem w grupie SCIT; wysoki profil bezpieczeństwa podjęzykowej immunoterapii alergenowej w porównaniu ze SCIT; patrz Analiza kliniczna). Ogólnie, zgodnie z wytycznymi światowymi, Krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu (ARIA 2019).</p>		
Koszty terapii, PLN (perspektywa NFZ/perspektywa wspólna)		
Koszt zakupu leku, PLN	██████████	██████████
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	██████████	██████████
Koszt transportu, PLN	██████████	██████████
Koszt całkowity, PLN	██████████	██████████

^a Ocena objawów wyrażona w punktach: Średnia dzienna ocena objawów nieżytu nosa i zapalenia spojówek w sezonie pylenia traw u każdej osoby badanej. Objawy nieżytu nosa i zapalenia spojówek obejmują wyciek z nosa, niedrożny nos, kichanie, swędzenie nosa, wrażenie piasku pod powiekami/czerwone/swędzące oczy oraz łzawiące oczy. Analiza parametryczna (transformacja pierwiastkowa), różnica względna średnich wartości korygowanych po transformacji odwrotnej; ^b ocena stosowania leków wyrażona w punktach: Mediana dziennej oceny stosowania leków w nieżyciu nosa i zapalenia spojówek w sezonie pylenia traw u każdej osoby badanej. Zastosowane leki to: loratadyna w tabletkach, lewokabastyna w kroplach do oczu, budezonid spray do nosa oraz prednizolon w tabletkach. Analiza nieparametryczna, różnica względna median; ^c dni dobrego samopoczucia: odsetek dni, w których osoby badane nie zażywały żadnych leków stosowanych doraźnie i punktacja dotycząca objawów nie była wyższa niż 2. Analiza parametryczna (dane nietransformatowane), różnica względna średnich wartości korygowanych; ^d objawy mierzone w okresie roku przy zastosowaniu skali VAS: Skala wizualno-analogowa, oceniająca jak indywidualna osoba z objawami nieżytu nosa i zapaleniem spojówek ocenia samopoczucie w ciągu poprzedniego tygodnia; na skali 100 mm od „bez objawów” do „ciężkie objawy”, jednorazowa ocena. Analiza parametryczna, różnica względna median; ^e objawy mierzone codziennie przy zastosowaniu skali VAS: Skala wizualno-analogowa, oceniająca jak indywidualna osoba z objawami nieżytu nosa i zapaleniem spojówek ocenia samopoczucie w danym dniu; na skali 100 mm od „bez objawów” do „ciężkie objawy”, jednorazowa ocena. Analiza parametryczna (transformacja pierwiastkowa), różnica względna średnich wartości korygowanych po transformacji odwrotnej; ^f ocena leczenia: średnia dzienna ocena leczenia nieżytu nosa i zapalenia spojówek w okresie 14 dni. Analiza parametryczna (transformacja pierwiastkowa), różnica względna średnich wartości korygowanych po transformacji odwrotnej, różnica względna median.

7.2 Wyniki analizy bez RSS

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

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.1.8) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i scenariuszy analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 6.1.9).

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

7.2.1 Analiza podstawowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) przedstawiono w poniższej tabeli.

Stosowanie produktu leczniczego Grazax® generuje większe wydatki w porównaniu do stosowania preparatu Purethal® zarówno w perspektywie NFZ (wydatki wyższe o 1 027,86 PLN), jak i w perspektywie wspólnej (wydatki wyższe o 139,84 PLN).

Tab. 18. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza bez uwzględnienia RSS.

	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	Grazax®	Purethal®	Grazax®	Purethal®
Koszt zakupu leku, PLN				
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN				
Koszt transportu, PLN				
Koszt całkowity, PLN				
Koszt inkrementalny, PLN	1 027,86		139,84	

7.2.2 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 6.1.8.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego

[Redacted content]

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

Tab. 19. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Grazax®, PLN	Purethal®, PLN	Koszt inkrementalny, PLN	Zmiana, %
Perspektywa NFZ				
BC	2 371,49	1 343,63	1 027,86	-
Perspektywa wspólna				
BC	2 565,38	2 425,54	139,84	-

Wariant	Grazax®, PLN	Purethal®, PLN	Koszt inkrementalny, PLN	Zmiana, %

7.2.3 Analiza progowa

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

Tab. 20. Wyniki analizy progowej - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza bez uwzględnienia RSS.

--

7.2.4 Analiza konsekwencji kosztów

Poniżej przedstawiono porównanie kosztów (z perspektywy NFZ i wspólnej) i konsekwencji zdrowotnych produktu leczniczego Grazax® z preparatem Purethal®.

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

Tab. 21. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza bez uwzględnienia RSS.

Punkt końcowy	Grazax®	Purethal®
Konsekwencje zdrowotne, Grazax® vs Purethal®		
<u>Skuteczność</u>		
<p>Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Grazax w odniesieniu do ARC, na podstawie okołosezonowego badania GT-12 z udziałem 238 dzieci w wieku 5 - 16 lat), wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Grazax® w porównaniu do placebo w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych badania, tj. oceny objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek^a oraz oceny leczenia a nieżyty nosa i zapalenia spojówek^b. Istotną statystycznie korzyść dla produktu Grazax® vs placebo wykazano również w zakresie następujących drugorzędowych punktów końcowych: oceny objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek^a w trakcie szczytowego okresu pylenia traw, oceny leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek^b w trakcie szczytowego okresu pylenia traw, a także dni dobrego samopoczucia^c.</p> <p>Analiza skuteczności przedstawiona w ChPL Grazax w odniesieniu do ARC, na podstawie długookresowego, międzynarodowego badania z randomizacją, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego za pomocą placebo (GT-12) w populacji 812 dzieci (w wieku 5-12 lat) z klinicznie istotnym alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłek trawy oraz bez astmy w wywiadzie medycznym, wykazała istotnie statystycznie większą skuteczność immunoterapii podjęzykowej produktem Grazax® w porównaniu do placebo w zakresie drugorzędowych punktów końcowych badania, tj. rocznej oceny objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek^d w trakcie szczytowego okresu pylenia traw (w pierwszy, drugim i trzecim roku leczenia, a także czwartym i piątym roku obserwacji), codziennej oceny objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek^e oraz oceny leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek^f .w szczytowym okresie pylenia traw (w piątym roku obserwacji).</p> <p>Preparat Purethal® jest aktualnie stosowany we wnioskowanej populacji chorych pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatem Purethal®. Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek wywołanego przez pyłki traw u dzieci w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.</p>		
<u>Bezpieczeństwo</u>		
<p>Na podstawie danych przedstawionych w Analizie klinicznej można uznać, że preparat Grazax® do immunoterapii podjęzykowej cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z immunoterapią podskórną (większe ryzyko systemowych reakcji niepożądanych i reakcji kończących się zgonem w grupie SCIT; wysoki profil bezpieczeństwa podjęzykowej immunoterapii alergenowej w porównaniu ze SCIT; patrz Analiza kliniczna). Ogólnie, zgodnie z wytycznymi światowymi, Krople lub tabletki alergenowe (SLIT) charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu (ARIA 2019).</p>		
Koszty terapii, PLN (perspektywa NFZ/perspektywa wspólna)		
Koszt zakupu preparatu, PLN	██████████	██████████
Koszt wizyt ambulatoryjnych, PLN	██████████	██████████
Koszt transportu, PLN	██████████	██████████
Koszt całkowity, PLN	2 371/ 2 565	1 344/ 2 426

^a Ocena objawów wyrażona w punktach: Średnia dzienna ocena objawów nieżyty nosa i zapalenia spojówek w sezonie pylenia traw u każdej osoby badanej. Objawy nieżyty nosa i zapalenia spojówek obejmują wyciek z nosa, niedrożny nos, kichanie, swędzenie nosa, wrażenie piasku pod powiekami/czerwone/swędzące oczy oraz łzawiące oczy. Analiza parametryczna (transformacja pierwiastkowa), różnica względna średnich wartości korygowanych po transformacji odwrotnej; ^b ocena stosowania leków wyrażona w punktach: Mediana dziennej oceny stosowania leków w nieżycie nosa i zapalenia spojówek w sezonie pylenia traw u każdej osoby badanej. Zastosowane leki to: loratadyna w tabletkach, lewokabastyna w kroplach do oczu, budezonid spray do nosa oraz prednizolon w tabletkach. Analiza nieparametryczna, różnica względna median; ^c dni dobrego samopoczucia: odsetek dni, w których osoby badane nie zażywały żadnych leków stosowanych doraźnie i punktacja dotycząca objawów nie była wyższa niż 2. Analiza parametryczna (dane nietransformatowane), różnica względna średnich wartości korygowanych; ^d objawy mierzone w okresie roku przy zastosowaniu skali VAS: Skala wizualno-analogowa, oceniająca jak indywidualna osoba z objawami nieżyty nosa i zapaleniem spojówek ocenia samopoczucie w ciągu poprzedniego tygodnia; na skali 100 mm od „bez objawów” do „ciężkie objawy”, jednorazowa ocena. Analiza parametryczna, różnica względna median; ^e objawy mierzone codziennie przy zastosowaniu skali VAS: Skala wizualno-analogowa, oceniająca jak indywidualna osoba z objawami nieżyty nosa i zapaleniem spojówek ocenia samopoczucie w danym dniu; na skali 100 mm od „bez objawów” do „ciężkie objawy”, jednorazowa ocena. Analiza parametryczna (transformacja pierwiastkowa), różnica względna średnich wartości korygowanych po transformacji odwrotnej; ^f ocena leczenia: średnia dzienna ocena leczenia nieżyty nosa i zapalenia spojówek w okresie 14 dni. Analiza parametryczna (transformacja pierwiastkowa), różnica względna średnich wartości korygowanych po transformacji odwrotnej, różnica względna median.

8 Ograniczenia

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Komparatorem dla produktu leczniczego Grazax® w analizowanej populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw jest preparat Purethal®, zawierający mieszanki alergoidów pyłków roślin, stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT).

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

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy dla porównania analizowanej interwencji z wybranym komparatorem jest brak badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Grazax® z preparatem Purethal® w analizowanej populacji chorych. Wnioskowanie o przewadze immunoterapii podjęzykowej nad obecnie stosowaną immunoterapią podskórną jest ograniczone. Efekt kliniczny produktu leczniczego Grazax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości badaniach, tj. podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Z kolei preparat Purethal® jest aktualnie stosowany pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. Mając na uwadze dysproporcje w istniejących dowodach klinicznych, nie jest możliwa wiarygodna weryfikacja skuteczności leczenia oraz odniesienie się do skuteczności odczulania preparatem Purethal® (szczegółowy opis patrz osobny dokument: Analiza kliniczna). Biorąc pod uwagę miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną można wnioskować o zbliżonej skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.

W związku z powyższym dla porównania opłacalności stosowania jako produktu leczniczego Grazax® w porównaniu z preparatem Purethal®, konserwatywnie jako technikę analityczną, przyjęto analizę minimalizacji kosztów. Przedstawiono analiza minimalizacji kosztów zakłada bardzo konserwatywnie i upraszczająco podobną skuteczność produktów leczniczych Grazax® i Purethal®. Zabieg ten ma charakter analityczny i wychodzi naprzeciw oczekiwaniom płatnika porównując dotychczasowo refundowaną terapię z terapią wnioskowaną, i pokazując ceny progowe zrównujące koszty obu terapii. Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji.

Analizę podstawową przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, a w ramach analizy wrażliwości również z perspektywy społecznej, uwzględniającej koszty utraconej produktywności rodziców/opiekunów pacjentów.

W niniejszej analizie minimalizacji kosztów, przeprowadzonej dla preparatu Grazax® przyjęto długość horyzontu czasowego równą 1 rok. Warto nadmienić, że horyzont czasowy w niniejszej analizie jest inny niż przyjęty w analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej dla preparatu Acarizax®, stosowanego w odczulaniu na roztocza kurzu domowego. Wynika to z faktu, że w przypadku preparatu Acarizax® horyzont czasowy został przyjęty w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego (**teoretyczne** zużycie zasobów w przypadku stosowania wspomnianego preparatu według dawkowania **zalecanego** w ChPL, które różni się w zależności od roku terapii), a w przypadku preparatu Grazax w oparciu o **rzeczywiste dane rynkowe**, będące rzetelniejszym przybliżeniem aktualnej wielkości rynku odczulania. Zgodnie z podejściem przyjętym w przypadku preparatu Grazax®, wykorzystanie uśrednionych danych, dotyczących liczby opakowań na pacjenta uwzględnia różne schematy dawkowania, zgodnie z którymi może być stosowany. Jak wykazano w Analizie klinicznej korzyści wynikające z leczenia omawianym preparatem odnoszą zarówno pacjenci leczeni okotosezonowo jak i całorocznie - stąd przyjęcie wyłącznie zużycia według schematu całorocznego bądź okotosezonowego byłoby obciążone dużym błędem, a zastosowanie średniego rocznego zużycia przypadającego na 1 pacjenta umożliwia lepsze odwzorowanie rzeczywistości ponoszonych kosztów. Z tego względu, w analizie dla preparatu Grazax wystarczające jest przyjęcie horyzontu czasowego wynoszącego 1 rok - wydłużenie go nie będzie wносить dodatkowych informacji.

W analizie przyjęto horyzont czasowy równy 1 rok, co jest zasadne ze względu na wykorzystanie danych umożliwiających przybliżenie „średniego pacjenta” leczonego poszczególnymi preparatami AIT w danym roku - a co za tym idzie koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są niezależne od roku terapii.



W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika, ale również koszty istotne dla pacjenta, związane ze stosowaniem immunoterapii alergenowej. Uwzględnione w CMA koszty obejmowały: koszt produktu leczniczego Grazax®, koszt preparatu Purethal®, koszt wizyt ambulatoryjnych, koszt transportu do i z poradni oraz w ramach analizy wrażliwości koszty utraconej produktywności rodziców/opiekunów związane z czasem poświęconym na wizytę z dzieckiem, dotyczącą podania preparatu SCIT. Ograniczeniem danym dotyczącym kosztów pośrednich jest brak danych co do struktury zatrudnienia rodziców/ opiekunów pacjentów. Upraszczająco założono, że każda wizyta w celu podania leku jest wiązana z utraconą produktywnością.

Podczas szacowania kosztów korzystano z Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ (koszty wizyt ambulatoryjnych), średniego kosztu świadczenia w zakresie alergologii dla dzieci z ośrodków o najwyższych sumarycznych kwotach kontraktu w województwach: mazowieckim, pomorskim, wielkopolskim, małopolskim i lubelskim, Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszty preparatu Purethal® - uwzględniając wysokość nowej marży detalicznej, które zgodnie z nowelizacją Ustawy Refundacyjnego będzie obowiązywała od 1 stycznia 2025 r.), danych Głównego Urzędu Statystycznego (średni koszt pracy za 1 godzinę) oraz danych literaturowych (koszt za 1 km przebiegu). Ze względu na publikację możliwych nowych Zarządzeń Prezesa Narodowego

Funduszu Zdrowia wyceny procedur mogą ulegać niewielkim zmianom. Średnią odległość miejsca zamieszkania od poradni oraz średni czas podróży do poradni przyjęto bazując na raporcie organizacji pacjenckich (Kotarba-Kańczugowska 2014, Kotarba 2017), a średni czas związany z wizytą przyjęto na poziomie 2,0 h (na podstawie publikacji Rønborg 2016, dotyczącej stosowania SLIT w populacji chorych odczulanych na roztocza kurzu domowego).

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono: przestrzeganie zaleceń lekarskich, tj. *compliance* (SCIT i SLIT) oraz koszt transportu.

9 Dyskusja

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

W ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących lub umożliwiających porównanie pośrednie produktu leczniczego Grazax® z preparatem Purethal® w analizowanej populacji chorych. **Wyniki przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach Analizy klinicznej sugerują więc, że preparat Purethal® jest stosowany w Polsce pomimo braku udowodnionej skuteczności w badaniach klinicznych.** W ramach niniejszej analizy, mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną, założono zbliżoną skuteczność analizowanych technologii i jako technikę analityczną dla porównania opłacalności stosowania **przyjęto analizę minimalizacji kosztów.**

Zgodnie z danymi literaturowymi przedstawionymi i szczegółowo opisanymi w Analizie klinicznej, w przypadku stosowania immunoterapii podskórnej, w porównaniu do immunoterapii podjęzykowej, obserwowany jest wyższy wskaźnik reakcji systemowych. Porównanie ilościowe, podobnie jak w przypadku skuteczności, jest niemożliwe ze względu na niewystarczającą ilość danych w badaniach dla preparatu Purethal®. Dane literaturowe wskazują jednak na większą częstość występowania reakcji systemowych w przypadku stosowania SCIT w porównaniu do SLIT (ok. 0,2% reakcji systemowych na iniekcję) (Morris 2012).

W związku z powyższym przyjęcie w analizie minimalizacji kosztów identycznego profilu bezpieczeństwa (koszt nieróżnicujący) produktu leczniczego Grazax® oraz preparatu Purethal® **wyduje się być podejściem wysoce konserwatywnym**, biorąc pod uwagę, że uwzględnienie ciężkich zdarzeń niepożądanych mogłoby w sposób istotny zwiększyć koszty po stronie komparatora oraz zmniejszyć poziom jakości życia pacjentów stosujących SCIT).

W ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto czasowy równy 1 rok, co jest zasadne ze względu na wykorzystanie danych umożliwiających przybliżenie „średniego pacjenta” leczonego poszczególnymi preparatami AIT w danym roku - a co za tym idzie koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są niezależne od roku terapii.

Analizę przeprowadzono w 4 wariantach, w których oprócz perspektywy (NFZ albo wspólnej) uwzględniono proponowany przez Wnioskodawcę RSS. Dodatkowo w ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę społeczną (w tym dodatkowo koszty utraconej produktywności rodzica/opiekuna pacjenta).

W analizie minimalizacji kosztów wykorzystano model dostarczony przez Wnioskodawcę, odpowiednio zaadaptowany do warunków polskich.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów, wskazują, że stosowanie produktu leczniczego Grazax® w porównaniu do stosowania preparatu Purethal® [REDACTED]

W przypadku wariantu bez uwzględnienia RSS, stosowanie preparatu Grazax®, w porównaniu do stosowania preparatu Purethal®, jest związane z dodatkowymi obciążeniami budżetowymi zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Zgodnie z danymi literaturowymi, stosowanie immunoterapii podskórnej związane jest większą częstością występowania reakcji systemowych. Dodatkowo częstość występowania śmiertelnych reakcji oszacowano na 1 na 2,5 milionów iniekcji, z średnią zgonów 3,4/rok. Dlatego też immunoterapia podskórna powinna być podawana w gabinetach lekarskich z zachowaniem odpowiednich procedur celem zminimalizowania ryzyka wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego (Morris 2012). Natomiast produkt leczniczy Grazax®, przyjmowany jest doustnie i nie wymaga przyjmowania leku pod nadzorem lekarza. W rezultacie, przekłada się to na zwiększenie kosztów wizyt ambulatoryjnych po stronie komparatora (perspektywa płatnika publicznego), a także kosztów transportu do poradni (perspektywa wspólna) oraz kosztów utraconej produktywności związanymi z łącznym czasem przeznaczonym na wizytę u specjalisty (perspektywa społeczna w ramach analizy wrażliwości).

Immunoterapia alergenowa (AIT) zapewnia możliwość leczenia pacjentów z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw, którzy pomimo leczenia objawowego nadal doświadczają objawów chorobowych wpływających wprost na jakość życia (QoL) jak i produktywność. W badaniu Sondermann 2011 pacjenci wskazali główne cechy optymalnego AIT (ważne lub bardzo ważne): długotrwałe złagodzenie objawów (100%), ograniczone działania niepożądane (98,2%), prostota zastosowania w życiu codziennym (89,1%) oraz ograniczenie zużycia leków wykorzystywanych w leczeniu objawowym (81,8%). Dotychczas jedyną refundowaną formą AIT jest SCIT, stąd dostępność Grazax® może stanowić istotną opcję terapeutyczną dla chorych poprzez spełnienie wymagań wskazanych przez pacjentów (Sondermann 2011).

Warto również zaznaczyć, że eksperci wskazują na potrzebę rygorystyczny i dobrze udokumentowanych randomizowanych badań klinicznych wskazujących na skuteczność produktów leczniczych stosowanych w immunoterapii alergenowej (Bachert 2015), a skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Grazax® potwierdzono w randomizowanych badaniach klinicznych wysokiej jakości.

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

SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych.

Mając na uwadze powyższe, doustne leczenie Grazax®, które jest pozbawione ograniczeń terapii podskórnej, jest opcją preferowaną i powinno być dostępne w populacji dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia w ramach listy leków refundowanych. Pozytywną decyzję można osadzić w szerokim kontekście korzyści epidemiologicznych i ekonomicznych, wynikających z ograniczeń liczby wizyt lekarskich, której do tej pory są często związane wyłącznie z podaniem leku.

10 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania doustnego preparatu Grazax®, z preparatem Purethal® podawanym w iniekcjach otrzymane w analizowanych wariantach analizy:

Analiza z RSS

Analiza z perspektywa NFZ

- Stosowanie produktu leczniczego Grazax® [redacted] w porównaniu do stosowanie preparatu Purethal®. Aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN należałoby [redacted]
- Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie [redacted]

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Stosowanie produktu leczniczego Grazax® [redacted] w porównaniu do stosowanie preparatu Purethal®. Aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN należałoby [redacted]
- Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie [redacted]

Analiza z perspektywy społecznej

[redacted]

Analiza bez RSS

Analiza z perspektywa NFZ

- Stosowanie produktu leczniczego Grazax® generuje większe o 1 027,86 PLN wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Purethal®. Aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN należałoby [redacted]
- Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego [redacted]

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Stosowanie produktu leczniczego Grazax® generuje większe o **139,84 PLN** wydatki w porównaniu do stosowanie preparatu Purethal®. Aby koszt inkrementalny był równy 0,00 PLN należałoby [REDACTED]
- Wyniki analizy wrażliwości wykazały zmienność oszacowanego kosztu inkrementalnego w zakresie [REDACTED].

Analiza z perspektywy społecznej

[REDACTED]

11 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania standaryzowanego wyciągu alergenowego pyłku trawy z tymotki łąkowej (łac. *phleum pratense*) 75 000 SQ-T na liofilizat doustny (Grazax®) w leczeniu modyfikującym nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, z klinicznymi objawami i rozpoznaniem dodatnim wynikiem skórnych testów punktowych i (lub) testu w kierunku swoistej immunoglobuliny IgE na pyłki traw.

Komparatorem dla produktu leczniczego Grazax® w analizowanej populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw jest preparat Purethal®, zawierający mieszanki alergoidów pyłków roślin, stosowany w immunoterapii podskórnej (SCIT).

Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej preparat Purethal® jest aktualnie stosowany i refundowany w Polsce pomimo braku potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych wysokiej jakości. Efekt kliniczny produktu leczniczego Grazax® w analizowanej populacji chorych został potwierdzony w wysokiej jakości badaniach, tj. podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych. Z kolei preparat Purethal® jest aktualnie stosowany i refundowany w analizowanej populacji chorych, w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia, pomimo braku potwierdzonej skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych. W związku z brakiem wiarygodnych danych dla Purethal® wykazanie przewagi jednej technologii nad drugą na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe, związku z czym mając na uwadze miejsce obu technologii w wytycznych i praktykę kliniczną przyjęto konserwatywnie zbliżoną skuteczności SLIT oraz SCIT w leczeniu alergicznego nieżyty nosa. W związku z tym zastosowano analizę minimalizacji kosztów dla tego porównania. Ponadto dodatkowo przedstawiono analizę kosztów konsekwencji.

Analiza minimalizacji kosztów obejmowała cztery warianty, tj.: z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ, z uwzględnieniem RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, bez uwzględnienia RSS z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSS z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Dodatkowo jako jeden z wariantów analizy wrażliwości uwzględniono perspektywę społeczną - z uwzględnieniem kosztów utraconej produktywności rodziców/opiekunów pacjentów .

W analizie przyjęto horyzont czasowy równy 1 rok, co jest zasadne ze względu na wykorzystanie danych umożliwiających przybliżenie „średniego pacjenta” leczonego poszczególnymi preparatami AIT w danym roku - a co za tym idzie koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych są niezależne od roku terapii. Uwzględniono koszty leczenia, koszty wizyt ambulatoryjnych oraz koszty związane z transportem pacjenta do poradni (perspektywa wspólna NFZ i pacjenta) i dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości, koszty utraconej produktywności rodziców/ opiekunów chorych (perspektywa społeczna).

Stosowanie produktu leczniczego Grazax® w porównaniu do stosowania preparatu Purethal®

Jednocześnie, stosowanie analizowanej interwencji w perspektywie 1 roku jest związane z mniejszymi kosztami wizyt ambulatoryjnych (perspektywa płatnika publicznego), mniejszymi kosztami transportu do poradni (perspektywa wspólna), a także

mniejszymi (o ok. 2 tys. PLN) kosztami utraconej produktywności, będącymi konsekwencją czasu poświęconego na wizytę z dzieckiem u specjalisty (perspektywa społeczna

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

Należy zaznaczyć, że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Purethal® podawanego w iniekcjach we wnioskowanej populacji pacjentów w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia są niepewne, nie zostały bowiem potwierdzone w badaniach klinicznych. Z kolei, doustny produkt leczniczy Grazax® w porównaniu do preparatu Purethal®, jest lekiem do stosowania w nieżycie nosa i zapaleniu spojówek, wywołanymi przez pyłki traw o skuteczności potwierdzonej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, tj. randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych badaniach klinicznych (Analiza kliniczna), co wyróżnia go względem aktualnie refundowanego preparatu Purethal®. Produkt leczniczy Grazax® charakteryzuje się również korzystnym profilem bezpieczeństwa, dzięki czemu możliwe jest leczenie w domu oraz ograniczenie liczby wizyt u specjalisty istotnych w immunoterapii podskórnej. Na tej podstawie można więc przypuszczać, że przyjęte założenie o porównywalnej skuteczności produktu leczniczego Grazax® i preparatu Purethal® jest założeniem konserwatywnym analizy.

SLIT wydaje się technologią lepiej odpowiadającą preferencjom pacjenta, z uwagi na brak konieczności częstych wizyt lekarskich, lepszą tolerancję leczenia oraz rzadsze występowanie reakcji systemowych. Ponadto korzyść formy podania SLIT zaobserwowano w okresie epidemii COVID-19 (Kowalski 2020). Preparat SLIT charakteryzuje się ponadto większą wygodą stosowania, co jest szczególnie ważne w przypadku dzieci, które nierzadko są narażone na stres związany z podaniem preparatu podskórnego, przez co jego aplikacja jest u nich utrudniona w odniesieniu do preparatu podawanego doustnie. Alternatywą dla leku Grazax jest terapia iniekcyjna oraz częściowo leki finansowane poza systemem refundacji, które nie generują obciążenia dla płatnika. Obecnie pacjenci z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw w Polsce nie mają dostępu do finansowanej ze środków publicznych podjęzykowej terapii odczułającej, tj. terapii o skuteczności klinicznej udowodnionej w badaniach klinicznych wysokiej jakości, zalecanej w wytycznych praktyki klinicznej. Dostępne w ramach środków publicznych możliwości terapeutyczne jedynie w sposób ograniczony pokrywają potrzeby pacjentów. Dostępny w ramach grupy 214.4 pojedynczy preparat SCIT ogranicza możliwość indywidualizacji leczenia. Ponadto brak co najmniej dwóch typów szczepionek dla częstych alergenów o alternatywnych drogach podania - tzn. brak preparatów doustnych w odczulaniu na alergeny pyłków roślin - nie zabezpiecza lekowo chorych w wieloletnich terapiach.

Z uwagi na powyższe, wprowadzenie finansowania preparatu Grazax® ze środków publicznych jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby analizowanej populacji chorych z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek wywołanym przez pyłki traw, dającą możliwość lepszej indywidualizacji terapii oraz przekładającą się na zwiększenie dostępności lekarzy alergologów (z uwagi na redukcję liczby wizyt), przekładające się na skrócenie czasu oczekiwania na wizytę u wspomnianego specjalisty.

Tab. 22. Wyniki analizy - podsumowanie.

Wariant	Analiza z RSS	Analiza bez RSS
Analiza minimalizacji kosztów (różnica kosztów, PLN)		
Perspektywa NFZ	■	■
Perspektywa wspólna NFZ i pacjenta	■	■
Perspektywa społeczna	■	■

12 Aneks

12.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej poszukiwano innych analiz ekonomicznych opłacalności leczenia produktem leczniczym Grazax® w porównaniu do komparatora tj. preparatu Purethal®.

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

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

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 18.10.2024 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████).

Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Grazax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 18.10.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	rhinitis, allergic [MH]	24 520
#2	rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	37 134
#3	Hay Fever OR Fever, Hay OR Hayfever	16 862
#4	Grass allerg*	7 333
#5	Pollen Allerg*	16 311
#6	Conjunctivitis, Allergic [MH]	3 789
#7	Allergic Conjunctivitis OR Allergic Conjunctivides OR Conjunctivides, Allergic OR Conjunctivitis, Atopic OR Atopic Conjunctivitis OR Atopic Conjunctivides OR Conjunctivides, Atopic	6 463
#8	hypersensitivity [TW] OR allergy [TW] OR atopy [TW] OR atopic [TW] OR allergic [TW]	353 827
#9	#1 OR #2 OR #3	38 546
#10	#4 OR #5	18 630
#11	#6 OR #7	6 463
#12	#8 AND #11	6 459
#13	#9 OR #10 OR #12	52 634
#14	Desensitization, Immunologic [MH] OR Allergens [MH]	56 807
#15	desensiti* OR hyposensiti* OR allergen immunotherapy	49 018
#16	#14 OR #15	90 749
#17	#13 OR #16	126 492
#18	Phleum pratense OR Phleum pretense OR timothy	7 886
#19	extract OR lyophilisate	1 239 591
#20	#18 AND #19	781

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#21	Grazax	64
#22	"75 000 SQ-T" or "75,000 SQ-T" or "75.000 SQ-T"	19
#23	#20 OR #21 OR #22	831
#24	#17 AND #23	552
#25	Costs and cost analysis [mh]	273 745
#26	Cost allocation [mh]	2 019
#27	Cost-benefit analysis [mh]	95 903
#28	Cost control [mh]	34 374
#29	Cost savings [mh]	12 905
#30	Cost of illness [mh]	35 433
#31	Cost sharing [mh]	4 884
#32	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	273 745
#33	#24 AND #32	11

Tab. 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Grazax® w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 18.10.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'allergic rhinitis'/exp	61 417
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	49 400
#3	'Hay Fever' OR 'Fever, Hay' OR 'Hayfever'	5 683
#4	'Pollen Allerg*' /exp OR 'Pollen Allerg*'	24 007
#5	'Grass allerg*' /exp OR 'Grass allerg*'	757
#6	'Conjunctivitis, Allergic' /exp OR 'Conjunctivitis, Allergic'	7 375
#7	'Allergic Conjunctivitis' OR 'Allergic Conjunctivides' OR 'Conjunctivides, Allergic' OR 'Conjunctivitis, Atopic' OR 'Atopic Conjunctivitis' OR 'Atopic Conjunctivides' OR 'Conjunctivides, Atopic'	6 643
#8	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	768 738
#9	#1 OR #2 OR #3	67 082
#10	#4 OR #5	24 432
#11	#6 OR #7	7 928
#12	#8 AND #11	7 367
#13	#9 OR #10 OR #12	75 096
#14	'immunotherapy' /exp OR 'desensitization' /exp OR 'allergen' /exp	442 700
#15	desensiti* OR hyposensiti* OR 'allergen immunotherapy'	59 593
#16	#14 OR #15	470 172
#17	#13 OR #16	520 525
#18	'Phleum pratense' OR 'Phleum pretense' OR 'timothy'	180 577
#19	'extract' OR 'lyophilisate'	576 429
#20	#18 AND #19	2 079
#21	'Grazax'	308

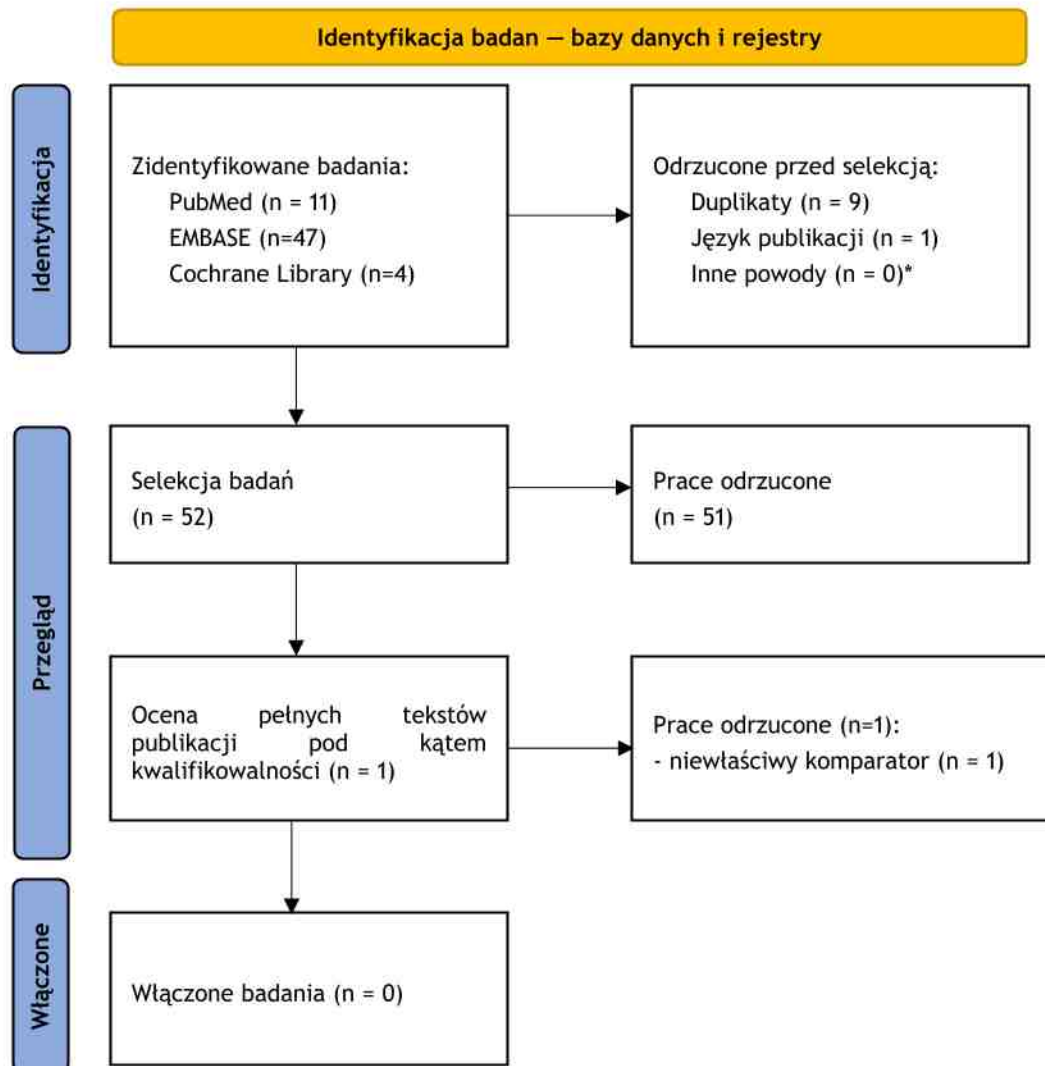
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#22	'75 000 SQ-T' OR '75,000 SQ-T' or '75.000 SQ-T'	95
#23	#20 OR #21 OR #22	2 354
#24	#17 AND #23	1 109
#25	'Cost benefit analysis'/exp	97 797
#26	'Cost effectiveness analysis'/exp	195 344
#27	'Cost of illness'/exp	21 850
#268	'Cost control'/exp	78 999
#29	'Cost minimization analysis'/exp	4 166
#30	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	361 489
#31	#24 AND #31	47

Tab. 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Grazax® w systemie bazy *the Cochrane Library* z datą odcięcia 18.10.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Rhinitis, Allergic] explode all trees	3 872
#2	'rhinitis, allergic' OR 'allergic rhinitis' OR 'allergic rhinitides' OR 'rhinitides, allergic'	9 347
#3	'Hay Fever' OR 'Fever, Hay' OR 'Hayfever'	823
#4	'Pollen Allerg*'	3 826
#5	'Grass allerg*'	1 856
#6	MeSH descriptor: [Conjunctivitis, Allergic] explode all trees	783
#7	'Allergic Conjunctivitis' OR 'Allergic Conjunctivitides' OR 'Conjunctivitides, Allergic' OR 'Conjunctivitis, Atopic' OR 'Atopic Conjunctivitis' OR 'Atopic Conjunctivitides' OR 'Conjunctivitides, Atopic'	2 030
#8	'hypersensitivity' OR 'allergy' OR 'atopy' OR 'atopic' OR 'allergic'	53 596
#9	#1 OR #2 OR #3	9 635
#10	#4 OR #5	4 047
#11	#6 OR #7	2 030
#12	#8 AND #11	2030
#13	#9 OR #10 OR #12	12 083
#14	MeSH descriptor: [Immunotherapy] explode all trees	12 295
#15	MeSH descriptor: [Desensitization, Immunologic] explode all trees	1 389
#16	MeSH descriptor: [Allergens] explode all trees	2 502
#17	#14 OR #15 OR #16	13 803
#18	'desensiti*' OR 'hyposensiti*' OR 'allergen immunotherapy'	6 048
#19	#17 OR #18	18 330
#20	#13 OR #19	27 935
#21	'Phleum pratense' OR 'Phleum pretense' OR 'timothy'	687
#22	'extract' OR 'lyophilisate'	21 921
#23	#21 AND #22	211

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#24	'Grazax'	93
#25	'75 000 SQ-T' or '75,000 SQ-T' or '75.000 SQ-T'	48
#26	#23 OR #24 OR #25	296
#27	#20 AND #26	224
#28	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	16 718
#29	MeSH descriptor [Cost allocation] explode all trees	8
#30	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	11 596
#31	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	818
#32	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	618
#33	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	1 192
#34	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	66
#35	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	16 718
#36	#27 AND #35	4

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Grazax® (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 26. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	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. doi: 10.1111/jep.12112. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24444390.	Brak porównania z preparatem Purethal.

12.2 Przegląd systematyczny użyteczności

W celu walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia w populacji dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię (patrz tabela poniżej) w systemie bazy danych MEDLINE (PubMed). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

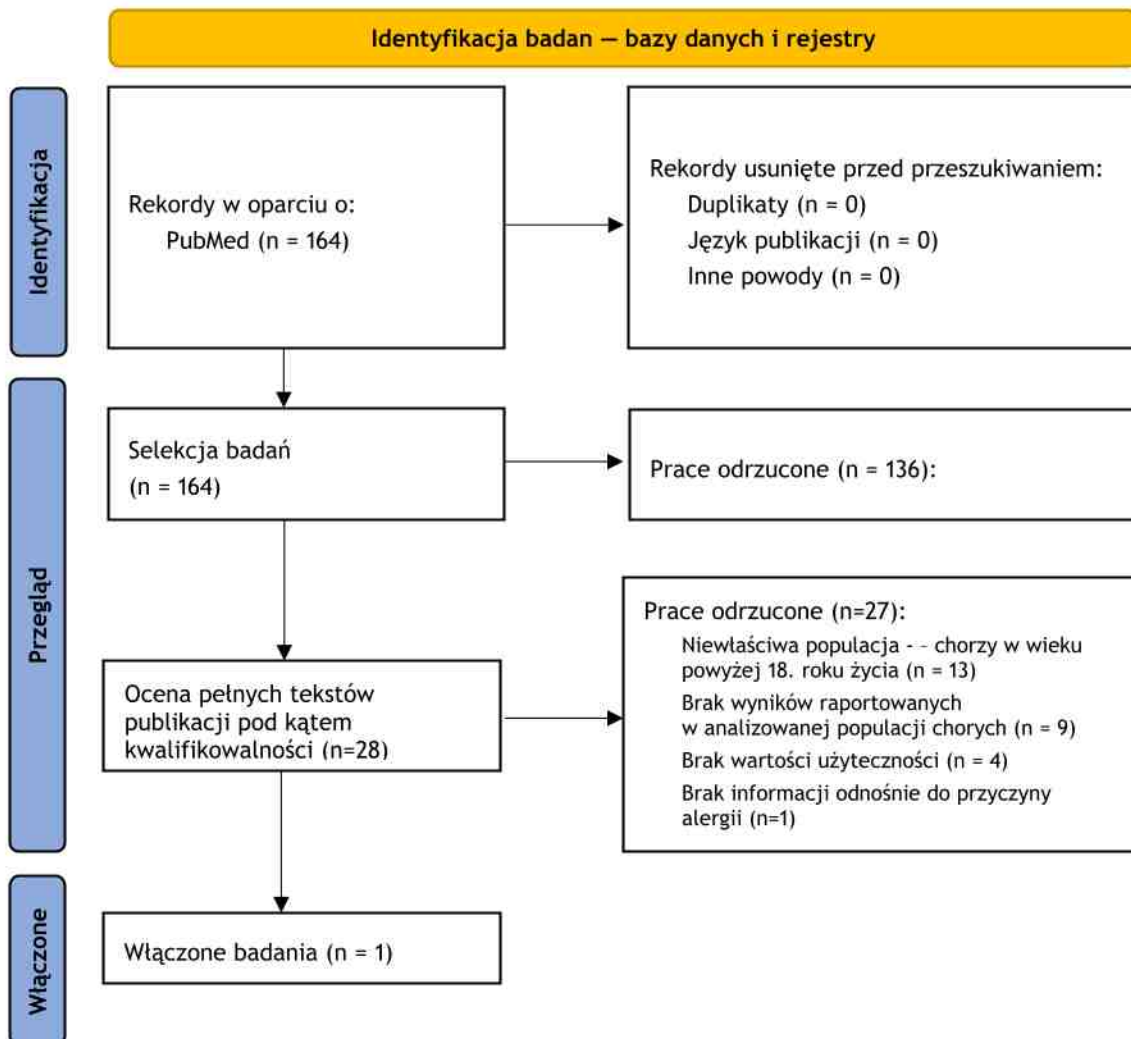
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju badań lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz zostały przeszukane z datą odcięcia 18.10.2024 r. . Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████).

Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 18.10.2024 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	rhinitis, allergic [MH]	24 520
#2	rhinitis, allergic OR allergic rhinitis OR allergic rhinitides OR rhinitides, allergic	37 134
#3	Hay Fever OR Fever, Hay OR Hayfever	16 862
#4	Grass allerg*	7 333
#5	Pollen Allerg*	16 311
#6	Conjunctivitis, Allergic [MH]	3 789
#7	Allergic Conjunctivitis OR Allergic Conjunctivides OR Conjunctivides, Allergic OR Conjunctivitis, Atopic OR Atopic Conjunctivitis OR Atopic Conjunctivides OR Conjunctivides, Atopic	6 463
#8	hypersensitivity [TW] OR allergy [TW] OR atopy [TW] OR atopic [TW] OR allergic [TW]	353 827
#9	#1 OR #2 OR #3	38 546
#10	#4 OR #5	18 630
#11	#6 OR #7	6 463
#12	#8 AND #11	6 459
#13	#9 OR #10 OR #12	52 634
#14	utilit*[tw] OR disutilit* [tw] OR quality of life[tw] OR QoL[tw] OR quality adjusted life year[tw] OR QALY[tw] OR health related quality of life[tw] OR HRQoL[tw] OR health gain[tw]	773 594
#15	Euroqol[tw] OR EQ-5D[tw] OR short form 36[tw] OR SF-36[tw] OR short form 6D[tw] OR SF-6D[tw] OR time trade off[tw] OR TTO[tw] OR standard gamble[tw] OR SG[tw] OR rating scale[tw] OR Health Utilit* Index[tw] OR HUI[tw] OR HUI2[tw] OR HUI3[tw] OR 15D[tw] OR quality of well being[tw] OR QWB[tw]	142 495
#16	#14 AND #15 AND #16	164

Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. (diagram QUOROM/PRISMA).



Tab. 28. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Krsmanović 2024	Krsmanović L, Arsović N, Bokonjić D, Nešić V, Dudvarski Z, Pavlović D, Dubravac Tanasković M, Ristić S, Elez-Burnjaković N, Balaban R, Ćurčić B, Ivanović R, Vuković N, Vuković M, Milić M, Joksimović B. The Impact of Cytokines on Health-Related Quality of Life in Adolescents with Allergic Rhinitis. Biomedicines. 2024 Feb 13;12(2):428. doi: 10.3390/biomedicines12020428. PMID: 38398030; PMCID: PMC10886792.

Tab. 29. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. J Allergy Clin Immunol. 1994 Aug;94(2 Pt 1):182-8.	Niewłaściwa populacja - chorzy w wieku powyżej 18. roku życia.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	doi: 10.1016/0091-6749(94)90038-8. PMID: 8064070.	
2	Bousquet J, Duchateau J, Pignat JC, Fayol C, Marquis P, Mariz S, Ware JE, Valentin B, Burtin B. Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 1996 Aug;98(2):309-16. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70155-0. PMID: 8757208.	Niewłaściwa populacja - chorzy w wieku powyżej 18. roku życia.
3	Bunnag C, Leurmarukul W, Jareoncharsri P, Tunsuriyawong P, Assanasen P, Pawankar R. Quality of life assessment in Thai patients with allergic rhinoconjunctivitis using the SF-36 questionnaire (Thai version). <i>Rhinology.</i> 2005 Jun;43(2):99-103. PMID: 16008063.	Brak wartości użyteczności.
4	Ciprandi G, Canonica WG, Grosclaude M, Ostinelli J, Brazzola GG, Bousquet J. Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebo-controlled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis. <i>Allergy.</i> 2002 Jul;57(7):586-91. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.03228.x. PMID: 12100298.	Niewłaściwa populacja - chorzy w wieku powyżej 18. roku życia.
5	Covaciu C, Bergström A, Lind T, Svartengren M, Kull I. Childhood allergies affect health-related quality of life. <i>J Asthma.</i> 2013 Jun;50(5):522-8. doi: 10.3109/02770903.2013.789057. Epub 2013 Apr 29. PMID: 23573965.	Brak wartości użyteczności.
6	Ellis AK, Day JH, Lundie MJ. Impact on quality of life during an allergen challenge research trial. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 1999 Jul;83(1):33-9. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63510-7. PMID: 10437814.	Brak wyników raportowanych w analizowanej populacji chorych w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.
7	Hillerich V, Valbert F, Neusser S, Pfaar O, Klimek L, Sperl A, Werfel T, Hamelmann E, Riederer C, Wobbe-Ribinski S, Neumann A, Wasem J, Biermann-Stallwitz J. Quality of life and healthcare costs of patients with allergic respiratory diseases: a cross-sectional study. <i>Eur J Health Econ.</i> 2024 Jun;25(4):579-600. doi: 10.1007/s10198-023-01598-3. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37414970; PMCID: PMC11136789.	Niewłaściwa populacja - chorzy w wieku powyżej 18. roku życia.
8	Katotomichelakis M, Riga M, Tripsianis G, Balatsouras D, Kourousis C, Danielides G, Giotakis E, Danielides V. Predictors of quality of life improvement in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 2015 Jun;124(6):430-6. doi: 10.1177/0003489414565001. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25539660.	Niewłaściwa populacja - badanie przeprowadzone w populacji dorosłych.
9	Kim SK, Jo MW, Kim SH. Health-related quality of life by allergy symptoms in elementary school students. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2018 May 15;16(1):93. doi: 10.1186/s12955-018-0922-y. PMID: 29764459; PMCID: PMC5952875.	Brak wartości użyteczności.
10	Koca Kalkan I, Baccioglu Kavut A, Kalpaklioglu AF. Allergic rhinitis: can we identify nonadherence to therapy and its predictors easily in daily practice? <i>J Investig Allergol Clin Immunol.</i> 2013;23(5):315-22. PMID: 24260976.	Brak wyników raportowanych w analizowanej populacji chorych w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.
11	Leong KP, Yeak SC, Saurajen AS, Mok PK, Earnest A, Siow JK, Chee NW, Yeo SB, Khoo ML, Lee JC, Seshadri R, Chan SP, Tang CY, Chng	Niewłaściwa populacja - badanie

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	HH. Why generic and disease-specific quality-of-life instruments should be used together for the evaluation of patients with persistent allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2005 Mar;35(3):288-98. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02201.x. PMID: 15784105.	przeprowadzone w populacji dorosłych.
12	Meltzer EO, Casale TB, Nathan RA, Thompson AK. Once-daily fexofenadine HCl improves quality of life and reduces work and activity impairment in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999 Oct;83(4):311-7. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62671-3. PMID: 10541423.	Brak wyników raportowanych w analizowanej populacji chorych w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.
13	Petersen KD, Kronborg C, Gyrd-Hansen D, Dahl R, Larsen JN, Løwenstein H. Quality of life in rhinoconjunctivitis assessed with generic and disease-specific questionnaires. Allergy. 2008 Mar;63(3):284-91. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01583.x. PMID: 18269674.	Brak wyników raportowanych w analizowanej populacji chorych w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.
14	Petersen KD, Kronborg C, Larsen JN, Dahl R, Gyrd-Hansen D. Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: Allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days. World Allergy Organ J. 2013 Sep 9;6(1):15. doi: 10.1186/1939-4551-6-15. PMID: 24229439; PMCID: PMC3846409.	Brak wyników raportowanych w analizowanej populacji chorych w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.
15	Poole CD, Bannister CA, Andreasen JN, Andersen JS, Currie CJ. Estimation of health-related utility (EQ-5D index) in subjects with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to evaluate health gain associated with sublingual grass allergen immunotherapy. Health Qual Life Outcomes. 2014 Jun 13;12:99. doi: 10.1186/1477-7525-12-99. PMID: 24927639; PMCID: PMC4094440.	Niewłaściwa populacja - badanie przeprowadzone w populacji dorosłych.
16	Retzler J, Grand TS, Domdey A, Smith A, Romano Rodriguez M. Utility elicitation in adults and children for allergic rhinoconjunctivitis and associated health states. Qual Life Res. 2018 Sep;27(9):2383-2391. doi: 10.1007/s11136-018-1910-8. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29948599; PMCID: PMC6132982.	Brak informacji odnośnie do przyczyny alergii.
17	Rimmer J, Greenwood A, Bartlett D, Hellgren J. Nasal steroids improve regulation of nasal patency in asthma and mild rhinitis: a randomised, cross-over trial. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012 Apr;269(4):1133-8. doi: 10.1007/s00405-011-1803-8. Epub 2011 Oct 28. PMID: 22033572.	Niewłaściwa populacja - chorzy w wieku powyżej 18. roku życia.
18	Smith AF, Pitt AD, Rodriguez AE, Alio JL, Marti N, Teus M, Guillen S, Bataille L, Barnes JR. The economic and quality of life impact of seasonal allergic conjunctivitis in a Spanish setting. Ophthalmic Epidemiol. 2005 Aug;12(4):233-42. doi: 10.1080/09286580590967781. PMID: 16033744.	Brak wyników raportowanych w analizowanej populacji chorych w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.
19	Sousa-Pinto B, Louis G, Rodrigues J, Giuliano AFM, Baiardini I, Braidó F, Czarlewski W, Bedbrook A, Haahtela T, Valiulis A, Brussino L,	Brak wyników raportowanych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Cecchi L, Cruz AA, Gemicioglu B, Fokkens WJ, Ivancevich JC, Klimek L, Kraxner H, Kuna P, Kupczyk M, Kvedariene V, Larenas-Linnemann D, Louis R, Nadif R, Niedozytko M, Okamoto Y, Ollert M, Papadopoulos NG, Patella V, Pawankar R, Pham-Thi N, Pfaar O, Regateiro FS, Roche N, Rouadi PW, Samolinski B, Sastre J, Savouré M, Scichilone N, Sheikh A, Taborda-Barata L, Toppila-Salmi S, Yorgancioglu A, Zidarn M, Anto JM, Zuberbier T, Canonica GW, Ventura MT, Fonseca JA, Pétré B, Bousquet J. Impairment of EQ-5D-5L Domains According to Allergic Rhinitis and Asthma Control: A MASK-air Real-World Study. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2023 Dec;11(12):3742-3751.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2023.08.006. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37572753.	w analizowanej populacji chorych w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.
20	Stadler PC, Marsela E, Kämmerer T, Frommherz LH, Clanner-Engelshofen B, French LE, Oppel E, Reinholz M. Impact of allergic reactions and urticaria on mental health and quality of life. <i>Allergol Immunopathol (Madr).</i> 2022 Mar 1;50(2):124-130. doi: 10.15586/aei.v50i2.525. PMID: 35257555.	Niewłaściwa populacja - chorzy w wieku powyżej 18. roku życia.
21	Stuck BA, Czajkowski J, Hagner AE, Klimek L, Verse T, Hörmann K, Maurer JT. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2004 Apr;113(4):663-8. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.589. PMID: 15100670.	Niewłaściwa populacja - chorzy w wieku powyżej 18. roku życia.
22	Tamayama K, Kondo M, Shono A, Okubo I. Utility weights for allergic rhinitis based on a community survey with a time trade-off technique in Japan. <i>Allergol Int.</i> 2009 Jun;58(2):201-7. doi: 10.2332/allergolint.08-OA-0032. Epub 2009 Feb 25. PMID: 19240376.	Niewłaściwa populacja - chorzy w wieku powyżej 18. roku życia.
23	Vieira RJ, Leemann L, Briggs A, Pereira AM, Savouré M, Kuna P, Morais-Almeida M, Bewick M, Azevedo LF, Louis R, Klimek L, Bahbah F, Samolinski B, Anto JM, Zuberbier T, Fonseca JA, Bousquet J, Sousa-Pinto B; MASK-air Think Tank. Poor Rhinitis and Asthma Control Is Associated With Decreased Health-Related Quality of Life and Utilities: A MASK-air Study. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2024 Jun;12(6):1530-1538.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2024.03.036. Epub 2024 Mar 30. PMID: 38561141.	Brak wyników raportowanych w analizowanej populacji chorych w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.
24	Vieira RJ, Leemann L, Schünemann HJ, Azevedo LF, Fonseca JA, Bousquet J, Sousa-Pinto B. Impact of Uncontrolled Symptoms on the Health-Related Quality of Life (EQ-5D-5L) of Patients With Allergic Rhinitis: A MASK-air Study. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2024 Aug;54(8):634-637. doi: 10.1111/cea.14516. Epub 2024 Jun 20. PMID: 39031606.	Brak wyników raportowanych w analizowanej populacji chorych w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia.
25	Walter Canonica G, Bousquet J, Van Hammée G, Bachert C, Durham SR, Klimek L, Mullol J, Van Cauwenberge PB; XPERT Study Group. Levocetirizine improves health-related quality of life and health status in persistent allergic rhinitis. <i>Respir Med.</i> 2006 Oct;100(10):1706-15. doi: 10.1016/j.rmed.2006.03.039. Epub 2006 May 24. PMID: 16723217.	Niewłaściwa populacja - chorzy w wieku powyżej 18. roku życia.
26	Wasserfallen JB, Gold K, Schulman KA, Baraniuk JN. Item responsiveness of a rhinitis and asthma symptom score during a pollen season. <i>J Asthma.</i> 1999 Aug;36(5):459-65. doi: 10.3109/02770909909087288. PMID: 10461935.	Niewłaściwa populacja - chorzy w wieku powyżej 18. roku życia.
27	Yepes-Nuñez JJ, Gómez-García C, Espinosa-Herrera Y, Cardona-Villa R. Health-related quality of life in children and adults with	Brak wartości użyteczności.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	respiratory allergy in Colombia: prospective study. Allergol Immunopathol (Madr). 2012 Nov-Dec;40(6):379-84. doi: 10.1016/j.aller.2011.11.008. Epub 2012 Feb 7. PMID: 22316550.	

12.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 30. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	7.1.1, 7.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	6.1.8, 7.1.2, 7.2.2	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	6.2, 12.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	7	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	Nie dotyczy	Analiza minimalizacji kosztów
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	6.1.7	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4, 5, 6.1	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	7	tak (konserwatywnie)
4	Czy w przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	7.1.3, 7.2.3	tak (konserwatywnie)
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	7.1	tak
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	7.2	tak
6	Czy jeżeli analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii,	7	tak
	oszacowanie współczynnika efektów zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	nie	nie ma potrzeby - 1 komparator
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku z wiersza powyżej?	7.1.3, 7.2.3	tak
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	Nie dotyczy	Horyzont czasowy wynosi 1 rok
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	6.3, 12.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	6.1.8	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	uzasadnienie zakresów zmienności,	6.1, 6.1.8	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	7.1.2, 7.2.2	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 7	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 7	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	4	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	12.1, 12.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy oszacowania w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet uwzględniają włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej albo oszacowania uwzględniające utworzenie nowej grupy limitowej, jeżeli nie ma grupy limitowej, do której wnioskowana technologia może być zakwalifikowana?	Nie dotyczy	Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej
14	Czy, w przypadku gdy istnieją przesłanki do utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej i wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analizy klinicznej, ekonomicznej, wpływu na budżet, zawierają dodatkowo dowody uzasadniające utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami uwzględniającymi jej utworzenie w analizach ekonomicznej i wpływu na budżet?	3, 7	tak
15	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis rysunków

- Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Grazax® (diagram QUOROM/PRISMA). 57
- Rys. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z nieżytem nosa i zapaleniem spojówek, wywołanym przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. (diagram QUOROM/PRISMA). 59

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie.....	11
Tab. 2. Średnia roczna liczba opakowań danego preparatu na pacjenta w wieku od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia (dane PEX).	21
Tab. 3. Wnioskowana cena produktu leczniczego Grazax® - wariant bez RSS.....	22
Tab. 4. Wnioskowana cena produktu leczniczego Grazax® - wariant z RSS.	23
Tab. 5. Ceny produktu leczniczego Grazax® wykorzystane w analizie.	23
Tab. 6. Koszt refundowanego preparatu Purethal® zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia i nowelizacją ustawy refundacyjnej (Obwieszczenie MZ, Ustawa refundacyjna).	23
Tab. 7. Koszt wizyty ambulatoryjnej (Zarządzenie nr 57/2023/DSOZ Prezesa NFZ, Informator NFZ).....	24
Tab. 8. Koszt transportu - z perspektywy pacjenta (dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).	26
Tab. 9. Oszacowanie średniego kosztu pracy za 1 godzinę.....	27
Tab. 10. Koszt utraconej produktywności - z perspektywy pacjenta (czas wizyty + dojazd z miejsca zamieszkania do poradni).	27
Tab. 11. <i>Compliance</i> w zależności od wariantu analizy.	29
Tab. 12. Zestawienie parametrów wejściowych w modelu CMA w analizie podstawowej... ..	29
Tab. 13. Scenariusze analizy wrażliwości - analiza minimalizacji kosztów.	30
Tab. 14. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza z uwzględnieniem RSS.	34
Tab. 15. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza z uwzględnieniem RSS.	35
Tab. 16. Wyniki analizy progowej - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza z uwzględnieniem RSS.	36
Tab. 17. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza z uwzględnieniem RSS.	37
Tab. 18. Wyniki analizy minimalizacji kosztów - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza bez uwzględnienia RSS.	38
Tab. 19. Wyniki analizy wrażliwości - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza bez uwzględnienia RSS.....	39
Tab. 20. Wyniki analizy progowej - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza bez uwzględnienia RSS.....	40
Tab. 21. Zestawienie kosztów i konsekwencji - perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna NFZ i pacjenta: Grazax® vs Purethal® - analiza bez uwzględnienia RSS.	41
Tab. 22. Wyniki analizy - podsumowanie.	52
Tab. 23. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Grazax® w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 18.10.2024 r.	53
Tab. 24. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Grazax® w systemie bazy EMBASE z datą odcięcia 18.10.2024 r.	54

Tab. 25. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla produktu leczniczego Grazax® w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> z datą odcięcia 18.10.2024 r.	55
Tab. 26. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	57
Tab. 27. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności w systemie bazy MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 18.10.2024 r.	58
Tab. 28. Badania włączone do przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.	59
Tab. 29. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności.	59
Tab. 30. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).	63

Bibliografia

- Analiza kliniczna** ██████████ Grazax® w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. Analiza kliniczna, Warszawa 2024.
- Analiza problemu decyzyjnego** ██████████ Grazax® w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. Analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2024.
- Analiza wpływu na budżet** ██████████ Grazax® w leczeniu nieżyty nosa i zapalenia spojówek, wywołanego przez pyłki traw u dzieci od ukończenia 5. roku życia do ukończenia 18. roku życia. Analiza wpływu na budżet, Warszawa 2024.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2020** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa. Analiza Weryfikacyjna 2020. <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp 25.09.2024 r.]
- AOTMiT Analiza Weryfikacyjna Acarizax 2024** AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Acarizax (standaryzowany wyciąg alergenowy roztoczy kurzu domowego - dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farina) we wskazaniu: alergiczny nieżyt nosa i astma oskrzelowa z towarzyszącym alergicznym nieżytem nosa. Analiza Weryfikacyjna 2024. <https://bipold.aotm.gov.pl/> [dostęp 25.09.2024 r.]
- ARIA 2019** Bousquet J., Pfaar O., Togias A., 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy, *Allergy*, 2019, 74(11), 2087-2102.
- Bachert 2015** Bachert C, Larché M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. *World Allergy Organ J.* 2015 Sep 16;8(1):29.
- Bauchau 2004** Bauchau V., Durham S. R., Prevalence and rate diagnosis of allergic rhinitis in Europe, *European Respiratory Journal*, 2004, 24, 758-764.
- Brzoznowski 2009** Brzoznowski W., Standardy diagnostyczne i terapeutyczne leczenia alergicznego nieżyty nosa, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2009, 3(3), 173-180.
- Centralny Rejestr Lekarzy** Centralny Rejestr Lekarzy RP należący do Naczelnej Rady Lekarskiej; Zestawienie liczbowe lekarzy i lekarzy dentyistów wg dziedziny i stopnia specjalizacji z uwzględnieniem podziału na lekarzy wykonujących i niewykonujących zawodu - stan na 29.02.2020; https://nil.org.pl/uploaded_files/1698228170_stan-na-30092023-zestawienie-nr-04.pdf [dostęp: 16.11.2023 r.]
- Choroby alergiczne 2014** Choroby alergiczne - Analiza finansowania świadczeń zdrowotnych i społecznych. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2014 (Raport z załącznikami) <https://izwoz.lazarski.pl/projekty-badawcze/raport-nt-alergologii/> [dostęp 25.09.2024 r.]
- ChPL Grazax** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Grazax. <https://rejstrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/17402/characteristic> [dostęp: 18.10.2024 r.]
- ChPL Purethal** Charakterystyka Produktu Leczniczego. Purethal. http://chpl.com.pl/data_files/2013-01-03_smpc_purethal_final_12.12.2012.pdf [dostęp: 18.10.2024 r.]

- Dupuis 2020** Dupuis P, Prokopich CL, Hynes A, Kim H. A contemporary look at allergic conjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:5
- EAACI 2017** Roberts G., Pfaar O., Akdis C. A., Ansotegui SR., Gerth van Wijk R., Halken S., Larenas-Linnesmann D., Pawankar R., Pisios C., Sheikh A., Worm M., Arasi S., Calderon M. A., Singi C., Dhimi S., Fauquert J. L., Hamelmann E., Hellings P., Jacobsen L., Knol E. F., Lin S. Y., Maggina P., Moges R., Oude Elberin H., Pajno G. B., Pastorello E. A., Penagos M., Rotiroti G., Schidt-Weber C. B., Timmermans F., Tsilochristou O., Wurga EM., Wilkinson J. N., William A., Zhang L., Agache I., Angier E., Fernandez-Rivas M., Jutel M., Lau S., van REE R., Ryan D., Sturm G., Muraro A., EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis, *Allergy*, 2018, 73(4), 765-798.
- Emeryk 2012** Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Kowalska M., Definicja, podział i epidemiologia alergicznego nieżyty nosa, 2012, XXIX (1), 1-5.
- Fornal 2015** Fornal R., Kurzawa R., Błażowski Ł., Sak I., Nieżyt nosa-najważniejsze fenotypy i endotypy oraz zasady leczenia, *Alergia Astma Immunologia*, 2015, 20 (4), 242-252.
- GUS PKB** Główny Urząd Statystyczny. Informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie skorygowanego szacunku PKB za 2023 rok <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rachunki-narodowe/roczne-rachunki-narodowe/informacja-glownego-urzedu-statystycznego-w-sprawie-skorygowanego-szacunku-produktu-krajowego-brutto-za-2023-rok,9,10.html> [dostęp: 07.11.2024 r.]
- GUS Praca** Główny Urząd Statystyczny. Pracujący w gospodarce narodowej w Polsce w maju 2024 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/pracujacy-w-gospodarce-narodowej-w-polsce-w-maju-2024-r-,27,18.html> [dostęp: 07.11.2024 r.]
- Indeks leków MP** Indeks leków Medycyna Praktyczna. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/95906,Staloral-300-roztocza-D.-farinae-50.-D.-pteronisyinus-50-roztwor-do-stosowania-podjezykowego> [dostęp:11.10.2024 r.]
- INFARMA 2014** Związek Pracodawców Innowacyjnych Firm Farmaceutycznych INFARMA. Koszty pośrednie w ocenie technologii medycznych. *Metodyka*, badanie pilotażowe i rekomendacje. Grudzień 2014.
- Informator NFZ** Informator o Umowach NFZ, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx> [dostęp: 11.10.2024 r.]
- Jutel 2014** Jutel M., Bartkowiak-Emeryk M., Bręborowicz A., Cichocka-Jarosz E., Emeryk A., Gawlik R., Gonerko P., Rogala B., Nowak-Węgrzyn A., Samoliński B., inni członkowie Sekcji IT PTA, Podjęzykowa immunoterapia alergenowa - stanowisko Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 30-37.
- Jutel 2018** Jutel M., Gajdanowicz P., Mechanizmy uruchamiane przez immunoterapię alergenową - stan wiedzy na 2018 r., *Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2018, 5, 4, 175-179.
- Kolegium Lekarzy Rodzinnych 2012** Zasady Postępowania w Alergicznym Nieżycie Nosa, Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinny w Polsce, 2012, wyd. AKTIS.
- Kotarba 2017** Kotarba M., JA PACJENT. Perspektywa pacjentów na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce. Warszawa, 2017
- Kotarba-Kańczugowska 2014** Kotarba-Kańczugowska M., Kucharski K., Linder-Kopiecka I., Linek R., Zientek R., JA PACJENT! Perspektywa Organizacji Pacjenckich na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce RAPORT, Warszawa, 2014.
- Kowalski 2020** Marek L Kowalski, Zbigniew Bartuzi, Anna Bręborowicz, Magdalena Czarnecka-Operacz, Jerzy Kruszewski, Marek Kulus, Marcin Moniuszko, Marek Niedożytko, Marita NittnerMarszalska, Roman J. Nowicki, Barbara

- Rogała, Maciej Chatubiński, w ramach Sekcji PTA „Mikrobiom, infekcje, a alergologia”, Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego w sprawie postępowania u chorych na astmę i choroby alergiczne w okresie pandemii SARS-CoV-2. <https://www.pta.med.pl/wp-content/uploads/PTA-COVID19-Stanowisko-31.03.2020.pdf> [dostęp: 20.04.2020 r.]
- Morris 2012** Morris E., Marshall Jr G. D., Safety of allergen immunotherapy: a review of premedication and dose adjustment, *Immunotherapy*, 2012, 4(3), 315-322.
- Obwieszczenie MS** Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 16 stycznia 2024 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Dz.U. 2024 poz. 146
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> [dostęp 21.10.2024 r.]
- Rapiejko 2019** Rapiejko P. Ziarna pyłku zbóż: fakty i mity. *Alergia*, 2019, 3; 6-7.
- Roberts 2018** Roberts G, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018 Apr;73(4):765-798. doi: 10.1111/all.13317. Epub 2017 Oct 30.
- Rønborg 2016** Rønborg S., Johnsen C. R., Theilgaard S., Winther A., Hahn-Pederson J., Andreasen J. N., Olsen J., Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark, *Journal of Medical Economics*, 2016, 19(8), 735-741.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U. 2023 poz. 2345.
- Rozporządzenie RM** Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2023 r. W sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2024 r. Dz.U. 2023 poz. 1893. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001893/O/D20231893.pdf> [dostęp: 26.08.2024 r.]
- Rutkowski 2008** Rutkowski, R.; Koszyta-Hojna, B.; Rutkowska, J. Alergiczny nieżyt nosa—Problem epidemiologiczny, ekonomiczny i społeczny XXI wieku. *Adv. Respir. Med.* 2008, 76, 348-352. <https://doi.org/10.5603/ARM.27876>
- Samoliński 2014** Samoliński B., Raciborski F., Lipiec A., Tomaszewska A., Krzych-Falta E., Samel-Kowalik P., Walkiewicz A., Lusawa A., Borowicz J., Komorowski J., Samolińska-Zawisza U., Sybilski A. J., Piekarska B., Nowicka A., *Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP), Alergologia Polska-Polish Journal of Allergology*, 2014, 10-18.
- Sanchez-Hernandez 2015** Sanchez-Hernandez MC, Montero J, Rondon C, del Benitez Castillo JM, Velazquez E, Herreras JM, et al. Consensus document on allergic conjunctivitis (DECA). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):94-106.
- Sondermann 2011** Sondermann N, Shah-Hosseini K, Henkel K, Schwalfenberg A, Mösges R. Factors of success for adherence in hyposensitization. *Allergologie.* 2011;34:441-6.

Stawka km	Stawki za 1 km przebiegu pojazdu, https://wskazniki.gofin.pl/8,63,1,stawki-za-1-km-przebiegu-pojazdu.html [dostęp: 16.11.2023 r.]
Szczeklik 2022	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2022.
Ustawa refundacyjna	Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 maja 2024 r. W sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2024 poz. 930 o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [dostęp: 19.07.2024 r.]
Villegas 2020	Villegas BV, Benitez-Del-Castillo JM. Current Knowledge in Allergic Conjunctivitis. Turk J Ophthalmol. 2021 Feb 25;51(1):45-54. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.11456. PMID: 33631915; PMCID: PMC7931656.